



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO PEDRO COSTELHA LEAL**

***NUTRIÇÃO E ENVELHECIMENTO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

**FEVEREIRO/2012**

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| Resumo.....   | 3  |
| Abstract .....                                      | 5  |
| Lista de abreviaturas.....                          | 7  |
| Introdução.....                                     | 9  |
| Metodologia .....                                   | 14 |
| Definição de subnutrição.....                       | 15 |
| Métodos de avaliação de subnutrição.....            | 17 |
| Etiologia e mecanismos de subnutrição .....         | 23 |
| Alterações da Homeostasia Energética.....           | 23 |
| Anorexia do Envelhecimento .....                    | 26 |
| Sarcopenia do Envelhecimento .....                  | 50 |
| Outras Causas de Subnutrição no envelhecimento..... | 52 |
| Estratégias de abordagem de subnutrição .....       | 55 |
| Conclusões .....                                    | 62 |
| Bibliografia.....                                   | 64 |

### RESUMO

O processo de envelhecimento está associado a um risco de subnutrição que inclui uma diminuição do aporte energético, um défice proteico e perda da massa e função muscular (sarcopenia). A subnutrição é um fenómeno central no processo de envelhecimento na medida em que pode ser agravada por outras alterações desencadeadas pelo envelhecimento a outros níveis e estas podem ser agravadas pela subnutrição que entretanto se desenvolve, conduzindo a uma progressiva incapacidade e perda de independência.

Perante estas alterações, este trabalho tem como objectivo conhecer os mecanismos que estão implicados nestes processos para melhor estabelecer estratégias de abordagem no sentido de atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e, com isso, promover um envelhecimento saudável que está sempre associado a maior longevidade e melhor qualidade de vida.

Os mecanismos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o desenvolvimento da subnutrição são múltiplos e incluem: as alterações da homeostasia energética, a anorexia, a sarcopenia e outras causas não fisiológicas.

Dos mecanismos mencionados, a anorexia e a sarcopenia (processos intimamente relacionados) constituem as causas mais significativas no processo de subnutrição e representam os factores modificáveis pelo que merecem especial importância como estratégia de intervenção com o objectivo de atrasar a progressão da subnutrição.

Para contrariar a anorexia e a sarcopenia do envelhecimento é particularmente importante desenvolver uma estratégia de abordagem global e multidisciplinar. O tratamento da depressão (principal comorbilidade do idoso), a alimentação adequada (dieta liberalizada, sem restrição nutritiva, com reforço proteico e suplementação de vitamina D) e a actividade física regular (exercício de resistência e exercício aeróbio) são estratégias importantes que permitem reduzir os efeitos da subnutrição no envelhecimento e que devem fazer parte dos

comportamentos de cada pessoa ao longo da vida, permitindo um envelhecimento mais saudável e uma melhor qualidade de vida.

Deste modo, apesar da subnutrição ser uma das características mais marcantes de um processo fisiológico e irreversível, é possível estabelecer estratégias que permitam atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e assim promover um envelhecimento saudável.

Como metodologia realizei uma revisão exaustiva da literatura mais recente entre 2001 e 2011 na base de dados Medline com interface de pesquisa PubMed. Utilizei as seguintes palavras-chave: nutrição, processo de envelhecimento, subnutrição, má nutrição, composição corporal, anorexia e sarcopenia. Restringi a pesquisa aos artigos em humanos e nas línguas portuguesa e inglesa.

### **ABSTRACT**

The aging process is associated with a risk of undernutrition which includes a decrease in energy intake, a protein deficit and loss of muscle mass and function (sarcopenia). Undernutrition is a central phenomenon in the aging process as it can be exacerbated by other changes triggered by aging acting at the same time as an aggravating factor to these other changes that meanwhile develop, leading to progressive disability and loss of independence.

Given these changes, the aim of this study is to better understand the mechanisms involved in these processes, in order to establish strategies to delay or prevent its development and thereby promote healthy aging that is always associated with greater longevity and a better quality of life.

The mechanisms that occur with aging and contribute to the development of undernutrition are multiple and include: changes in energy homeostasis, anorexia, sarcopenia and other non-physiological causes.

Of the mechanisms mentioned, anorexia and sarcopenia (closely related processes) are the most significant causes in the process of undernutrition and represent modifiable factors, deserving therefore a special importance as an intervention strategy aimed at delaying the progression of undernutrition.

To counteract the anorexia and sarcopenia of aging, it is particularly important to develop a global and multidisciplinary strategy. The treatment of depression (major comorbidity in the elderly), a proper nutrition (liberalized diet without restriction, with enhanced protein and vitamin D supplementation) and a regular physical activity (aerobic and resistance exercise) are important strategies that reduce the effects of undernutrition in aging and should be part of the behavior of each person throughout life, allowing a healthier aging and a better quality of life.

Therefore, although undernutrition is one of the most striking features of a physiological and irreversible process, it is possible to establish strategies to delay or prevent its development and thus promote healthy aging.

Methodologically, a detailed review of recent literature between 2001 and 2011 was performed in the Medline database with Pubmed search interface and using the following key-words: nutrition, aging process, malnutrition, undernutrition, body composition, anorexia and sarcopenia. The search was restricted to articles in humans and in Portuguese and English languages.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AgRP - Proteína relacionada ao Agouti

$\alpha$ -MSH - Hormona estimuladora dos  $\alpha$ -melanócitos

AUC – Área abaixo da curva

BAPEN- British Association for Parental and Enteral and Nutrition

BDA- British Dietitian Association

BIA- Impedância bioelétrica

CART- Transcripto regulado pela cocaína e pela anfetamina

CCK- Colecistoquinina

CNTF- Factor neurotrófico ciliar

CRF- Factor libertador da corticotrofina

DEXA- Absorciometria de raios-x de dupla energia

GH- Hormona de crescimento

GLP1- Peptídeo semelhante ao glucagon 1

IGF-1 – Factor de crescimento insulina-*like* – 1

IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 $\beta$

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

Kcal – Quilocaloria

Kg - Quilograma

KJ – Quilojoule

LHA- Área hipotalâmica lateral

MCH- Hormona concentradora de melanina

MNA- Mini Assessment

MUST- Malnutrition Universal Screening Tool

NHANES- American National Health and Nutrition Examination Survey

NICE- National Institute of Clinical Excellence

NO- Óxido Nítrico

NPY- Neuropeptídeo Y

NTS – Núcleo do tracto solitário

OMS- Organização Mundial de Saúde

POMC- Proopiomelanocortina

PVN – Núcleo paraventricular

PYY- Peptídeo YY

RM- Ressonância magnética

SCALES – Sadness- cholesterol -albumin -loss of weight- eating problem physical/ cognitive shopping problems

SNC- Sistema nervoso central

TC- Tomografia computadorizada

TNF- $\alpha$ - factor de necrose tumoral alfa

UE – União Europeia

V1R - Receptor vomeronasal tipo 1

V2R – Receptor vomeronasal tipo 2

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento, historicamente um fenómeno relativo ao processo físico e restrito à esfera privada, torna-se uma questão central uma vez que o aumento quantitativo do grupo de pessoas idosas o transforma numa questão social, tornando-se um dos principais desafios do século XXI. O conceito de envelhecimento demográfico significa que a proporção de idosos deixa de ser estável (entre 5 a 6%), aumentando progressivamente e ultrapassando a fasquia dos 10%, alteração acompanhada e que condiciona o declínio da natalidade [1].

O envelhecimento irá igualmente assumir uma tendência mais universal e homogénea nas próximas décadas, mas subsistirá uma grande diversidade em termos de momento da ocorrência e ritmo da mudança demográfica. Esta diversidade torna-se particularmente evidente quando se analisa o fenómeno do envelhecimento nas regiões desenvolvidas e em desenvolvimento [2].

Entre os países desenvolvidos, a Europa e o Japão registarão as tendências de envelhecimento mais acentuado até 2050. O grupo etário com mais de 65 anos de idade representará cerca de 27,6 % da população europeia, atingindo um valor ainda mais elevado no Japão (37,7%), contra apenas 21,5% % na América do Norte, onde o crescimento da população continuará a ser relativamente forte. No grupo etário dos maiores de 60 anos de idade registar-se-á, igualmente, um aumento significativo no número de pessoas "muito idosas". Com efeito, o grupo de pessoas com 80 ou mais anos de idade terá aumentado em 2050 171,6% em relação a 2005 [3].

| <b>Projeção – UE (25)</b>                |                  |                  |                  |                  |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Em milhares</b>                       | <b>2005-2050</b> | <b>2005-2010</b> | <b>2010-2030</b> | <b>2030-2050</b> |
| <b>População Total</b>                   | - 8 659          | 5 563            | 5 312            | - 19 534         |
| <i>Varição Percentual</i>                | -1,9%            | 1,2%             | 1,1%             | 4,2%             |
| <b>Crianças (0-14)</b>                   | - 13 811         | - 2 304          | - 6 080          | - 5 427          |
| <i>Varição Percentual</i>                | -18,6%           | -3,1%            | -8,5%            | -8,2%            |
| <b>Jovens (15-24)</b>                    | - 14 035         | - 2 383          | - 6 663          | - 4 990          |
| <i>Varição Percentual</i>                | -24,3%           | -4,1%            | -12,0%           | -10,2%           |
| <b>Jovens Adultos (15-24)</b>            | - 24 867         | - 3 896          | - 14 883         | - 6 088          |
| <i>Varição Percentual</i>                | -25,0%           | -3,9%            | -15,6%           | -7,5%            |
| <b>Adultos (40-54)</b>                   | - 18 666         | 4 116            | - 10 029         | - 12 754         |
| <i>Varição Percentual</i>                | -19,0%           | 4,1%             | -9,8%            | -13,8%           |
| <b>Trabalhadores mais velhos (55-64)</b> | 4 721            | 4 973            | 8 717            | - 8 969          |
| <i>Varição Percentual</i>                | 9,1%             | 9,5%             | 15,3%            | -13,6%           |
| <b>Pessoas Idosas (65-79)</b>            | 25 688           | 1 947            | 22 281           | 1 460            |
| <i>Varição Percentual</i>                | 44,5%            | 3,4%             | 37,3%            | 1,8%             |
| <b>Pessoas Idosas Frágeis (80 +)</b>     | 32 311           | 3 109            | 11 969           | 17 233           |
| <i>Varição Percentual</i>                | 171,6%           | 16,5%            | 54,0%            | 50,8%            |

Tabela nº1- Projeções da população: Tendência na UE a 25: 2005-2050 [3].

A expansão demográfica dos mais idosos constitui um desafio para vários sectores da sociedade, dentro dos quais destaca-se a Saúde. O envelhecimento saudável será assim uma prioridade das políticas da saúde e da investigação, contando para isso com um melhor conhecimento do seu processo e seus demais fenómenos.

A Nutrição é um importante elemento na saúde da população idosa, influenciando e sendo igualmente afectada pelo processo de envelhecimento [4].

Ao processo natural de envelhecimento está associado um risco aumentado de subnutrição.

Estudos transversais [5] e longitudinais [6] têm demonstrado que o aporte energético é mais reduzido na população geriátrica comparativamente aos mais novos.

A Subnutrição é definida como um estado no qual a deficiência, o excesso ou o desajuste de energia, de proteínas e outros nutrientes causa efeitos adversos na composição corporal, na função e no resultado clínico [7]; estando a aumentar nos mais velhos. Segundo dados da Organização mundial de saúde em 2004 reporta-se que 16% dos indivíduos acima dos 65 anos e 2% acima dos 85 estão subnutridos, sendo que este cenário irá crescer dramaticamente nos próximos trinta anos [4].

Estudos em países desenvolvidos relatam que 15 % dos idosos residentes na sua própria habitação, 23% a 62 % dos hospitalizados e até 85% dos residentes em lares sofrem de subnutrição [8].

A subnutrição está associada a: comprometimento da função muscular, diminuição da massa óssea, disfunção imunitária, anemia, redução da função cognitiva, fraca evolução de ferimentos, atrasos na recuperação cirúrgica e até mesmo em último caso a um aumento da mortalidade [9].

O desajuste energético tem um impacto dramático na saúde dos mais velhos; ele afecta o sistema imune aumentando assim a frequência e a severidade das doenças infecciosas. Na verdade, idosos subnutridos têm particularmente baixos níveis de linfócitos T Helper CD4+ [10].

Outro fenómeno, não menos importante, e intrinsecamente associado à subnutrição do idoso é a Sarcopenia, definida como uma diminuição da massa, da força e função musculares [11,12].

A sarcopenia é uma das características mais marcantes do processo de envelhecimento e representa um forte factor de risco para a fragilidade, perda de independência e incapacidade física dos idosos. A redução da massa e força musculares provoca uma diminuição da mobilidade e um aumento do número de quedas e consequentemente do número de fracturas respectivamente associadas. A perda de massa muscular associa-se também à diminuição da actividade física o que condiciona alterações metabólicas que podem conduzir a situações de redução da massa óssea, desenvolvimento de insulinoresistência e obesidade que no idoso tem a denominação particular de “obesidade sarcopénica” [13].

Em geral as razões para a Subnutrição nos idosos são múltiplas e podem ser amplamente agrupadas em: deficiências na homeostasia corporal dependentes da idade, causas fisiológicas como a Sarcopenia e a Anorexia e eventos não fisiológicos [14].

A desregulação fisiológica no balanço energético dependente da idade constitui uma deficiência da homeostasia corporal no envelhecimento [15, 16]. A taxa metabólica basal aumenta significativamente durante a superalimentação e diminui durante a subalimentação nos jovens; estes mecanismos de adaptação homeostática não são exibidos na população geriátrica [17].

A comprometida regulação do apetite e a diminuição do aporte energético é comum na senescência [18]. Este fenómeno tem sido intitulado como a Anorexia do Envelhecimento [9]. Os factores envolvidos nesta anorexia incluem alterações no cheiro e no paladar [17], alterações no esvaziamento gástrico que conduzem a uma saciação precoce [19] e posteriormente a um maior estado de saciedade até à próxima refeição, um aumento dos níveis e da actividade da colecistoquinina [20], uma redução dos níveis de testosterona nos homens que faz aumentar os níveis de leptina [21] assim como um conjunto de factores não fisiológicos que conduzem a um prolongamento da saciedade.

Dada a elevada prevalência de idosos subnutridos é importante o estabelecimento de ferramentas/ questionários que permitam uma correcta avaliação do seu estado nutricional [22]. O Mini Assessment (MNA) constitui a principal ferramenta de avaliação nutricional operacionalizada em Portugal. Esta ferramenta consiste num teste de dezoito itens que avalia medidas antropométricas, a dieta, o estado global do indivíduo e a sua própria percepção do seu estado de saúde e nutrição; leva menos de 15 minutos a ser preenchido [23].

Neste contexto, constitui objectivo deste trabalho procurar perceber e esclarecer de que forma é que os mecanismos relacionados com o envelhecimento promovem o desenvolvimento da subnutrição para ser possível estabelecer estratégias que permitam atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e, dessa forma, contribuir para um envelhecimento mais saudável que está sempre associado a maior longevidade e melhor qualidade de vida.

### **METODOLOGIA**

Realizei uma revisão exaustiva da literatura mais recente entre 2001 e 2011 na base de dados Medline com interface de pesquisa PubMed. Utilizei as seguintes palavras-chave: nutrição, processo de envelhecimento, subnutrição, má nutrição, composição corporal, anorexia e sarcopenia. Restringi a pesquisa aos artigos em humanos e nas línguas portuguesa e inglesa.

### DEFINIÇÃO DE SUBNUTRIÇÃO

Embora a avaliação da subnutrição nos cuidados de saúde tenha se generalizado nos últimos anos, continua a faltar uma definição consensual e operacional do termo que sirva como um *gold standard* [24, 25].

A falta de uma definição consensual que reflecta adequadamente a fisiopatologia da subnutrição e as suas consequências impede correctos diagnósticos e intervenções. Como uma consequência da subnutrição, indivíduos em risco podem desenvolver complicações pós-tratamento, baixa qualidade de vida e menor longevidade. Aumentando-se deste modo os inerentes custos de saúde.

