

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia – PPGGero

Maicon Luís Bicigo Delinocente

**DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA SÉRICA DE 25-HIDROXIVITAMINA D  
[25(OH)D] SÃO FATORES DE RISCO PARA INCIDÊNCIA DE DINAPENIA  
EM INDIVÍDUOS COM 50 ANOS E MAIS?**

São Carlos – SP

2021

MAICON LUÍS BICIGO DELINOCENTE

**DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA SÉRICA DE 25-HIDROXIVITAMINA D  
[25(OH)D] SÃO FATORES DE RISCO PARA INCIDÊNCIA DE DINAPENIA  
EM INDIVÍDUOS COM 50 ANOS E MAIS?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Gerontologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre

**Apoio financeiro:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processos: 2018/13917-3 e 2019/07417-0) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001.

São Carlos – SP

2021

**Delinocente, Maicon Luís Bicigo**

**Deficiência e insuficiência sérica de 25-Hidroxivitamina D [25(OH)D] são fatores de risco para incidência de dinapenia em indivíduos com 50 anos e mais? / Maicon Luís Bicigo Delinocente – 2021. 79f.**

**Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos  
Orientador (a): Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre  
Banca Examinadora: Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Profa. Dra. Flávia Silva Arbex Borim  
Bibliografia**

**1. Vitamina D. 2. Dinapenia. 3. Incidência. I. Delinocente, Maicon Luís Bicigo. II. Título.**

**Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)**

**DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR**

**Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Maicon Luís Bicigo Delinocente, realizada em 23/06/2021.

**Comissão Julgadora:**

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Profa. Dra. Flávia Silva Arbex Borim (UNICAMP)

Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi (UFSCar)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.

*Dedico este trabalho a **Deus** pela concessão da vida, saúde, auxílio e proteção.*

*Dedico a meus pais, **Edison e Silvana**, e a meu irmão **Matheus**. São eles que caminham ao meu lado, me apoiam, me incentivam e me inspiram na trajetória da vida.*

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**.

Ao **Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre**, por compartilhar seus valiosos conhecimentos e conduzir com maestria toda construção e desenvolvimento deste trabalho.

Às **professoras Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Dra. Flávia Silva Arbex Borim e Dra. Sandra Maria Lima Ribeiro**, pelas contribuições dadas no momento da qualificação. Elas foram fundamentais e enriqueceram ainda mais este trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (PPGGero), docentes e coordenação**, por todos os ensinamentos, por todo zelo, carinho, acolhimento, disponibilidade e respeito para com os mestrandos.

Aos **professores do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt/UFSCar) e da Faculdade de Saúde Pública (FSP/USP)** por todo o aprendizado compartilhado.

Ao **InterColAging** pela possibilidade de acesso à riquíssimas bases de dados que permitem o desenvolvimento de trabalhos tais como o apresentado.

Aos professores **Dr. César de Oliveira e Dr. Andrew Steptoe**, pela confiança em compartilharem as bases de dados, pela maestria com que conduzem o *Estudo ELSA*, por toda disponibilidade e cooperação.

A todos os **integrantes e participantes do Estudo ELSA** por possibilitarem a base de dados utilizada no presente estudo.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo auxílio financeiro – bolsa mestrado referente ao processo 2019/07417-0.

A todo **LEPEN**. Além de contribuírem para com meu crescimento pessoal e profissional, são amigas que eu levarei para vida toda. Obrigado por tornarem tudo mais leve e por serem presentes em todos os momentos, mesmo quando a vida impôs o distanciamento.

À minha **família**, por sempre estar ao meu lado torcendo por mim.

À **Rosângela**, um presente que a graduação me trouxe. Amiga, incentivadora e confidente.

Aos meus **amigos**, por proporcionarem momentos de descontração e tranquilidade.

*“A ciência não é uma ilusão, mas seria uma ilusão acreditar que poderemos encontrar noutra lugar o que ela não nos pode dar”*

*Sigmund Freud*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Estudos epidemiológicos que demonstraram a associação entre baixas concentrações de 25(OH)D e redução da força neuromuscular (dinapenia) à medida que a idade avança são poucos e controversos. A grande maioria deles são estudos transversais, que não permitem estabelecer relação de causalidade, e que apresentam divergências metodológicas importantes, como diferentes cutoffs para definir baixa força neuromuscular bem como diferentes limiares para definir baixas concentrações séricas de 25(OH)D. O único estudo longitudinal de que temos conhecimento, não confirmou essa associação e, até o momento, não observamos estudos que analisaram se o diagnóstico de osteoporose e a suplementação de vitamina D poderiam modificar essas associações. **OBJETIVOS:** i) Analisar se a deficiência e a insuficiência sérica de 25(OH)D são fatores de risco para a incidência de dinapenia em pessoas com 50 anos e mais; ii) Analisar se essas associações são modificadas com a retirada dos indivíduos com diagnóstico de osteoporose ou que realizavam suplementação de vitamina D de nossas análises. **MÉTODO:** Estudo longitudinal envolvendo 3.205 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (Estudo *ELSA*), não dinapênicos na linha de base, e acompanhados por quatro anos. A vitamina D, também avaliada na linha de base pela concentração sérica de 25(OH)D, foi classificada como suficiente ( $> 50$  nmol/L), insuficiente ( $\geq 30$  e  $\leq 50$  nmol/L) e deficiente ( $< 30$  nmol/L). A incidência de dinapenia foi considerada quando a força de preensão manual foi  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres ao final dos quatro anos de acompanhamento. Modelos de regressão de Poisson foram ajustados por características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e bioquímicas. **RESULTADOS:** A deficiência sérica de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de dinapenia (IRR = 1,70 IC95% 1,04 – 2,79) assim como idade de 70 a 79 anos (IRR = 3,89 IC95% 1,61 – 9,44), 80 anos e mais (IRR = 8,07 IC95% 3,05 – 21,36), presença de osteoporose (IRR = 1,76 IC95% 1,02 – 3,03) e baixos níveis séricos de IGF-1 (IRR = 1,76 IC95% 1,02 – 3,04). Quando somente os indivíduos sem osteoporose ou que não realizavam suplementação de vitamina D foram analisados, tanto a deficiência (IRR = 1,78 IC95% 1,01 – 3,13) quanto a insuficiência sérica de 25(OH)D (IRR = 1,77 IC95% 1,06 – 2,94) foram fatores de risco para incidência de dinapenia assim como a idade de 70 a 79 anos (IRR = 5,15 IC95% 1,77 – 14,97), 80 anos e mais (IRR = 8,55 IC95% 2,66 – 27,51), baixos níveis séricos de IGF-1 (IRR = 1,94 IC95% 1,05 – 3,61), baixo índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMEA) (IRR = 2,12 IC95% 1,07 – 4,19) e circunferência de cintura aumentada (IRR = 1,97 IC95% 1,08 – 3,59). **CONCLUSÃO:** Nível sérico de 25(OH)D  $< 30$  nmol/L é fator de risco para incidência de dinapenia. Naqueles indivíduos sem osteoporose ou que não fazem suplementação de vitamina D o limiar de risco é maior ( $\leq 50$  nmol/L). Além da osteoporose e a da suplementação de vitamina D modificarem o efeito das associações encontradas, estratos etários mais velhos, baixas concentrações séricas de IGF-1, baixo IMMEA e circunferência de cintura aumentada estão entre os fatores de risco identificados para incidência de dinapenia em quatro anos de acompanhamento.

**Palavras-Chaves:** Análises de incidência; Dinapenia; Envelhecimento musculoesquelético; Força da mão; Hidroxivitamina D [25(OH)D].



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Epidemiological studies that demonstrated the association between low concentrations of 25(OH)D and reduction in neuromuscular strength (dynapenia) as age advances are few and controversial. The vast majority of them are cross-sectional studies, which do not allow establishing a causal relationship, and which present important methodological divergences, such as different cutoffs to define low neuromuscular strength as well as different thresholds to define low serum concentrations of 25(OH)D. The only longitudinal study that we are aware of has not confirmed this association and, to date, we have not observed studies that analyzed whether the diagnosis of osteoporosis and vitamin D supplementation could modify these associations. **OBJECTIVES:** i) To analyze whether serum 25(OH)D deficiency and insufficiency are risk factors for the incidence of dynapenia in people aged 50 and over; ii) To analyze whether these associations are modified with the withdrawal of individuals diagnosed with osteoporosis or who were supplemented with vitamin D from our analyzes. **METHOD:** Longitudinal study involving 3,205 participants in the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA Study), non-dynapenic at baseline and followed for four years. Vitamin D, also assessed at baseline by the serum concentration of 25(OH)D, was classified as sufficient ( $> 50$  nmol/L), insufficient ( $\geq 30$  and  $\leq 50$  nmol/L) and deficient ( $< 30$  nmol/L). The incidence of dynapenia was considered when the handgrip strength was  $< 26$  kg for men and  $< 16$  kg for women at the end of the four-year follow-up. Poisson regression models were adjusted for sociodemographic, behavioral, clinical and biochemical characteristics. **RESULTS:** Serum deficiency of 25(OH)D was a risk factor for the incidence of dynapenia (IRR = 1.70 95%CI 1.04 – 2.79), as well as age from 70 to 79 years (IRR = 3.89 95%CI 1.61 – 9.44), 80 years and over (IRR = 8.07 95%CI 3.05 – 21.36), presence of osteoporosis (IRR = 1.76 95%CI 1.02 – 3.03) and low levels serum IGF-1 (IRR = 1.76 95%CI 1.02 – 3.04). When only individuals without osteoporosis or who did not undergo vitamin D supplementation were analyzed, both the deficiency (IRR = 1.78 95%CI 1.01 – 3.13) and insufficiency of 25(OH)D (IRR = 1.77 95%CI 1.06 – 2.94) were risk factors for the incidence of dynapenia, as well as the age from 70 to 79 years (IRR = 5.15 95%CI 1.77 – 14.97), 80 years and more (IRR = 8.55 95%CI 2.66 – 27.51), low serum IGF-1 levels (IRR = 1.94 95%CI 1.05 – 3.61), low appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) (IRR = 2.12 95%CI 1.07 – 4.19) and high waist circumference (IRR = 1.97 95%CI 1.08 – 3.59). **CONCLUSION:** Serum level of 25(OH)D  $< 30$  nmol / L is a risk factor for the incidence of dynapenia. In those individuals without osteoporosis or who do not take vitamin D supplementation, the risk threshold is higher ( $\leq 50$  nmol / L). In addition to osteoporosis and vitamin D supplementation modifying the effect of the associations found, older age groups, low serum IGF-1 concentrations, low ASMI and high waist circumference are among the risk factors identified for the incidence of dynapenia in four years of follow-up

**Key words:** Incidence Analysis; Dynapenia; Musculoskeletal Aging; Handgrip Strength; 25-Hydroxyvitamin D.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do ergocalciferol (Vitamina D <sub>2</sub> ) e do colecalciferol (Vitamina D <sub>3</sub> ).....	<b>15</b>
<b>Figura 2.</b> Mapa Mental: Vitamina D – Principais aspectos, síntese e fontes de obtenção.....	<b>18</b>
<b>Figura 3.</b> Respostas biológicas da deficiência de vitamina D nos diferentes sistemas fisiológicos.....	<b>20</b>
<b>Figura 4.</b> Interpretações das concentrações séricas de 25(OH)D adotadas por diferentes sociedades ou países.....	<b>22</b>
<b>Figura 5.</b> Modelo conceitual do mecanismo da dinapenia e fatores associados.	<b>34</b>
<b>Figura 6.</b> Desenho do Estudo <i>ELSA</i> .....	<b>39</b>
<b>Figura 7.</b> Composição da amostra.....	<b>41</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde dos 3.205 participantes do Estudo <i>ELSA</i> , não dinapênicos na linha de base, por estrato de 25(OH)D, 2012.....	<b>49</b>
<b>Tabela 2.</b> Medidas antropométricas, bioquímicas e uso de fármacos dos 3.205 participantes do Estudo <i>ELSA</i> , não dinapênicos na linha de base, por estrato de 25(OH)D, 2012.....	<b>50</b>
<b>Tabela 3.</b> Análise comparativa das características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde dos participantes incluídos e excluídos por falta de informações, não dinapênicos, Estudo <i>ELSA</i> , 2012.....	<b>52</b>
<b>Tabela 4.</b> Análise comparativa das concentrações séricas de 25(OH)D, medidas antropométricas, bioquímicas e uso de fármacos dos participantes incluídos e excluídos por falta de informações, não dinapênicos, Estudo <i>ELSA</i> , 2012.....	<b>53</b>
<b>Tabela 5.</b> Densidades de incidência de dinapenia de acordo com os estratos de 25(OH)D após quatro anos de acompanhamento (2012 – 2016), Estudo <i>ELSA</i> .....	<b>55</b>
<b>Tabela 6.</b> Modelos de Regressão de Poisson para incidência de dinapenia durante quatro anos de acompanhamento (2012 – 2016), Estudo <i>ELSA</i> .....	<b>57</b>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1. Vitamina D: Contexto histórico.....	<b>13</b>
1.2. Vitamina D: Fontes, síntese e metabolismo.....	<b>16</b>
1.3. Vitamina D: Valores de referência.....	<b>21</b>
1.4. Vitamina D e sistema musculoesquelético.....	<b>23</b>
1.5. Vitamina D, envelhecimento e força neuromuscular.....	<b>24</b>
1.6. Níveis séricos de 25(OH)D e força neuromuscular.....	<b>25</b>
1.7. Dinapenia: Definição e fatores de risco.....	<b>31</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>37</b>
3.1. Estudo ELSA.....	<b>37</b>
3.2. Tipo de estudo.....	<b>40</b>
3.3. Amostra.....	<b>40</b>
3.4. Variável dependente: Força de preensão manual.....	<b>42</b>
3.5. Variável de interesse: 25-Hidroxivitamina D.....	<b>42</b>
3.6. Variáveis de controle.....	<b>43</b>
3.7. Análise estatística.....	<b>46</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>48</b>
4.1. Características descritivas da amostra.....	<b>48</b>
4.2. Comparação entre incluídos e excluídos.....	<b>51</b>
4.3. Densidades e razões de taxa de incidência de dinapenia.....	<b>54</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>61</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>68</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>69</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 VITAMINA D: CONTEXTO HISTÓRICO

A migração de pessoas da comunidade rural para área urbana em busca de trabalho e melhores condições de vida, superlotaram e estreitaram as cidades. O avanço de recursos industriais e tecnológicos permitiu uma resposta rápida a esse cenário com a construção de prédios cada vez mais próximos e mais altos. As cidades, por sua vez, se tornaram cada vez mais cheias de sombra e as indústrias em franco processo de crescimento desenvolvimento e expansão (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2003; MARTINS e SILVA, 2007). A fuligem, obtida através da queima do carvão utilizada no maquinário industrial, não só poluiu, como dificultava a passagem de raios solares. Homens e mulheres enfrentavam longas jornadas de trabalho precarizado em fábricas com pouca luminosidade e deixavam seus filhos trancados em seus lares. Esse cenário marcou não somente o período da Revolução Industrial no século XVIII, como também foi o ponto de partida para a descoberta do que hoje conhecemos por vitamina D (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2003; MARTINS e SILVA, 2007; GIUDICI, PETERS e MARTINI, 2018).

Deformações ósseas, atraso no crescimento e no desenvolvimento motor, má formação dentária, problemas na dentição, erupções cutâneas, fraqueza e flacidez muscular se tornaram cada vez mais frequentes, principalmente entre as crianças da Inglaterra e norte da Europa, chegando a atingir proporções epidêmicas. Inicialmente esses sintomas foram popularmente atribuídos à “doença inglesa”, que, pouco mais tarde, foi cientificamente denominada raquitismo (MARTINS e SILVA, 2007).

Com as explorações clínicas da época, em 1892, um médico polonês observou que a população rural de Varsóvia desconhecia essa doença, enquanto que a parcela urbana dessa população, crianças especialmente, padecia de raquitismo grave. Após um longo período de estudo, concluiu que a exposição solar poderia ser a chave para cura desse mal que assombrava a população européia.

Dez anos se passaram até que T. A. Palm, cientista britânico, comprovasse que a localização geográfica, mais especificamente a incidência solar da região, se associava aos casos de raquitismo. Ao mesmo tempo em que isso era evidenciado, o óleo de fígado de bacalhau era apontado, por um pesquisador francês, como a cura para o mal que assolava essa nação (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2003; GIUDICI, PETERS e

MARTINI, 2018).

Em 1913, Steenbock e Hart, pesquisadores da Universidade de Wisconsin, verificaram que cabras produtoras de leite, quando mantidas em ambientes fechados, apresentavam menor quantidade de cálcio, quando comparadas às cabras criadas ao ar livre. Essa evidência foi ao encontro dos achados de Palm reforçando a relação entre a luminosidade solar e a matriz óssea. Assim, em 1916, a Europa começava a investir na helioterapia (terapia de exposição solar) construindo varandas e solários para banhos de sol em seus hospitais (GIUDICI, PETERS e MARTINI, 2018)

Enquanto isso, a terapia com óleo de fígado de bacalhau que foi apontada pelo pesquisador francês, emergia da tentativa de compreender o motivo pelo qual a Noruega, vizinha aos países que sofriam com o aumento dos casos da doença, registrava baixos índices de raquitismo. Para os pesquisadores no campo da nutrição, a resposta para essa pergunta estava no modelo dietético adotado pelos noruegueses, uma vez que o consumo de peixes selvagens, especialmente o bacalhau, era muito alto em comparação a seus vizinhos (GIUDICI, PETERS e MARTINI, 2018).

Para testar essa hipótese, o médico inglês, Sir Edward Mellanby, em 1918, induziu o raquitismo em cães mantendo-os em espaços fechados e com dieta restritiva à aveia, e os curou com a oferta de óleo de fígado de bacalhau. No primeiro momento, a cura foi associada à vitamina A, amplamente encontrada em óleos. Contudo, em 1922, o bioquímico americano Elmer McCollum, também da Universidade de Wisconsin, ao analisar o óleo de fígado de bacalhau, identificou uma nova substância, diferente das estruturas quimicamente já conhecidas e, pela recente denominação às vitaminas A, B e C, a denominou como vitamina D (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2003; MARTINS E SILVA, 2007; GIUDICI, PETERS E MARTINI, 2018).

Com a descoberta dessa nova molécula e com o avançar da ciência, alguns estudos mostraram que tal substância, a denominada vitamina D, também era encontrada em alguns alimentos que recebiam irradiação ultravioleta (UVB) e os mesmos se mostravam tão eficazes quanto o óleo de fígado de bacalhau na cura do raquitismo. Nessa perspectiva, visto que a cura também era evidenciada pela exposição solar e já havia experimentos, como o do cientista alemão K. Huldshinsky, que apontavam a cura até mesmo pela exposição do corpo à luz UVB artificial, iniciou-se a busca por essa substância ativada pelos raios UVB na pele humana (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2003; HOLICK, 2003; GIUDICI, PETERS E MARTINI, 2018).



## 1.2 VITAMINA D: FONTES, SÍNTESE E METABOLISMO

Mais adiante no tempo, os estudos nos permitem afirmar que, embora denominada vitamina, a vitamina D, já é reconhecida como um hormônio esteroide, mais especificamente conceituada como um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) que se ligam por meio de reações fotolíticas e enzimáticas nos diferentes tecidos (SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE CASTRO, 2011).

Esse grupo é composto pela forma ativa – a 1,25-Dihidroxitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] – e seus precursores e metabólitos: a vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, a vitamina D<sub>2</sub> ou ergosterol, a 25-Hidroxitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, a proteína transportadora desses metabólitos, a *Vitamin D Binding Protein (DBP)*, seu receptor nuclear, o *Vitamin D Receptor (VDR)* e as enzimas do complexo citocromo P450 envolvidas nos processos de ativação e inativação dessas moléculas. Atualmente, já foram isolados e quimicamente caracterizados 37 diferentes metabólitos da vitamina D que geram inúmeras e extensas discussões uma vez que suas funções ainda não estão bem estabelecidas (SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE CASTRO, 2011; GIUDICI, PETERS E MARTINI, 2018).

