

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

Obesidade abdominal dinapênica e suas repercussões sobre o metabolismo dos carboidratos, lipídeos, incidência de síndrome metabólica e mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos

**Paula Camila Ramírez Muñoz**

**São Carlos – SP**

**2022**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

Obesidade abdominal dinapênica e suas repercussões sobre o metabolismo dos carboidratos, lipídeos, incidência de síndrome metabólica e mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos

**Paula Camila Ramírez Muñoz**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Fisioterapia

Área de concentração: Saúde do Idoso

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre

**São Carlos – SP**

**2022**

## DEDICATÓRIA

A minha mãe **Olguita**, por ser minha inspiração, meu exemplo e minha luz no caminho. Você me ensinou o que é a valentia, a determinação e a coragem para lutar pelos sonhos.  
Sinto sua falta todos os dias de minha vida.

Ao meu esposo **Luis Fernando**, e a meus filhos **Nicolás e Isabella**, por seu apoio e amor incondicional, por todos os sacrifícios feitos para que eu pudesse ir atrás dos meus sonhos. Eu amo vocês.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor **Dr. Tiago da Silva Alexandre**, meu orientador, por compartilhar seus conhecimentos, por sua orientação na construção deste trabalho, pela exigência e toda a paciência que hoje me permitem terminar esta etapa da minha formação. Sempre grata.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt/ UFSCar)**, docentes e coordenação, pelos ensinamentos, acolhimento e pelo comprometimento com a excelência do Programa.

Ao **InterColAging** pela possibilidade de acesso as bases de dados e todo o apoio que permitem o desenvolvimento de trabalhos como esta tese.

À toda a equipe e os participantes do estudo **ELSA**, em especial aos professores Dr. Cesar de Oliveira e Dr. Andrew Steptoe, por possibilitarem a realização deste trabalho. Obrigada pela confiança.

Às agências financiadoras **CAPES** (código 001), **FAPESP** (Processo n.18/13917-3) e **CNPQ**.

À minha Universidade na Colômbia, **Universidad Industrial de Santander**, pelo financiamento e a possibilidade de realizar este doutorado no Brasil.

À minha **família** por sempre estar no meu lado nesta jornada.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa **LEPEN**, sempre estarão em meu coração. **Dayane, Maicon, Aline**, meus irmãos e almas gêmeas, quantas risadas! **Roberta e Mariane**, sem vocês nada disto teria sido possível. Obrigada por tanto.

Aos **meus amigos**, pelo apoio, escuta e pelos bons momentos de descontração e felicidade.

A todos que contribuíram para a concretização deste sonho.



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

---

### Folha de Aprovação

---

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Paula Camila Ramírez Muñoz, realizada em 07/03/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Prof. Dr. Profa. Dra. Flávia Silva Arbex Borim (UNICAMP)

Profa. Dra. Ione Jayce Ceola Schneider (UFSC)

Prof. Dr. Jair Lício Ferreira Santos (USP)

Profa. Dra. Leani Souza Máximo Pereira (UFMG)

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

Ramírez, PC. Obesidade abdominal dinapênica e suas repercussões sobre o metabolismo dos carboidratos, lipídeos, incidência de síndrome metabólica e mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos. [Tese]. São Carlos: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos; 2022.

## RESUMO

Dentre as alterações físicas e metabólicas que acompanham o processo de envelhecimento, destacam-se a obesidade e a dinapenia. Apesar de algumas evidências transversais demonstrarem que a obesidade abdominal dinapênica (OA/D), definida como a combinação de força neuromuscular diminuída e obesidade central, pode prejudicar mais o metabolismo dos carboidratos e lipídeos bem como aumentar o risco de incidência de síndrome metabólica e de mortalidade por doenças cardiovasculares do que a dinapenia ou a obesidade isoladas, até o momento, estudos longitudinais não testaram tais hipóteses. Dessa forma, a presente tese possui três objetivos: 1) Analisar se a OA/D prejudica as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos e se existem diferenças de sexo nessas trajetórias; 2) Analisar se a OA/D é fator de risco para incidência de síndrome metabólica; e 3) Analisar se a OA/D aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. Para responder aos objetivos propostos foram analisados indivíduos com 50 anos ou mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. Com base na circunferência de cintura (> 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres) e na força de preensão manual (< 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres) os indivíduos foram classificados em quatro grupos: não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND), obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND), não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D) e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D). Para o estudo da trajetória do metabolismo dos carboidratos e lipídeos as variáveis dependentes foram os níveis de hemoglobina glicada, glicose em jejum, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Para cumprir o objetivo dois, a incidência da SMet foi analisada como variável dependente e para cumprir o objetivo três a variável dependente foi mortalidade por doenças cardiovasculares. O tempo de acompanhamento dos três estudos foi de 8 anos. Os principais resultados encontrados foram que os homens com OA/D apresentaram uma trajetória de aumento dos níveis séricos de colesterol LDL e de declínio da glicemia e do percentual de hemoglobina glicada (HbA1c) quando comparados aos NOA/ND no período analisado. Tais diferenças não foram observadas nas mulheres. Além disso, em ambos os sexos, tanto a OA/D quanto a OA/ND foram fatores de risco para a incidência de síndrome metabólica, contudo o tamanho de efeito foi maior nos OA/D. Por fim, somente a OA/D foi fator de risco para mortalidade cardiovascular para homens e mulheres. As evidências dessa tese indicam uma ação sinérgica entre a obesidade abdominal e a dinapenia capaz de alterar o metabolismo do colesterol LDL, HbA1c e da glicose em homens bem como aumentar o risco de síndrome metabólica e de mortalidade cardiovascular em ambos os sexos. Tais achados têm relevância clínica uma vez que