A falta de um consenso na definição e no operacionalismo da subnutrição nos cuidados de saúde é também evidente quando se compara o fenómeno nas diferentes unidades de cuidados, nos diferentes escalões etários, em diferentes grupos de doenças e até mesmo em diferentes países. Por conseguinte, uma única e consensual definição de subnutrição é há muito aguardada. À definição juntar-se-á um operacionalismo crescente produzindo por sua vez, um conjunto de medidas que facilmente permitam uma avaliação do status nutricional do indivíduo [26].

Meijers et al realizaram um estudo de revisão em 2010, no qual procuraram reunir as opiniões correntes de peritos, conhecidos na área, acerca dos elementos adequados a uma correcta definição de subnutrição e sua operacionalização. Neste estudo a maior parte dos peritos identificou a deficiência de energia, a deficiência proteica e a diminuição da massa não- gorda (sarcopenia) como os elementos mais relevantes para a definição. Contudo, as opiniões diferem quanto à prioridade de importância dos elementos.

A deficiência energética, a deficiência proteica e a diminuição da massa livre de gordura estão, em parte, casualmente relacionados. Uma vez que o défice proteico, o défice energético

e as mudanças metabólicas decorrentes da influência catabólica do trauma e da doença (actividade inflamatória) podem conduzir a uma diminuição da massa muscular. Neste estudo elementos como a função muscular, cognitiva e imune assim como a inflamação foram igualmente sugeridos para integrar a definição de Subnutrição.

O operacionalismo deverá seguir a definição e permitir o estabelecimento de um conjunto de medidas que permitam uma correcta avaliação nutricional e um diagnóstico de condições clínicas associadas. A maioria dos experts indicou que o operacionalismo deveria, ao menos, incluir elementos como a perda involuntária de peso, o índice de massa corporal (IMC) e a ingestão nutricional. Contudo, não foi atingido um consenso quanto aos *cutoff points* para estas medidas. Em consequência, torna-se particularmente importante o aparecimento de estudos que desenvolvam novos métodos ou testem e validem estes [26].

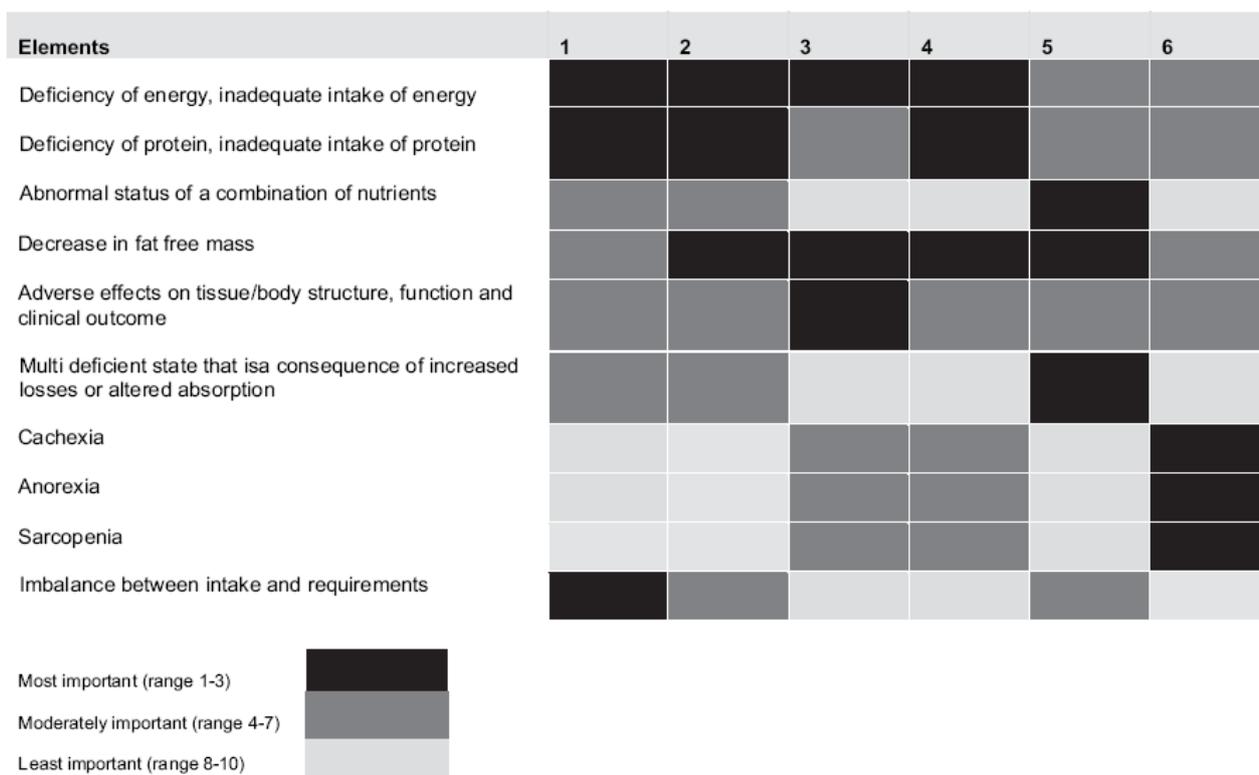


Fig. 1. Os principais elementos da definição de Subnutrição resultantes de uma revisão da literatura e da opinião de 6 experts (Meijers et al, 2010).

### MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE SUBNUTRIÇÃO

#### Inquérito alimentar

A quantificação da ingestão nutricional deverá ser feita por um nutricionista sendo que diferentes métodos podem ser usados. A avaliação das 24 horas é usada frequentemente e é baseada numa entrevista durante a qual o indivíduo relembra toda a comida consumida nas últimas 24 horas [27]. Esta avaliação tem como principal desvantagem o facto de representar a ingestão de um só dia do indivíduo e não o seu padrão alimentar típico. Os dados podem ser igualmente afectados por algum prejuízo na memória. As avaliações nutricionais de 7 dias podem ser usadas de forma a eliminar as variações do dia-a-dia. A perda involuntária de peso é um dos melhores sinais de agravamento da condição clínica e nos idosos está associada a uma significativa morbilidade e mortalidade [28].

#### Avaliação Clínica

Um grande número de sinais clínicos pode indicar deficiências nutricionais. Em termos gerais o indivíduo apresentar-se-á magro, com uma pele seca e escamosa e com uma fraca cicatrização das feridas. O cabelo é fraco, as unhas apresentar-se-ão quebradiças e despigmentadas; normalmente os doentes queixam-se de dor e edema nas articulações. Existem várias associações entre certas deficiências nutricionais e determinados sinais clínicos.

Ainda assim, estes sinais clínicos aparecem numa fase avançada da subnutrição e carecem de especificidade; torna-se por isso mais importante identificar pessoas em risco do que aquelas que já têm expressão clínica.

| System       | Sign or symptom           | Nutrient deficiency           |
|--------------|---------------------------|-------------------------------|
| Skin         | Dry scaly skin            | Zinc/essential fatty acids    |
|              | Follicular hyperkeratosis | Vitamin A, C                  |
|              | Petechiae                 | Vitamin C, K                  |
|              | Photosensitive dermatitis | Niacin                        |
|              | Poor wound healing        | Zinc, vitamin C               |
|              | Scrotal dermatitis        | Riboflavin                    |
| Hair         | Thin/depigmented          | Protein                       |
|              | Easy pluckability         | Protein, zinc                 |
| Nail         | Transverse depigmentation | Albumin                       |
|              | Spooned                   | Iron                          |
| Eyes         | Night blindness           | Vitamin A, zinc               |
|              | Conjunctival inflammation | Riboflavin                    |
|              | Keratomalacia             | Vitamin A                     |
| Mouth        | Bleeding gums             | Vitamin C, riboflavin         |
|              | Glositis                  | Niacin, piridoxin, riboflavin |
|              | Atrophic papillae         | Iron                          |
|              | Hypogeusia                | Zinc, vitamin A               |
| Neck         | Thyroid enlargement       | Iodine                        |
|              | Parotid enlargement       | Protein                       |
| Abdomen      | Diarrhea                  | Niacin, folate, vitamin B12   |
|              | Hepatomegaly              | Protein                       |
| Extremities  | Bone tenderness           | Vitamin D                     |
|              | Joint pain                | Vitamin C                     |
|              | Muscle tenderness         | Thiamine                      |
|              | Muscle wasting            | Protein, selenium vitamin D   |
|              | Edema                     | Protein                       |
| Neurological | Ataxia                    | Vitamin B12                   |
|              | Tetany                    | Calcium, magnesium            |
|              | Parasthesia               | Thiamine, vitamin B12         |
|              | Ataxia                    | Vitamin B12                   |
|              | Dementia                  | Vitamin B12, niacin           |
|              | Hyporeflexia              | Thiamine                      |

Tabela nº2 – Sinais clínicos e deficiências nutricionais [4].

### Avaliação Antropométrica

O índice de Quetelet ou IMC relaciona o peso (Kg) com o quadrado da altura (m<sup>2</sup>) é uma medida preditiva do risco de doença para indivíduos com baixo peso e obesos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) categoriza os indivíduos com baixo peso num IMC < 18.5, os normais entre 18.5 e 24.9, os com excesso de peso entre 25 a 29.9, os obesos entre 30 e 39.9 e

a obesidade extrema acima dos 40 [29]. Quanto mais um indivíduo se afasta dos valores referência de normalidade, maior a associação ao risco de morbidade e de mortalidade. A medição do IMC nos idosos poderá estar enviesada pela perda de altura decorrente do colapso vertebral, da mudança postural e da perda do tónus muscular. Nestes casos a altura deverá ser obtida a partir de certos segmentos corporais como a perna ou braço. A determinação do IMC pode igualmente tornar-se incerta devido a factores de confusão como a ascite e o edema. Para além disso ele não identifica a perda não intencional de peso com uma simples medição. Tipicamente o IMC é mais baixo nos indivíduos centenários comparativamente a adultos controlo [29].

A medição de prega tricipital juntamente com a determinação do diâmetro do braço é particularmente importante na determinação da circunferência de músculo do braço, o que poderá indicar uma possível perda de massa muscular e servir como indicador de má nutrição em pessoas doentes (normal 23 cm nos homens e > 22 cm nas mulheres). Esta medida tem constituído um factor de predição de mortalidade em idosos institucionalizados [29]. A fórmula de Haboubi – Kennedy foi concebida, usando o IMC e a circunferência média do braço, para avaliar o *status* nutricional do indivíduo.

A análise da impedância biométrica constitui um simples, não invasivo e barato método de estimação da água total do corpo, da água extra- celular, da massa livre de gordura (sarcopenia) e da massa celular. É uma medida da resistência que o corpo oferece à passagem de uma corrente eléctrica. Vários estudos têm demonstrado que uma baixa massa de células corporais tem um valor de prognóstico em indivíduos subnutridos. O uso de dados antropométricos constitui uma tentativa de obter valores de referência para vários compartimentos corporais; contudo no presente momento há uma falta de dados referentes ao grupo da população idosa [30].

### Marcadores Bioquímicos

Proteínas serológicas como a albumina, a transferrina, as proteínas de ligação ao retinol e a pré-albumina tiridoxina- ligante são exemplos de produtos sintetizados pelo fígado que constituem marcadores nutricionais [31].

A pré-albumina é uma proteína com uma semi-vida no plasma de cerca de dois dias e representa o marcador de subnutrição mais comumente usado, apresentando os melhores valores de sensibilidade e especificidade.

A albumina sérica é igualmente um marcador frequentemente usado, constituindo um factor de predição de mortalidade. Não obstante, a albumina pode ser afectada não só pelo estado nutricional mas também por outros factores, incluindo a inflamação e a infecção. Isto limita a sua utilidade em doentes com afecções agudas. A albumina tem uma longa semi-vida no organismo e por conseguinte não é útil para uma avaliação das pequenas mudanças na ingestão proteica e energética. A transferrina, por sua vez, é um marcador mais sensível da subnutrição proteico-energética muito embora seja afectada por várias condições como a gravidez, a deficiência de ferro, a hipoxia, a infecção crónica e a doença hepática.

O colesterol baixo tem sido igualmente associado a um risco aumentado de subnutrição. A avaliação vitamínica (ex. Vitamina D) e de outros elementos também fornece indicações sobre o status nutricional mas não constitui verdadeiramente um parâmetro de subnutrição. No entanto, é igualmente importante uma vez que as respectivas deficiências podem conduzir a complicações médicas. Até ao momento não há nenhum teste de avaliação de subnutrição que inclua marcadores bioquímicos [4].

### Avaliação da força muscular

Como processo intrinsecamente associado à subnutrição, a sarcopenia define-se como uma perda da massa e função muscular; é igualmente importante a sua avaliação. Clínicamente é a força muscular esquelética o componente mais valorizado na avaliação e pode ser feita por dinamómetros simples para medir a força isométrica e por outros métodos de medida mais complexos para medir a força isocinética [32].

A força de preensão manual é uma medida simples de força muscular avaliada por um dinamómetro e está correlacionada com a força muscular das várias regiões do corpo, nomeadamente com os membros inferiores [33].

### Métodos de triagem

A integração da avaliação do inquérito alimentar, dos dados antropométricos e clínicos é consubstanciada em ferramentas de avaliação como O Mini Assessment (MNA), especificamente desenhado para os doentes idosos. O MNA, o principal método de triagem em Portugal, consiste num teste de dezoito itens que avalia medidas antropométricas, a dieta, o estado global do indivíduo e a sua própria percepção do seu estado de saúde e nutrição; leva menos de 15 minutos a ser preenchido [23].

Existem outras ferramentas como o Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) usado noutros países e que, por sua vez, identifica indivíduos malnutridos ou em risco de subnutrição; inclui também *guidelines* que podem ser usadas no desenvolvimento de um plano de cuidados [4].

Esta ferramenta, com procedimentos simples, está a ser amplamente usada nos hospitais e na comunidade no Reino Unido. Ela estima um *score* de risco para a subnutrição dos indivíduos e consiste na avaliação de três componentes: Índice de massa corporal (IMC); história de

perda inexplicável de peso e efeito (s) de doença aguda. Estudos têm demonstrado que o MUST tem uma alta validade preditiva em ambiente hospitalar (duração de estadia; mortalidade ...) [34]. Ele é mais eficiente e mais rápido do que a maior parte das outras ferramentas de diagnóstico, tendo sido recomendado pelo National Institute of Clinical Excellence (NICE), a British Association for Parental and Enteral and Nutrition (BAPEN) e a British Dietitian Association (BDA).

O teste SCALES (S- sadness C- Cholesterol A- Albumin L- Loss of weight E- Eating problem physical/ cognitive S- Shopping problems) foi desenhado para uma avaliação no ambulatório. Consiste numa avaliação global, subjectiva, baseada em sinais físicos de subnutrição e no histórico do doente (não usa dados laboratoriais). É rápido, simples de usar e tem apresentado resultados fiáveis no ambulatório [4].

## ETIOLOGIA E MECANISMOS DE SUBNUTRIÇÃO

A subnutrição como risco associado ao envelhecimento é um fenómeno complexo e de etiologia multifactorial. Existem múltiplos processos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o seu desenvolvimento: alterações da homeostasia energética, anorexia, sarcopenia e outras causas.