Sabe-se que a síntese cutânea (via endógena) é a principal fonte de vitamina D, podendo ser complementada pela alimentação (via exógena). Entretanto, poucos alimentos contêm a vitamina D dentre os quais se destacam o óleo do fígado de peixe, peixes como o atum, a sardinha, o salmão e a gema de ovo (GRANT e HOLICK, 2005). Contudo, o consumo desses alimentos é relativamente baixo e, por esse motivo, na tentativa de aumentar as fontes de obtenção, alguns países adotaram a estratégia de fortificação dos alimentos com vitamina D, sendo eles o leite, a margarina, os pães, e os cereais (INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2006). No Reino Unido, por exemplo, os cereais fortificados são a principal fonte alimentar de vitamina D (GREGORY, FOSTER, TYLER e WISEMAN, 1990; GIUDICI, PETERS E MARTINI, 2018).

Paralelamente, o processo de síntese endógena, se inicia nas camadas mais profundas da epiderme – estratos espinhoso e basal – onde se encontra armazenada a substância precursora, o 7-DHC. Com a exposição do indivíduo à luz solar direta, especificamente à radiação UVB, nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros, ocorre a quebra fotolítica dessa molécula. A essa nova substância, denomina-se colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub>, que também pode ser obtida em fontes alimentares, via exógena, como já apresentado anteriormente (SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE



CASTRO, 2011).

Uma vez sintetizado, o colecalciferol entra na circulação e se liga à *DBP* que o transportará para o fígado, onde, por meio das enzimas do complexo citocromo P450, sofre hidroxilação e se transforma no calcidiol, sendo secretado no plasma e, ainda acoplado ao *DBP*, é transportado a vários tecidos, metabolizado pela enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) e convertido para o metabólito ativo 1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol (SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE CASTRO, 2011).

A **Figura 2** compreende um mapa mental que resume os principais aspectos da vitamina D, apresenta fontes de obtenção bem como reúne, exemplifica e ilustra os precursores metabólitos e, respectivamente, todo mecanismo de síntese desse hormônio.

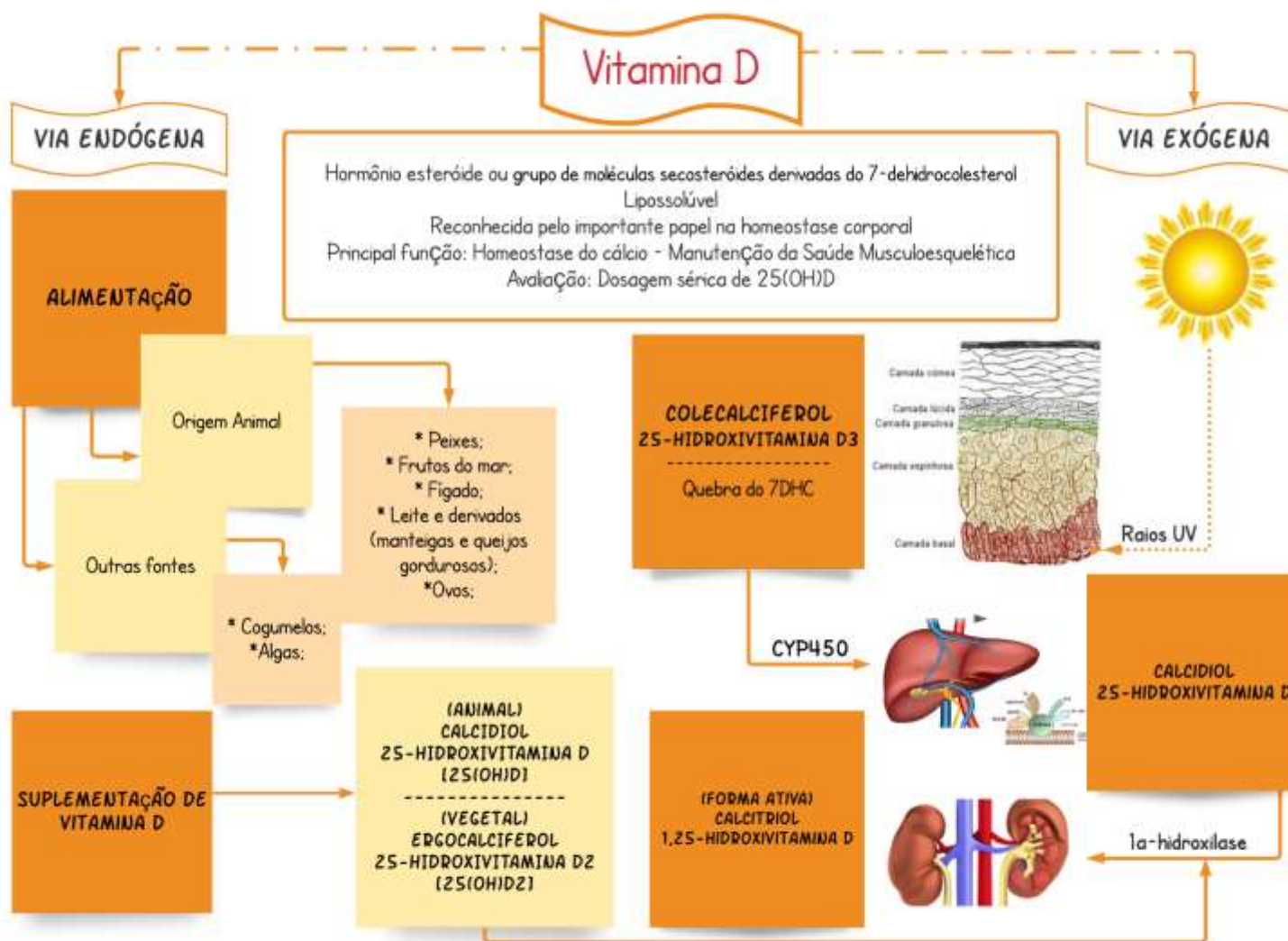


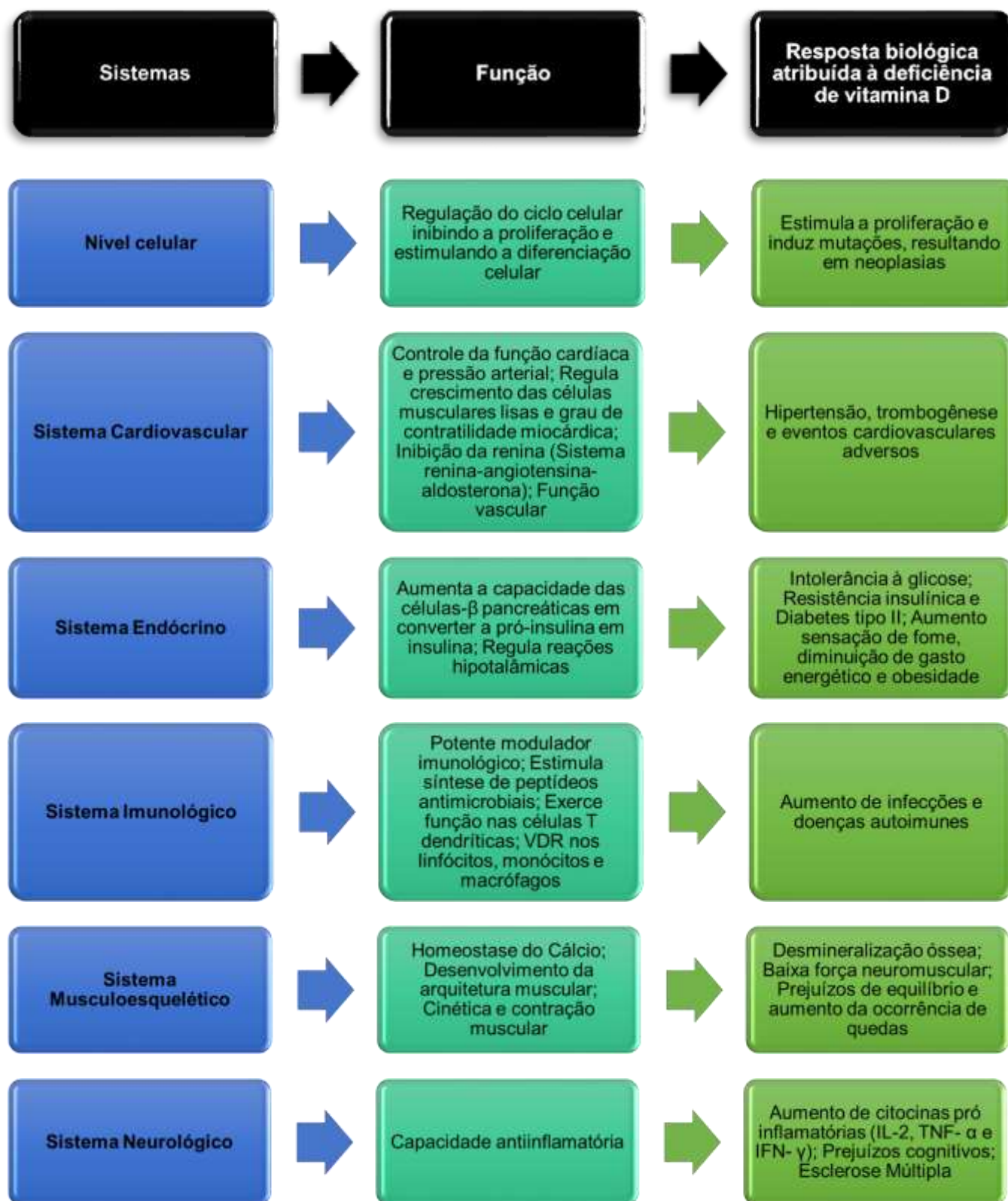
Figura 2. Mapa mental: Vitamina D – Principais aspectos, síntese e fontes de obtenção.

Fonte: Autor, 2021.

Explicado isso, é importante reconhecer que alguns fatores, intrínsecos e extrínsecos, podem influenciar esse processo. A idade, a concentração de melanina na pele, fatores geográficos e sazonais como a estação do ano, latitude, altitude, condições do tempo, hora do dia e poluição atmosférica, o vestuário, uso de filtro solar, ingestão nutricional e a presença de algumas doenças, como a síndrome de má absorção intestinal, doença inflamatória intestinal e insuficiência hepática, o uso de corticosteroides e a adiposidade corporal podem modificar as concentrações séricas desse hormônio, seja dificultando a etapa de síntese, seja interferindo em seu metabolismo que, conseqüentemente, repercutem no papel desempenhado pela vitamina D no organismo (TSIARAS e WEINSTOCK, 2011; GIUDICI, PETERS E MARTINI, 2018).

Sobre os papéis desempenhados pela vitamina D, diversos estudos bioquímicos, apontam para sua capacidade de modular, direta ou indiretamente, com a mediação de seus receptores (*VDR*) presentes em vários tecidos, cerca de 3% do genoma humano. Por esse motivo, o controle de funções essenciais à manutenção da homeostase sistêmica, como crescimento, diferenciação e apoptose celular, metabolismo da insulina, controle da pressão arterial e regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e musculoesquelético estão estreitamente relacionados com a biodisponibilidade da vitamina D (CEGLIA, 2009; SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE CASTRO, 2011; HALPHON, PHAN e TETA, 2015).

Na **Figura 3** é apresentada uma síntese de respostas biológicas da condição de deficiência de vitamina D nos diferentes sistemas fisiológicos.



**Figura 3.** Respostas biológicas da deficiência de vitamina D nos diferentes sistemas fisiológicos.

Fonte: Adaptado de GIUDICI, PETERS e MARTINI, 2018.

### 1.3 VITAMINA D: VALORES DE REFERÊNCIA

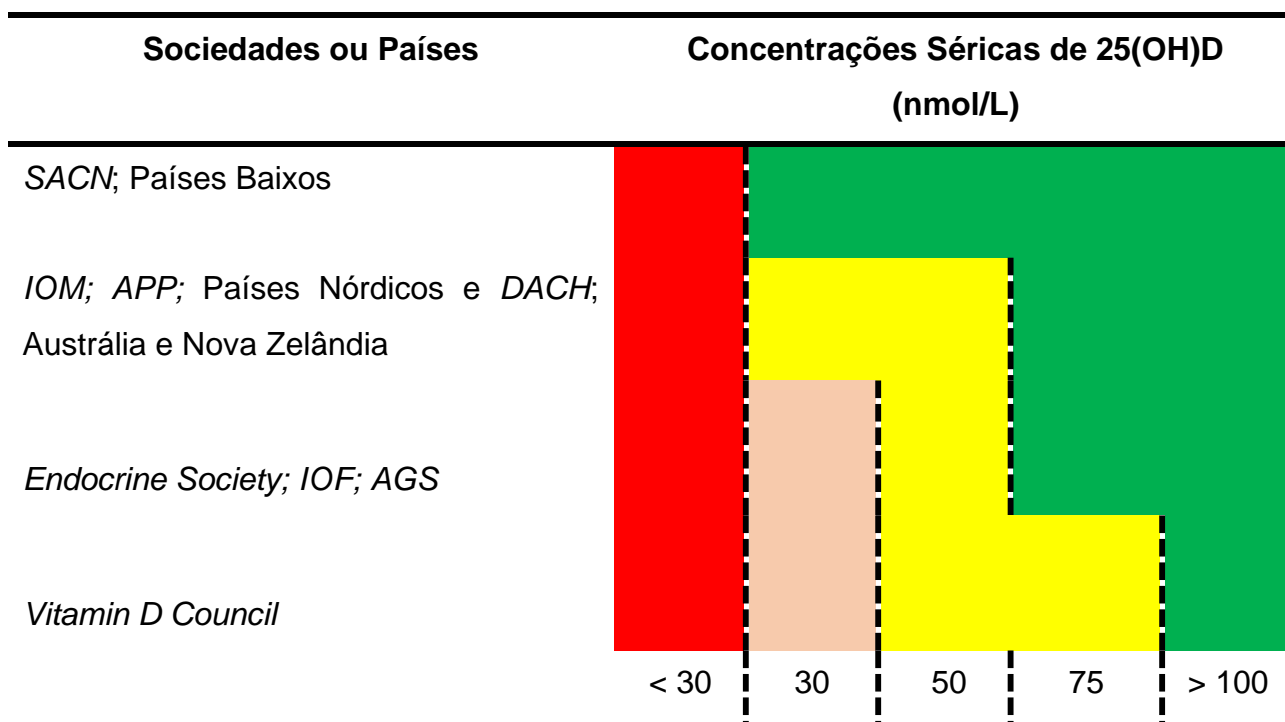
Conhecidas as funções da vitamina D e as respectivas respostas biológicas atribuídas à deficiência desse hormônio, é preciso descrever os valores de referência apresentados na literatura, bem como a forma mais adequada de mensurá-la.

Dentre os metabólitos apresentados, é consenso que a avaliação da vitamina D deve ser realizada pela mensuração da concentração sérica de 25(OH)D, metabólito inativo. Essa, além de ser a forma circulante da vitamina D, é encontrada em quantidade 1.000 vezes maior que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, o metabólito ativo. Além disso, sua meia vida pode variar entre 2 a 3 semanas, enquanto que o tempo de meia vida da 1,25(OH)<sub>2</sub>D, varia entre 4 e 6 horas, apenas.

Outro ponto importante e que fortalece e justifica a recomendação de se avaliar a vitamina D pela concentração sérica de 25(OH)D, consiste no mecanismo do hiperparatireoidismo compensatório. Essa condição, decorrente da deficiência de 25(OH)D, eleva a síntese de PTH que estimula a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a fim de manter a homeostase do cálcio. Desse modo, os níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ainda que por um curto prazo de tempo, se mantêm normais ou até elevados, quando, na verdade, deveriam caracterizar uma deficiência de vitamina D (MARQUES et al., 2010; DE CASTRO, 2011; VELDURTHY et al., 2016).

Diferente do que é consenso sobre a forma de mensuração, os valores de referência ainda não estão bem consolidados e são alvo de inúmeras discussões na literatura. Uma revisão, realizada pelo pesquisador Roger Bouillon e publicada na *Nature Reviews Endocrinology*, em 2017, resumiu as diferentes interpretações dos níveis séricos de 25(OH)D das diferentes agências e diferentes países.

A **Figura 4** sintetiza essa proposta. Na figura, as concentrações de 25(OH)D adotadas pelas diferentes sociedades ou países são apresentadas em nmol/L e as cores representam a interpretação adotada: a cor vermelha corresponde à deficiência, a amarela à insuficiência e a verde à suficiência de 25(OH)D. O tom alaranjado, apresentado por algumas sociedades ou países que, na figura, aparece entre o amarelo e o vermelho é usado para simbolizar uma condição de deficiência de 25(OH)D menos severa (representado pela cor vermelha).



**Nota:** SACN: Scientific Advisor Committee on Nutrition; IOM: Institute of Medicine; APP: American Academy of Pediatrics; DACH: Deutschland (Germany), Austria and Confederation Helvetica (Switzerland); AGS: American Geriatrics Society; IOF: International Osteoporosis Foundation.

**Figura 4.** Interpretações das concentrações séricas de 25(OH)D adotadas por diferentes sociedades ou países.

**Fonte:** Adaptado de Boiullon, 2017

Ainda que apresentadas diversas possibilidades de interpretações para as concentrações séricas de 25(OH)D, o presente estudo adotou os valores de referência recomendados pelo *Institute of Medicine (IOM)* que considera valores de 25(OH)D séricos < 30 nmol/L como deficiência, entre 30 e 50 nmol/L como insuficiência e valores > 50 nmol/L como suficiência de vitamina D.

Essa escolha leva em consideração os achados de Bischoff-Ferrari e colaboradores (2006). Os autores reportaram que concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 75 nmol/L não são ideais para avaliação de resultados musculoesqueléticos, como é o caso da baixa força neuromuscular (dinapenia), variável dependente do presente estudo.

Ademais, o relatório de 2011 sobre a ingestão de referência na dieta de cálcio e vitamina D do *IOM*, aponta que as concentrações séricas de 25(OH)D > 50 nmol/L atendem as necessidades de 97,5% da população ao passo que valores mais altos, como os recomendados pela *Endocrine Society* (> 75 nmol/L), não estão consistentemente

associados a benefícios. Desse modo, a classificação proposta pelo *IOM*, não somente é mais recomendada para avaliação de resultados musculoesqueléticos, como também deve ser adotada pela classe médica a fim de evitar problemas de subtratamento ou supertratamento, respectivamente (ROSS et al., 2011).

#### 1.4 VITAMINA D E SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Dentre os papéis já conhecidos e atribuídos à vitamina D e que são apresentados na **Figura 4**, o metabolismo do cálcio e a manutenção da saúde musculoesquelética, ganha destaque no meio científico.

É sabido que concentrações de vitamina D insatisfatórias diminuem a absorção e transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  e, para manter a homeostase do cálcio, há um aumento da produção e secreção de paratormônio (PTH) mobilizando a saída de cálcio ósseo para corrente sanguínea. A esse condição, denominada hiperparatioreoidismo compensatório, se atribui uma inadequada mineralização e desmineralização da matriz óssea, um aumento no catabolismo proteico e na produção de interleucina 6 (IL-6), além de uma redução no número de fibras musculares tipo 2, compostos de fosfato ricos em energia intracelular e a captação de oxigênio mitocondrial, essenciais ao adequado funcionamento musculoesquelético (LUMACHI, CAMOZZI, DORETTO, TOZZOLI e BASSO, 2013; PLUDOWSK et al., 2013; HALPHON, PHAN e TETA, 2015; VELDURTHY et al., 2016).

