

## Evidências em Obesidade e Síndrome Metabólica

**EDIÇÃO  
TEMÁTICA**  
**ATIVIDADE  
FÍSICA**

### **SEUS MÚSCULOS SÃO UM TECIDO ENDÓCRINO**

*Um novíssimo entendimento dos benefícios do exercício para a saúde cardiovascular e o tratamento da obesidade*



#### **O EXERCÍCIO IDEAL**

*Qual o melhor treino  
para tratar  
o excesso de peso?*

#### **SEDENTARISMO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

*Um problema com  
consequências graves*

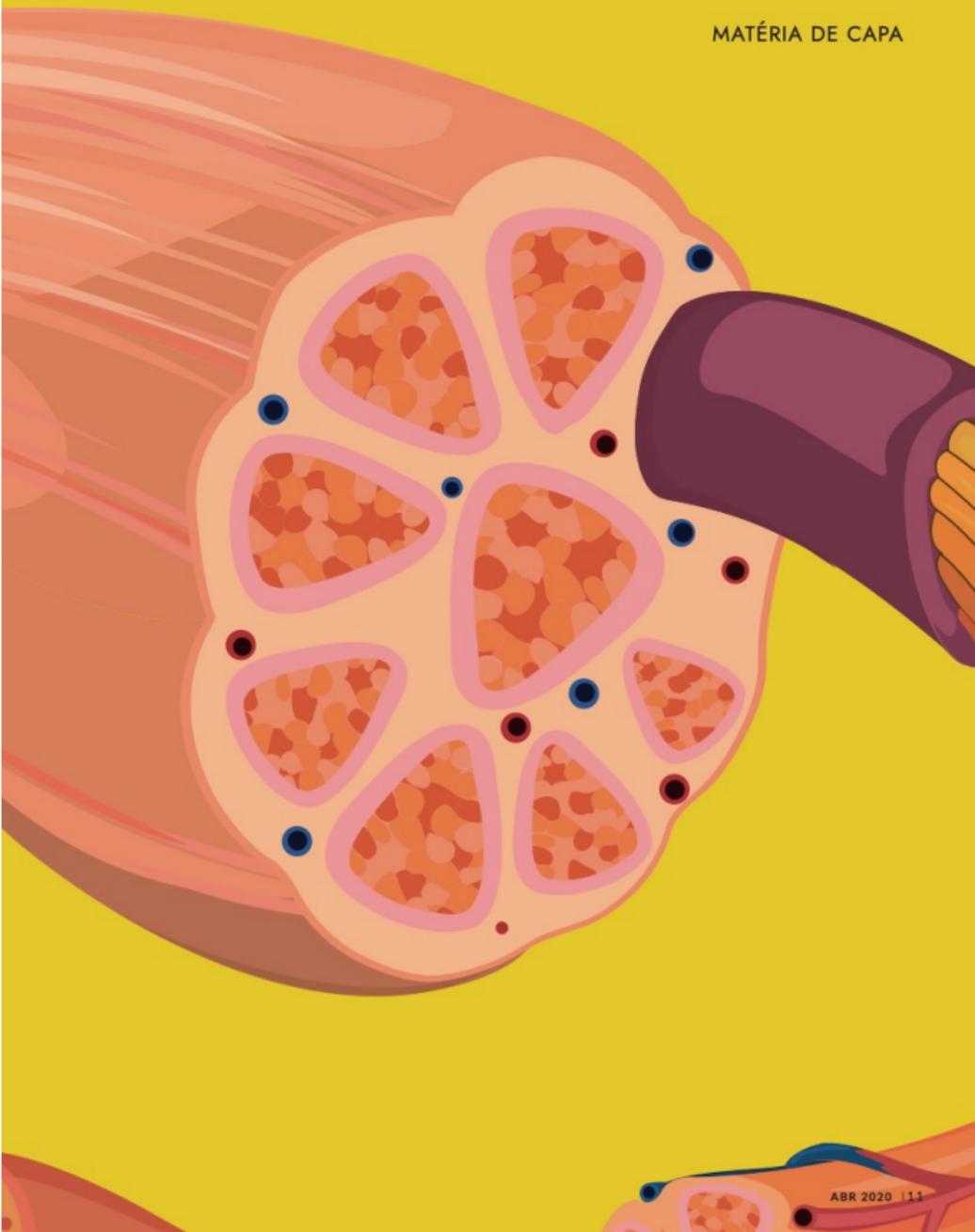
#### **OBESIDADE SARCOPÊNICA**

*Quando a massa magra  
diminui e o peso corporal  
fica nas alturas*

# O MÚSCULO COMO UM TECIDO ENDÓCRINO

*Novos conhecimentos para o entendimento  
dos benefícios do exercício físico  
na saúde cardiovascular e metabólica*