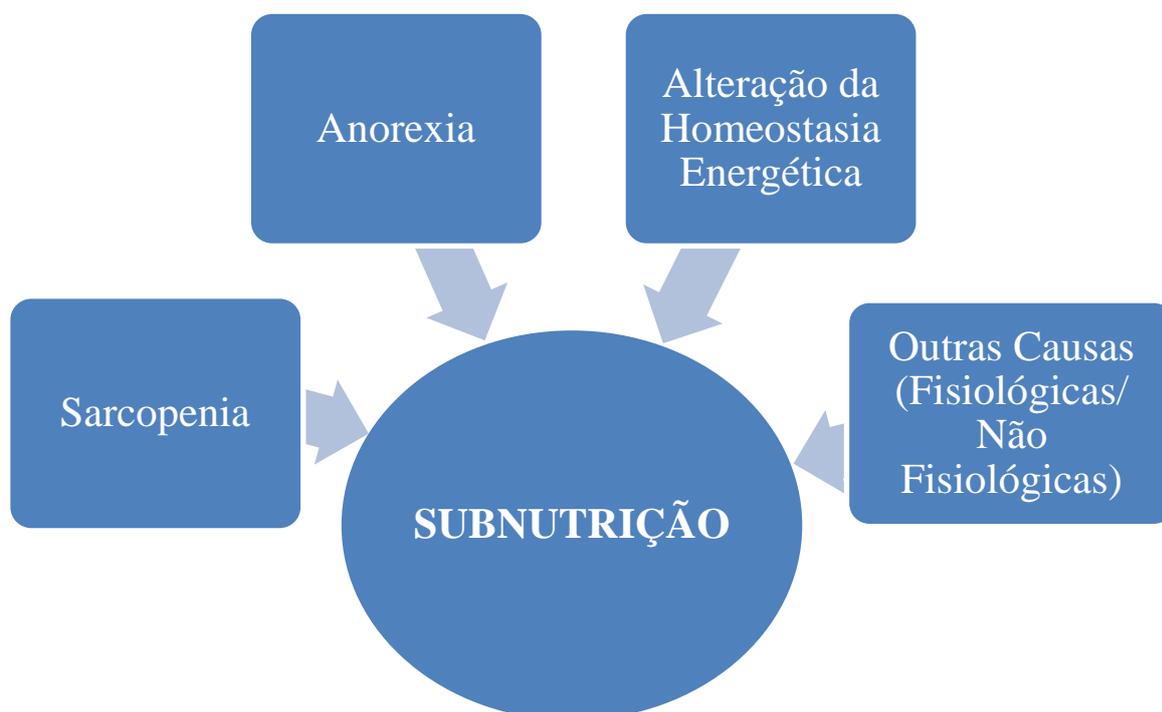


Figura nº2 – Mecanismos da Subnutrição durante o envelhecimento.

### Alterações da Homeostasia Energética

O envelhecimento saudável está associado a um declínio fisiológico do aporte de energia e a uma redução da função dos mecanismos homeostáticos energéticos que operam normalmente nos indivíduos mais novos. Um exemplo ilustrativo desta desregulação foi consubstanciado no estudo de 1994 realizado por Roberts e colaboradores. Neste, idosos e indivíduos jovens

foram subalimentados com cerca de 750 Kcal/d durante 21 dias o que conduziu a uma perda de peso em ambos os grupos. Após o período de subalimentação os indivíduos foram autorizados a comer livremente. Os mais novos comeram em excesso e rapidamente retornaram ao peso normal; por sua vez os idosos alimentaram-se normalmente (ao nível do seu aporte calórico normal) e não adquiriram o peso perdido.

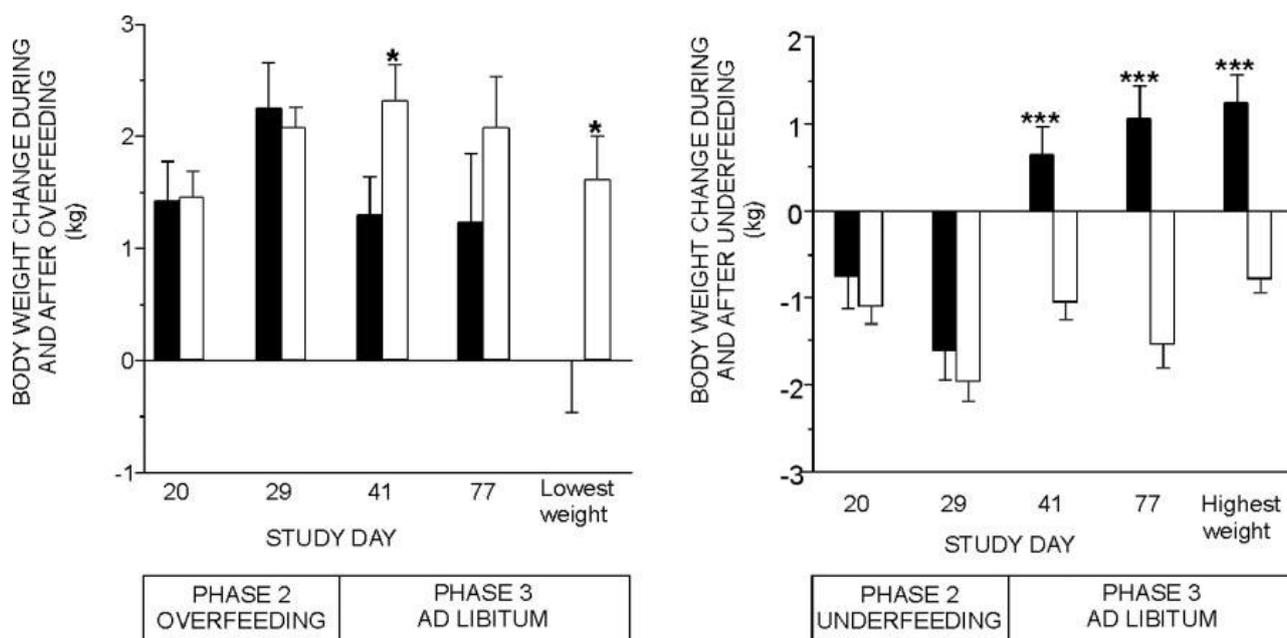


Figura nº3 – Alterações no peso corporal de dois grupos de indivíduos em condições de subnutrição de 21 dias, excesso de alimentação e alimentação *ad libitum* (barras pretas – indivíduos jovens; barras brancas – idosos) [35].

A combinação da anorexia do envelhecimento e das alterações da homeostasia energética leva a que os idosos não respondam tão bem como os mais novos a um período de subnutrição. Por conseguinte, após um “insulto anoréxico” (exemplo, uma cirurgia major); as pessoas mais velhas levam mais tempo a adquirir o seu peso normal, permanecem mais tempo subnutridas e são mais susceptíveis a infecções e à própria doença. Mesmo sem uma intervenção agressiva, já há uma predisposição a um declínio com uma fragilidade crescente [14]. Alterações na regulação energética ocorrem durante o envelhecimento e contribuem para o fenómeno comum da perda de peso e de gordura. A habilidade dos mais velhos na

regulação precisa da ingestão energética está comprometida; contando para isso com um conjunto de possíveis explicações que incluem o atraso da absorção de macro nutrientes secundária às reduções da sensibilidade do cheiro e do sabor e numerosos mediadores metabólicos e hormonais. Há também alterações nos padrões alimentares e uma redução na variedade de alimentos consumida na idade geriátrica [35].

Adicionalmente, todos os componentes do consumo energético diminuem com o envelhecimento, em particular o gasto energético associado à actividade física e à taxa metabólica basal; por outro lado a capacidade de aumentar ou diminuir o gasto energético de acordo com o regime alimentar (em excesso ou por defeito) está igualmente comprometida. Combinadas, estas alterações aumentam a susceptibilidade da desregulação energética no envelhecimento, factor deletério para a saúde [35].

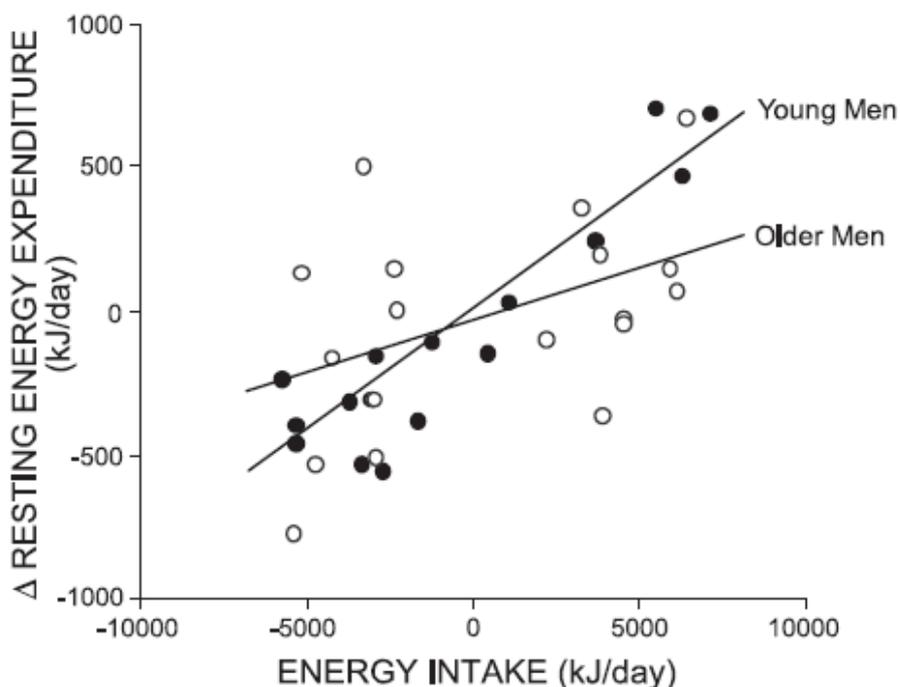


Figura nº4 – Relação entre o défice energético na subnutrição e o excesso de energia na sobrealimentação com as respectivas taxas metabólicas basais do organismo nos idosos e nos indivíduos mais jovens [35].

**Anorexia do Envelhecimento**

A expressão “Anorexia do Envelhecimento” foi introduzida pela primeira vez na literatura médica por Morley [36] e define a redução fisiológica do apetite e da ingestão energética normalmente observada com o aumento da idade do indivíduo. É um termo abrangente e tem por base vários mecanismos fisiológicos subjacentes. À semelhança da Sarcopenia é um evento fisiológico do envelhecimento do indivíduo.

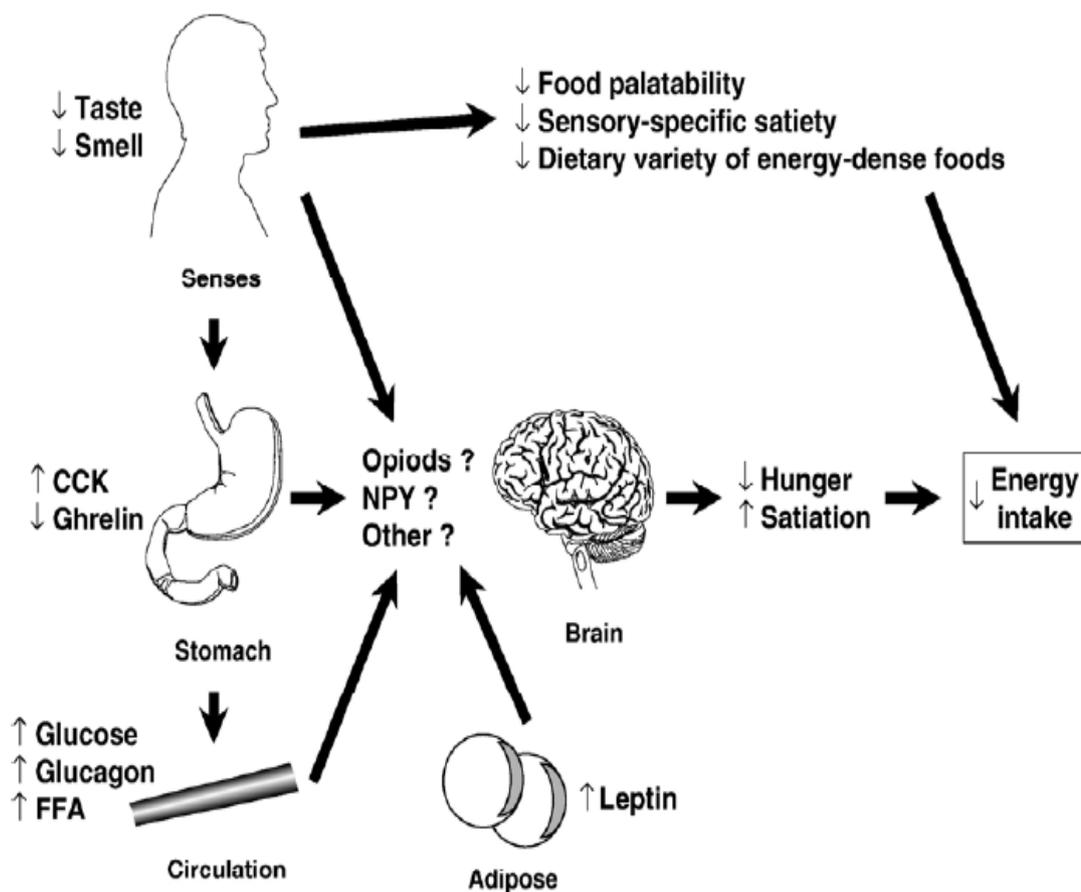


Figura nº7 – Modelo biológico da Anorexia do envelhecimento – CCK – Colecistoquinina, FFA – Ácidos gordos livres, NPY – Neuropeptídeo Y [17].

### **Perda de Appetite**

Com o aumento da idade verifica-se uma diminuição do apetite e do consumo de comida, associando-se a estes factores um decaimento energético em média de 1% ao ano [9].

A população geriátrica tem menos apetite, consome menos quantidade de comida em cada refeição, come mais devagar, tem menos “snacks” e fica mais saciada com uma refeição standard ao invés dos mais jovens [37].

Em média o consumo diário de comida decai sensivelmente 30% entre os 20 e os 80 anos. Este valor foi obtido pela primeira vez num estudo realizado pela American National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) em que foi reportado uma diminuição da ingestão energética de cerca de 1321calorias/ dia nos homens e 629 calorias/ dia nas mulheres entre os 20 e os 80 anos [38].

A maior parte do decaimento da ingestão energética é uma resposta à diminuição ao seu gasto decorrente com a idade. Não obstante, em muitos idosos a diminuição no aporte energético é maior do que a diminuição do seu gasto por conseguinte há perda de peso corporal [37].

### **Alterações do sabor e cheiro**

O sabor e o cheiro tornam a comida agradável, estes sentidos deterioram-se com a idade. Num estudo mais de 60% dos indivíduos dos 65 aos 80 anos e mais de 80% dos indivíduos acima dos 80, têm o sentido do cheiro e do paladar diminuídos comparativamente a menos de 10% dos indivíduos abaixo dos 50 anos de idade [4].

A diminuição do sentido do cheiro diminui a ingestão de comida e pode influenciar o tipo de alimentos a ingerir; tem sido demonstrado que um reduzido sentido do cheiro está associado a uma redução global no interesse nos alimentos. Por outro lado, nos idosos há também um

reduzido sentido do paladar, responsável por uma escolha alimentar menos variada que conduz, por sua vez, a deficiências de determinados micronutrientes [4].

A saciedade sensorio – específica corresponde à normal diminuição do prazer associado ao sabor de um determinado alimento após este ter sido consumido; mecanismo que conduz a uma mudança na escolha de outros alimentos durante a refeição, promovendo a ingestão de uma dieta mais variada do ponto de vista nutricional. A capacidade de desenvolver esta saciedade sensorio-específica está diminuída nos idosos; talvez devido à diminuição do paladar e do cheiro. Esta alteração contribui para uma dieta menos variada e uma pobre ingestão energética [14].

Nos animais, o envelhecimento está associado a uma alteração da função dos canais iónicos, dos receptores e das membranas celulares responsáveis pelo paladar. Para além disso, o número das fibras no bulbo olfatório e os respectivos receptores diminuem também com a idade. Há também um aumento da morte celular nestes tecidos assim como uma diminuição da regeneração dos receptores neuronais [39].

O prazer associado à comida não só está dependente da sensação do paladar, das sensações do toque, da temperatura e da dor como também da estimulação de receptores de odor no epitélio nasal por vapores químicos libertados da comida (olfacto retronasal ou o cheiro através da boca). Todas estas sensações são integradas no córtex orbitofrontal sendo o olfacto o maior componente envolvido na degustação [40].