Esse envolvimento da vitamina D na homeostase do cálcio possibilita a interação entre o citosol e a mitocôndria que, envolvida na produção da energia muscular, equilibra as concentrações de cálcio e fósforo atuando não somente na manutenção do esqueleto, como também na regulação do tônus e contração do músculo esquelético (VELDURTHY et al., 2016). Ademais, a deficiência de vitamina D resulta em perturbações da homeostase metabólica celular, estresse oxidativo e na interrupção da função mitocondrial que prolongam a fase de relaxamento da contração muscular e, conseqüentemente, comprometem o desempenho neuromuscular (PEDROSA e CASTRO, 2005; SCHUCH, GARCIA e MARTINI, 2009; DE CASTRO, 2011; GIL et al., 2018; LI et al.; 2018; DZIK e KACZOR, 2019).

Em síntese, todo o mecanismo supracitado pode ser desempenhado por duas vias: a genômica e não genômica. Na via genômica a ligação do calcitriol ao *VDR* das células musculares desencadeia uma resposta nuclear com transcrição do *RNA*m e síntese da proteína novo, que determina a absorção de cálcio, o metabolismo de fosfolípidios, a

proliferação e a diferenciação das células musculares. Por outro lado, na via não genômica, os efeitos da vitamina D são mediados pela ativação de diversas vias de sinalização celular resultando num rápido influxo de cálcio do retículo sarcoplasmático, que influencia a cinética de contração muscular (PEDROSA e CASTRO, 2005; DE CASTRO, 2011, McCARTHY e KIELY, 2015).

Elucidados os mecanismos e a participação da vitamina D no sistema musculoesquelético, será destacado a seguir o papel da vitamina D, mais especificamente, das respostas biológicas atribuídas à deficiência desse hormônio, sendo elas as implicações na regulação do crescimento dos miócitos, no volume da massa muscular, no tônus e, principalmente, na força neuromuscular (PEDROSA e CASTRO, 2005; McCARTHY e KIELY, 2015).

### **1.5 VITAMINA D, ENVELHECIMENTO E FORÇA NEUROMUSCULAR**

Tanto a deficiência quanto a insuficiência de vitamina D têm sido consideradas um problema de saúde pública global em virtude de suas implicações na homeostase corporal e no desenvolvimento de diversas doenças (VELDURTHY et al., 2016). Estudos apontam que, independentemente da idade, etnia e localização geográfica, menos da metade da população mundial tem concentrações adequadas de vitamina D e que essa prevalência tende a ser ainda menor nos meses de inverno (DE CASTRO, 2011; VAN SCHOOR e LIPS, 2018).

Na população idosa, esse dado é ainda mais preocupante, visto que a deficiência de vitamina D acomete até 75% das pessoas desse estrato etário (VAN SCHOOR e LIPS, 2018). Isso pode ser justificado pela alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a polimedicação, a limitação funcional, a menor exposição solar e o comprometimento da produção de 7-DHC, condições comumente encontradas em indivíduos mais velhos, que, por sua vez, estão intimamente ligadas à diminuição da síntese e biodisponibilidade da 25(OH)D, um dos precursores metabólitos da vitamina D (MAGGIO et al., 2005).

Paralelo a isso, estudos mais recentes apontam que os tecidos ósseo e muscular são interconectados não só mecânica e fisicamente por superfícies adjacentes, mas também bioquimicamente, via comunicação parácrina e endócrina (LEVINGER, PHU e DUQUE, 2016; HIRSCHFELD, KINSELLA e DUQUE, 2017; LOCQUET et al., 2019; CHAIN, FAERSTEIN, WAHRLICH e BEZERRA, 2020). Assim, distúrbios endócrinos como



diabetes, função anormal da tireóide, baixos níveis de esteróides sexuais, de hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), também associados ao envelhecimento, assim como baixos níveis de vitamina D, provocam um desequilíbrio na síntese proteica que culminam na perda de densidade mineral óssea, diminuição da massa, força e função muscular (NEED, HOROWITZ, MORRIZ e NORDIN, 2000; VIETH, LADACK e WALFISH, 2003; MAGGIO et al., 2005; BOIRE, 2009; KAWAO e KAJI, 2015; HIRSCHFELD, KINSELLA e DUQUE, 2017).

Nessa perspectiva, desregulações na função endócrina e musculoesquelética, compartilham vias/mecanismos fisiológicos, fatores de risco e desfechos adversos que representam uma ameaça à autonomia e independência, principalmente à medida que a idade avança (CURTIS, LITWIC, COOPER e DENNISON, 2015). Dentre estes, destacamos a baixa força neuromuscular, também denominada dinapenia, que, além de bom preditor de incapacidade e mortalidade na população idosa tem declínio mais rápido e mais acentuado em comparação à perda massa muscular com o processo de envelhecimento (DELMONICO et al., 2009; MANINI e CLARK, 2012; ALEXANDRE, DUARTE, WONG e LEBRÃO, 2014; ROSSI et al., 2017; ALEXANDRE, SCHOLE, SANTOS, DUARTE e OLIVEIRA, 2018; CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Ademais, sabe-se que a redução da força neuromuscular é paralela à perda de massa muscular e parcialmente explicada em decorrência do processo de atrofia muscular, principalmente das fibras tipo II, sendo este o mais grave desfecho ao sistema musculoesquelético, que vem sendo concomitantemente associado aos baixos níveis séricos de 25(OH)D (GARCIA, SEELAENDER, SOTIROPOULOS, COLETTI e LANCHÁ, 2016). Junto a isso, com o envelhecimento, a expressão de VDR nas células musculares também diminui progressivamente. Desse modo, a sensibilidade muscular à vitamina D é reduzida e, conseqüentemente, há uma associação da fraqueza muscular no envelhecimento à deficiência desse hormônio (BISCHOFF-FERRARI et al., 2004).

## **1.6 NÍVEIS SÉRICOS DE 25(OH)D E BAIXA FORÇA NEUROMUSCULAR**

Embora a resposta biológica atribuída à deficiência de vitamina D no sistema musculoesquelético seja bem conhecida e o mecanismo por trás dessa resposta pareça bem elucidado, ainda são poucas e controversas as evidências epidemiológicas que demonstraram a associação de baixas concentrações de 25(OH)D com a baixa força neuromuscular a medida a idade avança.

Em síntese, apenas os estudos transversais confirmam tal associação. No entanto, além deste delineamento de estudo não permitir estabelecer a relação de causalidade, divergências metodológicas importantes, como o emprego de diferentes pontos de corte, tanto na definição de baixa força neuromuscular, quanto nas interpretações dos níveis séricos de 25(OH)D para definição do status de deficiência ou insuficiência de vitamina D, dificultam o entedimento e comparação desses achados.

Por exemplo, Orces (2017) analisando 2.205 equatorianos com 60 anos e mais verificou que homens e mulheres com força de preensão manual < 26 kg e < 16 kg apresentavam, respectivamente, 31 e 43% mais chance de apresentar baixas concentrações séricas de 25(OH)D (< 50 nmol/L) em modelos controlados por idade, raça, escolaridade, IMC, área de residência, hábito de fumar, consumo de produtos lácteos, nível de atividade física e número de doenças.

Wang e colaboradores (2018) ao analisarem 5.102 participantes do Estudo *Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH)*, verificaram que somente homens com idade  $\geq$  50 anos com concentrações séricas de 25(OH)D entre 10,94 e 31,85 nmol/L (menor quartil) possuíam menor média de força de preensão manual do que seus pares nos demais quartis.

Para Aspell e colaboradores (2019), indivíduos com 25(OH)D < 30 nmol/L apresentavam 44% mais chance de ter baixa força de preensão manual (< 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres) em modelos controlados por idade, sexo, e nível de atividade física, numa amostra de 4.157 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* com idade entre 60 e 90 anos.

Por fim, Kitsu e colaboradores (2020) analisaram 492 indivíduos da população japonesa de idade igual ou superior a 40 anos e concluíram que a deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) estava associada à baixa força neuromuscular. Nesse estudo, a baixa força neuromuscular foi considerada de acordo com o *Asian Working Group for Sarcopenia* (< 26 kg para homens e < 18 kg para mulheres) e, quando essas análises foram estratificadas por sexo, perderam a significância estatística.

Conzade e colaboradores (2019) foram os únicos a testar transversal e longitudinalmente a associação entre a deficiência de 25(OH)D (< 25 nmol/L) e baixa força neuromuscular (< 30 kg para homens e < 20 kg para mulheres). Transversalmente, analisaram 975 participantes do estudo *KORA-Age* com idade entre 65 e 93 anos e encontraram que a deficiência de 25(OH)D aumentou em 59% a chance desses idosos apresentarem baixa força neuromuscular em modelos controlados por idade, sexo, risco

de desnutrição, nível de atividade física, IMC e uso de suplementos de vitamina D. No mesmo trabalho, na única análise longitudinal de que temos conhecimento com 702 participantes acompanhados por três anos, a deficiência de 25(OH)D ( $< 25$  nmol/L) não foi associada à incidência de dinapenia em modelos controlados pelas mesmas variáveis utilizadas na análise transversal.

Uma síntese desses estudos são apresentados no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Síntese dos estudos que avaliaram as concentrações séricas de 25(OH)D e a baixa força neuromuscular: amostra, diferentes interpretações dos valores para o status de vitamina D e diferentes pontos de corte para baixa força neuromuscular.

Autor, ano	Amostra	Delineamento do estudo	Método e Interpretação da análise da vitamina D	Pontos de corte para baixa força neuromuscular
Orces, 2017	<p><b>Equatorianos</b> <b>(homens e mulheres)</b></p> <p>Estudo Saúde, Bem-estar e envelhecimento (Estudo SABE)</p> <p><b>60 anos e mais</b></p> <p><b>n = 2.205</b></p>	Transversal	<p>Dosagem sérica de <b>25(OH)D</b></p> <p>Deficiência considerada quando a 25(OH)D sérica <b>&lt; 50 nmol/L</b></p>	<p><i>Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)</i></p> <p><b>&lt; 26 kg para homens</b></p> <p><b>&lt; 16 kg para mulheres</b></p>
Wang et al., 2018	<p><b>Chineses</b> <b>(homens e mulheres)</b></p> <p>Estudo <i>Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH)</i></p> <p><b>50 anos e mais</b></p>	Transversal	<p>Dosagem sérica de <b>25(OH)D</b></p> <p>Deficiência considerada pelo <b>menor quartil</b> da distribuição amostral</p>	<p>Força de preensão manual</p> <p><b>Média, kg</b></p>

	<b>n = 5.102</b>		<b>10,94 e 31,85 nmol/L</b>	
Aspell et al., 2019	<b>Inglêses</b> <b>(Homens e mulheres)</b> do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (Estudo <i>ELSA</i> ) <b>60 a 90 anos</b> <b>n = 4.157</b>	Transversal	Dosagem sérica de <b>25(OH)D</b> Deficiência considerada quando a 25(OH)D sérica <b>&lt; 30 nmol/L</b>	<i>Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)</i>  <b>&lt; 26 kg para homens</b> <b>&lt; 16 kg para mulheres</b>
Conzade et al., 2019	<b>Alemães</b> <b>Homens e mulheres</b> <i>KORA-Age Study</i> 65 e 93 anos <b>n = 975</b> (após 3 anos) <b>n = 702</b>	Transversal e Longitudinal	Dosagem sérica de <b>25(OH)D</b> Deficiência considerada quando a 25(OH)D sérica <b>&lt; 25 nmol/L</b>	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP/2010)</i>  <b>&lt; 30 kg para homens</b> <b>&lt; 20 kg para mulheres</b>
	<b>Japoneses</b>		Dosagem sérica de <b>25(OH)D</b>	

Kitsu et al., 2020	<p><b>(Homens e mulheres)</b>  Residentes na cidade de Yuzawa, Prefeitura de Niigata, Japão, que participaram do exame de saúde anual oferecido pelo governo local</p> <p><b>40 anos e mais</b></p> <p><b>n = 492</b></p>	Transversal	Deficiência considerada quando a 25(OH)D sérica <p><b>&lt; 50 nmol/L</b></p>	<i>Asian Working Group for Sarcopenia</i> <p><b>&lt; 26 kg para homens</b></p> <p><b>&lt; 18 kg para mulheres</b></p>
--------------------	---	-------------	---	--

## 1.7 DINAPENIA: DEFINIÇÃO E FATORES DE RISCO

Para Clark e Manini (2008; 2012) associar mudanças na massa e força muscular para conceituá-las como uma entidade única (sarcopenia), consiste em aceitar a existência de uma relação causal onde alterações na massa muscular são diretamente correlacionadas ao desempenho de força neuromuscular. Entretanto, evidências apontam que há outras adaptações da função fisiológica que são mais capazes de mediar o decréscimo da força do que a redução da massa muscular. Além disso, essas evidências sugerem a não existência de uma linearidade entre tais condições e que o declínio de força não somente antecede o de massa muscular, como também o ganho de massa não implica na manutenção da força neuromuscular (GOODPASTER et al., 2006; DELMONICO et al., 2009; CARVALHO et al., 2018).

Portanto, ainda que a massa muscular relacionada à idade seja um importante determinante da força neuromuscular, ela só explica parcialmente a perda da força neuromuscular, que, por sua vez, tem o declínio mais acelerado em comparação à redução de massa (DELMONICO et al., 2009; CARVALHO et al., 2018). Para Clark e Manini (2010), a sarcopenia pode, até mesmo, ser secundária aos efeitos da dinapenia. Somado a isso, diversos estudos epidemiológicos têm evidenciado fortes associações da dinapenia com a incapacidade física (AL SNIH et al., 2004; ALEXANDRE et al., 2014) e mortalidade (AL SNIH et al., 2002; RANTANEN et al., 2003; NEWMAN et al., 2006; ALEXANDRE et al., 2014), fortalecendo a magnitude desse desfecho no que tange a saúde pública.

Nessa perspectiva, desde 2008, Clark e Manini recomendam a utilização do termo dinapenia para descrever a redução da força neuromuscular no envelhecimento e as mudanças na função contrátil e neurológica implícitas nesta condição. As vias envolvidas neste processo incluem deficiências na ativação neural, diminuição da excitabilidade cortical e medular, falha na transmissão neuromuscular, transformações do tipo de fibras musculares (de fibras do tipo II – rápidas – para fibras do tipo I – lentas), redução da quantidade muscular e qualidade contrátil e infiltração de gordura nas fibras musculares. Ademais, reforçam a força neuromuscular como a melhor medida preditiva para incapacidade funcional e mortalidade no envelhecimento (DELMONICO et al., 2009; MANINI e CLARK, 2012; ALEXANDRE, 2013; CARVALHO et al., 2018).

Entretanto, mesmo diante dessas evidências, em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* estabeleceu um consenso para a definição

clínica da sarcopenia e manteve incorporada a diminuição da força neuromuscular a seus critérios diagnósticos. Nesse consenso, o prejuízo da força, avaliado pela força de preensão manual, foi considerado quando o valor obtido fosse < 30 kg para homens e < 20 kg para mulheres (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Apenas em 2014, a *Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)*, com base nos dados provenientes de nove pesquisas de base populacional em diversas regiões do mundo, reuniu informações de 26.625 idosos residentes na comunidade e concluiu que o termo déficit de função muscular esquelética seria o mais adequado para descrever essa relação entre a redução da massa e da força neuromuscular em idosos e recomendou os pontos de corte de força de preensão manual < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, como os melhores marcadores para fraqueza muscular clinicamente evidente (STUDENSKI et al., 2014; ALLEY et al., 2014)

Mais recentemente, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* se reuniu novamente (*EWGSOP2 - 2018*) com o objetivo de atualizar o consenso publicado em 2010. Neste documento a sarcopenia foi definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado, com a diferença de que a baixa força neuromuscular passou a ser seu principal determinante, dados os inúmeros resultados adversos que lhe são associados (CRUZ- JENTOFT et al., 2019).

De acordo com este novo consenso, a sarcopenia é provável quando baixa força muscular, agora considerada quando força de preensão manual é < 27 kg para homens e < 16 kg para mulheres, é detectada. Contudo, a sarcopenia é confirmada pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular e, nos casos em que há presença de baixa força muscular, baixa quantidade ou qualidade muscular e baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave (CRUZ- JENTOFT et al., 2019).

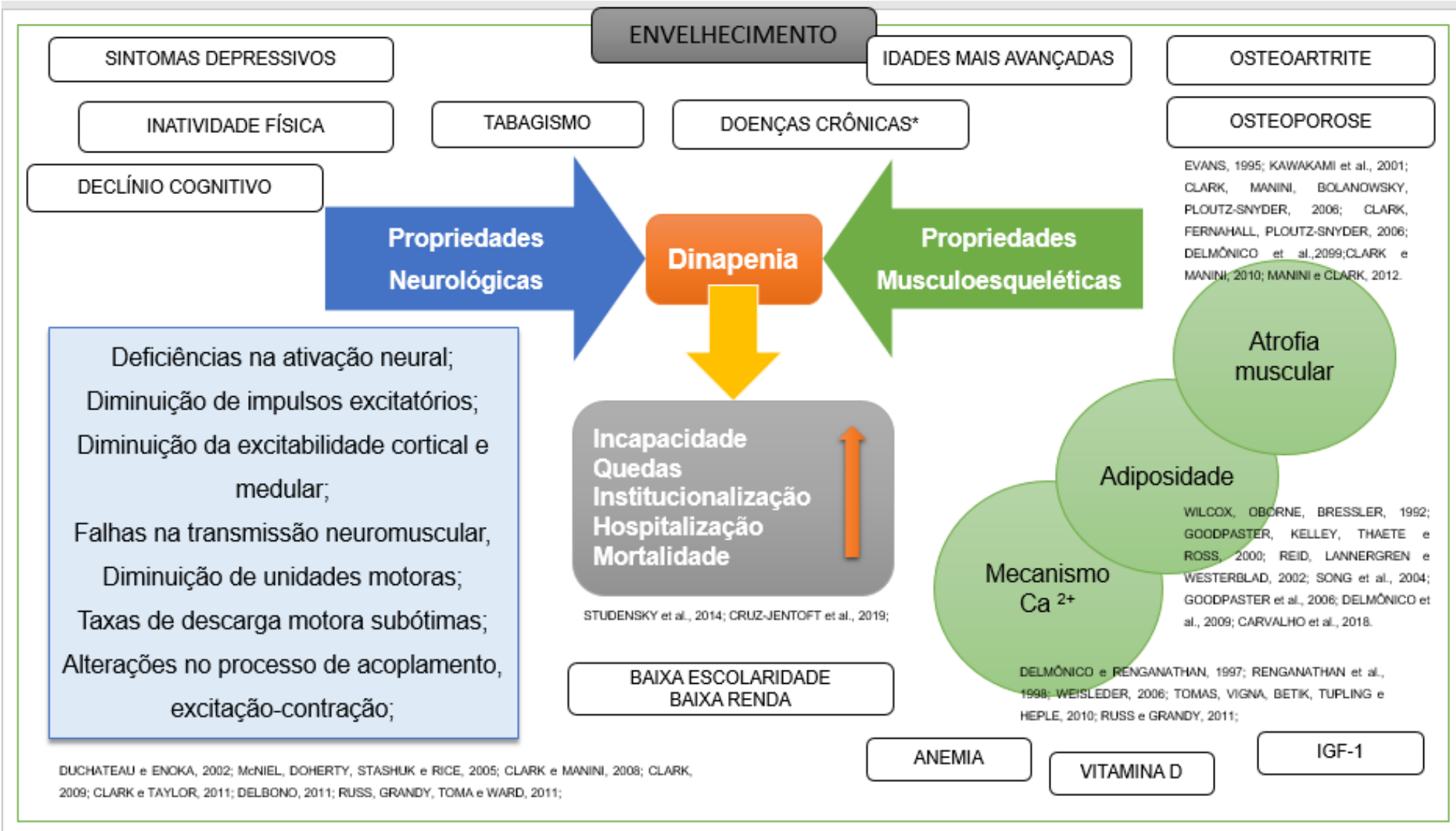
Isso exposto fica nítido o reconhecimento da comunidade científica acerca dos prejuízos da baixa força neuromuscular à medida que a idade avança. No entanto, o diagnóstico clínico de sarcopenia se mantém vinculado à presença de dinapenia. Isso facilita o desenvolvimento de estratégias de intervenção e favorece o levantamento de dados epidemiológicos. Em contrapartida, para a realização de pesquisas científicas, encoraja-se o uso do termo dinapenia. O objetivo está na maior compreensão e explicação dos mecanismos envolvidos na regulação da força, conhecer fatores de risco e, conseqüentemente, subsidiar o desenvolvimento de intervenções e manejo clínico (CLARK e MANINI, 2008).