ambas as condições podem ser prevenidas para mitigar seus efeitos nocivos em pessoas maiores que 50 anos.

**Descritores:** *Envelhecimento, dislipidemia, obesidade abdominal, carboidratos, lipídeos, síndrome metabólica, mortalidade, estudo ELSA, Trajetórias, Incidência, sobrevivência, riscos competitivos.*



## ABSTRACT

Among physical and metabolic changes in the aging process, obesity and dynapenia stand out. Although some cross-sectional evidence demonstrates that dynapenic abdominal obesity (AO/D) defined as a combination of decreased neuromuscular strength and central obesity, may further impair carbohydrate and lipid metabolism as well as increase the risk of metabolic syndrome and mortality from cardiovascular diseases than dynapenia or obesity alone. To the best of our knowledge, no longitudinal studies have evaluated such hypotheses. Thus, the present thesis has three objectives: 1) To analyze whether AO/D impairs the trajectories of the lipid profile and carbohydrate metabolism and whether there are gender differences in these trajectories, 2) To analyze whether AO/D is a risk factor for the incidence of metabolic syndrome, and 3) To analyze whether AO/D increases the risk of cardiovascular mortality. In order to respond the proposed objectives, individuals aged 50 years or older participating in the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) were analyzed. Dynapenic abdominal obesity was defined based on waist circumference ( $> 102$  cm for men and  $> 88$  cm for women) and grip strength ( $< 26$  kg for men and  $< 16$  kg for women). The participants were classified as non-abdominally obese/non-dynapenic (NAO/ND), abdominally obese/non-dynapenic (AO/ND), non-abdominally obese/dynapenic (NAO/D) and abdominally obese/dynapenic (AO/D). To study the trajectory of carbohydrate and lipid metabolism, the dependent variables were the levels of glycated hemoglobin, fasting glucose, total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides. The incidence of metabolic syndrome was analyzed as a dependent variable in objective two and mortality from cardiovascular diseases was the dependent variable in third objective. The follow-up time of the three studies was 8 years. The main results found were that men AO/D showed a trajectory of increase in serum levels of LDL cholesterol and a decline in glycemia and in glycated hemoglobin percentage (HbA1c) when compared to NAO/ND. Such differences were not observed in women. Furthermore, in both sexes, both AO/D and AO/ND were risk factors for the incidence of metabolic syndrome, however the effect size was greater in AO/D. Finally, only AO/D was a risk factor for cardiovascular mortality for men and women. The evidence of this thesis indicates a synergistic action between abdominal obesity and dynapenia capable of altering LDL cholesterol, HbA1c and glucose metabolism in men as well as increasing the risk of metabolic syndrome and cardiovascular mortality in both sexes. Such findings have clinical relevance since both conditions can be prevented to mitigate their harmful effects in people over 50 years of age.

**Keywords:** *Aging, dynapenia, abdominal obesity, carbohydrates, lipids, metabolic syndrome, mortality, ELSA study, trajectories, incidence, survival, competitive risks*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Desenho do Estudo <i>ELSA</i> .....	49
<b>Figura 2.</b> Desenho e participantes do Estudo I .....	51
<b>Figura 3.</b> Desenho e participantes do estudo II.....	53
<b>Figura 4.</b> Desenho e participantes do estudo III.....	55
<b>Figura 5.</b> Trajetórias do metabolismo dos lipídeos e carboidratos para homens, de acordo com o estado de obesidade e dinapenia, em pessoas com 50 anos e mais participantes do estudo <i>ELSA</i> num período de 8 anos de acompanhamento (2004-2012).....	83
<b>Figura 6.</b> Trajetórias do metabolismo dos lipídeos e carboidratos para mulheres, de acordo com o estado de obesidade e dinapenia, em pessoas com 50 anos e mais participantes do estudo <i>ELSA</i> num período de 8 anos de acompanhamento (2004-2012).....	84
<b>Figura 7.</b> Função de incidência acumulada para mortalidade cardiovascular pelo estado de obesidade abdominal dinapênica em presença de riscos competitivos. Estudo <i>ELSA</i> (2004-2012).....	127