Por Clayton Luiz Dornelles Macedo



# No

passado, o exercício físico era tido como um componente do estilo de vida capaz de, unicamente, equilibrar o balanço energético. Mas, embora seja importante para prevenir e tratar a obesidade, o exercício físico deve ser discutido em um contexto muito mais amplo. Há evidências epidemiológicas de que uma vida fisicamente ativa desempenha um papel independente na proteção contra inúmeras patologias, incluindo diabetes tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, distúrbios do sono, câncer, demência, ansiedade e depressão.<sup>1</sup>

O entendimento de que o músculo esquelético é um órgão endócrino capaz de secretar proteínas denominadas miocinas, que regulam diferentes tecidos, propiciou mudanças nos paradigmas relacionados ao condicionamento físico e saúde e ao sedentarismo e doença. Como o tecido muscular pode corresponder a 40% do corpo<sup>2</sup>, a maior glândula do organismo humano é, portanto, o músculo. Com o exercício físico, essa glândula é estimulada a regular o metabolismo de forma saudável. No sentido oposto, sem contração muscular adequada, essa grande glândula



atrofia e, consequentemente, ocorre a doença.<sup>3,4,5</sup>

O conceito de que o exercício físico e, em particular, o músculo têm um efeito endócrino em outros tecidos foi proposto pela primeira vez por Bente Petersen e colaboradores, quando o termo miocina foi utilizado para denotar essas substâncias derivadas do músculo esquelético. Elas são produzidas e secretadas na circulação por qualquer tecido/órgão em resposta ao exercício, exercendo efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos.<sup>3,6</sup>

Esses fatores musculares incluem: interleucina 6 (IL6), irisin, miostatina, folistatina e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), entre muitos outros.<sup>3,5,7</sup>

O exercício físico pode aumentar a expressão de proteínas metabólicas importantes, como GLUT4 e PGC-1 $\alpha$ . Muitas dessas adaptações metabólicas

do tecido adiposo podem ocorrer independentemente de mudanças significativas na perda de peso. Também é demonstrado que, durante o exercício, o sistema nervoso central pode ser ativado, o que promove uma resposta aumentada de catecolaminas. A consequente estimulação do receptor adrenérgico induz um aumento da biogênese mitocondrial e a promoção de lipólise. Muitas das miocinas liberadas pelo músculo esquelético durante o exercício são responsáveis por esses mecanismos.<sup>8</sup>

A grande maioria das miocinas é expressa no músculo esquelético e induzida pela sua contração. Uma limitação importante na exploração terapêutica das miocinas parece ser a obtenção de alvos específicos para tecidos e/ou células, protegendo contra possíveis efeitos colaterais.<sup>9</sup>

O conhecimento em relação às miocinas ainda está emergindo e vários desafios permanecem na caracterização e validação dessas substâncias.<sup>9</sup>

A biogênese mitocondrial envolve uma via orquestrada, englobando componentes celulares distintos e redes de sinalização intracelular, especialmente ativadas pelo exercício físico. Um tecido adiposo mais termogênico, estimulado por miocinas secretadas pelo músculo, propiciaria uma massa corporal mais

## DURANTE O EXERCÍCIO

*Entenda como a atividade física inibe a produção de miostatina e faz os músculos liberarem miocinas (IL-6, irisina, IGF-1, folistatina e BDNF) que agem feito hormônios, regulando diversas funções*



## AS PRINCIPAIS MIOCINAS

### Interleucina-6 ou IL-6

A IL-6 regula tanto as respostas anti-inflamatórias quanto as adaptações metabólicas, contrariando a visão prevalente de que seria uma citocina pró-inflamatória. O exercício físico induz a produção muscular de IL-6 e aumenta a IL-6 circulante, sendo os seus níveis séricos afetados pela duração e intensidade da contração muscular. Os tecidos-alvo para a IL-6 circulante incluem o fígado, o pâncreas, o cérebro e o tecido adiposo.<sup>5,7,9</sup>

A IL-6 pode proteger de doenças cardiovasculares, melhorando o metabolismo dos lipídios e de glicose, além de suprimir as citocinas pró-inflamatórias. No entanto, diferentemente da IL-6 produzida pelo músculo, a IL-6 pelo tecido adiposo, em conjunto com o fator alfa de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), pode contribuir para a obesidade por meio de um mecanismo que envolve o recrutamento de macrófagos.<sup>5,9</sup>