Diante disso, é importante dizer que o termo dinapenia vem sendo amplamente



utilizado na comunidade científica e a força de preensão manual, além de ser uma medida confiável para mensurá-la, os pontos de corte < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, são usualmente considerados pela forte associação com desfechos adversos como a limitação de mobilidade, incapacidade e mortalidade (BOHANNON, 2008; ALLEY et al., 2014; STUDENSKY et al., 2014; RIJK et al., 2016; ALEXANDRE, SCHOLE, SANTOS, DUARTE e OLIVEIRA, 2018; ALEXANDRE, SCHOLE, SANTOS e OLIVEIRA, 2019; MÁXIMO et al., 2019; McGRATH et al., 2020).

Por fim, com intuito de ilustrar o panorama científico no qual se insere a dinapenia, foi elaborado um modelo conceitual (**Figura 5**) acerca dos fatores que predispõe a baixa força neuromuscular – um retrato do mecanismo que contribui para o seu desenvolvimento – e fatores de associados reportados pela literatura (ALLEY et al., 2014; STUDENSKY et al., 2014; DUCHOWNY, CLARKE e PETERSON, 2018; CRUZ-JENTOFT et al., 2019; ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019; BORGES, LIMA-COSTA e ANDRADE, 2020).



**Figura 5.** Modelo conceitual do mecanismo da dinapenia e fatores associados.

Fonte: Autor, 2021.

## 2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Deficiência e insuficiência de vitamina D estão presentes em mais da metade da população mundial (VELDURTHY et al., 2016). Na população idosa, essa prevalência pode chegar a 75% (VAN SCHOOR e LIPS, 2018). Diante desse cenário, suas implicações para a homeostase corporal a colocam com um problema de saúde pública global (DE CASTRO, 2011; VELDURTHY et al., 2016).

A dinapenia, por sua vez, um dos piores desfechos negativos do sistema musculoesquelético a medida que a idade avança, vem sendo reportada em diversos estudos epidemiológicos fortemente associada à incapacidade física (AL SNIH et al., 2004; ALEXANDRE et al., 2014) e mortalidade (AL SNIH et al., 2002; RANTANEN et al., 2003; NEWMAN et al., 2006; ALEXANDRE et al., 2014), refletindo no aumento da ocorrência de quedas, hospitalizações, institucionalizações e mortes prematuras (STUDENSKY et al., 2014; CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Esses fatos apresentados corroboram com o crescente interesse em investigar a associação entre a baixa força neuromuscular (dinapenia) e as baixas concentrações séricas de 25(OH)D que, nos últimos cinco anos, embora evidenciada em estudos transversais, até o momento não foi confirmada no único estudo longitudinal de que temos conhecimento.

Para tanto, este estudo tem como objetivo principal:

i. Analisar se a deficiência e a insuficiência sérica de 25(OH)D são fatores de risco para a incidência de dinapenia em pessoas com 50 anos e mais.

Assim, testaremos a hipótese de que a deficiência sérica de 25(OH)D é um fator de risco para incidência de dinapenia em indivíduos com 50 anos e mais em quatro anos de acompanhamento.

Ademais, como uma parcela da população com mais de 50 anos tem osteoporose e, portanto, faz uso de suplementação de vitamina D, o presente trabalho tem por objetivo secundário:

ii. Analisar se essas associações são modificadas com a retirada dos indivíduos com diagnóstico de osteoporose ou que realizavam suplementação de vitamina D de

nossas análises.

Desse modo, testaremos a hipótese de que a retirada desse grupo de indivíduos com diagnóstico de osteoporose ou que realizavam suplementação de vitamina D de nossas análises demonstraria que o limiar da associação entre baixos níveis séricos de 25(OH)D e o risco de dinapenia é ainda maior.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 ESTUDO *ELSA*

O *English Longitudinal Study of Ageing* (Estudo *ELSA*) é um estudo de coorte prospectivo-bienal em painel que teve início em 2002 com amostra representativa da população inglesa não institucionalizada de idade igual ou superior a 50 anos, de ambos os sexos (MARMOT et al., 2009; STEPTOE et al., 2013).

O Estudo *ELSA* tem como objetivo principal retratar o significado de se envelhecer no século XXI e ajudar na identificação de fatores que possibilitem explicar e comparar a variedade de padrões de envelhecimento que são encontrados e ou reportados em estudos desenvolvidos em outros países (STEPTOE et al., 2013).

Os participantes que compuseram a primeira onda (2002 – 2003) fazem parte da amostra contínua do *ELSA*, denominada coorte original. Desse modo, esses participantes são entrevistados a cada dois anos em todas as ondas subsequentes. Medidas de desempenho físico, avaliação antropométrica e coleta de sangue são realizadas somente nas visitas de enfermagem que acontecem a cada quatro anos (MARMOT et al., 2009; STEPTOE et al., 2013).

O objetivo dessas avaliações periódicas consiste em medir as mudanças nas condições de saúde, socioeconômicas e de hábitos de vida desses indivíduos para mensurar os impactos das mesmas no processo de envelhecimento dessa população. Contudo, com o avançar do estudo, a amostra também envelhece e, por esse motivo, as idades mais jovens deixam de ser representadas. Além disso, óbitos, algumas doenças, mudança de endereço ou até mesmo a falta de interesse na participação, podem acarretar em perda amostral, independente do segmento etário representado.

A fim de evitar esse viés e garantir a representatividade da coorte original, a partir da onda 03 (2006 – 2007), novos membros foram recrutados. Estes novos membros, são classificados e inseridos no *ELSA* como novas coortes, que, por sua vez, estão incluídos na onda 03 (2006 – 2007), onda 04 (2008 – 2009), onda 06 (2012 – 2013), onda 07 (2014 – 2015) e onda 09 (2018 – 2019).

É importante ressaltar que o trabalho de campo desenvolvido no Estudo *ELSA* para coleta de dados é padronizado e semelhante em todas as ondas do estudo. A pesquisa principal abarca a entrevista pessoal e um questionário de autopreenchimento que englobam aspectos sociodemográficos, condições de saúde (física e psicossocial), dados

de participação e papel social e cognição. As visitas de enfermagem ocorridas nas ondas 02, 04, 06 e 08, foram realizadas em dias diferentes da entrevista pessoal e nelas são coletados dados objetivos de saúde como a pressão arterial, a função pulmonar, exames de sangue, medidas antropométricas e desempenho físico (LEEDS, 2008).

O desenho do Estudo *ELSA* encontra-se representado na **Figura 6**. As linhas pontilhadas representam a linha de base do presente estudo (Onda 06/ 2012 – 2013) e o período em que o desfecho foi mensurado (Onda 08/ 2016 – 2017).

Por fim, faz-se importante mencionar que os dados foram disponibilizados para a realização deste estudo graças ao *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAging)* – consórcio de estudos longitudinais financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ – processo número 303981/2017-2), sediado no Departamento de Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e coordenado pelo orientador desse estudo.

Esse consórcio surge da união de esforços para responder diversas questões em saúde do envelhecimento mundial com o objetivo de conhecer as diversas trajetórias de vida e o impacto econômico que o envelhecimento pode gerar. Para isso, reúne além de dados de mais de 10 mil idosos ingleses (Estudo *ELSA*) – base do presente estudo – dados de pouco mais de 10 mil idosos brasileiros do *Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil)* e mais de 15 mil idosos participantes do *Mexican Health and Aging Study (MHAS Study)*.

Nessa perspectiva o *InterCoLAging* vem permitindo a realização de importantes estudos epidemiológicos em várias frentes de trabalho a nível de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado e é responsável por diversas publicações em importantes periódicos internacionais com grande impacto para a área de envelhecimento.

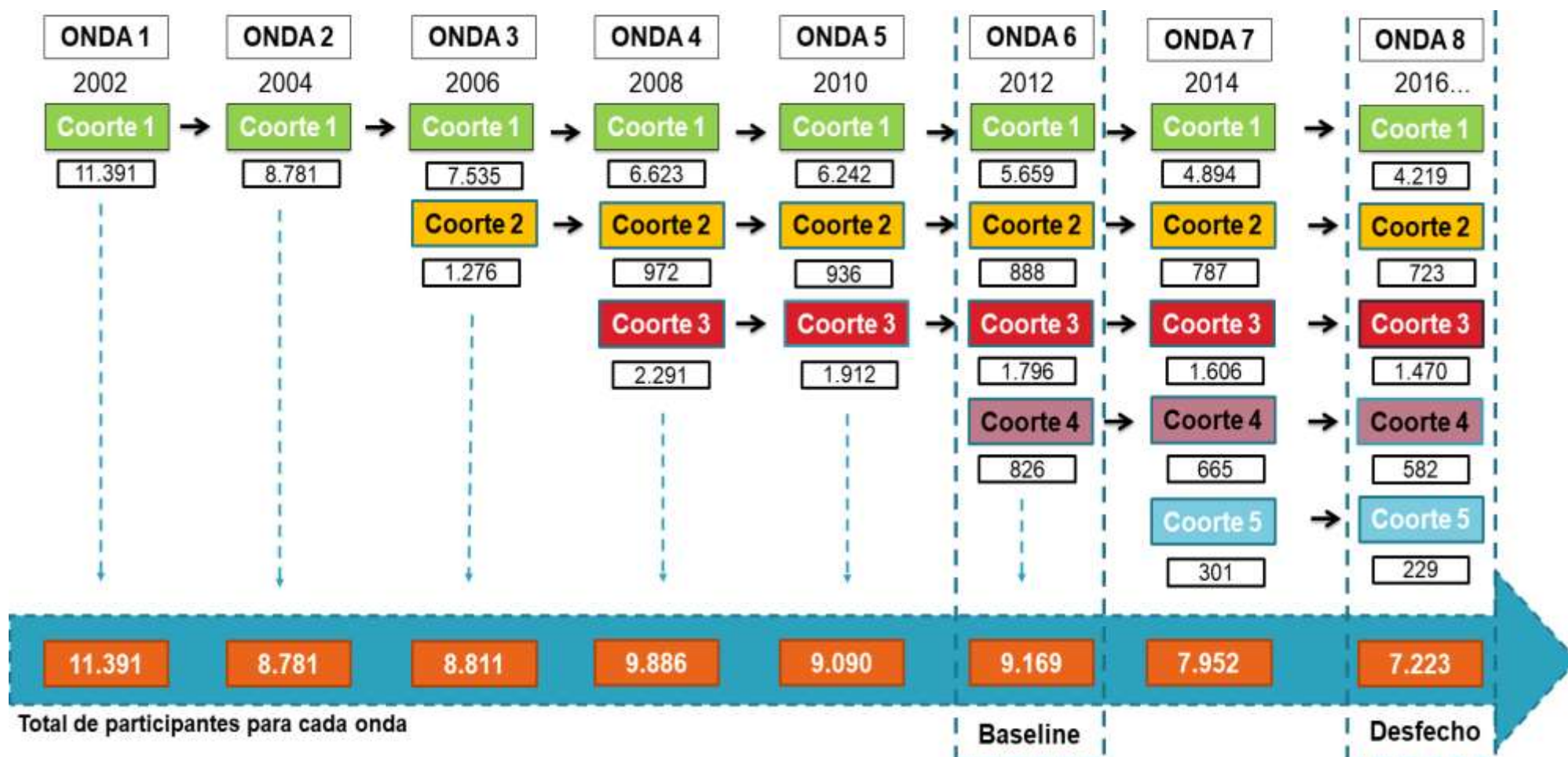


Figura 6. Desenho do Estudo ELSA

Fonte: Autor, 2021.

### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal de incidência de quatro anos de acompanhamento com base nos dados dos participantes do Estudo *ELSA*. A linha de base é composta pelos dados dos participantes da onda 06 (2012 – 2013) e o desfecho (dinapenia) foi mensurado na onda 08 (2016 – 2017).

### 3.3 AMOSTRA

Inicialmente, nossa linha de base era composta pelos 9.169 participantes da onda 06 do Estudo *ELSA* (2012 – 2013). Destes, 1.668 participantes foram excluídos por não apresentarem as medidas de força de preensão manual.

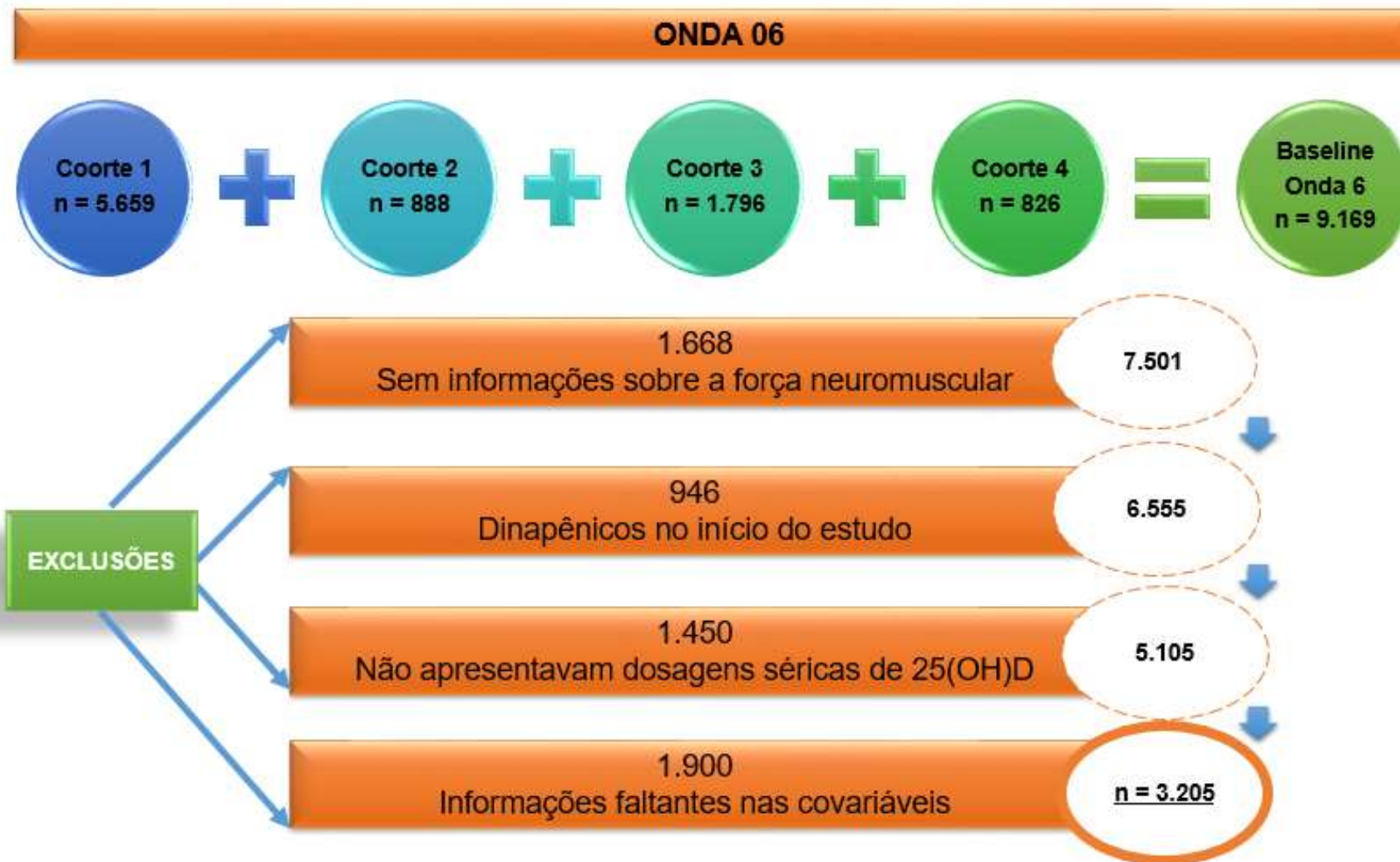
Consequente, por se tratar de um estudo de incidência cujo desfecho consiste na incidência de baixa força neuromuscular (dinapenia), foram excluídos 946 indivíduos que eram dinapênicos já no início do estudo.

Nesse momento, nossa amostra era composta por 6.555 indivíduos não dinapênicos. No entanto, destes, 1.450 não apresentavam as dosagens séricas de 25(OH)D, nos impedindo de verificar o estado da vitamina D desses indivíduos no início do estudo, resultando, conseqüentemente, na exclusão destes participantes.

Ademais, também foram excluídos todos os indivíduos com informações faltantes entre as variáveis de controle (1.900).

Dessa forma, a amostra final do presente estudo é composta por 3.205 indivíduos não dinapênicos na linha de base, com 50 anos ou mais, participantes do Estudo *ELSA*, em 2012, momento em que nossa variável de interesse – as concentrações de 25(OH)D – foram mensuradas pela primeira vez, e com informações completas das variáveis de controle (**Figura 7**).





**Figura 7.** Composição da amostra

Fonte: Autor, 2021.

### 3.4 VARIÁVEL DEPENDENTE – FORÇA DE PREENSÃO MANUAL

A força de preensão manual, variável dependente nesse estudo, foi avaliada em dois momentos: i) na linha de base, para garantir que os indivíduos incluídos estavam livres do desfecho no início do estudo (não dinapênicos); ii) ao final do acompanhamento para verificar a presença ou ausência do desfecho analisado (dinapenia).

A incidência de dinapenia (desfecho) foi considerada, quando a força de preensão manual, após os quatro anos de acompanhamento, foi < 26 kg nos homens e < 16 kg nas mulheres, conforme recomendado pela *Foundation for the National Institutes of Health* (ALLEY et al., 2014).

Nos dois momentos do estudo, a medida da força de preensão manual foi realizada na visita da enfermagem e utilizou um dinamômetro da marca *Smedley's for Hand* com escala de 0 a 100 kg, ajustado ao tamanho da mão do participante. Foram realizadas três mensurações com um intervalo de 1 minuto entre uma aplicação e outra (STEPTOE et al., 2013). O teste foi realizado com participante sentado, cotovelo fletido a 90 graus e com braço junto ao tronco e, para as nossas análises, foram considerados os maiores valores obtidos pela mão dominante do participante.

### 3.5 VARIÁVEL DE INTERESSE – 25 HIDROXIVITAMINA D [25(OH)D]

A vitamina D foi medida pelas concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], um de seus metabólitos inativos. No entanto, embora inativo, o nível sérico circulante da 25(OH)D é aproximadamente 1.000 vezes maior que de seu metabólito ativo [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Do mesmo modo é o que se verifica com seu tempo de meia de vida que, no caso da 25(OH)D varia de 2 a 3 semanas, enquanto que o do metabólito ativo é de aproximadamente 6 horas. Assim, a mensuração de vitamina D circulante se faz mais apropriada pela medida das concentrações séricas de seu metabólito inativo – a 25(OH)D (VELDURTHY et al., 2016).

As concentrações séricas de 25(OH)D, medidas em nossa linha de base (2012), foram mensuradas a partir de amostras de sangue coletadas pela enfermagem. As amostras foram analisadas no *Royal Victoria Infirmary (Newcastle upon Tyne, Reino Unido)* pelo método de quimioluminescência *Diasorin Liaison Immunoassay*.

O laboratório que processou as amostras participa do *DEQAS (Vitamin D External*

*Quality Assessment Schemes*) evidenciando sua certificação de qualidade para ensaios de vitamina D, e o método utilizado, possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L com coeficiente de variação de 8,7 a 9,4%. Todos os ensaios foram realizados em duplicado.