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Síntese das metanálises de estudos longitudinais que investigaram as associações entre diferentes índices de obesidade abdominal e desfechos cardiovasculares.....	34
<b>Tabela 2.</b> Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análises da HbA1c).....	69
<b>Tabela 3.</b> Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análises da HbA1c).....	70
<b>Tabela 4.</b> Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análises da HbA1c).....	71
<b>Tabela 5.</b> Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análises dos lipídeos).....	72
<b>Tabela 6.</b> Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análise dos lipídeos).....	73
<b>Tabela 7.</b> Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análise dos lipídeos).....	74
<b>Tabela 8.</b> Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análise da glicose).....	75
<b>Tabela 9.</b> Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análise da glicose).....	76
<b>Tabela 10.</b> Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). (Análise da glicose).....	77

<b>Tabela 11.</b> Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para colesterol LDL, HDL, triglicérides e colesterol total, em função do estado de obesidade abdominal e dinapenia, em pessoas com 50 anos e mais participantes do Estudo <i>ELSA</i> num período de 8 anos de acompanhamento (n=4.750). (2004- 2012).....	79
<b>Tabela 12.</b> Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para HbA1c e glicose, em função do estado de obesidade abdominal e dinapenia, em pessoas com 50 anos e mais participantes do Estudo <i>ELSA</i> num período de 8 anos de acompanhamento (n= 5.359 e 3.297 respectivamente). (2004-2012).....	81
<b>Tabela 13.</b> Valores preditivos anuais para os níveis séricos de LDL, HbA1c e glicemia, em função da obesidade abdominal dinapênica, em homens com 50 anos e mais participantes do Estudo <i>ELSA</i> (2004-2012).....	86
<b>Tabela 14.</b> Características sociodemográficas e comportamentais, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 3.952 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). Estudo de incidência de SMet.....	104
<b>Tabela 15.</b> Características clínicas, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 3.952 pessoas com 50 anos e mais participantes do Estudo <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). Estudo de incidência de SMet.....	106
<b>Tabela 16.</b> Modelos de regressão de Poisson para incidência de síndrome metabólica durante oito anos de acompanhamento, de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 3.952 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004 – 2012).....	108
<b>Tabela 17.</b> Características sociodemográficas e comportamentais, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). Estudo de mortalidade cardiovascular.....	122
<b>Tabela 18.</b> Características clínicas e antropométricas, na linha de base em função da obesidade abdominal dinapênica, das 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004). Estudo de mortalidade cardiovascular.....	123
<b>Tabela 19.</b> Modelo de regressão de Fine-Gray para mortalidade cardiovascular durante oito anos de acompanhamento, de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> (2004 – 2012).....	125

**Tabela 20.** Modelos de regressão de Fine-Gray para mortalidade cardiovascular durante oito anos de acompanhamento, de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004 – 2012). (Análises de sensibilidade).....129

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Não Obesos Abdominais/Não Dinapênicos (NOA/ND)

Não Obesos Abdominais/Dinapênicos (NOA/D)

Obesos Abdominais/Não Dinapênicos (OA/ND)

Obesos Abdominais/Dinapênicos (OA/D)

*English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*

Hemoglobina Glicada (HbA1c)

*Low-density Lipoprotein (LDL)*

*High-density Lipoprotein (HDL)*

Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN)

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

*International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAgIng)*

*Mexican Health and Aging Study (MHAS)*

Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros (ELSI)

Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia (CBGG)

Organização Mundial da Saúde (OMS)

Índice de Massa Corporal (IMC)

*Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA)*

*A body Shape Index (ABSI)*

*Prospective Urban-Rural Epidemiology (PURE Study)*

*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Longitudinal Interdisciplinary Study on Aging (TMIG-LISA Study)*

Acidente Vascular Encefálico (AVE)

Espécies Reativas do Oxigênio (EROs)

*International Diabetes Federation (IDF)*

*American Heart Association (AHA)*

*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III)*

*National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*

Síndrome Metabólica (SMet)

*Health Survey for England (HSE)*

*Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project group (FNIH)*

Fator de Necroses Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

Interleucina 6 (IL-6)

*Fibroblast Growth Fator 21 (FGF21)*

Diacilglicerol (DAG)

*Mitogen-activated protein kinase (MAPK)*

Circunferência da Cintura (CC)

*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire (PASBAQ)*

*Center Epidemiological Studies – Depression (CES-D)*

Modelos Mistos Lineares Generalizados (MMLG)

*Stata Corp, College Station, TX (Stata15® SE)*

*Cumulative Incidence Function (CIF)*

*London Multicentre Research and Ethics Committee (MREC)*

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

*Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE Study)*



## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	18
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	27
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	47
<b>3 MÉTODOS</b> .....	48
3.1 Delineamento do Estudo.....	48
3.2 Estudo <i>ELSA</i> .....	48
3.3 Amostras dos Estudos.....	50
3.4 Desfechos.....	56
3.5 Exposição de Interesse.....	57
3.6 Variáveis de Controle.....	57
3.7 Análises Estatísticas.....	58
3.8 Aspectos Éticos.....	60
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	61
4.1 ESTUDO I.....	62
4.2 ESTUDO II.....	98
4.3 ESTUDO III.....	116
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	138
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	138

## APRESENTAÇÃO

Esta tese foi realizada segundo as normas do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia e desenvolvida no Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN) na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos (São Paulo, Brasil). A pesquisa é fruto do desenvolvimento do Doutorado em Fisioterapia iniciado em março de 2018, sob orientação do Professor Dr. Tiago da Silva Alexandre.