### Irisina

A irisina é uma miocina induzida pelo exercício que influencia a adipogênese e o

metabolismo. Seu nome é relativo à deusa grega Íris, mensageira do Olimpo, filha de Thaumasa, o deus do mar, e de Electra, a deusa das nuvens, em uma analogia à comunicação que a irisina faz entre o músculo e outros órgãos, especialmente o tecido adiposo.<sup>11</sup>

A FNDC5 (proteína 5 contendo domínio de fibronectina tipo III ou *fibronectin type III domain-containing protein 5*), precursora da irisina no músculo, é um mediador potencial de aumento na expressão de genes termogênicos (como o da UCP1, proteína de desacoplamento 1) no tecido adiposo. A FNDC5 é clivada na porção carboxi-terminal da molécula, resultando na secreção de irisina, cujos níveis encontram-se aumentados no plasma em resposta ao exercício tanto em animais quanto em humanos.<sup>11,12</sup>

A irisina induz a ativação do coativador 1- $\alpha$  do receptor gama ativado por proliferador do peroxissomo (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* - PGC1 $\alpha$ ), que controla a adaptação metabólica ao exercício muscular e pode levar à expressão

de genes específicos de adipócitos marrons no tecido adiposo branco, tornando-o mais termogênico. O PGC1 $\alpha$  regula a biogênese mitocondrial, induzindo maior geração de ATP.<sup>11,12</sup>

A irisina é positivamente associada a massa muscular, força e metabolismo.<sup>9</sup> No entanto, pode existir uma associação positiva entre irisina, IMC e massa gorda, caracterizando então uma "resistência à irisina". A irisina dos músculos pode estar aumentada na obesidade, possivelmente para maximizar o uso de energia e a homeostase da glicose para alcançar o equilíbrio metabólico ou por alteração a nível de receptores.<sup>13,14</sup>

### Miostatina e follistatina

A miostatina, membro da superfamília de fatores de crescimento transformante beta (*transforming growth factors beta* - TGF  $\beta$ ), é altamente expressa no músculo esquelético, atuando como um regulador negativo da massa muscular e da miogênese.<sup>5,7,9,15</sup>

A perda da função da miostatina induz um aumento na massa muscular em animais e humanos.<sup>4</sup> Em

humanos, indivíduos com mutação em ambas as cópias do gene da miostatina apresentam aumento significativo da massa e da força muscular. Esse fenótipo de hipertrofia foi replicado em modelos animais pelo bloqueio farmacológico da miostatina. A miostatina tem se mostrado com regulação estimulada na idade avançada.<sup>5,7,9,15</sup>

A miostatina e seu receptor podem ser um alvo terapêutico para perda de músculo esquelético, como sarcopenia e caquexia, assim como distrofias musculares. Vários inibidores da miostatina, incluindo anticorpos da miostatina, estão sendo testados na última década.

Durante as primeiras horas após uma sessão de exercício, a follistatina circulante aumenta de cinco a sete vezes, sendo o fígado sua principal fonte. A follistatina tem um papel na regulação da hipertrofia muscular, de forma antagônica à miostatina e em conjunto com a irisina, insulina, a IGF1 e a testosterona.<sup>16,17</sup>

### Fator neurotrófico derivado do cérebro — BDNF

O BDNF é um membro da

família de fatores de crescimento neurotróficos, que regulam a integridade sináptica, a plasticidade, o crescimento e a apoptose dos neurônios. No início, o BDNF foi estudado principalmente em relação ao desenvolvimento e à função do sistema nervoso, considerando sua produção no mesmo.

No entanto, o BDNF também é expresso no músculo esquelético de acordo com condições fisiológicas ou patológicas.<sup>18,19</sup> Ele pode ainda desempenhar um papel importante na mediação da resposta das células musculares à lesão, regulando a regeneração do músculo. O exercício leva a níveis elevados de BDNF e altera a estrutura e a função do hipocampo, sendo positivamente correlacionado com memória e função cognitiva. Nas células do músculo esquelético, a expressão do mRNA do BDNF é aumentada pela contração e induz ao aumento da oxidação da gordura através da AMPK (proteína quinase ativada por AMP).<sup>15,18</sup>

magra, proteção contra obesidade, diabetes e menor risco cardiovascular.<sup>7,8,9,30</sup>

A interação entre o músculo e o tecido adiposo, o osso, o fígado, o tubo digestório e os sistemas cardiovascular e nervoso, por meio das miocinas liberadas pelo exercício físico, é determinante da saúde metabólica ou da doença.