Por fim, apesar de não existir um consenso para os valores ideais de vitamina D, para o presente trabalho adotamos os valores recomendados pelo *Institute of Medicine (OIM)* que considera deficiência de vitamina D concentrações séricas de 25(OH)D < 30 nmol/L, insuficiência, quando a 25(OH)D apresenta concentrações séricas entre 30 e 50 nmol/L, e suficiência, quando a 25(OH)D é > 50 nmol/L (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; ROSS et al., 2011; HOLICK et al., 2011; BOUILLON, 2017).

### 3.6 VARIÁVEIS DE CONTROLE

As informações para as variáveis de controle foram coletadas na linha base e foram selecionadas por suas associações ou com a força neuromuscular ou com as concentrações séricas de 25(OH)D, já evidenciadas em estudos anteriores (ROSS, 2011; ALLEY et al., 2014; BOUILLON, 2017; ROSSI et al., 2017; CRUZ-JENTOFT et al., 2019; ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019; BORGES, LIMA-COSTA e ANDRADE, 2020).

As características sociodemográficas avaliadas foram sexo, idade em categorias de 50 a 59; 60 a 69; 70 a 79; 80 anos e mais, anos de escolaridade em categorias de 0 a 11, 12 a 13 e > 13 anos de estudo, riqueza, ou seja, o conjunto de ativos financeiros totais de um indivíduo ou família e patrimônio líquido (ativos – dívidas) acumulados ao longo da vida (categorizada em quintis: da mais alta riqueza [1° quintil], para a mais baixa [5° quintil]), raça (categorizada em brancos e não brancos) e a condição de morar sozinho ou com uma ou mais pessoas (ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019; BORGES, LIMA-COSTA e ANDRADE, 2020).

Os hábitos comportamentais e estilo de vida foram avaliados pelo nível de atividade física, o tabagismo e o etilismo. O nível de atividade física foi avaliado por três questões retiradas de um instrumento validado utilizado no *Health Survey for England (HSE)*. Os participantes foram questionados sobre a frequência que praticavam exercício: uma vez na semana, mais de uma vez na semana, uma a três vezes ao mês ou dificilmente ou nunca. Quanto à intensidade, as atividades foram classificadas como vigorosas (corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação), moderadas (jardinagem, limpar o carro,

caminhada em passo moderado, dançar ou alongamentos) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). Por fim, os indivíduos foram classificados como apresentando estilo de vida sedentário/inativo (sem atividade semanal) ou ativo (atividade leve, moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana) (ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019).

Quanto ao tabagismo, os indivíduos foram classificados como não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas. Quanto ao consumo semanal de álcool os indivíduos foram classificados como segue: consumiam álcool até uma vez por semana, consumiam de 2 a 6 vezes por semana ou consumiam diariamente (ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019).

As condições de saúde foram avaliadas por meio do autorrelato de diagnóstico médico de acidente vascular encefálico, osteoartrite, câncer, doença cardíaca, doença pulmonar e osteoporose (ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019; BORGES, LIMA-COSTA e ANDRADE, 2020).

Diabetes e hipertensão arterial sistêmica também foram definidas por autorrelato de diagnóstico médico. No entanto, para nossas análises, elas foram confirmadas pelos medicamentos em uso e valores de hemoglobina glicada (HbA1c), no caso de diabetes, e pelos valores da aferição da pressão arterial sistólica e diastólica, para hipertensão.

Foram considerados não diabéticos aqueles sem diabetes autorreferida combinada ao não uso de medicamentos e à HbA1c < 6.5%, diabéticos controlados aqueles com diabetes autorreferida combinada ao uso de medicamentos e à HbA1c < 7.0%, enquanto que os diabéticos não controlados atendiam as mesmas condições, mas com HbA1c  $\geq$  7.0% (NEBULONI, MÁXIMO, DE OLIVEIRA e ALEXANDRE, 2020).

Foram considerados não hipertensos, aqueles sem hipertensão autorrelatada combinada ao não uso de medicamentos e os valores de pressão arterial sistólica < 140 mmHg e diastólica < 90 mmHg, hipertensos controlados foram definidos pela hipertensão autorrelatada combinada ao uso de medicamentos e valores de pressão arterial sistólica < 140 mmHg e diastólica < 90 mmHg, enquanto que os hipertensos não controlados atendiam as mesmas condições, mas com pressão arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg e diastólica  $\geq$  90 mmHg (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Condições neuropsiquiátricas e cognitivas foram avaliadas pela presença ou ausência de sintomas depressivos e pelo teste de aprendizado da lista de palavras, respectivamente. O risco de depressão foi mensurado pelo *CES-D* e considerado quando

$\geq 4$  pontos (RADLOFF, 1977). O teste de aprendizado da lista de palavras foi dividido em duas partes: memória imediata (na qual o participante escuta dez palavras e as repete imediatamente), e memória tardia (na qual se pede ao participante para recordar as palavras, três minutos após escutá-las). A pontuação é a soma de palavras recordadas corretamente, podendo variar de 0 a 20 (BANKS, NAZROO e STEPTOE, 2012; STEPTOE et al., 2013).

Entre as características antropométricas, a circunferência de cintura foi medida com uma fita métrica posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, durante a fase expiratória, com o participante em pé, braços ao longo do corpo e tronco despido sendo considerada aumentada quando  $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1998).

O índice de massa corporal (IMC) foi categorizado seguindo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS): baixo peso ( $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>), peso normal ( $\geq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) e obesidade ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Vale ressaltar que o IMC foi considerado apenas na análise descritiva. Em nossos modelos (**item 3.7 Análise estatística**), foram incorporadas as medidas de circunferência de cintura. Com o envelhecimento há uma maior tendência no acúmulo de gordura na região visceral e diminuição da massa muscular com consequente substituição por tecido adiposo intramuscular (BAUMGARTNER et al., 1998; GOODPASTER et al., 2001). Por esse motivo, é esperado maior acúmulo gorduroso na região abdominal, na qual a circunferência de cintura vem se destacando como uma medida de avaliação de obesidade, facilmente aplicável, de baixo custo e melhor acurada que o IMC, que, em idosos, apresenta falhas no diagnóstico de obesidade central e abdominal em até 50% dos casos (JANSSEN, KATZMARZYC e ROSS, 2004; ZAMBONI et al., 2005; ALEXANDRE, SCHOLE, SANTOS, DUARTE e DE OLIVEIRA, 2018) .

Para a coleta de medidas bioquímicas, é importante mencionar que os participantes foram privados durante cinco horas anteriores à coleta, da ingestão de alimentos e bebidas, com exceção da água (NUNN, MO e HUSSEY, 2018). Hipercolesterolemia foi considerada quando o colesterol total era  $\geq 190$  mg/dl (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005; NORDESTGAARD et al., 2016). O fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) foi classificado seguindo a recomendação de Stenholm e colaboradores por estrato etário e sexo (STENHOLM, et al., 2010). Por fim, o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) foi

considerado baixo quando inferior ao percentil 20 da distribuição amostral, por sexo (ELMLINGER, KÜHNEL, WEBER e RANKE, 2004).

Outras variáveis compreendem um bloco de ajuste importante para nossos modelos. A estação do ano em que a amostra sanguínea foi coletada, por exemplo, é fundamental para a determinação da 25(OH)D sérica registrada. Em nosso estudo, foi categorizada em alta incidência solar (coleta realizada entre junho a novembro) e baixa incidência solar na Inglaterra (coleta realizada entre dezembro a maio) (MUSZKAT, CAMARGO, GRIZ e LAZARETTI-CASTRO, 2010; HOLICK, 2011).

A suplementação com vitamina D e o uso de carbamazepina podem influenciar nas concentrações séricas de 25(OH)D obtidas em nosso estudo. A realização de suplementação pode superestimar as dosagens séricas de 25(OH)D enquanto que, a carbamazepina, é medicamento anticonvulsivante com potencial para reduzir os níveis séricos de 25(OH)D (GRÖBER e KISTERS, 2012).

Por fim, o Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular (IMMEA), também foi usado como variável de controle pela sua estreita relação com a força neuromuscular (MANINI e CLARK, 2012). Em nosso estudo, o IMMEA foi estimado pela Equação de Lee e o corte adotado foi o percentil 20 da distribuição amostral ( $< 9.33 \text{ kg/m}^2$  para homens e  $< 6.66 \text{ kg/m}^2$  para mulheres) (AL-GINDAN et al., 2014a; HEYMSFIELD, GONZALEZ, LU, JIA e ZHENG, 2015).

### **3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As características da amostra foram expressas como médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e percentagens para as variáveis qualitativas. Diferenças entre os estratos de 25(OH)D nos não dinapênicos na linha de base e entre os incluídos e excluídos também não dinapênicos, foram verificadas utilizando os testes do qui-quadrado, análise de variância com teste post-hoc de Tukey e Teste T de *Student*.

Para o cálculo das densidades de incidência (DI), o numerador foi o número de pessoas que desenvolveram dinapenia no período analisado por estrato de 25(OH)D e o denominador foi a soma do tempo de observação dessa população, no mesmo estrato de 25(OH)D. O tempo de observação para aqueles que morreram foi computado entre a data da entrevista inicial (2012 – 2013) e a data da morte. Para aqueles que não desenvolveram dinapenia, o tempo de observação foi computado entre as datas das entrevistas inicial

(2012-2013) e final de acompanhamento (2016 – 2017). Para aqueles que se tornaram dinapênicos, o tempo de observação foi a metade do período entre as datas das entrevistas de 2012 – 2013 e 2016 – 2017.

$$DI = \frac{\text{Incidentes dinapênicos por estrato de 25(OH)D}}{\sum \text{período de acompanhamento desse mesmo estrato}} \times 1.000 \text{ pessoas/ano}$$

Ademais, adotamos modelos de regressão de Poisson, mais recomendado por oferecer melhor consistência e eficiência do que a regressão logística para estimar o risco relativo em estudos longitudinais (ZOU, 2004). O modelo bruto (modelo 1) verificou a associação entre os estratos séricos de 25(OH)D e a incidência de dinapenia após quatro anos de acompanhamento.

No modelo 2, a associação entre os estratos de 25(OH)D e a incidência de dinapenia encontrada no modelo 1, foi ajustada pela sazonalidade, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D e pelo IMMEA. O modelo 3 incorporou ao modelo 2 as características sociodemográficas. No modelo 4 foram incorporadas ao modelo 3 as características comportamentais. No modelo 5 condições clínicas foram incorporadas no modelo 4 e, no modelo final (modelo 6) medidas antropométricas e bioquímicas, finalizaram o ajuste.

Os modelos 7, 8 e 9 respondem à segunda hipótese do presente estudo. No modelo 7 são excluídos do modelo final (modelo 6), apenas os indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D. Do mesmo modo, no modelo 8, são excluídos do modelo final (modelo 6) apenas os indivíduos com diagnóstico médico de osteoporose. Por fim, no modelo 9 são excluídos do modelo final (modelo 6) os indivíduos com diagnóstico médico de osteoporose e que realizavam suplementação de vitamina D.

O pacote estatístico *Stata 14®* (StataCorp, College Station, TX) foi utilizado para as análises de dados.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DA AMOSTRA

Nossa linha de base foi composta por 3.205 indivíduos livres de diabetes. Destes, 30,0% (IC95% 28,4 – 31,5) e 22,2% (IC95% 20,7 – 23,6) apresentavam insuficiência e deficiência sérica de 25(OH)D, respectivamente.

Os indivíduos com deficiência sérica de 25(OH)D pertenciam ao menor quintil de riqueza, bebiam menos, eram mais tabagistas, tinham mais sintomas depressivos e maior média de IMC em comparação aos indivíduos com suficiência e insuficiência de 25(OH)D. Ademais, os indivíduos com deficiência sérica de 25(OH)D tinham maior prevalência de AVE, diabetes e hipertensão arterial não controladas, em comparação aos indivíduos com suficiência de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

A prevalência de obesidade bem como de circunferência de cintura aumentada, a média de IMMEA e a coleta da amostra de 25(OH)D em período de baixa incidência solar foi estatisticamente igual entre os indivíduos com deficiência e insuficiência, mas, em ambos os casos, estatisticamente maior do que nos indivíduos com suficiência de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

O consumo diário de álcool, a prevalência de osteoporose, de eutrofia e de pessoas com baixo IMMEA foi estatisticamente igual entre os indivíduos com deficiência e insuficiência, mas, também em ambos os casos, foi estatisticamente menor do que nos indivíduos com suficiência de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 1 e 2).



**Tabela 1.** Características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde dos 3.205 participantes do Estudo *ELSA*, não dinapênicos na linha de base, por estrato de 25(OH)D, 2012.

	Total n = 3.205	>50nmol/L n = 1.533 (47,8%)	30 - 50nmol/L n = 961 (30,0%)	<30nmol/L n = 711 (22,2%)
<b>Aspectos Socioeconômicos</b>				
<b>Idade, anos (DP)</b>	67,4 ± (7,6)	67,3 ± (7,2)	67,5 ± (7,5)	67,7 ± (8,4)
<b>Sexo (feminino), (%)</b>	53,9	52,9	52,0	58,5
<b>Raça (brancos), (%)</b>	98,3	99,4	98,0 <sup>a</sup>	96,1 <sup>a</sup>
<b>Coabitação (com uma ou mais pessoas), (%)</b>	94,6	94,2	95,7	94,2
<b>Riqueza, quintis (%)</b>				
Quintil mais elevado de riqueza	26,0	29,1	26,3	18,7 <sup>a, b</sup>
2º Quintil de riqueza	23,3	25,2	24,7	17,3 <sup>a, b</sup>
3º Quintil de riqueza	21,6	22,8	20,4	20,7
4º Quintil de riqueza	16,1	14,0	15,2	21,8 <sup>a, b</sup>
Quintil mais baixo de riqueza	11,2	7,4	11,1 <sup>a</sup>	19,5 <sup>a, b</sup>
<b>Escolaridade, (%)</b>				
> 13 anos	34,6	35,1	35,8	31,8
12 – 13 anos	28,0	27,7	29,0	27,4
0 – 11 anos	37,4	37,2	35,2	40,8
<b>Comportamentais</b>				
<b>Nível de atividade física (ativo), (%)</b>	97,4	97,7	98,1	96,1
<b>Consumo de álcool por semana, (%)</b>				
Nunca ou raramente	16,7	13,6	16,0	24,3 <sup>a, b</sup>
Frequentemente	41,8	42,2	43,2	38,8
Diariamente	36,0	40,3	34,8 <sup>a</sup>	28,5 <sup>a</sup>
<b>Tabagismo, (%)</b>				
Não tabagista	37,8	38,8	38,4	34,7
Ex-tabagista	52,4	54,5	51,7	48,8
Tabagista	9,8	6,7	9,9 <sup>a</sup>	16,5 <sup>a, b</sup>
<b>Condições de Saúde</b>				
<b>Acidente Vascular Encefálico, sim (%)</b>	2,8	2,1	2,7	4,5 <sup>a</sup>
<b>Osteoartrite, sim (%)</b>	38,2	38,3	36,4	40,5
<b>Câncer, sim (%)</b>	4,8	5,5	3,6	4,5
<b>Diabetes Mellitus, sim (%)</b>				
Diabético controlado	5,8	6,0	4,7	6,9
Diabético não controlado	6,7	5,0	7,6	9,0 <sup>a</sup>
<b>Doença Cardíaca, sim (%)</b>	15,3	14,9	16,1	14,9
<b>Doença Pulmonar, sim (%)</b>	12,7	11,7	12,1	15,8
<b>Hipertensão Arterial, sim (%)</b>				
Hipertenso controlado	28,3	27,9	29,7	27,6
Hipertenso não controlado	31,4	28,7	32,6	35,8 <sup>a</sup>
<b>Osteoporose, sim (%)</b>	7,9	10,0	5,5 <sup>a</sup>	6,5 <sup>a</sup>
<b>Sintomas Depressivos, sim (%)</b>	8,8	6,8	8,5	13,5 <sup>a, b</sup>

**Nota:** Os dados foram expressos em médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas; <sup>a</sup> Estatisticamente diferente da suficiência de 25(OH)D (p <0,05); <sup>b</sup> Estatisticamente diferente da insuficiência de 25(OH)D (p <0,05);

**Tabela 2.** Medidas antropométricas, bioquímicas e uso de fármacos dos 3.205 participantes do Estudo *ELSA*, não dinapênicos na linha de base por estrato de 25(OH)D, 2012.

	Total (n = 3.205)	>50nmol/L 1.533 (47,8%)	30 – 50nmol/L 961 (30,0%)	<30nmol/L 711 (22,2%)
<b>Medidas Antropométricas</b>				
<b>Índice de Massa Corporal, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	27,9 ± (4,8)	27,2 ± (4,2)	28,2 ± (4,7) <sup>a</sup>	29,1 ± (5,8) <sup>a,b</sup>
Eutrofia, (%)	27,0	30,1	24,9 <sup>a</sup>	23,1 <sup>a</sup>
Baixo peso, (%)	0,8	1,0	0,5	0,8
Sobrepeso, (%)	43,6	45,6	43,6	39,1 <sup>a</sup>
Obesidade, (%)	28,6	23,3	31,0 <sup>a</sup>	37,0 <sup>a</sup>
<b>Circunferência de Cintura, (%)</b>				
> 102 cm (Homens) > 88 cm (Mulheres)	50,4	44,7	54,2 <sup>a</sup>	57,8 <sup>a</sup>
Homens, cm (DP)	101,2 ± (11,4)	99,8 ± (10,4)	101,7 ± (11,2)	103,9 ± (13,5)
Mulheres, cm (DP)	91,1 ± (12,8)	88,9 ± (11,7)	92,2 ± (12,5)	94,1 ± (14,3)
<b>Força de Preensão Manual, kg (DP)</b>				
Homens	32,1 ± (10,3)	32,2 ± (10,2)	32,4 ± (10,1)	31,2 ± (10,6)
Mulheres	40,5 ± (8,1)	40,6 ± (7,8)	40,4 ± (7,9)	40,6 ± (8,7)
Mulheres	24,8 ± (5,1)	24,8 ± (4,6)	25,1 ± (5,2)	24,4 ± (5,3)
<b>IMMEA, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>				
< 9,33 kg/m <sup>2</sup> (Homens) < 6,66 kg/m <sup>2</sup> (Mulheres)	8,9 ± (1,7)	8,8 ± (1,6)	9,0 ± (1,7) <sup>a</sup>	9,1 ± (1,9) <sup>a</sup>
17,4	20,2	14,9 <sup>a</sup>	14,9 <sup>a</sup>	
<b>Medidas Bioquímicas</b>				
<b>DHEAS, baixo (%)</b>	18,6	16,8	19,3	21,5
<b>Hipercolesterolemia, sim (%)</b>	74,5	74,2	75,3	74,1
<b>IGF-1, baixo (%)</b>	8,1	7,5	8,0	9,7
<b>Fármacos</b>				
<b>Uso de Carbamazepina, sim (%)</b>	2,2	2,0	2,5	2,4
<b>Suplementação de Vitamina D, sim (%)</b>	4,9	4,9	5,2	4,4
<b>Sazonalidade</b>				
<b>Baixa incidência solar, (%)</b>	70,0	63,9	73,5 <sup>a</sup>	78,6 <sup>a</sup>

**Nota:** Os dados foram expressos em médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas; <sup>a</sup> Estatisticamente diferente da suficiência de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Estatisticamente diferente da insuficiência de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ); **IMMEA** – Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular; **DHEAS** - Sulfato de Dehidroepiandrosterona (percentil 20 da distribuição amostral); **IGF-1** - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

## 4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS

Nas análises comparativas entre indivíduos não dinapênicos incluídos e não dinapênicos excluídos por falta de informações nas covariáveis verificamos que os excluídos tinham menor média de idade (65,8 vs. 67,4 anos) e, a maioria, foi classificada nos quintis mais baixos de riqueza em comparação aos indivíduos incluídos ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3).