Existem cinco tipos de sabor associados à comida: doce, salgado, amargo, azedo e unami; este último associado aos ácidos aminados como o glutamato. O reconhecimento destes cinco sabores está dependente da activação de receptores, acoplados a proteínas G, nas papilas gustativas. Cada papila gustativa tem um receptor que reconhece um único sabor;

posteriormente associado a fosfodiesterases regula a actividade de nucleótidos intracelulares [41].

À semelhança do paladar, os odores são detectados por receptores acoplados a proteínas G [42]. O genoma humano codifica cerca de 800 receptores olfactivos, metade dos existentes no rato. Dentro dos diferentes tipos de receptores destacam-se os trace-amina associados e os vomeronasais – V1R e V2R. Cerca de metade dos genes dos receptores olfactivos estão inactivos (pseudogenes). Juntamente com os receptores do paladar, os efeitos do envelhecimento nesta variedade de receptores do olfacto não estão totalmente esclarecidos.

Cerca de 50% da população acima dos 65 anos têm o olfacto comprometido, a percentagem aumenta para os 75% naqueles acima dos 80 anos [40]. Com o envelhecimento, há um dano contínuo no epitélio nasal o que condiciona a uma perda dos receptores olfactivos a uma taxa de 10% por década. Está também descrita uma pequena diminuição (18%) das dendrites e dos terminais axonais nos neurónios da camada Ia do córtex piriforme assim como os respectivos potenciais de acção [43].

No que respeita ao paladar há uma grande variação na densidade das papilas gustativas nos indivíduos; facto responsável pela impossibilidade de obter conclusões acerca da alteração destes receptores com o envelhecimento sem a realização de estudos longitudinais. As pessoas com uma grande densidade de receptores têm maior acuidade no paladar. Não obstante, alguns estudos transversais demonstraram uma diminuição das papilas gustativas com o envelhecimento em certas áreas anatómicas, a exemplo a epiglote. Mesmo assim, acredita-se que o mecanismo responsável pelo declínio fisiológico da sensibilidade do gosto com o envelhecimento é devido à alteração das membranas celulares das papilas gustativas, ao invés da diminuição do número de receptores [44].

Para além dos eventos fisiológicos próprios do envelhecimento; a xerostomia, a doença periodontal, a medicação e o tabaco desempenham um papel importante na alteração da percepção do gosto com a idade. O efeito das alterações na percepção do gosto, próprias da idade, na ingestão alimentar continua a ser alvo de controvérsia. No geral, acredita-se que as modificações do paladar desempenham um papel menor no total de comida ingerida, mas têm um papel major na respectiva escolha [45].

Em suma, o olfacto parece desempenhar um papel mais importante na obtenção do prazer da ingestão em relação ao paladar. Os efeitos do envelhecimento nestes dois sentidos estão sumarizados na tabela nº 3. Em geral, estima-se que as alterações no sentido do olfacto e do paladar sejam responsáveis por uma diminuição em cerca de 100 calorias ingeridas por dia entre os 20 e os 80 anos de idade [45].

| Olfaction   | Taste   |
|---|---|
| Increased odor threshold  | Increased taste threshold for salt, sweet, bitter, sour and unami |
| Decreased odor identification                                       | Decrease in taste intensity perception                            |
| Greater changes in retronasal rather than orthonasal olfaction      | Difficulty in distinguishing taste mixtures                       |
| Decrease in nasal olfactory receptors (10% per year)                | Changes in taste less marked when retronasal smell is eliminated  |
| Decrease in spines and dendrites in layer Ia of the pyriform cortex | Decreased number of supertasters                                  |
|   | Minimal change in temperature or tactile sensation                |
|   | Increased perception of irritating tastes                         |
|   | Maintenance of sensory specific satiety                           |
|   | Maintain response to taste enhancers                              |
|   | No change in temperature or tactile sensation                     |

Tabela nº3 – Efeitos do envelhecimento no olfacto e no paladar [45].

### **Alterações Gastrointestinais**

O normal funcionamento gastrointestinal constitui uma parte essencial no processo do consumo alimentar e na regulação do apetite. O prejuízo da função gastrointestinal diminui a qualidade de vida do indivíduo assim com acentua a morbilidade das suas doenças.

O envelhecimento tem sido associado a várias alterações na motilidade gastrointestinal tais como: modificações na peristalse esofágica, diminuição do fluxo transpilórico, atraso no esvaziamento gástrico, aumento do tempo de trânsito cólico... Estas modificações conduzem a uma saciedade precoce, menor consumo alimentar e eventualmente perda de peso e deficiências nutricionais [45].

A anorexia do envelhecimento está associada à perda de células do plexo mioentérico do esófago juntamente com uma diminuição da velocidade de condução dos neurónios viscerais. A conseqüente redução na percepção sensorial, inibindo o estímulo positivo da fome, pode contribuir para uma redução da ingestão calórica [14]. A diminuição do trânsito alimentar no esófago é devida a uma actividade peristáltica secundária menos veloz e eficaz [45].

O sistema nervoso entérico desempenha um papel central na regulação da função gastrointestinal. Estudos revelaram uma diminuição acentuada nos nervos entéricos ao longo da vida nos roedores; 25% dos neurónios que enervam o esófago e cerca de 60% dos mesmos no cólon são perdidos [46].

Estas alterações neuronais não têm uma relação proporcionalmente estabelecida com as alterações fisiológicas observadas no tracto gastrointestinal ao longo do envelhecimento. Facto que comprova uma enorme redundância destes neurónios assim como uma enorme capacidade adaptativa da fisiologia gastrointestinal. O principal papel do sistema nervoso entérico é regular a actividade secretória a qual parece estar diminuída com a idade [45].

Não obstante, o estudo da interação deste sistema com o envelhecimento estar a dar os primeiros passos; mais informação nesta área é necessária, sobretudo na compreensão da relação com a fisiologia gastrointestinal [45].

A população idosa queixa-se frequentemente de enfartamento e saciedade precoce durante uma refeição. Este facto poderá estar relacionado com alterações na função sensorial gastrointestinal; o envelhecimento está associado a uma reduzida sensibilidade à distensão do tracto digestivo assim como a um prejuízo do relaxamento do fundo gástrico. Como consequência, para qualquer volume gástrico ocorre um mais rápido enchimento e distensão do antro do estômago o que conduz a uma saciedade precoce [16].

Este prejuízo da resposta do fundo gástrico à acomodação alimentar poderá estar relacionado com a alteração das concentrações do óxido nítrico (NO) no referido local. O óxido nítrico periférico conduz a um relaxamento receptivo e adaptativo do estômago, levando a uma dilatação do fundo e em último caso a uma diminuição do esvaziamento gástrico. Por conseguinte, o aumento do óxido nítrico com o envelhecimento poderá contribuir para a diminuição do esvaziamento do estômago observado nos idosos [14].

O decréscimo do esvaziamento do estômago nos idosos poderá ser uma consequência da redução da acomodação do órgão; ainda assim este fenómeno poderá estar igualmente relacionado com um “ileal break effect” causado pela resposta neurohormonal à presença de nutrientes no intestino delgado [47].

A reduzida sensibilidade aos efeitos de saciedade provocados pela distensão conduziria a um aumento e não a uma diminuição da ingestão alimentar nos idosos. Contudo, a distensão gástrica proximal tem efeitos semelhantes na ingestão alimentar dos idosos e dos indivíduos mais jovens. Por outro lado, o papel do prejuízo da função sensorial gástrica na Anorexia do Envelhecimento continua por ser esclarecido [8].

A maioria, mas não todos, dos estudos indicam que a velocidade do esvaziamento gástrico diminuí levemente (não de uma forma significativa) com a idade. Estudos no passado recente postularam que os idosos saudáveis ficam mais saciados e com menos fome para a mesma refeição comparativamente a indivíduos mais jovens. Por sua vez, a fome pós-pandrial está inversamente relacionada com a taxa de esvaziamento gástrico [8].

Os efeitos do envelhecimento na taxa de esvaziamento do estômago requerem a ingestão de uma grande quantidade energética, uma vez que pequenas refeições não alteram a velocidade de esvaziamento gástrico nos idosos comparativamente aos indivíduos mais novos. Em parte, o atraso no esvaziamento observado nos idosos poderá resultar do aumento da libertação de hormonas do intestino delgado como a Colecistocinina [8].

A motilidade intestinal também influencia o balanço fome/ saciedade, sobretudo ao nível cólon-rectal; em particular a estase cólica atrasa o esvaziamento gástrico através do reflexo gastro-cólico, prolongando indirectamente a sensação de saciedade. A obstipação, afecção frequente nas idades avançadas, deverá ser tida em conta como uma causa possível do prejuízo da motilidade ao longo de todo tracto gastrointestinal e por conseguinte como um factor de risco para a anorexia do envelhecimento [47].

### **Mecanismos neuroendócrinos (centrais e periféricos)**

Muitos factores não proteicos, incluindo as monoaminas, hormonas esteróides (glucocorticóides e mineralocorticóides) e endocanabinóides influenciam a ingestão alimentar e consequentemente o peso corporal do indivíduo. Por outro lado, um número de diversas proteínas sinalizadoras estão igualmente associadas ao aporte energético e têm vindo a ser identificadas em vários estudos animais e realizados em humanos. Algumas destas proteínas

actuam como hormonas, mensageiros químicos libertados no sangue, enquanto outras actuam como neurotransmissores ou neuromoduladores [48].

Juntamente com receptores proteicos em células específicas e outros factores bioquímicos; as proteínas sinalizadoras retransmitem informação de uma parte do corpo para outra. Por conseguinte, estas proteínas são apenas um aspecto dos caminhos metabólicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético. Uma proteína sinalizadora poderá ser uma de muitas a cooperar na regulação do metabolismo energético. Elas poderão estimular ou inibir a alimentação dependendo do status energético do indivíduo [48].

É objectivo desta secção fornecer uma visão geral das proteínas sinalizadoras (cérebro, pâncreas, tecido adiposo e tracto gastrointestinal) que afectam o aporte energético e o respectivo balanço. Por outro lado, analisar-se-á se a expressão genética e a actividade biológica destas proteínas modifica com o envelhecimento.

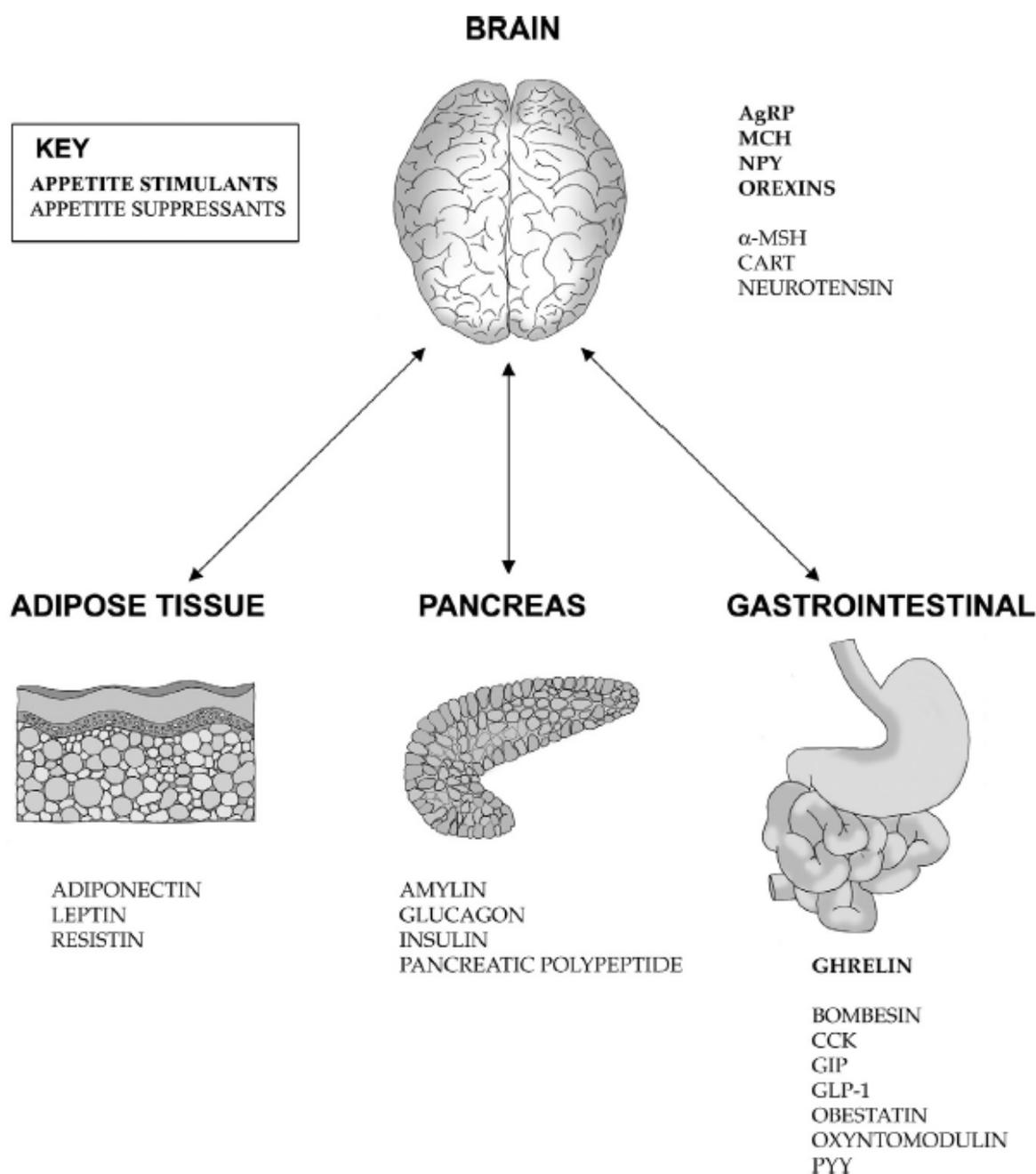


Figura nº5 – Proteínas Sinalizadoras do aporte energético [48].

Proteínas Sinalizadoras – Cérebro

A regulação do aporte energético está dependente de um conjunto de sinais externos (visão, cheiro, sabor e toque) e internos, estes últimos relacionados com as reservas de energia do

nosso corpo (concentrações de nutrientes circulantes, metabolitos, hormonas e a digestão e a absorção nutricional).

Embora muitos órgãos participem no processo; o cérebro em última análise determina a quantidade de energia a ingerir e o seu respectivo gasto. Ele recebe sinais acerca da composição corporal (reservas energéticas) e do status nutricional dos órgãos e dos tecidos, incluindo o pâncreas, o tecido adiposo, o fígado e o tracto gastrointestinal. Estes sinais são transmitidos a áreas do cérebro por péptidos, proteínas ou vias nervosas; desta forma o aporte energético e o gasto de energia são regulados [48].

O cérebro monitoriza as experiências do indivíduo no que respeita a comida, as expectativas de compensação e os aspectos emocionais da alimentação e da ingestão calórica. Integrando esta informação, o hipotálamo gera sinais bioquímicos para o sistema nervoso autónomo e endócrino. Estes sinais instruem o corpo a alimentar-se ou a gastar as suas reservas de energia [48].

Pequenas proteínas sinalizadoras expressas e sintetizadas no cérebro (hipotálamo) estão envolvidas na regulação do aporte de energia e do balanço energético do organismo. Elas actuam como neurotransmissores ou neuromoduladores. Muitos destes neurotransmissores utilizam o óxido nítrico como um segundo mensageiro [45].

A proteína relacionada ao Agouti (AgRP), a hormona concentradora de melanina (MCH), o neuropeptídeo Y (NPY) e as orexinas são orexigénicas - estimulam o apetite. A hormona estimuladora dos  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH), o transcripto regulado pela cocaína e pela anfetamina (CART) e a neurotensina são anorexigénicos – suprimem o apetite. Juntamente com sinais moleculares de órgãos periféricos e com a actividade do sistema nervoso, mediada pelo nervo vago, estes factores influenciam a actividade dos neurónios do hipotálamo ventromedial [4].