## A CONEXÃO DOS MÚSCULOS COM OS ÓRGÃOS-ALVO

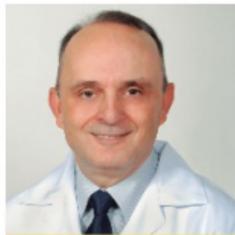
A contração muscular induzida pelo exercício físico é determinante para, por meio da liberação das miocinas, regular funções à distância em diferentes tecidos. Embora a descoberta das miocinas ainda não tenha sido explorada terapêuticamente no tratamento da obesidade, do diabetes ou de seus distúrbios relacionados, o entendimento de como o tecido adiposo, o fígado, o osso, o cérebro e outros órgãos são estimulados por fatores secretados pelo músculo pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos.

Essa mensagem fortalece o potencial da aplicação das miocinas, explorando drogas que mimetizam seu efeito como instrumento de prevenção e tratamento de doenças e confirma o papel central do exercício físico como determinante da saúde



metabólica, cardiovascular, ôssea e neurológica.

Considerando que o músculo é uma glândula que libera miocinas induzidas pelo exercício físico, quando essa glândula não é estimulada, como no sedentarismo, ocorre sua atrofia anatômica e funcional, com consequente doença. Assim sendo, o sedentarismo pode ser considerado uma doença endócrina, na qual a maior glândula do organismo está hipofuncionando. **A**



**Clayton Luiz Dornelles Macedo**  
é doutor em Endocrinologia Clínica e especialista em Medicina do Esporte e do Exercício. É professor de pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo, onde também coordena o Núcleo de Endocrinologia do Exercício. É membro do Departamento de Diabetes, Exercício Físico e Esporte da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), presidente da Comissão Temporária de Estudos em Endocrinologia do Exercício - CTEEE da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) e membro do Departamento de Atividade Física da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thompson PD, Ettinger THN. *New Physical Activity Guidelines: A Call to Activity for Clinicians and Patients*. *JAMA*. 2018;320(18):1983-1984. doi: 10.1001/jama.2018.16070.
- Zemke WR, Ockala J. *Skeletal muscle: a brief review of structure and function*. *Calcif Tissue Int*. 2002;23-014-9915. doi: 10.1007/s00223-014-9915-9.
- Pedersen BK. *Muscles and their myokines*. *J Exp Biol*. 2011;214(Pt 2):337-46. doi: 10.1242/jeb.08474.
- Hennrik MW. *The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-to-organ crosstalk*. *Bioessays*. 2012;34(6). doi: 10.1002/bies.2012.03.
- Gulicz J, Taylor JM. *Muscle as a paracrine and endocrine organ*. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;34:49-55. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.005.
- Selinger A, Tansuphak MA, Eto
- Nascimento EBM, von Marten Lichtenbelt WD. *In Vivo Detection of Human Brown Adipose Tissue During Cold and Exercise by PET/CT*. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer; Berlin, Heidelberg; Doc: 10.1007/978-3-642-3018-1\_23.
- Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF. *β-Aminobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors*. *Cell Metab*. 2014;19(1):96-108. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003.
- Park KH, Zuo Chen L, Brinkoetter M, et al. *Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;102(2):4899-907. doi: 10.1210.aj.2013-2373.
- Prasanna H, Thattai/Vijay CA, Fernandez-Real JM, et al. *Physiology and role of irisin in glucose homeostasis*. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):321-37. doi: 10.1038/nrendo.2016.221.
- Kim H, Whann DC, Jedrychowski M, Villanov S, Klotse Y, Nagano K et al.
- Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors. *Cell*. 2013;153(7):1756-1766.e17. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.025.
- Lee JH, Jun HS. *Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function*. *Front Physiol*. 2019;10:42. Published 2019 Jan 30. doi:10.3389/fphys.2019.00042
- Vanniel MT, Aronis KN, Panagiotou G, et al. *Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans*. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):629-34. doi:10.1530/EJE-13-0276
- Wägner C, Hübner M, Pflanzl R. *Hepatokines—a novel group of exercise factors*. *Physiol Arch*. 2018. doi: 10.1007/s00424-018-2216-y. [Epub Ahead of Print].
- Wang R, Holloszy RMD. *Exercise-induced Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression: Therapeutic Implications for Alzheimer's Disease*. *Aging Res*. 2018;40:109-123. doi: 10.1016/j.arcn.2018.10.002