### **Inserção na linha de pesquisa do orientador e do programa**

Esse trabalho se insere na linha de pesquisa do orientador: Envelhecimento Osteomuscular: Impactos Funcionais e Mecanismos de Reabilitação do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFT) e também na linha de pesquisa do PPGFT “Saúde do Idoso”. O LEPEN é financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (Processos Número 303577/2020-7 e 303981/2017-2) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Projeto Jovem Pesquisador sob o Processo Número 2018/13917-3).

### **Parcerias nacionais e internacionais**

Esta tese foi desenvolvida usando dados do *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAgging)*, um consórcio de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Ageing)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros) sendo todos estudos longitudinais de múltiplas coortes. O *InterCoLAgging* está sediado no Departamento de Gerontologia da UFSCar e é coordenado pelo orientador desta tese. A finalidade do *InterCoLAgging* é unir esforços numa colaboração internacional envolvendo estudos longitudinais de múltiplas coortes.

As parcerias nacionais e internacionais do orientador desta proposta permitiram à doutoranda aprender ferramentas chave na sua formação como pesquisadora. A parceria internacional com os professores Dr. Cesar de Oliveira, Shaun Scholes e Andrew Steptoe do *Department of Epidemiology and Public Health, University College London*, permitiu o acesso à base de dados para a elaboração da tese e seus artigos, assim como assessoria permanente nos diferentes momentos da pesquisa.

## **Originalidade**

Até onde se sabe este é primeiro estudo a analisar de forma longitudinal as repercussões da obesidade abdominal dinapênica nas trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídeos bem como na incidência da síndrome metabólica e na mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos. Essa temática tem importante relevância clínica dada a alta prevalência mundial de obesidade e dinapenia em pessoas idosas.

## **Contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico e relevância social**

Como produto desta tese se apresentam três artigos científicos originais. O primeiro estudo analisou se a obesidade abdominal dinapênica (OA/D) prejudica as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos em pessoas com 50 anos ou mais, bem como analisou a existência de diferenças de sexo nessas trajetórias. Os principais resultados encontrados foram que os homens com OA/D apresentaram uma trajetória de aumento dos níveis séricos de colesterol LDL e de declínio da glicemia e do percentual de HbA1c quando comparados aos NOA/ND. Tais diferenças não foram observadas nas mulheres.

O segundo estudo analisou se a OA/D é fator de risco para incidência de síndrome metabólica (SMet) em indivíduos com 50 anos ou mais. Os principais resultados encontrados foram que tanto a OA/D quanto a OA/ND foram fatores de risco para a incidência de síndrome metabólica, contudo o tamanho de efeito foi maior nos OA/D.

Por último, o terceiro estudo teve por objetivo analisar se a OA/D aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com 50 anos ou mais. Verificou-se que a OA/D foi fator de risco para mortalidade cardiovascular para ambos os sexos enquanto a obesidade e a dinapenia isoladas não foram.

O presente trabalho apresentou resultados relevantes para o avanço da comunidade científica, dado que demonstrou uma ação sinérgica entre obesidade abdominal e dinapenia capaz de alterar o metabolismo do colesterol LDL, HbA1c e da glicose em homens bem como aumentar o risco de SMet e de mortalidade cardiovascular em ambos os sexos. Tais achados têm relevância clínica uma vez que ambas as condições podem ser prevenidas para mitigar seus efeitos nocivos em pessoas idosas.

**Lista de referências de artigos (publicados, submetidos ou em fase de submissão), patentes, eventos/resumos, prêmios, participação em projetos de pesquisa e extensão ou outros produtos desenvolvidos pelo aluno durante o doutorado.**

## **1. Produção intelectual relacionada à tese**

### **1.1 Artigo submetido para publicação como primeira autora**

**\* Os autores abaixo destacados em cor azul são parceiros internacionais.**

**RAMÍREZ, PC; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Dynapenic abdominal obesity as a risk factor for the incidence of metabolic syndrome in individual 50 years of age or older: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. Revista: Clinical Nutrition.