O núcleo arcuato do hipotálamo ventromedial contém neurónios que estimulam a alimentação (neurónios orexigénicos) e outros que a inibem (neurónios anorexigénicos). Os neurónios orexigénicos produzem dois neuropeptídeos que actuam estimulando a alimentação, NPY e AgRP. À injeção de NPY exógeno no ventrículo lateral ou no núcleo hipotalâmico do cérebro de ratos, estimula-se a alimentação durante várias horas. Os níveis de NPY endógeno estão aumentados durante a alimentação e em vários modelos hiperfágicos de obesidade [48].

Os neurónios anorexigénicos do núcleo arcuato produzem dois neuropeptídeos:  $\alpha$ -MSH, formado por processamento proteolítico do seu precursor a proopiomelanocortina (POMC) e o CART.

Ao actuar sobre os receptores da melanocortina (receptor 3 e 4), o  $\alpha$ -MSH inibe o aporte energético e aumenta o seu gasto. Por sua vez, a AgRP é um antagonista endógeno destes receptores. Após a libertação, a AgRP bloqueia a inibição do aporte energético causado pelo  $\alpha$ -MSH. Deste modo, a estimulação de células orexigénicas do núcleo arcuato não só aumenta a ingestão energética como também bloqueia a acção de um neuropeptídeo anorexigénico,  $\alpha$ -MSH [48].

Comparativamente ao CART não há muito mais informação, especialmente no que respeita ao aporte energético; não obstante ele está associado à diminuição da ingestão alimentar e ao sistema cerebral responsável pelo sentimento de recompensa [49]. O CART está amplamente distribuído no hipotálamo e noutras partes do cérebro. Os estudos mais recentes revelam que o envelhecimento não tem tido efeito na expressão genética do CART hipotalâmico [50].

A concentração proteica do NPY assim como a sua expressão genética decai com o envelhecimento de acordo com estudos realizados em ratos e camundongos [51]. Para além

desta alteração, o padrão de resposta ao jejum não é similar nos ratos envelhecidos comparativamente aos mais novos; não há um aumento da expressão genética do NPY.

À semelhança, embora a expressão genética da AgRP aumente no jejum, o envelhecimento está co-relacionado com uma reduzida expressão desta proteína em roedores; o que sugere que a mesma poderá desempenhar um papel na anorexia dos animais envelhecidos [52].

Injectando NPY no cérebro de ratos, a estimulação para o aporte energético é mais ténue nos ratos mais velhos comparativamente aos mais novos. Por outro lado, o envelhecimento está associado a uma alteração da expressão e da função dos receptores do NPY. Por conseguinte, as alterações no NPY e na AgRP parecem desempenhar um papel na diminuição involuntária do aporte alimentar observado nos animais mais velhos. Por questões demais evidentes, estudos semelhantes não foram conduzidos em humanos pelo que na maioria dos casos as inferências acerca da regulação do aporte energético por estes neuropeptídeos devem ser extrapolados de estudos animais [48].

O hipotálamo lateral contem células que produzem outros dois neuropeptídeos orexigénicos: MCH e a orexina (hipocretina). Estas células recebem inputs neuronais quer dos neurónios NPY/ AgRP quer dos  $\alpha$ -MSH/ CART do hipotálamo ventromedial. Várias amostras de camundongos obesos têm níveis elevados de ADN mensageiro responsável pela tradução da MCH; por sua vez o jejum aumenta a expressão genética desta proteína em ratos obesos e magros.

Por outro lado, camundongos em que o gene da MCH foi suprimido apresentam um menor aporte energético e menor peso corporal comparativamente a animais com o gene intacto. Estes dados sugerem que a MCH contribui para o normal padrão alimentar; em contraste a expressão acima dos níveis normais desta hormona no hipotálamo lateral de camundongos contribui para que estes se tornem obesos [53].

Os neurónios do hipotálamo ventromedial que produzem a  $\alpha$ -MSH enviam projecções neuronais para o hipotálamo lateral onde inibem os neurónios de MCH, reduzindo deste modo um potencial estimulador da alimentação. Produzida no hipotálamo lateral, a função da orexina permanece por esclarecer. Ainda assim, se a orexina pode aumentar o aporte de energia, o seu efeito parece ter vida curta. Este neuropeptídeo poderá desempenhar um papel na vigília e nos comportamentos associados à procura de comida uma vez que a doença do sono (narcolepsia) é causada pela falha da sua sinalização (estudos humanos e animais) [48].

Os neurónios que produzem orexina enviam projecções neuronais para o núcleo arcuato onde formam conexões com os neurónios do NPY e da AgRP. Níveis baixos de expressão genética da orexina e de MCH foram encontrados em ratos com 24 meses comparativamente a animais mais novos (3 e 15 meses); facto que sugere que os níveis baixos destas proteínas podem contribuir para a diminuição da ingestão energética relacionada com a idade [54].

Há igualmente evidência científica que o envelhecimento está associado a uma redução do feedback opióide associado à alimentação. Idosos com anorexia fisiológica têm menores concentrações plasmáticas e no líquido cerebrospinal de  $\beta$ -endorfinas comparativamente a controlos mais novos [14].

A galanina é uma hormona localizada no cérebro e periféricamente estimula a ingestão alimentar. A diminuição dos seus níveis não parece contribuir para a anorexia do envelhecimento, não obstante a redução da sua sensibilidade estar associada [14].

Embora as proteínas cerebrais discutidas anteriormente possam ter efeitos na ingestão energética quer em animais quer em humanos e algumas possam conduzir a perda de peso em modelos animais (AgRP e NPY), não existem estudos que descrevam uma relação definitiva entre estas proteínas e a perda não intencional de peso associada ao envelhecimento. Este facto não é de todo surpreendente dado que estudos conclusivos teriam que incluir nos seus

protocolos técnicas invasivas no estudo do cérebro, eticamente não reprodutíveis em humanos.

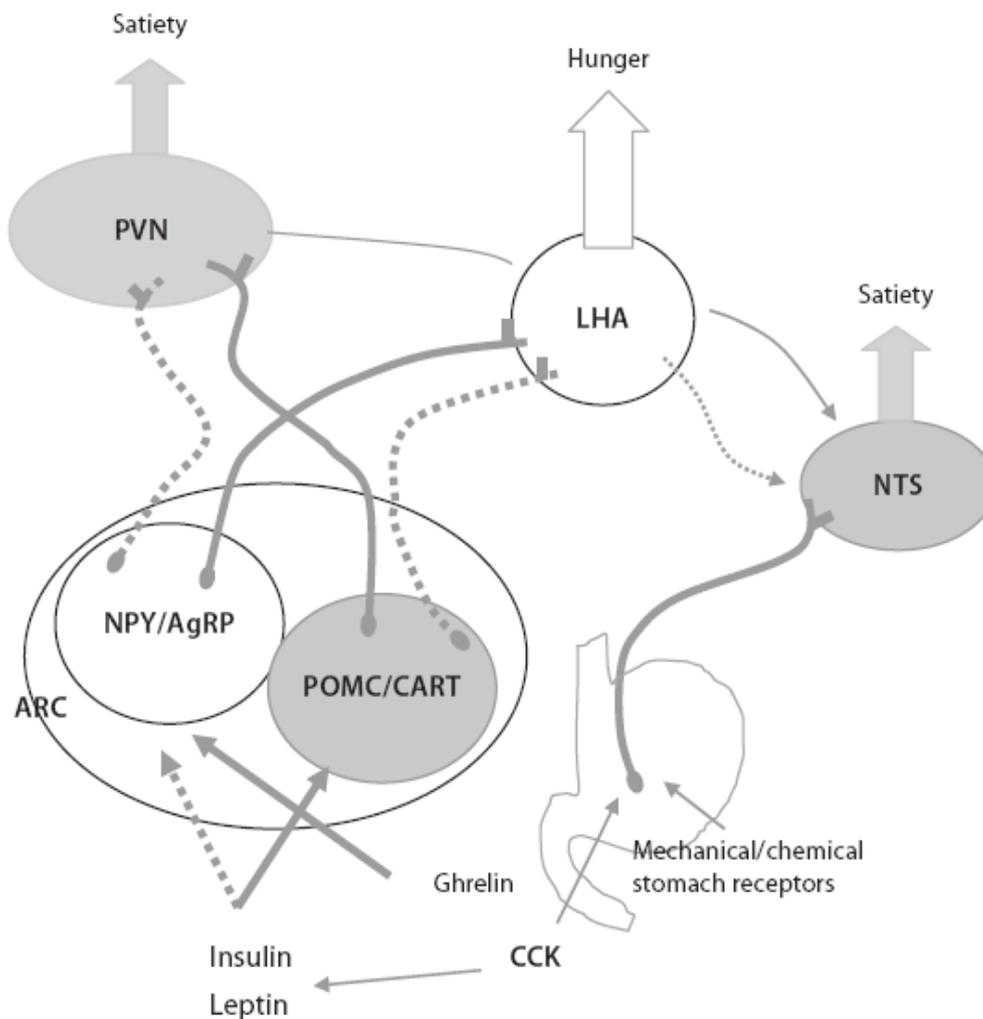


Figura nº6 – Controlo hipotalâmico do balanço energético e sua relação com sinais periféricos. Linhas a cheio representam estimulação, linhas a tracejado inibição. PVN – Núcleo paraventricular, LHA- Área hipotalâmica lateral, NTS – núcleo do tracto solitário [47].

### Proteínas Sinalizadoras – Pâncreas

Apesar de haver muita e sólida informação acerca da regulação do aporte de energia no hipotálamo, o cérebro não é a única área do corpo que intervém nesta função. Enquanto o hipotálamo gera um conjunto de sinais moleculares para outras regiões cerebrais como o córtex, o sistema límbico e o tronco cerebral; o sistema nervoso autónomo e o sistema endócrino comunicam com o resto do corpo, preparando-o ora para a ingestão de energia ora para o seu consumo.

Infelizmente, as proteínas e os mecanismos moleculares envolvidos no pâncreas, no tecido adiposo e no tracto gastrointestinal que influenciam esta homeostasia energética não estão tão bem estudados como os homólogos cerebrais.

As proteínas sinalizadoras pancreáticas que influenciam o balanço energético são: a amilina, o glucagon, a insulina e o polipeptídeo pancreático. Estas proteínas são libertadas na circulação, regulando os níveis normais de glicose sanguínea e tendencialmente diminuem o aporte de energia – elas são normalmente anorexigénicas.

Quer a amilina, quer a insulina são produzidas pelas células  $\beta$  dos ilhéus pancreáticos de Langerhans em resposta aos níveis de glicose no sangue. A amilina inibe o metabolismo da glicose estimulado pela insulina assim como a síntese de glicogénio. Ela diminui também a velocidade de esvaziamento gástrico e reduz o aporte energético através de efeitos no hipotálamo que, por sua vez, não envolvem a acção do nervo vago ou da colecistocinina.

A insulina aumenta a síntese de glicogénio e de ácidos gordos enquanto diminui a proteólise, a lipólise e a gliconeogénese através de mecanismos regulatórios complexos. Em certas condições, os níveis de insulina são mais baixos nos indivíduos idosos uma vez que o pâncreas não está em condições de produzir insulina suficiente [55].

Apesar da resistência à insulina e da incapacidade de resposta para a quantidade de hormona disponível associadas ao envelhecimento; os níveis de insulina circulante nos idosos são semelhantes aqueles existentes nos indivíduos mais novos [55]. Em consequência, dependendo das diferentes condições (ex. intolerância à glicose, resistência insulínica, obesidade e diabetes), os níveis de insulina podem permanecer inalteráveis, diminuir ou aumentar nos idosos tal como os mais jovens.

Os indivíduos com obesidade e insulino-resistência secretam níveis superiores de amilina no plasma em resposta a um teste padrão de tolerância à glicose. Estes resultados sugerem que o efeito anoréxico da amilina poderá estar reduzido nos idosos; não obstante a insulina não deverá desempenhar um papel significativo na perda de peso involuntária observada no envelhecimento [56].

O glucagon é produzido pelas células  $\alpha$  dos ilhéus pancreáticos de Langerhans e estimula a oxidação da glicose para a produção de energia, a síntese deste mesmo açúcar assim como causa redução do aporte energético em ratos novos e velhos.

Em estudos realizados em indivíduos do sexo feminino verificou-se que as mulheres mais velhas (oito mulheres com idade  $72 \pm 2$  anos) apresentavam níveis sanguíneos de glucagon superiores às mais novas (oito mulheres com idade  $25 \pm 2$  anos) cinco horas depois de uma refeição; contudo resultados similares não foram obtidos em homens. Por sua vez, há também estudos que postulam que o glucagon poderá contribuir para a saciedade precoce dos indivíduos mais idosos [48].

O polipéptido pancreático é produzido nas células F que rodeiam os ilhéus pancreáticos em proporção à quantidade de calorias ingeridas. Este polipéptido reduz a ingestão de energia, o peso corporal assim como diminui a velocidade de esvaziamento gástrico. Ele é secretado

para o plasma segundo um padrão diurno e com níveis superiores nos indivíduos mais velhos (mais de 35 anos) [57].

Em conclusão, a evidência científica sugere que o glucagon e o polipéptido pancreático poderão contribuir para a perda involuntária de peso observada no envelhecimento, sobretudo devido aos seus efeitos anoréxicos.

### Proteínas Sinalizadoras – Tecido Adiposo

Durante muitos anos, o tecido adiposo foi considerado um local inerte de armazenamento energético, contudo actualmente a sua função secretora activa está perfeitamente estabelecida. À semelhança das células do cérebro e do pâncreas, os adipócitos secretam proteínas sinalizadoras que têm importantes funções na regulação do balanço energético. Este grupo proteico designado por adipocitocinas inclui a leptina, a resistina e a adiponectina; proteínas que não interagem necessariamente umas com as outras, contudo tendem a reduzir o aporte de energia [48].

A adiponectina promove o *uptake* tissidular de glicose e a oxidação de ácidos gordos livres em roedores [58]. Ainda assim tem havido estudos contraditórios quanto às funções desta proteína, uns demonstrando que a mesma aumenta o aporte de energia em camundongos e outros que diminui o mesmo aporte em ratos [48].

Por outro lado, há informação que revela que os níveis de adiponectina estão elevados em modelos animais (ratos) com idade avançada [59].

A leptina desempenha papéis importantes na regulação da massa gorda corporal, no aporte de energia, na alimentação, na inflamação, na pressão arterial, na reprodução e na massa óssea. Para além do tecido adiposo, há ADN responsável pela produção de leptina na placenta, nas

glândulas mamárias, no músculo-esquelético e no tracto gastrointestinal. A leptina em circulação está proporcionalmente relacionada com a massa de tecido adiposo; enquanto que a ingestão de energia e o stress aumentam os seus níveis ao invés o jejum diminui-os [60].

Expressa primariamente nos glóbulos brancos mononucleares e no tecido adiposo, o ADN mensageiro da resistina também é encontrado no hipotálamo, nas glândulas pituitárias, nas glândulas supra-renais, no pâncreas, no tracto gastrointestinal, nos mióctos, baço e plasma. Quando libertada na circulação, a resistina limita o aporte de energia interferindo nas actividades dos neurónios do NPY (estudos animais e humanos) e suprime o *uptake* de glicose nos adipócitos, mediado pela insulina [61]. A restrição energética reduz a expressão genética da resistina assim como a resistência à insulina em roedores [62].

Ainda assim, não estão documentados estudos que demonstrem que a leptina ou a resistina influenciem a perda não intencional de peso ocorrida no envelhecimento dos indivíduos.

### Proteínas Sinalizadoras – Tracto Gastrointestinal

O tracto gastrointestinal também produz um conjunto de proteínas sinalizadoras importantes na regulação do balanço energético. Pensa-se que a comunicação entre este sistema e o cérebro possa ser mediada pelo nervo vago. Dentro das proteínas sinalizadoras do tracto gastrointestinal, a grelina aumenta o aporte energético enquanto um conjunto proteico do mesmo sistema é responsável pela sua redução: bombesina, colecistoquinina (CCK), peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*GLP-1*), polipeptídeo insulínico dependente da glicose, obestatina, oxyntomodulina e peptídeo YY (PYY) [48].