Os excluídos eram menos ativos, bebiam menos e eram mais tabagistas do que os incluídos. Além disso, dentre as condições de saúde analisadas, os excluídos apresentavam maior prevalência de AVE, doença cardíaca, doença pulmonar e sintomas depressivos do que os incluídos ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3).

Por fim, os excluídos também apresentaram maior prevalência de deficiência de 25(OH)D (27,5 vs. 22,2%), eram mais obesos, apresentavam maior média de IMC, maior prevalência de circunferência de cintura aumentada, maior média de IMMEA (9,1 vs. 8,9 kg/m<sup>2</sup>) e valores séricos mais baixos de IGF-1 em comparação aos indivíduos incluídos não dinapênicos ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 4).

**Tabela 3.** Análise comparativa das características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde dos participantes incluídos e excluídos por falta de informações, não dinapênicos, Estudo ELSA, 2012.

<b>Não dinapênicos</b>	<b>Incluídos n = 3.205</b>	<b>Excluídos n = 3.350</b>
<b>Aspectos Socioeconômicos</b>		
<b>Idade, anos (DP)</b>	67,4 ± (7,6)*	65,2 ± (9,4)*
<b>Sexo (feminino), (%)</b>	53,9	53,6
<b>Raça (brancos), (%)</b>	98,3*	96,1*
<b>Coabitação (com uma ou mais pessoas), (%)</b>	94,6*	76,8*
<b>Riqueza total, quintis (%)</b>		
Quintil mais elevado de riqueza	26,0*	20,8*
2º Quintil de riqueza	23,3	21,7
3º Quintil de riqueza	21,6	19,7
4º Quintil de riqueza	16,1*	19,4*
Quintil mais baixo de riqueza	11,2*	16,2*
<b>Escolaridade, (%)</b>		
> 13 anos	34,6	33,5
12 – 13 anos	28,0	28,7
0 – 11 anos	37,4	37,8
<b>Comportamentais</b>		
<b>Nível de atividade física (ativo), (%)</b>	97,4*	95,0*
<b>Consumo de álcool por semana, (%)</b>		
Nunca ou raramente	16,7*	20,0*
Frequentemente	41,8*	37,6*
Diariamente	36,0*	31,8*
<b>Tabagismo, (%)</b>		
Não tabagista	37,8	38,4
Ex-tabagista	52,4*	48,4*
Tabagista	9,8*	13,2*
<b>Condições de Saúde</b>		
<b>Acidente Vascular Encefálico, sim (%)</b>	2,8*	4,7*
<b>Osteoartrite, sim (%)</b>	38,2	34,8
<b>Câncer, sim (%)</b>	4,8	6,0
<b>Diabetes Mellitus, sim (%)</b>		
Diabético controlado	5,8	7,2
Diabético não controlado	6,7	6,7
<b>Doença Cardíaca, sim (%)</b>	15,3*	19,3*
<b>Doença Pulmonar, sim (%)</b>	12,7*	14,3*
<b>Hipertensão Arterial, sim (%)</b>		
Hipertenso controlado	28,3	30,4
Hipertenso não controlado	31,4*	28,1*
<b>Osteoporose, sim (%)</b>	7,9	6,8
<b>Sintomas Depressivos, sim (%)</b>	8,8*	13,2*

**Nota:** Os dados foram expressos em médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas. \*Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 4.** Análise comparativa das concentrações séricas de 25(OH)D, medidas antropométricas, demais medidas bioquímicas e uso de fármacos dos indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações, não dinapênicos, Estudo *ELSA*, 2012.

<b>Não dinapênicos</b>	<b>Incluídos n = 3.205</b>	<b>Excluídos n = 3.350</b>
<b>Concentrações séricas de 25(OH)D</b>		
Suficiência (>50 nmol/L)	47,8*	41,5*
Insuficiência ( 30 – 50 nmol/L)	30,0	31,0
Deficiência (< 30 nmol/L)	22,2*	27,5*
<b>Medidas Antropométricas</b>		
<b>Índice de Massa Corporal, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	27,9 ± (4,8)*	28,6 ± (5,5)*
Eutrofia, (%)	27,0	25,6
Baixo peso, (%)	0,8	0,8
Sobrepeso, (%)	43,6*	39,5*
Obesidade, (%)	28,6*	34,0*
<b>Circunferência de Cintura, (%)</b>		
> 102 cm (Homens) > 88 cm (Mulheres)	50,4*	54,1*
Homens, cm (DP)	101,2 ± (11,4)*	102,9 ± (12,7)*
Mulheres, cm (DP)	91,1 ± (12,8)*	92,1 ± (14,2)*
<b>Força de Preensão Manual, kg (DP)</b>	32,1 ± (10,3)	32,1 ± (10,3)
Homens	40,5 ± (8,1)	40,3 ± (8,2)
Mulheres	24,8 ± (5,1)	25,0 ± (5,4)
<b>IMMEA, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	8,9 ± (1,7)*	9,1 ± (1,9)*
< 9,33kg/m <sup>2</sup> (Homens) < 6,66kg/m <sup>2</sup> (Mulheres)	17,4	18,1
<b>Medidas Bioquímicas</b>		
<b>DHEAS, baixo (%)</b>	18,6	20,7
<b>Hipercolesterolemia, sim (%)</b>	74,5	77,3
<b>IGF-1, baixo (%)</b>	8,1*	49,1*
<b>Fármacos</b>		
<b>Uso de Carbamazepina, sim (%)</b>	2,2	1,7
<b>Suplementação de Vitamina D, sim (%)</b>	4,9	3,9
<b>Sazonalidade</b>		
<b>Baixa incidência solar, (%)</b>	70,0	67,8

**Nota:** Os dados foram expressos em médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas. \*Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos ( $p < 0,05$ ).

### 4.3 DENSIDADES E RAZÕES DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE DINAPENIA

As densidades de incidência de dinapenia durante os quatro anos de acompanhamento em nossa amostra foram de 13,1/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com suficiência, 20,2/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com insuficiência e 27,4/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com deficiência de 25(OH)D. No total foram registrados 115 incidentes dinapênicos dos quais, 42 apresentavam suficiência, 39, insuficiência e 34, deficiência de 25(OH)D.

Ao retiramos de nossas análises apenas os indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D as densidades de incidência de dinapenia ao final do acompanhamento foram de 13,6/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com suficiência, 19,5/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com insuficiência e 27,2/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com deficiência de 25(OH)D. Para essa análise foram registrados 108 incidentes dinapênicos: 41 com suficiência, 35 com insuficiência e 32 com deficiência de 25(OH)D.

Ao repetir o processo retirando de nossas análises os indivíduos com diagnóstico de osteoporose, as densidades de incidência de dinapenia ao final do acompanhamento foram de 10,7/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com suficiência, 20,5/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com insuficiência e 24,8/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com deficiência de 25(OH)D. Nesse processo foram registrados 97 incidentes dinapênicos sendo 31 com suficiência, 37 com insuficiência e 29 com deficiência de 25(OH)D.

Por fim, quando retiramos de nossas análises os indivíduos com diagnóstico de osteoporose e que realizavam suplementação de vitamina D as densidades de incidência de dinapenia ao final do acompanhamento foi de 11,0/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com suficiência, 19,6/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com insuficiência e 24,3/1.000 pessoas/ano entre os indivíduos com deficiência de 25(OH)D. Na análise foram registrados 90 incidentes dinapênicos dos quais 30 apresentavam suficiência, 33 insuficiência e 27 deficiência de 25(OH)D.

A tabela 5 apresenta as densidades de incidência de dinapenia e os respectivos intervalos de confiança obtidos em todo esse processo. Em resumo, a incidência de dinapenia após os quatro anos de acompanhamento é maior e estatisticamente diferente nos indivíduos com deficiência de 25(OH)D, tanto para amostra geral, quanto nas análises em que são retirados os indivíduos com diagnóstico de osteoporose e que realizavam suplementação de vitamina D, em comparação aos indivíduos com suficiência de 25(OH)D.

**Tabela 5.** Densidades de Incidência de dinapenia de acordo com os estratos de 25(OH)D após quatro anos de acompanhamento (2012 – 2016), Estudo *ELSA*.

25(OH)D	DI [IC 95%] n = 3.205 115 casos incidentes	DI [IC 95%]* n = 3.107 108 casos incidentes	DI [IC 95%]** n = 3.074 97 casos incidentes	DI [IC 95%]*** n = 2.982 90 casos incidentes
> 50 nmol/L <sup>a</sup>	13,1 [9,69 – 17,73]	13,6 [10,01 – 18,47]	10,7 [7,53 – 15,22]	11,0 [7,69 – 15,73]
30 a 50 nmol/L <sup>b</sup>	20,2 [14,70 – 20,71]	19,0 [13,99 – 27,14]	20,5 [14,79 – 28,18]	19,6 [13,95 – 27,60]
< 30 nmol/L <sup>c</sup>	<b>27,4 [19,55 – 38,29]</b>	<b>27,2 [19,21 – 28,42]</b>	<b>24,8 [17,20 – 35,63]</b>	<b>24,3 [16,67 – 35,46]</b>

**Nota:** DI: Densidades de Incidência de Dinaepia (por 1.000 pessoas/ano); \* retirados apenas dos indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D; \*\* retirados os indivíduos que apresentavam diagnóstico médico de osteoporose; \*\*\* retirados os indivíduos com diagnóstico médico de osteoporose ou que realizavam suplementação de vitamina D; <sup>a</sup> Suficiência; <sup>b</sup> Insuficiência; <sup>c</sup> Deficiência.

A tabela 6 mostra todo o processo de modelagem à medida que são inseridas as covariáveis. Conforme explicado no item 3.7 (Análise Estatística), o modelo bruto (modelo 1) mostra a associação bruta entre os estratos séricos de 25(OH)D e a incidência de dinapenia após quatro anos de acompanhamento. No modelo 2, o modelo 1 é ajustado pela sazonalidade, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D e pelo IMMEA. O modelo 3 incorpora características sociodemográficas, o 4 características comportamentais, o 5 condições clínicas e o modelo 6 (modelo final) medidas antropométricas e bioquímicas. No modelo 7 são excluídos os indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D, no modelo 8 são excluídos os indivíduos que apresentavam diagnóstico médico de osteoporose e, por fim, no modelo 9 são excluídos os indivíduos com osteoporose e que realizavam suplementação de vitamina D.

O modelo completamente ajustado (modelo 6) evidenciou que a deficiência de 25(OH)D ( $< 30$  nmol/L) aumentou em 70% (IRR = 1,70 IC95% 1.04 – 2.79) o risco de incidência de dinapenia no período analisado. Ademais, ter de 70 a 79 anos (IRR = 3,89 IC95% 1,61 – 9,44), 80 anos e mais (IRR = 8,07 IC95% 3,05 – 21,36), osteoporose (IRR = 1,76 IC95% 1,02 – 3,03) e baixos níveis séricos de IGF-1 (IRR = 1,76 IC95% 1,02 – 3,04) também foram fatores de risco para incidência de dinapenia (Tabela 6).

Quando os indivíduos com osteoporose e que realizavam a suplementação de vitamina D foram retirados de nossas análises (modelo 9), tanto a deficiência (IRR = 1.78 IC95% 1.01 – 3.13) quanto a insuficiência sérica de 25(OH)D (IRR = 1.77 IC95% 1.06 – 2.94) foram fatores de risco para incidência de dinapenia (Tabela 6). Com base no modelo 9 pode-se dizer que, em indivíduos livres de osteoporose ou que não realizavam suplementação de vitamina D, a deficiência e insuficiência de 25(OH)D aumentam em 78 e 77%, respectivamente, o risco para incidência de dinapenia.

Além disso, o modelo 9 mostra que ter de 70 a 79 anos (IRR = 5,15 IC95% 1,77 – 14,97), 80 anos e mais (IRR = 8,55 IC95% 2,66 – 27,51), baixos níveis séricos de IGF-1 (IRR = 1,94 IC95% 1,05 – 3,61), baixo IMMEA (IRR = 2,12 IC95% 1,07 – 4,19) e a circunferência de cintura aumentada (IRR = 1,97 IC95% 1,08 – 3,59) também são fatores de risco para a incidência de dinapenia.



**Tabela 6.** Modelos de regressão de Poisson para incidência de dinapenia durante quatro anos de acompanhamento (2012 – 2016), Estudo *ELSA*.

	Modelo 1 IRR [IC 95%]	Modelo 2 IRR [IC 95%]	Modelo 3 IRR [IC 95%]	Modelo 4 IRR [IC 95%]	Modelo 5 IRR [IC 95%]	Modelo 6 IRR [IC 95%]	Modelo 7 IRR [IC 95%]	Modelo 8 IRR [IC 95%]	Modelo 9 IRR [IC 95%]
> 50 nmol/L <sup>a</sup>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
30 a 50 nmol/L <sup>b</sup>	1,52 [0,98 - 2,35]	1,54 [0,99 - 2,38]	1,49 [0,96 - 2,31]	1,50 [0,96 - 2,33]	1,51 [0,97 - 2,38]	1,55 [0,99 - 2,43]	1,48 [0,93 - 2,35]	<b>1,82</b> <b>[1,11 - 2,98]</b>	<b>1,77</b> <b>[1,06 - 2,94]</b>
< 30 nmol/L <sup>c</sup>	<b>2,01</b> <b>[1,28 - 3,16]</b>	<b>2,05</b> <b>[1,29 - 3,24]</b>	<b>1,72</b> <b>[1,08 - 2,76]</b>	<b>1,76</b> <b>[1,09 - 2,84]</b>	<b>1,74</b> <b>[1,07 - 2,85]</b>	<b>1,70</b> <b>[1,04 - 2,79]</b>	<b>1,70</b> <b>[1,03 - 2,82]</b>	<b>1,79</b> <b>[1,03 - 3,09]</b>	<b>1,78</b> <b>[1,01 - 3,13]</b>
Baixa incidência solar		1,22 [0,79 - 1,87]	1,31 [0,85 - 2,02]	1,29 [0,84 - 2,00]	1,31 [0,84 - 2,03]	1,33 [0,85 - 2,06]	1,23 [0,79 - 1,93]	1,32 [0,81 - 2,16]	1,23 [0,75 - 2,01]
Uso de carbamazepina		0,61 [0,15 - 2,46]	0,53 [0,13 - 2,15]	0,52 [0,13 - 2,13]	0,53 [0,13 - 2,18]	0,55 [0,13 - 2,27]	0,63 [0,15 - 2,57]	0,65 [0,16 - 2,68]	0,73 [0,18 - 3,07]
Uso de suplementação		0,99 [0,46 - 2,14]	0,91 [0,42 - 1,97]	0,87 [0,40 - 1,89]	0,93 [0,42 - 2,04]	0,98 [0,44 - 2,16]	Não suplementados	1,02 [0,46 - 2,25]	Não suplementados
IMMEA (< percentil 20)		1,55 [1,00 - 2,40]	1,28 [0,81 - 2,02]	1,28 [0,81 - 2,02]	1,31 [0,82 - 2,11]	1,61 [0,91 - 2,87]	1,76 [0,96 - 3,21]	1,85 [0,98 - 3,53]	<b>2,12</b> <b>[1,07 - 4,19]</b>
60 – 70 anos			1,99 [0,82 - 4,82]	1,97 [0,81 - 4,78]	1,67 [0,68 - 4,08]	1,66 [0,68 - 4,07]	1,62 [0,66 - 3,98]	2,20 [0,75 - 6,43]	2,15 [0,73 - 6,31]

<b>70 – 80 anos</b>	<b>5,45</b> [2,34 – 12,73]	<b>5,31</b> [2,26 – 12,50]	<b>3,90</b> [1,61 – 9,42]	<b>3,89</b> [1,61 – 9,44]	<b>3,77</b> [1,55 – 9,17]	<b>5,33</b> [1,84 – 15,44]	<b>5,15</b> [1,77 – 14,97]
<b>80 e mais</b>	<b>11,77</b> [4,78 – 28,98]	<b>11,39</b> [4,55 – 28,49]	<b>8,26</b> [3,15 – 21,63]	<b>8,07</b> [3,05 – 21,36]	<b>6,60</b> [2,45 – 17,79]	<b>10,59</b> [3,36 – 33,36]	<b>8,55</b> [2,66 – 27,51]
<b>Sexo feminino</b>	1,32 [0,90 – 1,94]	1,22 [0,82 – 1,82]	1,05 [0,68 – 1,61]	1,08 [0,69 – 1,68]	1,16 [0,73 – 1,84]	0,97 [0,61 – 1,54]	1,01 [0,62 – 1,66]
<b>2º quintil de riqueza</b>	1,16 [0,64 – 2,09]	1,15 [0,64 – 2,08]	1,05 [0,58 – 1,90]	1,01 [0,55 – 1,84]	1,06 [0,57 – 1,95]	0,95 [0,50 – 1,82]	1,01 [0,52 – 1,96]
<b>3º quintil de riqueza</b>	1,58 [0,89 – 2,79]	1,50 [0,84 – 2,70]	1,36 [0,75 – 2,46]	1,27 [0,70 – 2,31]	1,30 [0,70 – 2,39]	1,25 [0,66 – 2,37]	1,29 [0,67 – 2,50]
<b>4º quintil de riqueza</b>	1,16 [0,60 – 2,24]	1,16 [0,60 – 2,25]	1,04 [0,53 – 2,04]	1,00 [0,51 – 1,97]	1,05 [0,52 – 2,11]	0,93 [0,45 – 1,91]	0,98 [0,46 – 2,07]
<b>5º quintil de riqueza</b>	<b>2,08</b> [1,10 – 3,92]	<b>2,12</b> [1,10 – 4,09]	1,62 [0,82 – 3,20]	1,47 [0,74 – 2,92]	1,40 [0,68 – 2,88]	1,30 [0,61 – 2,80]	1,20 [0,54 – 2,70]
<b>Morar com 1 ou mais pessoas</b>	2,05 [0,64 – 6,55]	1,95 [0,61 – 6,28]	1,94 [0,60 – 6,28]	2,05 [0,63 – 6,62]	1,84 [0,57 – 6,00]	1,66 [0,50 – 5,45]	1,47 [0,44 – 4,85]
<b>Raça (não brancos)</b>	1,95 [0,61 – 6,24]	1,65 [0,50 – 5,45]	1,33 [0,37 – 4,77]	1,39 [0,39 – 4,99]	1,66 [0,47 – 5,85]	1,11 [0,24 – 5,17]	1,33 [0,29 – 4,85]
<b>Bebe frequentemente</b>		0,94 [0,58 – 1,53]	1,04 [0,64 – 1,71]	1,07 [0,65 – 1,75]	1,15 [0,69 – 1,93]	1,08 [0,62 – 1,89]	1,16 [0,65 – 2,09]
<b>Bebe Diariamente</b>		0,89 [0,52 – 1,54]	1,05 [0,60 – 1,83]	1,05 [0,59 – 1,84]	1,11 [0,62 – 2,00]	1,10 [0,58 – 2,06]	1,15 [0,60 – 2,23]