**RAMÍREZ, PC; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Is a dynapenic abdominal obesity a risk factor for cardiovascular mortality? A competing risk analysis. Revista: European Heart Journal

### **1.2 Artigos em processo de submissão**

**RAMÍREZ, PC; OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; SCHOLE, S; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Does dynapenic abdominal obesity affect the carbohydrate and lipid metabolism trajectories in older English men and women? An 8-year follow-up study using ELSA cohort data. Em processo de submissão.

## **2. Artigos Publicados**

### **2.1 Participações como coautora**

**MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; LUIZ, MM; SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** The combination of dynapenia and abdominal obesity affects long term physical performance trajectories in older adults: Sex differences.

Revista submetida: The American Journal of Clinical Nutrition.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac023>. (FI = 7.045)

MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; LUIZ, MM; SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Dynapenia, abdominal obesity or both: Which accelerates the gait speed decline most? Age and Ageing, 2021. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab093>. (FI = 10.668)

OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; RAMÍREZ, PC; SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; CHAGAS, MHN; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Is slowness a better discriminator of disability than frailty in older adults? Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2021. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12810>. (FI = 12.910)

HEUBEL, AD; VIANA, AA; NOGUEIRA, LS; TEIXEIRA, V; SOUZA, NS; ORIKASSA DOG; RAMÍREZ, PC; MARTINELLI, B; ALEXANDRE, TS; BORGHI, SA; GOMES EC; GONÇALVES MR. Determinants of endothelial dysfunction in non-critically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. Obesity. 2021. <https://doi.org/10.1002/oby.23311> (FI = 5.002)

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency with Risk of Incidence of Disability in Basic Activities of Daily Living in Adults > 50 Years of Age. Journal of Nutrition, 2020. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa258>. (FI = 4.798)

AILY, JB; CASTILHO, A; RAMIREZ, PC; ALEXANDRE, TS; MATTIELLO M. Lower education is an associated factor with the combination of pain catastrophizing and kinesiophobia in patients with knee osteoarthritis? Clinical Rheumatology, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05518-1>. (FI = 2.980)

## 2.2 Artigos submetidos para publicação como co-autora

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Vitamin D deficiency as a risk factor for incident instrumental activities of daily living disability in older adults from the ELSA Cohort Study: Gender Differences. Revista submetida: Public Health Nutrition.

SOUZA, AF; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; SANTOS, JLF; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Are adverse early life conditions risk factors for early mortality in older adults? Gender differences. Revista submetida: Aging & Mental Health.

DELINOCENTE, MLB; LUIZ, MM; OLIVEIRA, DC; SOUZA, AF; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; SOARES, NC; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Are serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency and insufficiency risk factors for the incidence of dynapenia? Revista submetida: Journal of Internal Medicine.

BERNARDES, MC; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Is slowness better than EWGSOP1 and EWGSOP2 to define mortality risk in older adults? Revista submetida: Age and Ageing.

OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Does the incidence of frailty differ between men and women over time? Revista submetida: Journal of the American Medical Association (JAMA).

## 3 Apresentação de Trabalhos

**RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; **SCHOLES, S**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. A obesidade abdominal dinapênica piora as trajetórias das concentrações sanguíneas de lipídeos? XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia – CBGG. 2021.

OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; SOUZA, AF; CHAGAS, MHN; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. A incidência de fragilidade é mesmo fator de risco para a incidência de incapacidade? XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia – CBGG. 2021.

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; DELINOCENTE, MLB; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Diferença entre sexos na deficiência de 25(OH) D como fator de risco para incidência de incapacidade. XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia – CBGG. 2021.

MÁXIMO, RO; RAMÍREZ, PC; LUIZ, MM; SOUZA, AF; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Obesidade abdominal dinapênica acelera o declínio da função dos membros inferiores em homens? XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia – CBGG. 2021.

HEUBEL, AD; VIANA, AA; NOGUEIRA, LS; TEIXEIRA, V; SOUZA, NS; ORIKASSA DOG; **RAMÍREZ, PC**; MARTINELLI, B; **ALEXANDRE, TS**; BORGHI, SA; GOMES EC; GONÇALVES MR. Obesidade como principal determinante da disfunção endotelial em pacientes hospitalizados pela COVID-19. 41 Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, Brasil. 2021.

**RAMÍREZ, PC**; Araque, JC; Borrero, C; Herrera, L; Pita, A; Rodríguez, Y. Cross-cultural translation of a Spanish version of the Dogs and Physical Activity- DAPA tool. 7<sup>th</sup>. International Society for Physical Activity and Health Congress. London, England. 2018.

**RAMÍREZ, PC**; Díaz, D. López, M; Martínez, K; Peñuela, C. Reliability and agreement of the Spanish version of the Dogs and Physical Activity- DAPA tool. 7<sup>th</sup>. International Society for Physical Activity and Health Congress. London, England. 2018.

## **4 Participação em Eventos Científicos**

### **4.1 Participante**

I Congresso Paulista de Ciência e Tecnologia Aplicadas à Gerontologia. 2018. Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, São Paulo.