Como à semelhança de outras proteínas sinalizadoras, estas não interagem necessariamente umas com as outras; contudo operam de uma forma coordenada e juntamente com os sinais

emitidos por cérebro, pâncreas e tecido adiposo regulam, por mecanismos ainda não exactamente conhecidos, o balanço energético do organismo.

A grelina estimula o desejo de comer no momento das refeições usuais através da iniciação da sensação de fome; contribui igualmente para a libertação de enzimas gástricas, NPY e hormona de crescimento. O aporte de energia e a adiposidade são ambos aumentados por esta hormona segundo resultados observados em estudos animais e humanos [63].

Por sua vez, a bombesina, também conhecida pelo peptídeo libertador de gastrina, estimula a libertação desta última e constitui um supressor do apetite em animais e humanos.

A colecistoquinina é secretada pelos intestinos em resposta à comida e aos sinais de saciedade mediados por mecanismos do sistema nervoso. Do mesmo modo, o PYY, produzido no intestino delgado e cólon, é libertado pelo tracto gastrointestinal após a ingestão da refeição e inibe o aporte subsequente de energia em ratos e humanos [64].

Os níveis de grelina apresentam-se mais baixos nos idosos o que poderá contribuir para o observado decaimento na ingestão de energia que ocorre nas idades avançadas. Ela poderá ser um bom alvo terapêutico das alterações metabólicas e fisiológicas do envelhecimento; uma vez que a sua injeção intravenosa aumenta o aporte de energia e a secreção de hormona de crescimento em roedores [65].

Em contraste, o pâncreas de rato mais novo é menos sensível à acção da bombesina do que o homólogo mais velho, facto sugestivo que os animais mais velhos são mais sensíveis a esta proteína. É igualmente verdade que a bombesina suprime mais o aporte de energia em camundongos mais velhos [48].

A colecistoquinina deverá cooperar com a leptina na regulação da actividade dos neurónios aferentes vagais, importantes na determinação da saciedade. As concentrações plasmáticas de CCK aumentam com a idade e correlacionam-se positivamente com uma maior saciedade. Não obstante, o seu aumento ocorre de uma forma menos significativa nos idosos imediatamente após uma refeição (comparando com controlos mais novos).

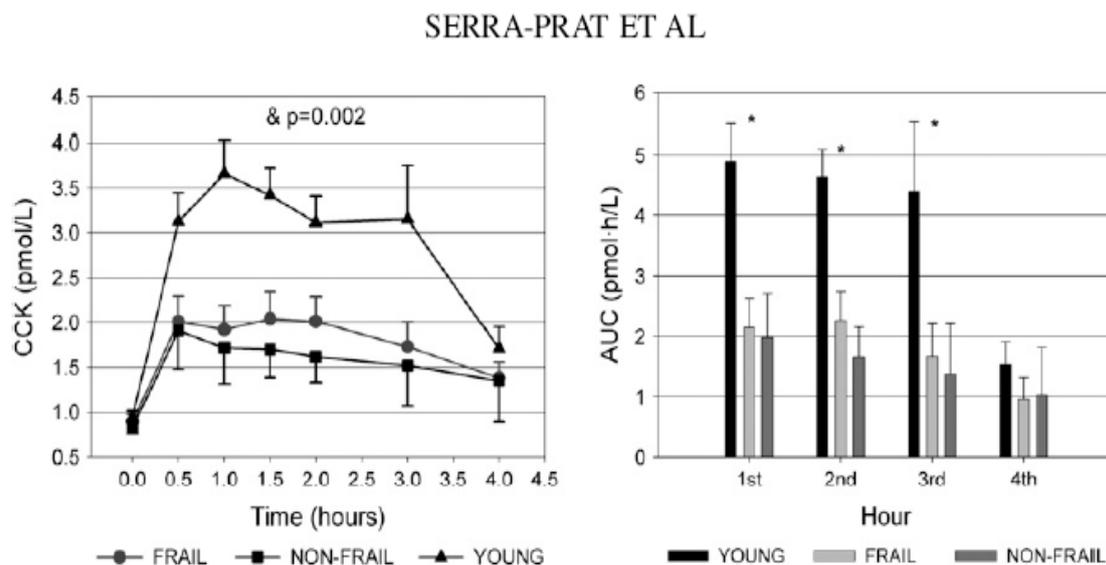


Figura nº8- Resposta da Colecistoquinina em diferentes grupos (idosos fragilizados, idosos saudáveis, jovens) durante as 4 horas após a ingestão de um pequeno-almoço com 380 Kcal. AUC – Área abaixo da curva. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ) entre o grupo dos idosos (menor resposta) e dos jovens [66].

Para além disso, uma infusão intravenosa de CCK conduz a um aumento da supressão do aporte de energia nos idosos em relação aos mais novos, dado revelador de uma maior sensibilidade ao efeito de saciedade desta hormona no envelhecimento [9].

Em conclusão, a bombesina deverá ser um factor de anorexia do envelhecimento em animais, contudo não há estudos similares em humanos. Embora o aumento da actividade da CCK possa contribuir para a anorexia dos idosos [20], alguns estudos questionam os seus efeitos a longo prazo [35].

As concentrações do PYY diminuem com idade quer em ratos, quer em humanos e poderão contribuir para alterações do balanço energético, ainda assim não foi estabelecida nenhuma relação com a perda involuntária de peso. Por último, não há relato de estudos que sugiram que o polipéptido insulínico dependente de glicose, o peptídeo semelhante ao glucagon 1, obestatina ou a oxyntomodulina tenham um papel na perda não intencional de peso ocorrida no envelhecimento de humanos e animais [48].

### Outras proteínas Sinalizadoras

A hormona de crescimento (GH) poderá ter efeitos independentes no apetite e na ingestão alimentar. Os efeitos da GH na alimentação variam entre as espécies, sendo escassa a informação acerca dos seus efeitos nos humanos. As observações clínicas sugerem que o tratamento com a GH poderá levar ao aumento do aporte energético em crianças com doenças do crescimento. Um estudo transversal descobriu que as crianças com síndrome de Turner e síndrome de Silver Russell ao receberem um tratamento com GH comiam significativamente mais do que os controlos que não recebiam o referido tratamento hormonal. Ainda assim não há estudos documentados em adultos [37].

A produção e as concentrações circulantes de GH diminuem com o envelhecimento saudável, contribuindo para uma reduzida massa muscular e outras alterações da composição corporal que acompanham o envelhecimento. Estes efeitos podem ser revertidos em parte pela administração de GH o que aumenta a massa muscular em idosos subnutridos; ainda assim não foram estabelecidos benefícios funcionais na administração de GH em idosos [37].

As concentrações de androgénios circulantes diminuem com o envelhecimento. Este declínio poderá contribuir para o desenvolvimento de sarcopenia, diminuição do status funcional e redução do bem-estar, ambos observáveis num largo segmento da população idosa. Embora a

terapêutica de substituição androgénica esteja advogada nos homens com marcada falta destes compostos, não há consenso no seu uso generalizado. Ainda assim, os benefícios em idosos com deficiência androgénica centram-se no aumento da massa muscular e, em alguns casos, da respectiva força [67].

Existe também informação que documenta uma associação entre a redução dos níveis de testosterona circulante com a redução da actividade da grelina (orexigénica) e o aumento do CART e da leptina (ambos anorexigénicos). Estas alterações são a favor de uma redução da ingestão alimentar. Não obstante, a informação respeitante aos efeitos da testosterona no aporte de energia permanece confusa. Mesmo assim, se a terapêutica de substituição de testosterona não aumenta o aporte de energia nos idosos, ela contribui para benefícios funcionais tratando a sarcopenia associada ao envelhecimento [37].

### **Actividade Inflamatória - Citocinas**

As citocinas estão implicadas no desenvolvimento da anorexia, sarcopenia e caquexia, condições observadas no envelhecimento. O aumento, associado à idade, da produção e do efeito das citocinas saciadoras poderá contribuir para a anorexia do envelhecimento. As citocinas são secretadas em resposta ao stress metabólico associado aos processos neoplásicos, doenças crónicas e à infecção [8].

O envelhecimento é muitas vezes referido como uma forma de stress sendo por isso associado a um aumento do cortisol e das catecolaminas. O aumento destes compostos, por sua vez, estimula a libertação de IL-6 e TNF- $\alpha$ . Citocinas como a IL-1 $\beta$ , IL-6, o TNF- $\alpha$  e o CNTF estão associadas a um menor aporte de energia (anorexia) [68].

O aumento dos níveis de citocinas, devido ao stress da idade ou associado a outras patologias poderá ser uma explicação parcial para o declínio do apetite e do peso corporal observados nos idosos [14].

A Caquexia, evento não fisiológico, representa um gasto das reservas energéticas e de proteínas, mediado por citocinas, e que é devido a efeitos da doença. A inflamação sistémica mediada através da lesão celular ou da activação do sistema imune acciona uma resposta inflamatória aguda. As citocinas estão relacionadas com um conjunto de doenças, incluindo o cancro, insuficiência renal terminal, doença pulmonar crónica, insuficiência cardíaca congestiva e artrite reumatóide; todas doenças comuns no idoso.

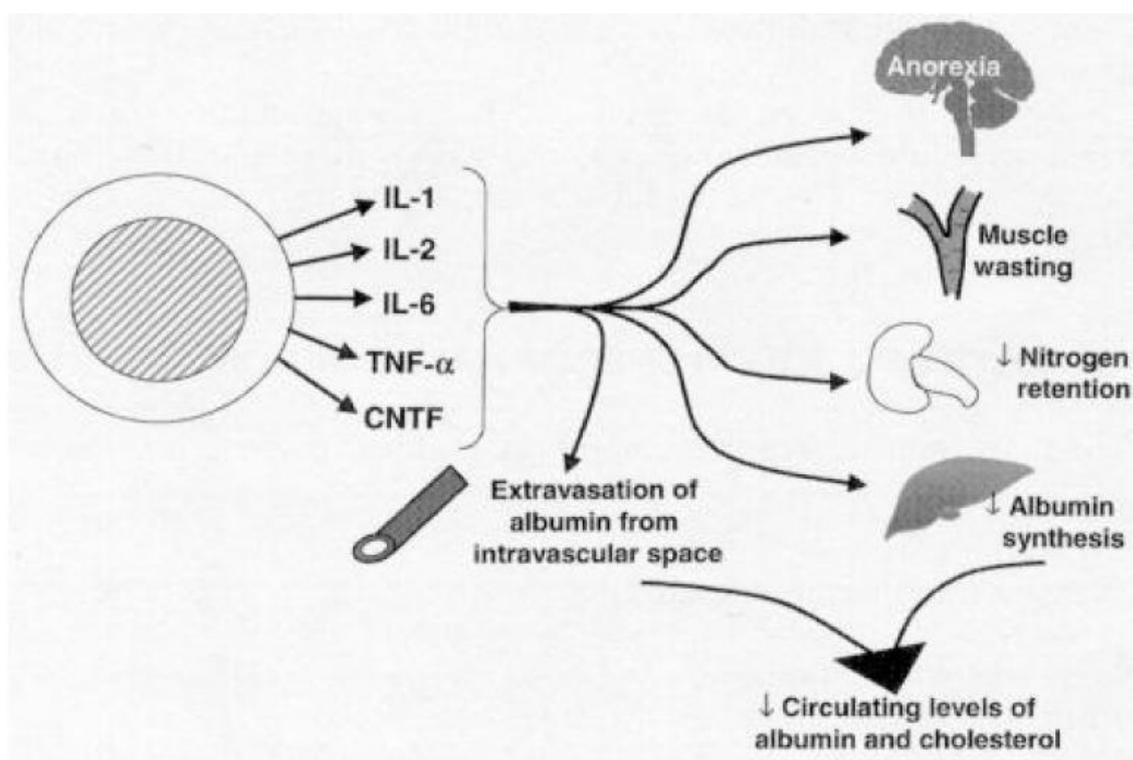


Figura nº9 – Diferentes índices nutricionais afectados pelas citocinas [69].

### **Sarcopenia do Envelhecimento**

Segundo a definição de subnutrição proposta no estudo realizado por Meijers e colaboradores [26], no qual procuraram reunir as opiniões correntes de peritos conhecidos na área acerca dos elementos adequados a uma correcta definição de subnutrição e sua operacionalização; a deficiência de energia, a deficiência proteica e a diminuição da massa não- gorda (Sarcopenia) constituem os elementos mais relevantes para a definição. Contudo, as opiniões diferem quanto à prioridade de importância dos elementos.

A Sarcopenia, numa definição restrita e limitativa, ao representar uma diminuição da massa não-gorda (proteica) constitui o principal factor responsável pela desnutrição proteica observada no envelhecimento. É um fenómeno central no processo de envelhecimento, na medida em que pode ser agravada por outras alterações desencadeadas pelo envelhecimento a outros níveis (Anorexia a exemplo) e estas podem ser agravadas pela sarcopenia que entretanto se desenvolve.

O termo sarcopenia, de origem grega, foi usado pela primeira vez por Irwin Rosenberg em 1989: *sarx* significa carne e *penia* significa perda. Com o desenvolvimento das técnicas usadas para avaliar a composição corporal e a disponibilidade de um maior número de dados epidemiológicos, a definição actual de sarcopenia inclui além da diminuição de massa muscular, sugerida por Rosenberg, a respectiva diminuição da força e da função [11, 12].

A sarcopenia inicia-se por volta da 3ª ou 4ª década de vida mas a sua prevalência varia nos vários grupos de idosos em parte devido às dificuldades práticas e alterações na aferição da massa muscular ocorridas nos últimos 20 anos [12].

No que diz respeito à sua prevalência verificamos existir alguma variabilidade entre os diferentes estudos e que, em parte, é devida à falta de consenso relativamente à sua definição. Assim, os diferentes estudos indicam-nos uma prevalência da sarcopenia de 5-13% nos idosos

com 60 a 70 anos de idade e de 11-50% naqueles com mais de 80 anos. A estimativa do número de pessoas com mais de 60 anos no ano 2000 foi de 600 milhões de pessoas e espera-se que este número aumente para 1,2 biliões em 2025 e 2 biliões em 2050. Deste modo, a sarcopenia afecta actualmente mais de 50 milhões de pessoas e afectará mais de 200 milhões de pessoas daqui a 40 anos [33].

Os métodos de avaliação da massa muscular mais usados na prática clínica são a antropometria, a análise de impedância bioeléctrica (BIA) e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) uma vez que são métodos baratos, de fácil utilização e facilmente disponíveis [32,12]. A ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e a excreção de creatinina são os métodos “golden standard” para avaliar a massa muscular mas, a TC e a RM são métodos dispendiosos e que exigem operador especializado e a excreção de creatinina além de ser um método complexo tem valores variáveis dependendo da sua produção não-muscular, da actividade física e da função renal e portanto não são indicados para a prática clínica [12].

A sarcopenia é um fenómeno complexo e de etiologia multifactorial. Existem múltiplos processos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o seu desenvolvimento: as alterações a nível muscular (atrofia e diminuição do número de fibras musculares por aumento da apoptose e disfunção mitocondrial nos miócitos), o declínio do SNC – processos neurodegenerativos, que implicam a perda de motoneurónios alfa, a redução de hormonas anabólicas (testosterona, estrogénios, GH, IGF-1), o aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6), o stress oxidativo devido à acumulação de radicais livres, o sedentarismo e a ingestão nutricional inadequada [70,71].

Com o envelhecimento assiste-se também a uma mudança na composição corporal na qual a percentagem proteica diminui significativamente e a massa gorda aumenta; esta última

apresenta um padrão de distribuição diferente nos idosos, tendo uma localização intra-hepática, intramuscular e intra-abdominal. Associa-se assim uma diminuição do status/desnutrição proteica do organismo a um aumento do conteúdo lipídico; facto com consequências orgânicas e metabólicas muito deletérias.

A sarcopenia é uma das características mais marcantes do processo de envelhecimento e representa um forte factor de risco para a fragilidade, perda de independência e incapacidade física dos idosos. A redução da massa e força muscular provoca uma diminuição da mobilidade e um aumento do número de quedas e consequentemente do número de fracturas provocadas por quedas. A perda de massa muscular associa-se também à diminuição da actividade física o que condiciona alterações metabólicas que podem conduzir a situações de obesidade, resistência à insulina e redução da densidade óssea dos idosos [13].