<b>Ex-fumante</b>	0,76 [0,51 – 1,13]	0,68 [0,45 – 1,02]	0,69 [0,45 – 1,03]	0,69 [0,45 – 1,04]	0,70 [0,44 – 1,09]	0,70 [0,44 – 1,11]
<b>Fumante</b>	0,64 [0,28 – 1,44]	0,59 [0,26 – 1,36]	0,63 [0,27 – 1,46]	0,66 [0,28 – 1,54]	0,74 [0,30 – 1,82]	0,80 [0,32 – 2,01]
<b>Inatividade física</b>	1,21 [0,38 – 3,88]	0,90 [0,27 – 3,00]	0,95 [0,28 – 3,19]	1,35 [0,41 – 4,47]	1,17 [0,35 – 3,92]	1,47 [0,43 – 5,00]
<b>Hipertenso controlado</b>		1,08 [0,63 – 1,84]	0,97 [0,56 – 1,68]	1,01 [0,57 – 1,79]	0,98 [0,54 – 1,78]	1,05 [0,56 – 1,96]
<b>Hipertenso não controlado</b>		1,46 [0,90 – 2,38]	1,34 [0,82 – 2,20]	1,49 [0,89 – 2,48]	1,33 [0,78 – 2,28]	1,51 [0,86 – 2,66]
<b>Diabético controlado</b>		1,43 [0,75 – 2,72]	1,31 [0,68 – 2,52]	1,34 [0,70 – 2,57]	1,12 [0,51 – 2,48]	1,13 [0,51 – 2,52]
<b>Diabético não controlado</b>		1,32 [0,71 – 2,44]	1,24 [0,66 – 2,31]	1,18 [0,60 – 2,30]	1,36 [0,71 – 2,62]	1,25 [0,62 – 2,53]
<b>Osteoporose (sim)</b>		<b>1,84</b> <b>[1,07 – 3,15]</b>	<b>1,76</b> <b>[1,02 – 3,03]</b>	<b>1,77</b> <b>[1,02 – 3,07]</b>	Livres de Osteoporose	Livres de Osteoporose
<b>Artrite (sim)</b>		1,44 [0,98 – 2,12]	1,39 [0,94 – 2,05]	1,40 [0,93 – 2,08]	1,41 [0,92 – 2,15]	1,44 [0,93 – 2,23]
<b>AVE (sim)</b>		1,00 [0,45 – 2,23]	0,90 [0,40 – 2,04]	1,04 [0,46 – 2,37]	1,00 [0,41 – 2,44]	1,09 [0,44 – 2,66]
<b>Doenças cardíacas (sim)</b>		1,23 [0,77 – 1,97]	1,20 [0,75 – 1,93]	1,23 [0,76 – 1,99]	1,05 [0,62 – 1,78]	1,05 [0,61 – 1,82]

<b>Doença Pulmonar (sim)</b>	1,52 [0,95 – 2,43]	1,47 [0,91 – 2,36]	1,42 [0,87 – 2,30]	1,44 [0,85 – 2,43]	1,41 [0,82 – 2,42]
<b>Câncer (sim)</b>	1,38 [0,62 – 3,05]	1,34 [0,60 – 2,36]	1,42 [0,63 – 3,17]	1,69 [0,75 -3,81]	1,84 [0,81 – 4,15]
<b>Sintomas depressivos (sim)</b>	1,32 [0,72 – 2,44]	1,27 [0,69 – 2,34]	1,13 [0,59 – 2,19]	1,41 [0,72 - 2,75]	1,27 [0,62 – 2,62]
<b>Cognição (média de palavras)</b>	0,97 [0,92 – 1,03]	0,97 [0,92 – 1,03]	0,98 [0,92 – 1,04]	0,97 [0,91 -1,03]	0,97 [0,90 – 1,04]
<b>Circunferência de cintura elevada</b>		1,41 [0,85 – 2,34]	1,49 [0,87 – 2,53]	<b>1,81</b> <b>[1,03 – 3,17]</b>	<b>1,97</b> <b>[1,08 – 3,59]</b>
<b>DHEAS (baixo)</b>		1,08 [0,70 – 1,65]	1,06 [0,68 – 1,65]	1,13 [0,70 – 1,82]	1,09 [0,66 – 1,78]
<b>IGF-1 (baixo)</b>		<b>1,76</b> <b>[1,02 – 3,04]</b>	<b>1,82</b> <b>[1,05 – 3,16]</b>	1,84 [1,00 – 3,41]	<b>1,94</b> <b>[1,05 – 3,61]</b>
<b>Hipercolesterolemia</b>		0,88 [0,57 - 1,36]	0,89 [0,57 – 1,39]	0,95 [0,59 – 1,53]	0,96 [0,58 – 1,58]

**Nota: Modelo 1:** Modelo bruto; **Modelo 2:** Modelo bruto ajustado pela sazonalidade, suplementação de vitamina D, uso de carbamazepina e índice massa muscular esquelética apendicular (IMMEA); **Modelo 3:** Modelo 2 ajustado por características sociodemográficas; **Modelo 4:** Modelo 3 ajustado por hábitos comportamentais; **Modelo 5:** Modelo 4 ajustado por condições clínicas e neuropsiquiátricas; **Modelo 6:** Modelo 5 ajustado por dados antropométricos e medidas bioquímicas (completamente ajustado); **Modelo 7:** Modelo 6 com retirada dos indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D; **Modelo 8:** Modelo 6 com retirada dos indivíduos com diagnóstico médico de osteoporose; **Modelo 9:** Modelo 6 com a retirada dos indivíduos que realizavam suplementação de vitamina D e com diagnóstico médico de osteoporose. <sup>a</sup> Suficiência de 25(OH)D; <sup>b</sup> Insuficiência de 25(OH)D; <sup>c</sup> Deficiência de 25(OH)D;

## 5. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo sugerem que o nível sérico de 25(OH)D inferior a 30 nmol/L é fator de risco para incidência de dinapenia em indivíduos com 50 anos e mais num período de quatro anos de acompanhamento. Contudo, o limiar de 25(OH)D como fator de risco para incidência de dinapenia parece ser maior nas pessoas livres de osteoporose ou que não realizavam a suplementação desse hormônio (< 50 nmol/L).

Poucas e controversas são as evidências epidemiológicas que demonstraram a associação de baixas concentrações de 25(OH)D com dinapenia em pessoas com 50 anos ou mais. Os estudos transversais, embora confirmem tal associação, não permitem estabelecer relação de causalidade e empregaram diferentes pontos de corte tanto na definição de dinapenia quanto nas definições de deficiência e insuficiência de 25(OH)D.

Por exemplo, Orces (2017) analisando 2.205 equatorianos com 60 anos e mais verificou que homens e mulheres com força de preensão manual < 26 kg e < 16 kg apresentavam, respectivamente, 31 e 43% mais chance de apresentar baixas concentrações séricas de 25(OH)D (< 50 nmol/L) em modelos controlados por idade, raça, escolaridade, IMC, área de residência, hábito de fumar, consumo de produtos lácteos, nível de atividade física e número de doenças.

Da mesma forma, Aspell e colaboradores (2019), analisando 4.157 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* com idade entre 60 e 90 anos verificaram que indivíduos com 25(OH)D < 30 nmol/L apresentavam 44% mais chance de ter baixa força de preensão manual (< 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres) em modelos controlados por idade, sexo, e nível de atividade física.

Conzade e colaboradores (2019) foram os únicos a testar transversal e longitudinalmente a associação entre a deficiência de 25(OH)D (< 25 nmol/L) e baixa força neuromuscular (< 30 kg para homens e < 20 kg para mulheres). Transversalmente, analisaram 975 participantes do estudo *KORA-Age* com idade entre 65 e 93 anos e encontraram que a deficiência de 25(OH)D aumentou em 59% a chance desses idosos apresentarem baixa força neuromuscular em modelos controlados por idade, sexo, risco de desnutrição, nível de atividade física, IMC e uso de suplementos de vitamina D. No mesmo trabalho, 702 participantes foram acompanhados longitudinalmente por três anos. Entretanto, a deficiência de 25(OH)D não foi associada à incidência de dinapenia em modelos controlados pelas mesmas variáveis utilizadas na análise transversal.

O fato de nós termos encontrado associação entre deficiência de 25(OH)D e incidência de dinapenia em detrimento do estudo supracitado pode ser explicado por diferenças nas características das amostras, como a média de idade e a prevalência de suplementação de vitamina D, e divergências metodológicas importantes como o ponto de corte adotado para definir deficiência de 25(OH)D e dinapenia.

A amostra do estudo de Conzade e colaboradores era mais velha que a do presente estudo (75,7 *versus* 67,4 anos) e utilizou pontos de corte mais altos para definir dinapenia (< 30 *versus* < 26 kg para homens e < 20 *versus* < 16 kg para mulheres). Dessa forma, apesar da decisão de incluir indivíduos com mais força na linha de base ser muito boa para acompanhar o declínio ao longo do tempo, a idade média mais alta e a exclusão maior de casos abaixo dessas notas de corte pode ter comprometido as associações. Outro ponto importante é que a amostra de Conzade e colaboradores fazia quase três vezes mais uso de suplementação de vitamina D (13.5 *versus* 4.9%) do que a do presente estudo e o ponto de corte para definir deficiência de 25(OH)D era mais baixo ( $\leq 25$  *versus* < 30 nmol/L), o que também pode ter comprometido as associações longitudinais.

Ao excluirmos os participantes que apresentavam osteoporose ou faziam uso de suplementação de vitamina D verificamos que além da deficiência (< 30 nmol/L) a insuficiência de 25(OH)D também foi fator de risco para dinapenia, ou seja, limiares  $\leq 50$  nmol/L já seriam suficientes para comprometer a geração de força neuromuscular nesses indivíduos.

A vitamina D participa tanto dos processos bioquímicos de manutenção da massa muscular quanto da cinética da contração do músculo. Pela via genômica influencia a expressão de proteínas contráteis e a diferenciação das fibras musculares. A regulação negativa desses marcadores miogênicos e fatores de transcrição relacionados à hipertrofia muscular dificultam a reparação muscular nos estágios de maturação e no metabolismo das fibras musculares maduras, induzindo e intensificando a atrofia muscular e contribuindo para a redução da força neuromuscular (SASSOLI et al., 2012; TAGLAFIERRI et al., 2015; HALFON, PHAN e TETA, 2015; SCIMECA et al., 2018). Na via não genômica participa da regulação e transporte de cálcio que influenciam a cinética da contração muscular. A redução de captação de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nos miócitos interferem na ligação desses íons à troponina, prejudicando a contração e força neuromuscular (BISCHOFF-FERRARI et al., 2004; KAWAO e KAJI, 2015; VELDURTHY et al., 2016; GIL, PLAZA-DIAZ e MESA, 2018; LI et al., 2018; DZIK e KACZOR, 2019; DOMINGUES-FARIA e WALRAND, 2019).

Em nosso modelo totalmente ajustado (modelo 6), também encontramos que a idade de 70 a 79 anos e 80 anos e mais, a osteoporose e baixas concentrações de IGF-1 foram fatores de risco para incidência de dinapenia ao longo de quatro anos de acompanhamento. O efeito dose-resposta apresentado pela idade já está consolidado na literatura. Com o envelhecimento, os sistemas musculoesquelético e neurológico são acometidos por inúmeras falhas que explicam a redução da força neuromuscular. São elas: deficiências na ativação neural, diminuição da excitabilidade cortical e medular, falha na transmissão neuromuscular, transformações do tipo de fibras musculares (de fibras do tipo II – rápidas – para fibras do tipo I – lentas), redução da quantidade muscular e qualidade contrátil e infiltração de gordura nas fibras musculares. (DELMONICO et al., 2009; MANINI e CLARK, 2012; ALEXANDRE, 2013; CARVALHO et al., 2018).

A osteoporose, também bastante prevalente em idosos, é uma doença metabólica generalizada de etiologia multifatorial e que tem como principal característica a redução de massa óssea, resultado de uma insuficiência osteoblástica. O tecido ósseo é composto por células mesenquimais – osteoblastos, condrócitos, mioblastos e células do estroma da medula, incluindo os adipócitos. Sabe-se que todas essas células são originadas de células-tronco do estroma da medula óssea. Com a perda de massa óssea acelerada, a secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pelas células estromais mesenquimais da medula óssea é prejudicada e tem como consequência a diminuição proliferação de mioblastos, células precursoras de fibras musculares, o que, conseqüentemente, contribui para redução de força neuromuscular (SASSOLI et al., 2012; KAJI, 2014; TAGLAFIERRI et al., 2015; HASSAN e DUQUE, 2017, HIRSCHFELD, KINSELLA e DUQUE, 2017).

O IGF-1, por sua vez, é um dos fatores de crescimento peptídicos pró-insulina que exerce papéis autócrinos, parácrinos e endócrinos sobre o metabolismo, proliferação, crescimento e diferenciação celular. Baixos níveis circulantes de IGF-1 estão relacionados com o aumento do catabolismo e a diminuição do estímulo anabólico muscular, intensifica a perda de motoneurônios espinhais, reduz a mielinização, germinação e reparação de axônios danificados e implica em deficiências na via AKT-mTOR, responsável pela hipertrofia muscular. Desse modo, baixos níveis de IGF-1 são sinônimos de síntese muscular reduzida, perda de massa e força neuromuscular (SAKUMA e YAMAGUCHI, 2012; CURCIO et al., 2016; MÁXIMO et al., 2019).

Quando retiramos de nossas análises os indivíduos com osteoporose ou que

suplementavam vitamina D (modelo 9), além do aumento do limiar de 25(OH)D ( $\geq 50$  nmol/L) como fator de risco para incidência de dinapenia, dos estratos etários mais velhos e dos baixos níveis circulantes de IGF-1, o baixo IMMEA (percentil 20 da distribuição amostral) e a circunferência de cintura aumentada, também foram fatores de risco para incidência de dinapenia em quatro anos de acompanhamento.

O IMMEA sinaliza a quantidade de massa muscular podendo ser mensurado por meio de equações preditivas validadas a determinada população, um método alternativo às técnicas mais sofisticadas e de maior custo (AL-GINDAN et al., 2014a), adotado por este estudo. Nessa perspectiva, o baixo IMMEA, determinado pelo percentil 20 da distribuição amostral, é indicativo de menor massa muscular, um importante determinante para redução da força neuromuscular já evidenciado na literatura (DELMONICO et al., 2009; CARVALHO et al., 2018) e confirmado em nossos achados.

A circunferência de cintura aumentada é um importante marcador clínico de acúmulo de gordura abdominal, fortemente associada ao aumento da mortalidade, caracterizado por altas concentrações de citocinas inflamatórias. Essas citocinas exercem diferentes papéis nas células satélites, células quiescentes, responsáveis pela ativação, proliferação e/ou diferenciação de fibras musculares, análogo ao papel desempenhado pela 25(OH)D que, quando em baixas concentrações, culmina para redução de força neuromuscular (AAGAARD, SUETTA, CASEROTTI, MAGNUSSON e KJÆR, 2010; MÁXIMO et al., 2019).

Determinantes socioeconômicos também são reportados pela literatura, tanto em associação à dinapenia (CARVALHO et al., 2018; ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019), quanto às baixas concentrações de 25(OH)D (ROSS et al., 2011; VELDURTHY et al., 2016; LAIRD et al., 2018). Em nossos modelos, o quintil mais baixo de riqueza se mantém associado à incidência de dinapenia (modelo 3) até a incorporação de condições clínicas (modelo 4).

Entre os adultos mais velhos, a riqueza, além de refletir a renda (BANKS, BREEZE, LESSOF E NAZROO, 2006; POLLACK et al., 2007), é a melhor medida de situação econômica permanente em idosos que marca não só a vantagem cumulativa ao longo da vida (ROBERT et al., 2009) como também é determinante para os resultados adversos em saúde e mortalidade (ATTANASIO e EMMERSON, 2003, POLLACK et al., 2007; ZANINOTTO, SACKER E HEAD, 2013).

Uma menor riqueza está diretamente relacionada com uma restrita disponibilidade de alimentos e hábitos comportamentais menos adequados. É menor o consumo de peixes,



é maior a propensão a um padrão alimentar não saudável, a desnutrição é mais prevalente ou risco para desnutrição é aumentado e os momentos de lazer em exposição solar são reduzidos. Portanto, conseqüentemente, os indivíduos com menor riqueza tem seu risco aumentado, tanto para dinapenia, quanto para às baixas concentrações de 25(OH)D (CHULL AHN, ENGELLHARDT e JOUNG, 2006; HANNA e COLLINS, 2015; LAIRD, SHANNON, CROWLEY e HEALY, 2016; LAIRD et al., 2018; ALEXANDRE, DUARTE, SANTOS e LEBRÃO, 2019).

Assim, o fato do menor quintil de riqueza não permanecer significativo em nosso modelo final (modelo 6) não altera a sua relação com a dinapenia, apenas mostra que a incidência de dinapenia não depende exclusivamente da renda e que outras condições, como condições clínicas, dados antropométricos ou medidas bioquímicas, podem exercer um efeito de maior intensidade nessas associações.

O presente estudo tem pontos fortes e limitações que precisam ser reportados. A primeira de nossas fortalezas está em se tratar do primeiro estudo longitudinal a analisar se a insuficiência e a deficiência de 25(OH)D são fatores de risco para a incidência de dinapenia em pessoas maiores de 50 anos e verificar o efeito da osteoporose e suplementação de vitamina D nessas associações. Em segundo lugar, nossa amostra é grande e representativa da comunidade inglesa. Por fim, incluímos uma ampla gama de variáveis sociodemográficas, comportamentais, clínicas e bioquímicas no ajuste de nossos modelos estatísticos, que também são os mais recomendados por oferecerem melhor consistência e eficiência do que a regressão logística para estimar o risco relativo em estudos longitudinais (ZOU, 2004).

Como limitações, o estudo *ELSA* possui como participantes apenas indivíduos residentes na comunidade, o que limita a validade externa de nossos resultados para indivíduos institucionalizados que tendem a apresentar menor força neuromuscular, menor exposição solar e, conseqüentemente, concentrações séricas de 25(OH)D mais baixas.

Ainda que inevitável em estudos longitudinais, apontamos a perda de acompanhamento também como uma limitação do estudo. O fato da prevalência de deficiência de 25(OH)D ser maior entre os excluídos pode ser considerada uma fonte de viés. Entretanto, ressaltamos que a média de força de preensão manual foi similar entre os incluídos e excluídos e as associações entre deficiência de 25(OH)D e incidência de dinapenia foram significativas.

O mesmo pode ser aplicado quando observamos uma maior prevalência de

indivíduos com baixos níveis séricos de IGF-1 entre os excluídos não dinapênicos deste estudo. Embora essa prevalência seja maior entre os excluídos e estatisticamente diferente em comparação aos indivíduos incluídos em nossa amostra, esse fato não compromete nossas associações. Ao contrário disto, nossas análises, ainda assim, confirmam que as baixas concentrações séricas de IGF-1 estão entre os fatores de risco para incidência de dinapenia ao longo do acompanhamento.

Também verificamos uma maior proporção da coleta de 25(OH)D em período de baixa incidência solar entre os insuficientes e deficientes de 25(OH)D e essa proporção foi estatisticamente maior e diferente dos indivíduos com suficiência de 25(OH)D. Diante disso, cientes que a baixa incidência solar compromete a síntese de 25(OH)D, é possível que a prevalência de insuficiência e deficiência de 25(OH)D em nossa amostra esteja superestimada e, conseqüentemente, isso pode trazer algum grau de viés em nossos resultados.

Nossos achados sugerem que osteoporose e suplementação de vitamina D são importantes modificadores de efeitos nessas análises. Contudo, as características de nossa linha de base mostram uma maior prevalência de osteoporose em indivíduos com suficiência de 25(OH)D. Isso pode ser explicado pelo fato da suplementação de vitamina D ser comumente administrada em indivíduos com osteoporose com a finalidade de regularizar a homeostase do cálcio. Assim, as concentrações de 25(OH)D podem estar artificialmente aumentadas nesses indivíduos. Entretanto, também reforçamos que a diferença no limiar de 25(OH)D para o risco de incidência de dinapenia evidenciada foi estatisticamente significativa.

Outro ponto importante foi um maior IMMEA entre os indivíduos com insuficiência e deficiência de 25(OH)D. A estimativa do IMMEA incorpora o peso corporal. Logo, a maior prevalência de sobrepeso e obesidade em nossa amostra pode ter superestimado os valores de IMMEA. Dessa forma, a forte expressão de VDR no tecido adiposo justificaria as baixas concentrações de 25(OH)D nesses indivíduos, uma vez que os adipócitos podem sequestrar a 25(OH)D circulante e reduzir sua biodisponibilidade (SNIJDER et al., 2005; DING, PARAMESWARAN, BLIZZARD, BURGESS e JONES, 2010; EARTHMAN, BECKMAN, MASODKAR e SIBLEY, 2012; SOUSA-SANTOS et al., 2018).