I Semana da Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar. 2018.

11º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia – GERP. São Paulo, Brasil, 2019.

III Congresso Brasileiro de Nutrição e Envelhecimento – CBNE. 2019. São Paulo, Brasil.

I Simpósio On-line da Associação Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Modalidade online. 2020.

XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia – CBGG - Modalidade online. 2021.

I Encontro Virtual LEPEN – “Envelhecimento musculoesquelético: Epidemiologia e Análise de Dados Longitudinais”. Modalidade Online. 2021

#### **4.2 Organização de Eventos Científicos**

Comitê Executivo do I Congresso Paulista de Ciência e Tecnologia Aplicadas à Gerontologia. 2018.

### **5. Participação em Projetos de Pesquisa**

É integrante do projeto “Envelhecimento Musculoesquelético: repercussões metabólicas, funcionais e risco de mortalidade em pessoas com mais de 50 anos de idade” cujo objetivo é compreender a relação entre obesidade abdominal, baixos níveis séricos de vitamina D e dinapenia à medida que a idade avança. Um projeto coordenado pelo orientador desta tese e que recebe apoio financeiro da FAPESP – Processo Número 2018/13917-3.

É integrante do *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging – InterCoLAgging* um consórcio de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Ageing)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros), todos estudos longitudinais de múltiplas coortes. Tal projeto recebe apoio financeiro do CNPQ – Processos Números 303981/2017-2 e 303577/2020-7.



## 6. Cursos de Extensão Universitária de curta duração durante o doutorado:

Escrita científica. Prof. Dr. Gilson Luiz Volpato – UFSCar. Março 2018. Carga horária: 24h. 2018.

Curso de extensão: “Análise multinível em estudos epidemiológicos” Universidade de São Paulo. Carga horária: 20 horas. 2019 São Paulo (Brasil).

Curso de extensão: “Variáveis de confusão, mediadores e modificadores de efeito: princípios para sua análise em estudos epidemiológicos” Universidade de São Paulo. Carga horária: 20 horas. 2020 São Paulo (Brasil).

Curso de extensão: “A CIF e seu modelo biopsicossocial na clínica, na pesquisa e na gestão de serviços de saúde: experiências teóricas e práticas” Universidade de São Paulo. Carga horária: 15 horas. 2021. São Paulo (Brasil).

Curso regular Básico 1 de Português para estrangeiros. Instituto de Línguas da UFSCar. Carga horária: 45h. 2018.

Curso Produção Escrita: abstracts em inglês, nível B2. Idiomas Sem Fronteiras UFSCar. Carga horária: 16h. 2019.

## 7. Disciplinas Cursadas durante o doutorado

A formação da aluna desde o primeiro ano de doutorado foi composta por disciplinas cursadas no PPGFt, todas com carga horária de 90 horas e avaliadas com conceito A.

Introdução à bioestatística (2018); Tópicos em análises de dados epidemiológicos (2018); Avaliação e intervenção da fisioterapia na saúde do idoso (2018); Delineamento de estudos epidemiológicos e medidas de risco aplicadas à saúde (2018); Fisiologia do exercício & bioenergética aplicada ao envelhecimento (2018); Fisiologia do exercício aplicada à fisioterapia cardiovascular (2018); Planejamento de pesquisa em fisioterapia baseada em evidência (2018).

Além disso, a aluna também cursou as disciplinas: Modelos de regressão aplicados em Epidemiologia I, II e III (2018); Métodos e aplicação de análise de dados não paramétricos (2020) e

Seminário de Inferência Causal em Epidemiologia, na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) – SP.

## **8. Outras Atividades durante o doutorado**

Ministrou a palestra “A obesidade abdominal dinapênica e as trajetórias do metabolismo de carboidratos e lipídios em homens e mulheres”. I Encontro Virtual LEPEN 2021.

Ministrou a palestra “Modelos lineares mistos generalizados: contribuições, aplicações, e perspectivas no campo do envelhecimento musculoesquelético”. I Encontro Virtual LEPEN 2021.

### **Link do currículo Lattes e ORCID**

Currículo Lattes disponível em: <http://lattes.cnpq.br/9108932694410237>

ORCID disponível em: <https://orcid.org/0000-0002-3534-794X>

### **Descrição da tese para o público leigo (máximo 5 linhas)**

O presente trabalho apresenta evidências da ação sinérgica entre obesidade abdominal e dinapenia que acarreta alterações no metabolismo do LDL, HbA1c e glicose em homens, bem como aumenta o risco de SMet e morte por doenças cardiovasculares em homens e mulheres com 50 anos e mais. Estes achados tem relevância clínica dado que as duas condições, tanto a obesidade como a dinapenia, podem ser prevenidas, o que deve guiar estratégias específicas para mitigar seus efeitos nocivos.