Em suma, as consequências da sarcopenia podem ser dramáticas e passam principalmente pela perda de equilíbrio, de agilidade, quedas, fracturas, alterações metabólicas, aumentos dos custos de saúde, incapacidade e diminuição da qualidade de vida dos idosos [11,12,13].

### **Outras Causas de Subnutrição no envelhecimento**

A subnutrição do idoso é um fenómeno complexo do envelhecimento e tem por base vários mecanismos fisiopatológicos, alguns dos quais ainda desconhecidos. Para além da anorexia, da desregulação da homeostasia energética, da sarcopenia, há outras alterações fisiológicas, noutros órgãos e tecidos, responsáveis por um menor aporte energético e proteico. Por outro lado, o envelhecimento de um corpo não está isento da influência externa, assim há igualmente um conjunto de co-morbilidades que acompanha o natural processo de senescência do indivíduo e que também contribui para a sua subnutrição.

São várias as alterações do tracto gastrointestinal com o envelhecimento, em alguns casos elas conduzem a uma diminuição do aporte nutritivo. Com o envelhecimento há uma diminuição da produção salivar assim como alterações na dentição o que afecta a formação do bolo alimentar. O tempo de trânsito dos alimentos na boca aumenta com a idade [72].

Os idosos apresentam igualmente menor velocidade e amplitude no peristaltismo faríngeo o que atrasa também a progressão do bolo alimentar. Ocorre também um atraso no relaxamento do esfíncter esofágico superior e o seu diâmetro de abertura é menor [73]. Para além disso, existe igualmente um prejuízo no reflexo laríngeo com a diminuição da função contráctil dos músculos suprahióideos. Em suma, estes achados juntamente com a redução do reflexo da tosse contribuem para uma maior incidência de pneumopatias de aspiração e agravam o processo de desnutrição do idoso [45].

Recentemente foram publicados estudos que relatam uma diminuição da diversidade bacteriana a nível intestinal com o envelhecimento, sobretudo o grupo das bifidobactérias. Esta alteração leva a um aumento, por sua vez, da colonização intestinal por bactérias patogénicas como o *Clostridium difficile* [74].

Estas bactérias patogénicas irão posteriormente libertar lipopolissacrídeos que estimularam os monócitos a produzir TNF- $\alpha$  e outras citocinas, resultando assim num aumento do status inflamatório responsável por alterações como a anorexia, a sarcopenia e a disfunção imunitária.

Em relação à absorção gastrointestinal, se o transporte de lípidos e proteínas não é afectado, o mesmo não poderá ser assegurado para os carboidratos. Alguns estudos documentam que a função absorptiva intestinal de carboidratos poderá estar diminuída, muito por causa da alteração da flora microbiana [45].

Por último no que respeita às glândulas anexas do tubo digestivo, fígado e pâncreas, ocorrem alterações estruturais e funcionais destas glândulas com o envelhecimento. A nível hepático, ocorre uma diminuição da síntese de albumina secundária ao estado de inflamação crónica do envelhecimento (acção das citocinas) [75, 69]. No pâncreas, a diminuição da produção de insulina associada à sua resistência periférica, conduz a um estado de intolerância de glicose observado em muitos idosos [76].

À semelhança de outras síndromes geriátricas, existem numerosos factores não fisiológicos (intrínsecos e extrínsecos) que contribuem para uma saúde nutricional pobre nos idosos. Estes factores são muitas vezes menosprezados quando se tenta combater a subnutrição do envelhecimento, constituindo a principal causa da falência terapêutica.

|   |
|---|
| <p><i>Social factors</i><br/>Poverty<br/>Inability to shop, prepare, and cook meals or to feed oneself<br/>Living alone/social isolation/lack of social support network<br/>Failure to cater to ethnic and other food preferences in institutionalized individuals</p> <p><i>Psychologic factors</i><br/>Depression<br/>Dementia/Alzheimer's disease<br/>Alcoholism<br/>Bereavement</p> <p><i>Medical factors</i><br/>Cardiac failure<br/>Chronic obstructive pulmonary disease<br/>Infection<br/>Cancer<br/>Alcoholism<br/>Poor dentition<br/>Dysphagia<br/>Rheumatoid arthritis<br/>Malabsorption syndromes<br/>Gastrointestinal symptoms<br/>Dyspepsia<br/><i>Helicobacter pylori</i> infection/atrophic gastritis<br/>Vomiting/diarrhea/constipation<br/>Parkinson's disease<br/>Hypermetabolism (eg, hyperthyroidism)<br/>Medications - multiple</p> |
|---|

Figura nº9 – Causas patológicas de subnutrição nos idosos [8].

### **ESTRATÉGIAS DE ABORDAGEM DA SUBNUTRIÇÃO**

A subnutrição do idoso é um risco característico do envelhecimento, apresenta processos etiológicos diversos e como tal requer uma estratégia de abordagem abrangente e multidisciplinar. Fenómenos como a anorexia do envelhecimento, a sarcopenia e o conjunto de comorbilidades que acompanham esta etapa das nossas vidas têm de ser contrariados. Com o objectivo de tratar este tipo de subnutrição são desenvolvidas estratégias para a resolução das comorbilidades que acompanham o envelhecimento, assim como elaboram-se planos alimentares e esquemas de actividade física adequados.

Antes da elaboração de qualquer estratégia de abordagem da subnutrição é necessário proceder a uma correcta integração da avaliação do inquérito alimentar, dos dados antropométricos e clínicos consubstanciados no MNA o qual é especificamente desenhado para os doentes idosos. O MNA, o principal método de triagem em Portugal, consiste num teste de dezoito itens que avalia medidas antropométricas, a dieta, o estado global do indivíduo e a sua própria percepção do seu estado de saúde e nutrição, leva menos de 15 minutos a ser preenchido

Quando um idoso apresenta uma perda do seu peso corporal (particularmente nos casos >5%) ou um IMC baixo (<20 Kg/m<sup>2</sup>), torna-se necessário proceder a uma completa e compreensiva avaliação, atentando na presença de factores não-fisiológicos como os presentes na figura nº9. Na maioria dos casos estes factores não são tidos em conta o que conduz a uma falência da terapêutica.

A depressão é a causa mais comum de perda de peso nos idosos, por sua vez permanece subdiagnosticada e subtratada. A anorexia que acompanha o estado depressivo poderá ser devida à activação do factor libertador da corticotrofina (CRF) no hipotálamo. O CRF é um neurotransmissor central com potencial anorexigénico [77].

Numa pessoa com depressão e perda de peso é pouco provável que ela melhore a sua condição clínica apenas com o suplemento nutricional. Os aspectos como a falta de apetite, a falta de motivação e a falta de energia deverão ser objecto de avaliação uma vez que acompanham o estado depressivo. Ao tratar-se a depressão do idoso não só se assegura um correcto aporte de energia como também garante-se um estado de motivação necessário para as subsequentes estratégias terapêuticas (ex. programa de exercício físico) [14].

Em conclusão, é de particular importância proceder a uma revisão integrada de todas as causas patológicas responsáveis pela subnutrição do indivíduo. MEALS-ON-WHEELS é uma útil mnemónica para avaliar as causas reversíveis de perda de peso nos idosos.

|  |
|--|
| <p><b><u>M</u>edications (e.g., digoxin, theophylline, cimetidine)</b></p> <p><b><u>E</u>motional (e.g., depression)</b></p> <p><b><u>A</u>lcoholism, elder abuse, anorexia tardive</b></p> <p><b><u>L</u>ate life paranoia</b></p> <p><b><u>S</u>wallowing problems</b></p>   |
| <p><b><u>O</u>ral factors</b></p> <p><b><u>N</u>osocomial infections (e.g., tuberculosis)</b></p>  |
| <p><b><u>W</u>andering and other dementia related factors</b></p> <p><b><u>H</u>yperthyroidism, Hypercalcemia, Hypoadrenalism</b></p> <p><b><u>E</u>nteral problems (e.g., glúten enteropathy)</b></p> <p><b><u>E</u>ating problems</b></p> <p><b><u>L</u>ow salt, low cholesterol and other therapeutic diets</b></p> <p><b><u>S</u>tones (cholecystitis)</b></p> |

Figura nº10 – MEALS-ON-WHEELS - causas tratáveis da perda de peso [77].

No que respeita à estratégia alimentar várias abordagens deverão ser implementadas. Numa primeira fase torna-se importante avaliar se a redução da ingestão alimentar pode ser atribuída a problemas da dentição. Nestes indivíduos deverão ser realizados os tratamentos dentários

necessários e/ou alterar a consistência da comida (alimentos mais moles). Por outro lado, um terapeuta ocupacional deverá providenciar utensílios que substituam os normais talheres, adaptáveis a possíveis deformidades articulares nos idosos; por outro lado as dificuldades na deglutição (ex. vítimas de AVC) necessitarão de terapêutica da fala e até possivelmente de nutrição parentérica [4].

As necessidades nutricionais dos idosos são difíceis de quantificar devido às alterações associadas ao envelhecimento e à prevalência de doenças crónicas. Em termos gerais, estas necessidades aparentam ser similares às dos adultos jovens, muito embora sejam necessários pequenos reajustes em certos nutrientes como as proteínas e a vitamina D.

Os níveis de vitamina D deverão aumentar de 10 µg para 15 µg diários em idades acima dos 70 anos. Estudos demonstram que níveis baixos de vitamina D estão associados a um aumento do risco de queda e consequentemente da admissão hospitalar e de cuidados terciários [78].

Completada a avaliação nutricional, as necessidades energéticas e proteicas deverão ser calculadas, no entanto o valor exacto a obter poderá ser de difícil determinação devido às doenças intercorrentes e aos tratamentos (ex. Cirúrgico) efectuados. Estima-se um valor de 30 Kcal/Kg/ dia para o requisito energético necessário à manutenção do peso corporal e ajustável se houver ganho ou perda de peso. Ao nível proteico, um valor de 1,2 g/kg irá constituir o valor de manutenção diário igualmente ajustável [23].

A ingestão proteica deverá ser tida em conta como estratégia de abordagem para a sarcopenia que acompanha o envelhecimento. A estratégia nutricional é outra forma de intervenção e passa pelo aumento moderado da quantidade de proteínas para além da dose habitualmente recomendada para o adulto, cerca de 1,0-1,3g/kg/dia [32], aliada à adequação da qualidade das proteínas nomeadamente no que diz respeito ao conteúdo em aminoácidos essenciais,

particularmente os de cadeia ramificada, como a leucina. Essas proteínas estão presentes na carne, peixe, ovos, laticínios e leguminosas.

Assim, será necessário um esforço na mudança de comportamentos alimentares na população idosa que tem tendência a ter uma alimentação rica em hidratos de carbono e gorduras e pobre em proteínas. É essencial que o idoso consuma alimentos ricos em proteínas que ao longo da sua vida sempre fizeram parte da sua alimentação, e que com o envelhecimento são essenciais na remodelação e reconstrução do músculo-esquelético.

Quando os idosos não estão a comer o suficiente para corresponder às suas necessidades básicas de determinado nutriente essencial, poderão ser adicionados ao plano alimentar produtos cujo teor nesse nutriente é elevado. Por exemplo, a manteiga e as margarinas poderão ser usadas para a suplementação lipídica, o mel e dose extra de açúcar para os carboidratos e os suplementos de proteínas.

Os suplementos orais deverão ser dados entre as principais refeições (ex. bebidas energéticas) ou adicionados às mesmas, neste último caso eles não devem conduzir a uma alteração substancial do volume da refeição (ex. adição de uma gema de ovo a uma sopa de legumes).

Com estes suplementos alimentares corrige-se a eventual deficiência e procura-se não alterar o padrão normal de saciedade no tempo em que as refeições ocorrem. Os suplementos orais poderão melhorar o status nutricional do indivíduo, reduzindo assim a sua mortalidade. A ingestão frequente de “snacks” aumenta o status nutricional [79].

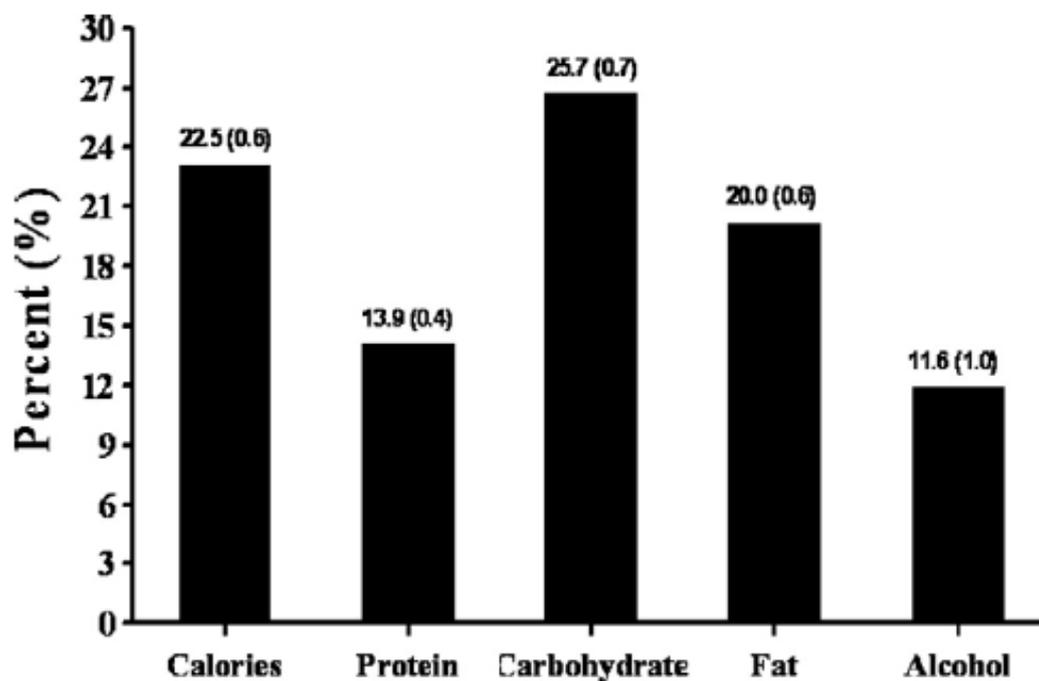


Figura nº11 – Contribuição dos “snacks” para ingestão diária de energia, proteínas, carboidratos e gorduras nos idosos. Baseado em dados de idosos com idade igual ou superior a 65 anos [79].

Por sua vez, um suplemento vitamínico (sobretudo vitamina D) standard deverá ser dado a todos os idosos cujo aporte alimentar esteja diminuído. No caso particular dos indivíduos com doenças neurodegenerativas, o efeito da suplementação pode ter um efeito favorável assim como persiste no tempo.

O exercício físico regular faz parte integrante da estratégia nutricional, uma vez que aumenta a massa magra e o metabolismo corporal conduzindo deste modo a um aumento do apetite.

É igualmente importante considerar as circunstâncias em que ocorrem as refeições. Estudos demonstram que as refeições do tipo em família estimulam a ingestão nutricional, protegendo os idosos da subnutrição [80]. Ao fim de seis meses, os indivíduos envolvidos em refeições

em conjunto diminuem o seu MNA de 17% para 4%. Esta melhoria deve-se ao ambiente da refeição, a interacção social, ao efeito de grupo e a escolha alimentar [23]. Por sua vez, a liberalização da dieta ao invés da restrição aumenta o aporte de energia e a qualidade de vida.

No que respeita à intensificação do sabor dos alimentos, um estudo de 2009 postulou que esta estratégia não aumenta a saciedade sensorio-específica [81]. Não obstante, outros estudos comprovaram que a adição de intensificadores de sabor como os molhos na comida ou o glutamato poderão ter algum benefício em termos da ingestão nutricional [82]. Consensualmente deve-se tentar contrariar a natural diminuição do sabor no idoso através da sua intensificação na alimentação.