Por fim, o estudo ELSA não possui duas importantes variáveis de controle para nossos modelos: o paratormônio (PTH) e a creatinina. O PTH apresenta-se elevado na deficiência de 25(OH)D, caracterizando o hiperparatireoidismo secundário, uma condição

associada à redução da força neuromuscular. Já a creatinina, quando elevada, indica insuficiência renal que pode interferir na metabolização da 25(OH)D e contribuir para a diminuição dos seus níveis (MAGGIO et al., 2005).

## 6. CONCLUSÃO

Nossos principais achados sugerem que a deficiência de 25(OH)D ( $< 30$  nmol/L) é fator de risco para incidência de dinapenia em indivíduos com 50 anos e mais num período de quatro anos de acompanhamento. Ademais, constatamos que a idade avançada, baixos níveis de IGF-1 e a presença de osteoporose também aumentaram o risco para incidência de dinapenia no período analisado.

No entanto, quando excluímos os indivíduos com osteoporose e aqueles em uso de suplementação de vitamina D, o limiar de risco para a incidência de dinapenia é maior ( $\leq 50$  nmol / L) e, além dos estratos etários mais velhos e dos baixos níveis de IGF-1, a circunferência de cintura aumentada e o baixo IMMEA também foram identificadas como fatores de risco para incidência de dinapenia.

Em síntese, a deficiência de 25(OH)D ( $< 30$  nmol/L) é fator de risco para incidência de dinapenia em adultos mais velhos e a presença osteoporose e a suplementação de vitamina D são importantes modificadoras de efeito dessa associação. Assim, ensaios clínicos que combinem exercícios de resistência e suplementação de vitamina D em indivíduos com dinapenia e insuficiência ou deficiência de 25(OH)D devem ser desenvolvidos para investigar se esta terapia combinada aumenta a força muscular em indivíduos com 50 anos ou mais.

## 8. REFERÊNCIAS

1. AAGAARD, P. et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 20, n. 1, p. 49-64, 2010.
2. AL SNIH, S. et al. Handgrip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 16, n. 6, p. 481- 486, Dec. 2004.
3. AL SNIH, S. et al. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 7, p. 1250-56, Jul. 2002.
4. ALEXANDRE, TS, DUARTE, YADO, SANTOS, JLF, WONG, R & LEBRAO, ML. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. **Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 18, n. 8, 2014.
5. ALEXANDRE, TS, SCHOLE, S, SANTOS, JLF, DE OLIVEIRA DUARTE, YA & OLIVEIRA, C. Dynapenic abdominal obesity increases mortality risk among English and Brazilian older adults: a 10-year follow-up of the ELSA and SABE studies. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 22, n. 1, p. 138-144, 2018.
6. ALEXANDRE, TS, SCHOLE, S, SANTOS, JLF, DE OLIVEIRA DUARTE, YA & OLIVEIRA, C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 6, p. 2045-2053, 2018.
7. ALEXANDRE, TS; DUARTE, YAO; SANTOS, JLF & LEBRÃO, ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in Sao Paulo-SABE Study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. e180009, 2019.
8. AL-GINDAN, YY. et al. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 4, p. 1041-1051, 2014.
9. ALLEY, DE. et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 5, p. 559-566, 2014.
10. ASPELL, N; LAIRD, E; HEALY, M; LAWLOR, B & O'SULLIVAN, M. Vitamin D deficiency is associated with impaired muscle strength and physical performance in community-

- dwelling older adults: findings from The English Longitudinal Study of Ageing. **Clinical interventions in aging**, v. 14, p. 1751, 2019.
11. ATTANASIO, OP; EMMERSON, C. Mortality, health status, and wealth. **Journal of the European Economic Association**, v. 1, n. 4, p. 821-850, 2003.
  12. BANKS, J; BREEZE, E; LESSOF, C & NAZROO, J. Retirement, health and relationships of the older population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing (Wave 2). 2006.
  13. BANKS, J; NAZROO, J. & STEPTOE, A. The dynamics of ageing: evidence from the English longitudinal study of ageing 2002-10 (wave 5) (p. 2012). **London: Institute for Fiscal Studies**, 2012.
  14. BAUMGARTNER, RN. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.
  15. BISCHOFF-FERRARI, HA. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **The American journal of clinical nutrition**, v. 84, n. 1, p. 18-28, 2006.
  16. BISCHOFF-FERRARI, HA. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 3, p. 752-758, 2004.
  17. BOHANNON, RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v. 31, n. 1, p. 3-10, 2008.
  18. BOIRIE, Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. **JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 13, n. 8, p. 717-723, 2009.
  19. BORGES, VS; LIMA-COSTA, MFF; ANDRADE, FB. A nationwide study on prevalence and factors associated with dynapenia in older adults: ELSI-Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 36, p. e00107319, 2020.
  20. BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466, 2017.
  21. CEGLIA, L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. **Molecular aspects of medicine**, v. 29, n. 6, p. 407-414, 2008.
  22. CHAIN, A; FAERSTEIN, E; WAHRLICH, V & BEZERRA, FF. Obesity, dynapenia, and their combination: Implications for bone mineral density in Brazilian adults—the Pró-Saúde study. **Nutrition**, v. 81, p. 110898, 2021.
  23. CHIellini, G; DELUCA, HF. The importance of stereochemistry on the actions of

- vitamin D. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 840-859, 2011.
24. CHUL AHN, B; ENGELHARDT, K; JOUNG, H. Diet variety is associated with socio-economic factors. **Ecology of Food and Nutrition**, v. 45, n. 6, p. 417-430, 2006.
  25. CLARK, BC; FERNHALL, B; PLOUTZ-SNYDER, LL. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 1, p. 256-263, 2006.
  26. CLARK, BC; MANINI, TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 13, n. 3, p. 271, 2010.
  27. CLARK, BC; MANINI, TM. Sarcopenia≠ dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 63, n. 8, p. 829-834, 2008.
  28. CLARK, BC; TAYLOR, JL. Age-related changes in motor cortical properties and voluntary activation of skeletal muscle. **Current aging science**, v. 4, n. 3, p. 192-199, 2011.
  29. CONZADE, R. et al. Vitamin D in relation to incident sarcopenia and changes in muscle parameters among older adults: the KORA-Age Study. **Calcified tissue international**, v. 105, n. 2, p. 173-182, 2019.
  30. CRUZ-JENTOFT, AJ. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul. 2010.
  31. CRUZ-JENTOFT, AJ. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.
  32. CURCIO, F. et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. **Experimental Gerontology**, v. 85, p. 1-8, 2016.
  33. CURTIS, E; LITWIC, A; COOPER, C & DENNISON, E. Determinants of muscle and bone aging. *Journal of cellular physiology*, v. 230, n. 11, p. 2618-2625, 2015.
  34. DE CARVALHO, DHT; SCHOLE, S; SANTOS, JLF; OLIVEIRA, C & ALEXANDRE, TS. Does abdominal obesity accelerate muscle strength decline in older adults? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 74, n. 7, p. 1105-1111, 2019.
  35. DE CASTRO, LC. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.
  36. DELBONO, O. Expression and regulation of excitation-contraction coupling proteins in aging skeletal muscle. **Current aging science**, v. 4, n. 3, p. 248-259, 2011.
  37. DELMONICO, MJ. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **Am J Clin Nutr**, v. 90, n. 6, p. 1579-85, Dec. 2009.

38. DING, C. et al. Not a simple fat-soluble vitamin: changes in serum 25-(OH) D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. **Journal of Internal Medicine**, v. 268, n. 5, p. 501-510, 2010.
39. DOMINGUES-FARIA, C; WALRAND, S. Vitamin D Signaling and Skeletal Muscle Cells. In: **Nutrition and Skeletal Muscle**. Academic Press, 2019. p. 395-408.
40. DUCHATEAU, J; ENOKA, RM. Neural adaptations with chronic activity patterns in able-bodied humans. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 81, n. 11, p. S17-S27, 2002.
41. DUCHOWNY, KA; CLARKE, PJ; PETERSON, MD. Muscle weakness and physical disability in older Americans: longitudinal findings from the US Health and Retirement Study. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 22, n. 4, p. 501-507, 2018.
42. DZIK, KP; KACZOR, JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 4, p. 825-839, 2019.
43. EARTHMAN, CP. et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 3, p. 387-396, 2012.
44. ELMLINGER, MW. et al. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 42, n. 6, p. 654-664, 2004.
45. EVANS, WJ. What is sarcopenia? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 50, n. Special Issue, p. 5-8, 1995.
46. GARCIA, M; SEELAENDER, M; SOTIROPOULOS, A; COLETTI, D & LANCHETA JR, AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. **Nutrition**, v. 60, p. 66-69, 2019.
47. GIL, A; PLAZA-DIAZ, J; MESA, MD. Vitamin D: classic and novel actions. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 72, n. 2, p. 87-95, 2018.
48. GIUDICI, KV; PETERS, BSE; MARTINI, LA. Funções plenamente reconhecida de nutrientes: Vitamina D. **ILSI Brasil International Life Sciences, Instituto do Brasil**, v.2, 2018.
49. GOODPASTER, BH. et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. **Journal of applied physiology**, v. 90, n. 6, p. 2157-2165, 2001.



50. GOODPASTER, BH; KELLEY, DE; THAETE, FL; HE, J & ROSS, R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 104-110, 2000.
51. GOODPASTER, Bret H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. The **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1059-1064, 2006.
52. GRANT, WB; HOLICK, MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. **Altern Med Rev**, v. 10, n. 2, p. 94-111, 2005.
53. GREGORY, J; FOSTER, K; TYLER, H & WISEMAN, M. (1990). The dietary and nutritional survey of British adults. **HMSO Publications Centre**, 1990.
54. GRÖBER, U; KISTERS, K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. **Dermato-endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 158-166, 2012.
55. HALFON, M; PHAN, O; TETA, D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. **BioMed Research International**, v. 2015.
56. HANNA, KL; COLLINS, PF. Relationship between living alone and food and nutrient intake. **Nutrition reviews**, v. 73, n. 9, p. 594-611, 2015.
57. HASSAN, EB & DUQUE, G. Osteosarcopenia: a new geriatric syndrome. **Australian Family Physician**, v. 46, n. 11, p. 849-853, 2017.
58. HEYMSFIELD, SB. et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 4, p. 355-366, 2015.
59. HIRSCHFELD, HP; KINSELLA, R & DUQUE, GJOI. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. **Osteoporosis international**, v. 28, n. 10, p. 2781-2790, 2017.
60. HOLICK, MF. Evolution, biologic functions, and recommended dietary allowances for vitamin D. In: Vitamin D. **Humana Press**, Totowa, NJ, 1999. p. 1-16.
61. HOLICK, MF. Vitamin D: A millennium perspective. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, n. 2, p. 296-307, 2003.
62. HOLICK, MF. Vitamin D: a-d-lightful solution for health. **Journal of Investigative Medicine**, v. 59, n. 6, p. 872-880, 2011.
63. HOLICK, MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. **Current Drug Targets**, v. 12, n. 1, p. 4-18, 2011.
64. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (IOF). Invest in your bones. Bone

- Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006.
65. ISAACSON, J; BROTTTO, M. Physiology of mechanotransduction: how do muscle and bone “talk” to one another? **Clinical reviews in bone and mineral metabolism**, v. 12, n. 2, p. 77-85, 2014.
  66. JANSSEN, I; KATZMARZYK, PT; ROSS, R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 3, p. 379-384, 2004.
  67. KAJI, H. Interaction between muscle and bone. **Journal of Bone Metabolism**, v. 21, n. 1, p. 29, 2014.
  68. KAWAKAMI, Y. et al. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 1, p. 7-12, 2001.
  69. KAWAO, N; KAJI, H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 116, n. 5, p. 687-695, 2015.
  70. KITSU, T. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with low grip strength in an older Japanese population. *Journal of bone and mineral metabolism*, v. 38, n. 2, p. 198-204, 2020.
  71. LAIRD, E. et al. The benefits of utilising geo-mapping for visualizing the vitamin D status of Dublin city and the surrounding urban districts. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, v. 186, n. 4, p. 807-813, 2017.
  72. LAIRD, E. et al. The prevalence of vitamin D deficiency and the determinants of 25 (OH) D concentration in older Irish adults: data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 4, p. 519-525, 2018.
  73. LEEDS, UK. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. **Health Surv Engl**. 2008;
  74. LEVINGER, I; PHU, S; DUQUE, G. Sarcopenia and osteoporotic fractures. **Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism**, v. 14, n. 1, p. 38-44, 2016.
  75. LI, J. et al. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPAR $\gamma$  and perilipin-2 expression. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 177, p. 116-124, 2018.
  76. LI, J. et al. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPAR $\gamma$  and perilipin-2 expression. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 177, p. 116-124, 2018

77. LOCQUET, M. et al. Relationship between the changes over time of bone mass and muscle health in children and adults: a systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2019.
78. LUMACHI, F, CAMOZZI, V, DORETTO, P, TOZZOLI, R & BASSO, SM. Circulating PTH, vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women. **In Vivo**, 27(3), 415-418, 2013.
79. MAGGIO, D. et al. 25 (OH) D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 11, p. 1414-1419, 2005.
80. MANINI, TM.; CLARK, BC. Dynapenia and aging: an update. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 1, p. 28-40, 2012.
81. MARMOT, M. et al. English Longitudinal Study of Ageing: Wave 0 (1998, 1999 and 2001) and Waves 1-4 (2002-2009) [computer file]. 15th Edition. **UK Data Archive [distributor]**; Colchester, Essex: 2011. SN: 5050.
82. MARQUES, CDL. et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
83. MARTINS E SILVA, J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 205-229, 2007.
84. MÁXIMO, RO. et al. Abdominal obesity, dynapenia and dynapenic-abdominal obesity as factors associated with falls. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 6, p. 497-505, 2019.
85. MCCARTHY, EK; KIELY, M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 28, n. 6, p. 636-645, 2015.
86. MCGRATH, RP. et al. Muscle weakness and functional limitations in an ethnically diverse sample of older adults. **Ethnicity & Health**, v. 25, n. 3, p. 342-353, 2020.
87. MCNEIL, CJ. et al. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 31, n. 4, p. 461-467, 2005.
88. MITHAL, A. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis international**, v. 20, n. 11, p. 1807-1820, 2009.
89. MUSZKAT, P. et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 2, p. 110-117, 2010.

90. MUSZKAT, P. et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 2, p. 110-117, 2010.
91. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Unraveling the Enigma of Vitamin D. 2003.
92. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, **National Heart, Lung, and Blood Institute**, 1998.
93. NEBULONI, CC; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, C & ALEXANDRE, TS. Uncontrolled diabetes as an associated factor with dynapenia in adults aged 50 years or older: sex differences. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 75, n. 6, p. 1191-1197, 2020.
94. NEED, AG. et al. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 1577-1581, 2000.
95. NEWMAN, AB. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 1, p. 72-77, Jan. 2006.
96. NORDESTGAARD et. al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European **Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. **Clin Chem**, 62(7), 930-946, 2016.
97. NUNN, S; MO, M & HUSSEY, D. English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), Wave 4 Nurse Dataset User Guide.
98. ORCES, CH. Prevalence of clinically relevant muscle weakness and its association with vitamin D status among older adults in Ecuador. **Aging clinical and experimental research**, v. 29, n. 5, p. 943-949, 2017.
99. PEDROSA, MAC; CASTRO, ML. Papel da vitamina D na função neuromuscular. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2005;49(4):495–502.
100. PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 10, p. 976-989, 2013.

101. POLLACK, CE. et al. Should health studies measure wealth?: A systematic review. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 33, n. 3, p. 250-264, 2007.
102. RADLOFF, LS. The CES-D Scale. **Appl Psychol Meas**, v.1, p. 385–40, 1997.
103. RANTANEN, T. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n.5, p. 636-41, may. 2003.
104. REID, MB.; LÄNNERGREN, J; WESTERBLAD, H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ : involvement of muscle myofilaments. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 479-484, 2002.
105. RENGANATHAN, M; MESSI, ML; DELBONO, O. Dihydropyridine receptor-ryanodine receptor uncoupling in aged skeletal muscle. *The Journal of membrane biology*, v. 157, n. 3, p. 247-253, 1997.
106. RIJK, JM. et al. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: a systematic review and meta-analysis. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 16, n. 1, p. 5-20, 2016.
107. ROBERT, SA. et al. Socioeconomic status and age variations in health-related quality of life: Results from the national health measurement study. **Journals of Gerontology: Series B**, v. 64, n. 3, p. 378-389, 2009.
108. ROSS, AC. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 53-58, 2011.
109. ROSS, AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. **Public health nutrition**, v. 14, n. 5, p. 938-939, 2011.
110. ROSSI, AP. et al. Dynapenic abdominal obesity as a predictor of worsening disability, hospitalization, and mortality in older adults: results from the InCHIANTI study. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 72, n. 8, p. 1098-1104, 2017.
111. RUSS, DW; GRANDY, JS, TOMA, K & WARD, CW. Ageing, but not yet senescent, rats exhibit reduced muscle quality and sarcoplasmic reticulum function. **Acta physiologica**, v. 201, n. 3, p. 391-403, 2011.
112. SAKUMA, K. & YAMAGUCHI, A. Sarcopenia and age-related endocrine function. **International Journal of Endocrinology**, v. 2012, 2012.

113. SASSOLI, C. et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells stimulate skeletal myoblast proliferation through the paracrine release of VEGF. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e37512, 2012.
114. SCHUCH, NJ; GARCIA, VC; MARTINI, LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.
115. SCIMECA, M. et al. Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patients: a key element of osteoporosis-sarcopenia connection. **Aging and disease**, v. 9, n. 6, p. 952, 2018.
116. SNIJDER, MB. et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 4119-4123, 2005.
117. SOUSA-SANTOS, AR. et al. The association between 25 (OH) D levels, frailty status and obesity indices in older adults. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0198650, 2018.
118. STENHOLM, S. et al. Anabolic and catabolic biomarkers as predictors of muscle strength decline: The InCHIANTI study. **Rejuvenation Research**, v. 13, n. 1, p. 3-11, 2010.
119. STEPTOE, A; BREEZE, E; BANKS, J & NAZROO, J. Cohort profile: The English longitudinal study of ageing. **International journal of epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1640-1648, 2013.
120. STUDENSKI, SA. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 5, p. 547-558, 2014.
121. TAGLIAFERRI, C. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 55-70, 2015.
122. TSIARAS, WG; WEINSTOCK, MA. Factors influencing vitamin D status. **Acta dermatovenereologica**, v. 91, n. 2, p. 115-124, 2011.
123. VAN SCHOOR, N; LIPS, P. Worldwide vitamin D status. In: **Vitamin D. Academic Press**, p. 15-40, 2018.
124. VELDURTHY, V. et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. **Bone research**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2016.
125. VIETH, R; LADAK, Y; WALFISH, PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88,

- n. 1, p. 185-191, 2003.
126. WANG, J. et al. Vitamin D is related to handgrip strength in adult men aged 50 years and over: A population study from the TCLSIH cohort study. **Clinical endocrinology**, v. 90, n. 5, p. 753-765, 2019.
127. WORLD HEALTH ORGANIZATION. A global brief on Hypertension – **World Health Day. World Heal Organ**, pp. 1-40, 10.1136/bmj.1.4815.882-a, 2013.
128. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. **Geneva: World Health Organization**; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
129. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: WHO; 2008.
130. ZAMBONI, M. et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 9, p. 1011-1029, 2005.
131. ZANINOTTO, P; SACKER, A; HEAD, J. Relationship between wealth and age trajectories of walking speed among older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 68, n. 12, p. 1525-1531, 2013.
132. ZOU, G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. **American Journal of Epidemiology**, v. 159, n. 7, p. 702-706, 2004.