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial. No ano de 2020 a população global de pessoas com mais de 60 anos superou o número de crianças menores de 5 anos pela primeira vez na história<sup>1</sup>. Em números absolutos, espera-se que a quantidade de pessoas com mais de 60 anos que em 2019 era de um bilhão, alcance cerca de 1.4 bilhões em 2030 e 2.1 bilhões em 2050, tendo a Europa um aumento de 34% desta população e a América Latina, Caribe e Ásia um aumento de 25% até 2050<sup>2</sup>.

O envelhecimento é acompanhado por duas importantes alterações físicas e metabólicas: a obesidade e a perda de força neuromuscular. Tais condições juntas vêm sendo evidenciadas como um fator de risco para doenças cardiovasculares, incapacidade e morte<sup>3</sup>. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, com exceção da África (doenças infecciosas) e Coreia e Japão (Câncer)<sup>4</sup>. Em 2019, as duas primeiras causas de mortalidade reportadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram a doença isquêmica cardíaca e o acidente vascular encefálico, responsáveis, respectivamente, por 16% e 11% de todas as mortes no âmbito global<sup>5-7</sup>. Já em 2020, dada a pandemia de COVID-19, as causas de morte mudaram e as estatísticas no mundo centraram-se na pandemia. No entanto, dentro dos dados disponíveis, pode se observar que a doença isquêmica cardíaca e acidente vascular encefálico permanecem entre as primeiras cinco causas de morte<sup>8</sup>.

A obesidade tem uma grande influência sobre vários fatores de risco associados à doenças cardiovasculares como a dislipidemia, resistência à insulina e diabetes<sup>9</sup>. Em 2015, estimou-se que 603,7 milhões de adultos em todo o mundo eram obesos, com uma prevalência global de 12% e com o pico de prevalência observado na faixa etária de 60 a 64 anos nas mulheres e 50 a 54 anos nos homens. Ademais, de 1990 a 2015, houve um aumento relativo de 28,3% na taxa de mortalidade geral relacionada a um alto Índice de Massa Corporal (IMC), de 41,9 mortes por 100.000 habitantes, em 1990, para 53,7 mortes por 100.000 habitantes em 2015<sup>10</sup>. Assim, a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e se prevê que aumente à medida que a população humana envelhece<sup>11</sup>.

As causas da obesidade respondem a um conjunto de fatores comportamentais, fisiológicos, meio-ambientais, genéticos, sociais e econômicos que mediam a ingestão de alimentos e o consumo energético, afetando, por fim, a deposição de gordura corporal<sup>12</sup>. A obesidade é definida como um acúmulo excessivo de gordura frequentemente acompanhado por inflamação sistêmica crônica de baixo grau<sup>12</sup>.

A maneira como a gordura é armazenada no corpo difere entre os sexos. As mulheres armazenam gordura nos quadris, coxas e nádegas, sendo também conhecida como a distribuição femoral glútea ou ginoide do tecido adiposo. Já os homens acumulam gordura predominantemente na região abdominal, sendo essa distribuição conhecida como padrão abdominal ou androide de gordura<sup>13</sup>.

A distribuição da gordura corporal é mediada por fatores como o estrogênio, a atividade enzimática da lipoproteína-lipase e os receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos. O estrogênio regula a deposição da gordura de forma direta ou ativando seus receptores *Estrogen Receptor alpha* (ER $\alpha$ ) e *Beta* (ER $\beta$ ) nos adipócitos. De forma direta, a quantidade de gordura abdominal varia inversamente com os níveis de estrogênio. Dessa forma, na menopausa a queda do nível de estrogênio está associada com o aumento de gordura abdominal<sup>14</sup>. Mediante a ativação dos receptores ER $\alpha$  e ER $\beta$  o estrogênio favorece o acúmulo de lipídios no depósito subcutâneo em mulheres antes da menopausa e a deposição de gordura visceral nos homens. Dado que o ER $\alpha$  media o efeito lipolítico do estrogênio e a ER $\beta$  media o efeito oposto (antilipolítico), nos homens os baixos níveis de ER $\alpha$  nos tecidos adiposos viscerais levam a aumento de gordura nessa região<sup>15</sup>.

Outro fator chave nas diferenças no armazenamento da gordura entre sexos é a lipoproteína-lipase (LPL), que regula a deposição de gordura derivada de ácidos graxos e triglicérides. A atividade dessa enzima é maior nas nádegas das mulheres, o que facilita a distribuição ginoide. Pelo contrário, essa atividade enzimática é maior nos tecidos adiposos abdominais (viscerais) nos homens<sup>15</sup>.

As células adiposas também modulam a lipólise através do equilíbrio dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos que são lipolíticos e receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos que são anti-lipolíticos, um mecanismo importante na regulação da liponeogênese/lipólise. Existe um dimorfismo sexual na distribuição desses receptores que pode ajudar a explicar as diferenças específicas de sexo na modulação da lipólise<sup>16</sup>. O equilíbrio nestes receptores adrenérgicos favorece a lipólise no depósito visceral das mulheres. Nos homens, bem como nas mulheres pós-menopausa, as razões dos receptores  $\beta/\alpha_2$ -adrenérgicos são revertidas, explicando, em parte, o acúmulo preferencial de gordura na região visceral<sup>15,16</sup>.