Os programas de educação nutricional poderão melhorar a capacidade dos prestadores de cuidados a assegurar um adequado aporte nutricional aos seus dependentes. Médicos e outros profissionais deverão estar sensibilizados para a prescrição de regimes alimentares assim como ter a capacidade de os comunicar correctamente a quem deles beneficia [23].

Atendendo que a sarcopenia tem um papel chave na etiopatogenia da subnutrição do idoso, o exercício físico regular poderá consistir, de igual modo, numa estratégia de abordagem deste problema. O exercício de resistência regular actua na melhoria das consequências da disfunção mitocondrial, na diminuição do processo inflamatório de baixo grau associado ao envelhecimento, na activação das células satélite e na renovação das proteínas musculares [83]. É uma estratégia simples, barata e acessível e constitui o tipo de exercício mais eficaz no aumento da massa e força muscular [70].

O exercício aeróbico embora menos eficaz no aumento da massa e força muscular tem outros benefícios que também são importantes nomeadamente na redução dos factores de risco cardiovascular, no equilíbrio, na fadiga e no apetite, contribuindo assim para um melhor estado geral do idoso.

Por último, a evidência científica que suporta o papel dos agentes farmacológicos na prevenção da perda de peso é limitada [84]. Os medicamentos testados até ao momento presente como o *Acetato de Megesterol*, o *Dronabinol* assim como a terapêutica hormonal com hormona de crescimento, testosterona e/ou estrogénios tem efeitos adversos consideráveis. Atendendo que estamos perante um grupo específico de pessoas com naturais fragilidades, este tipo de medicação não pode ser alvo de uma prescrição clínica rotineira [14].

### CONCLUSÕES

A subnutrição é um risco associado ao envelhecimento e constitui um fenómeno central neste processo. São vários os mecanismos que ocorrem com o aumento da idade e que contribuem para a perda de energia, para o défice proteico/ diminuição da massa não- gorda (Sarcopenia) e dos quais destacam-se: as alterações da homeostasia energética, a perda de apetite, a diminuição do sabor e do cheiro, as alterações gastrointestinais, as modificações neuroendócrinas, o aumento da actividade inflamatória (citocinas), a sarcopenia e todas as comorbilidades que acompanham esta etapa de vida do indivíduo.

Este défice de energia e de proteínas juntamente com a sarcopenia tem consequências negativas na vida dos idosos, nomeadamente a incapacidade e a perda de independência que originam, pelo que são necessárias estratégias que permitam atrasar ou prevenir o desenvolvimento da subnutrição.

A abordagem do idoso subnutrido consistirá numa estratégia global a qual integre todas as patologias que acompanham esta etapa de vida do indivíduo e que contribuem para a sua má nutrição; um plano alimentar orientado e a prescrição racional de exercício parece ser uma intervenção com resultados promissores e seguros.

De todas as comorbilidades que acompanham o envelhecimento, a depressão é a entidade clínica que tem maior impacto no aporte alimentar. Aspectos como a falta de apetite, a falta de motivação e de energia não podem ser descurados, por conseguinte tratar a depressão no idoso é garantir um futuro aporte alimentar correcto e um estado motivacional necessário para as estratégias terapêuticas subsequentes.

A estratégia de abordagem nutricional inclui um plano alimentar organizado que integra conjuntamente refeições principais e “snacks” nos intervalos das mesmas. É prescrita uma dieta liberalizada, sem restrição nutritiva, com intensificadores de sabor, reforço proteico (1,0-

1,3g/kg/dia e contendo aminoácidos essenciais) e suplementação energética e de vitamina D. As refeições deverão ocorrer num ambiente agradável e familiar em que a interacção social e o efeito de grupo aumentem a escolha alimentar.

O exercício de resistência regular é outra forma de intervenção, particularmente na melhoria da sarcopenia, fenómeno intrinsecamente ligado à subnutrição. É uma estratégia simples, barata e acessível e constitui o tipo de exercício mais eficaz no aumento da massa e força muscular. O exercício aeróbico, embora menos eficaz no aumento da massa e força muscular, tem outros benefícios que também são importantes nomeadamente na redução dos factores de risco cardiovascular, no equilíbrio, na fadiga e no apetite, contribuindo assim para um melhor estado geral do idoso.

Por sua vez, a intervenção farmacológica com *Acetato de Megesterol* e *Dronabinol* assim como a terapêutica hormonal (GH, testosterona) não têm sido bem sucedidas como estratégias de intervenção sobretudo devido aos respectivos efeitos secundários.

Assim é particularmente importante desenvolver uma estratégia global e multidisciplinar na abordagem da subnutrição. O tratamento da depressão, a alimentação adequada e a actividade física regular são estratégias importantes que permitem reduzir os efeitos da subnutrição na vida dos idosos, e que devem fazer parte dos comportamentos de cada pessoa ao longo da vida, permitindo um envelhecimento mais saudável e uma melhor qualidade de vida.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1-Nazareth J. Introdução à Demografia: Teoria e Prática. Lisboa: Editorial Presença; 2000.
- 2-Comissão Europeia. Resposta da Europa ao Envelhecimento da População Mundial: Promover o Progresso Económico e Social num Mundo em Envelhecimento, Contribuição da Comissão Europeia para a II Assembleia Mundial sobre o Envelhecimento, 143 final. Bruxelas: Comissão Europeia; 2002 [consultado 17-01-2012]. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52002DC0143:PT:HTML>
- 3-Eurostat. Formation des ménages dans l'UE – Parents isolés, Population et Conditions Sociales, Theme 3 – 5. Eurostat; 2004 [consultado 17-01-2012]. Disponível em: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY\\_OFFPUB/KS-NK-04-005/FR/KS-NK-04-005-FR.PDF](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-NK-04-005/FR/KS-NK-04-005-FR.PDF)
- 4-Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*, 2010;5: 207-16.
- 5-Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, Residori L, Bissoli L, Bosello O, et al., The Anorexia of aging. *Dig Dis*, 2007; 25: 129-37.
- 6-Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al., Epidemiology of Sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 1998; 147: 755-63.
- 7-Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease Related Malnutrition: an Evidence Based Approach to Treatment. Oxford: CABI, 2003.
- 8-Chapman IM. The Anorexia of Aging. *Clin Geriatr Med*, 2007; 23: 735-56.

9-Chapman IM, MacIntosh CG, Morley JE, Horowitz M., The anorexia of aging. *Biogerontology*, 2002; 3: 67-71.

10- Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, Conright KC, Lewis C, Tariq S, et al., Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr*; 2002. 75: 308-13.

11-Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al., Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*, 2008; 12(7): 433-50.

12- Abellan Van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 2009; 13(8): 708-12.

13- Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 2009;13 8: 717-23.

14- Visvanathan R, Chapman IM. Undernutrition and Anorexia in the Older Person. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009; 38: 393-409.

15- Moriguti JC, Das SK, Saltzman E, Corrales A, McCrory MA, Greenberg AS, et al., Effects of a 6-week hypocaloric diet on changes in body composition, hunger and subsequent weight regain in healthy young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000.; 55:B580-7.

16- Sturm K, Parker B, Wishart J, Feinle-Bisset C, Jones KL, Chapman I, et al., Energy intake and appetite are related to antral area in healthy young and older subjects. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80: 656-667.

17- Hays N, Roberts S. The Anorexia og aging in humans. *Physiol Behav*, 2006; 88: 257-66.

18- Wilson MM, Morley JE. Aging and energy balance. *J Appl Physiol*, 2003; 95: 1728-1736

19- O'Donovan D, Hausken T, Lei Y, Russo A, Keogh J, Horowitz M, et al., Effect of aging on transyloric flow, gastric emptyng, and intragastric distribution in healthy humans- impact on glycemia. *Dig Dis Sci*, 2005;50: 671-676.

20- MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, Morris H, Jansen JB, Horowitz M, et al., Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma cck, leptin, and insulin concentrations in older and young adults: Evidence for increased cck activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5830-5837.

21- Perry HM 3<sup>rd</sup>, Miller DK, Patrik P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism*, 2000; 49(8):1085-91.

22- Tarazona Santabalbina FJ, Belenguer Varea A, Doménech Pascual JR, Gac Espínola H, Cuesta Peredo D, Medina Domínguez L et al., Validation of MNA scale score as a nutritional risk factor in institutionalized geriatric patients with moderate and severe cognitive impairment. *Nutr Hosp*, 2009 ;24(6):724-31.

23-Labossiere R and Bernard M. Nutritional considerations in institutionalized elders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008; 11: 1-6.

24- Soeters PB, Reijven PN, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM et al., A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr*, 2008; 27:706–16.

25-Barendregt K, Soeters PB, Alison SP, Kondrup J. Basic concepts in nutrition: Diagnosis of malnutrition—screening and assessment. *e-SPEN*, 2008; 3:121–5.

26-Meijers J, van Bokhorst-de van der Schueren M, Schols J, Soeters P, Halfens R., Defining malnutrition: Mission or mission impossible? *Nutrition*, 2010; 26: 432–40.

27-Pirlich M and Lochs H. Nutrition in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001; 15 : 869-84.

28-Thomas Dr. Weight Loss in Older Adults. *Rev Endocr Metab Disord*, 2005; 6: 129-36.

29-Hausman D, Fischer J, Johnson M. Nutrition in centenarians. *Maturitas*, 2011; 68: 203-09.

30- Pichard C, Kyle UG, Bracco D, Slosman DO, Morabia A, Schutz Y et al., Reference value of fat free masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition*, 2000; 16:245–54.

31-Parrish C. Serum Proteins as Markers of Nutrition: What Are We Treating? *Practical Gastroenterology*, 2006; 43.

32-Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*, 2008; 12(7): 452-6.

33- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 2010; 39: 412-23.

34-Knodrup J, Allison SP, Ellia M, Vellas B, Plautg M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 2003; 22:415–21.

35-Roberts SB and Rosenberg I. Nutrition and Aging: Changes in the Regulation of Energy Metabolism with Aging. *Physiol Rev*, 2006; 86: 651-67.

36-Morley JE. Anorexia of Aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66: 760-73.

37-Chapman I. Endocrinology of anorexia of ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004; 18: 437-52.

38 Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M et al., Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 678-88.

39-Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J*, 2006; 82: 239-41.

40-Duffy VB. Variation in oral sensation: implications for diet and health. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007; 23: 171-77.

41- He W, Yasumatsu K, Varadarajan V, Yamada A, Lem J, Ninomiya Y et al., Umami taste responses are mediated by alpha-transducin and alpha-gustducin. *J Neurosci*, 2004; 24: 7674-80.

42-Rozengurt E and Sternini C. Taste receptor signaling in the mammalian gut. *Curr Opin Pharmacol*, 2007; 7: 557-562.

43- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol*, 2006; 117: 1367-75.

44-Hetherington MM, Foster R, Newman T, Anderson AS, Norton G. Understanding variety: tasting different foods delays satiation. *Physiol Behav*, 2006; 87: 263-71.

45-Bhutto A and Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008; 11: 651-60.

46-Wade PR. Aging and neurol control of the GI tract. I. Aged-related changes in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002; 283: 489-95.

47- Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, Residori L, Bissoli L, Bosello O et al., The Anorexia of Aging. *Dig Dis*, 2007; 25: 129-37.

48-Wernette C, White B, Zizza C. Signaling proteins that influence energy intake may affect unintentional weight loss in elderly persons. *J Am Diet Assoc*, 2011; 111: 864-73.

49-Jaworski JN, Jones DC. The role of CART in the reward/ reinforcing properties of psychostimulants. *Peptides*, 2006; 27: 1993-2004.

50-Kmiec Z. Central regulation of food intake in ageing. *J Physiol Pharmacol*, 2006; 57: 7-16.

51-Takeda H, Muto S, Hattori T, Sadakane C, Tsuchiya K, Katsurada T et al., Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase inhibition. *Endocrinology*, 2010; 151: 244-52.

52-Zhang Y, Matheny M, Tumer N, Scarpace PJ. Aged-obese rats exhibit robust responses to a melanocortin agonist and antagonist despite leptin resistance. *Neurobiol Aging*, 2004; 25: 1349-60.

53-Ludwig DS. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2001; 107: 379-86.

54-Kappeler L, Gourdjji D, Zizzari P, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J. Age-associated changes in hypothalamic and pituitary neuroendocrine gene expression in the rat. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 592-601.

55-Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003; 284: E7-E12.

56-Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: Insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*, 2005; 2:5S27-5S34.

57-Johns CE, Newton JL, Westley BR, May FE., Human pancreatic polypeptide has a marked diurnal rhythm that is affected by ageing and is associated with the gastric ttf2 circadian rhythm. *Peptides*, 2006; 27: 1341-48.

58-Brooks NL, Trent CM, Raetzsch CF, Flurkey K, Boysen G, Perfetti MT et al., Low utilization of circulating glucose after food withdrawal in snell dwarf mice. *J Biol Chem*, 2007; 282:35069-77.

59-Wang Z, Al-Regaiey KA, Masternak MM, Bartke A. Adipocytokines and lipid levels in Ames dwarf and calorie-restricted mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006; 61:323-31.

60-Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26:1407-33.

61-Cifani C, Durocher Y, Pathak A, Penicaud L, Smih F, Massi M et al., Possible common central pathway for resistin and insulin in regulating food intake. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009; 196(4):395-400

62- Chiba T, Yamaza H, Komatsu T, Nakayama M, Fujita S, Hayashi H et al., Pituitary growth hormone suppression reduces resistin expression and enhances insulin effectiveness: Relationship with caloric restriction. *Exp Gerontol*, 2008; 43:595-600.

63-Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T., Efficacy of ghrelin as a therapeutic approach for age-related physiological changes . *Endocrinology*, 2008; 149:3722-28.

64- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL et al., Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002; 418:650-54.

65- Toshinai K, Mondal MS, Shimbara T, Yamaguchi H, Date Y, Kangawa K et al., Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev*, 2007; 128:182-86.

66-Serra-Prat M, Palomera E, Clave P, Puig-Domingo M. Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test . *Am J Clin Nutr*, 2009; 89:1410-17.

67- Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A et al., DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1647-59.

68-Morley JE and Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004; 59: M924-29.

69-Morley JE. Management of nutritional problems in subacute care. *Clin Geriatr Med*. 2000; 16(4):817-32

70- Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS et al., Models of accelerated sarcopenia: Critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev*; 2010. 9: 369-83.

71- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al., Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pré-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr*, 2010; 29: 154-9.

72-Steele CM, Van Lieshout PM. Does barium influence tongue behaviors during swallowing? *Am J Speech Lang Pathol*, 2005; 14: 27-9.

73-BardanE, Kern M, Arndorfer RC. Effect of aging on bolus kinematics during the pharyngeal phase of swallowing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006; 290: G458-G65.

74-Markris AT and Gelone S., *Clostridium difficile* in the long-term care setting. *J Am Med Dir Assoc*, 2007; 8: 290-99.

75-Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons. Part II: Laboratory evaluation. *Nutrition*, 2000; 16(2):131-40.

76-Mazza AD and Morley JE. Update on diabetes in the elderly and application of current therapeutics. *J Am Med Dir Assoc*, 2007; 8: 489-92.

77-Morley JE. Weight Loss in Older Persons: New Therapeutic Approaches. *Curr Pharm*, 2007; 13(35):3637-47.

78- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*, 2007; 55:234–39.

79-Zizza CA, Tayie FA, Lino M. Benefits of snacking in older Americans. *J Am Diet Assoc*, 2007; 107:800–06.

80- Nijs KA, de Graaf C, Siebelink E, Blauw YH, Vanneste V, Kok FJ et al., Effect of family-style meals on energy intake and risk of malnutrition in dutch nursing home residents: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006; 61:935–42.

81- Havermans RC, Geschwind N, Filla S, Nederkoorn C, Jansen A. Sensory-specific satiety is unaffected by manipulations of flavor intensity. *Physiol Behav*, 2009; 97(3-4):327-33.

82-Appleton KM. Increases in energy, protein and fat intake following the addition of sauce to an older person's meal. *Apetite*, 2009; 52: 161-65.

83-Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJC. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Res Rev*, 2009; 8: 328-38.

84-Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ*, 2005; 172: 773-80.