Em relação ao risco cardiometabólico e a distribuição anatômica da gordura corporal, o tamanho dos depósitos e as diferenças na função do tecido adiposo são de grande importância. As complicações cardiovasculares da obesidade surgem quando os adipócitos perdem a possibilidade de expansão e de armazenamento de lipídeos alterando sua homeostase e gerando desregulação metabólica<sup>15</sup>.

A expansão da gordura pode ocorrer pelo incremento do volume dos adipócitos existentes (hipertrofia) ou pelo recrutamento de novos pré-adipócitos (hiperplasia). A hipertrofia dos adipócitos tem sido associada ao risco cardiometabólico, mas a hiperplasia não<sup>17</sup>, o que pode ser explicado pelo fato de que o tecido adiposo visceral expande-se principalmente pela hipertrofia dos adipócitos, enquanto o tecido adiposo subcutâneo expande-se mais pela hiperplasia<sup>15</sup>.

A hiperplasia gera adipócitos pequenos que são mais sensíveis à insulina e têm maior capacidade de armazenamento<sup>15</sup>. Assim o tecido adiposo subcutâneo pode funcionar normalmente devido à liberação regulada de adipocinas anti-inflamatórias, enquanto o tecido adiposo visceral libera uma quantidade aumentada de adipocinas pró-inflamatórias e suprime a secreção de adipocinas anti-inflamatórias, criando assim um baixo grau de inflamação que contribui para os distúrbios metabólicos relacionados à obesidade<sup>17</sup>.

O tecido adiposo visceral mostra mudanças patológicas como níveis mais elevados de necrose de adipócitos, em parte devido à uma tensão anormal de oxigênio nos depósitos de gordura e ao recrutamento de macrófagos com um fenótipo inflamatório (M1)<sup>18</sup>. Além disso, os adipócitos hipertrofos que ficam saturados e o excesso de moléculas de triglicérides geram deposição ectópica de gordura em outros órgãos (lipotoxicidade) gerando um meio ambiente aterogênico, inflamatório e de resistência à insulina causadora de doenças cardiovasculares<sup>12,15</sup>. É por isso que a deposição central ou visceral de tecido adiposo, que inclui gordura subcutânea na região torácica e abdominal e gordura nas regiões intratorácica e intra-abdominal, estão associadas a um aumento do risco metabólico e à mortalidade por doenças cardiovasculares<sup>17,19-23</sup>.

Um fator relacionado com a deposição central do tecido adiposo é o processo de envelhecimento. Ele é um processo natural, progressivo e irreversível em que se apresentam mudanças físicas como um aumento e redistribuição da gordura corporal, especialmente na região abdominal<sup>15</sup>. Com o aumento da idade, se apresenta uma redução do gasto energético pela diminuição da atividade física e o aumento do sedentarismo, conduzindo a um balanço energético positivo<sup>24</sup>, que induz inicialmente uma inflamação localizada no tecido adiposo<sup>24</sup>.

Como consequência do desequilíbrio entre consumo e gasto energético, os adipócitos acumulam grandes quantidades de ácidos graxos no seu interior, uma expansão e remodelação do tecido adiposo, que inicialmente se apresenta com uma hiperplasia de adipócitos, evolui com um aumento em sua hipertrofia levando, por fim, a uma maior liberação de ácidos graxos livres, colesterol, triglicérides e lipopolissacarídeos circulantes que podem causar dislipidemia<sup>23,25</sup>. No

entanto, a expansão patológica dos adipócitos desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias (adipocinas) como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6<sup>18</sup>.

A inflamação inicial associada à obesidade é gerada pelos próprios adipócitos. No entanto, posteriormente, eles catalisam a inflamação de uma fonte mais potente: as células imunes<sup>26</sup>. Por isso, além de sua função como órgão de armazenamento, o tecido adiposo é um órgão imunológico e metabólico, e daí que sua inflamação está ligada a várias consequências metabólicas da obesidade<sup>27,28</sup>. A obesidade mantida a longo prazo, passa a se tornar em uma inflamação sistêmica onde o metabolismo e o sistema imune estão intimamente relacionados<sup>29</sup>.

As células imunes migram para o tecido adiposo devido à grande quantidade de ácidos graxos e é armazenada nos adipócitos, o que resulta em lipotoxicidade caracterizada pelo aumento do estresse oxidativo com aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio<sup>27</sup>. Isso faz com que numerosas células imunológicas migrem para o tecido adiposo aumentando o processo inflamatório local e causando disfunção mitocondrial, o que pode acarretar apoptose dos adipócitos e iniciar o supracitado processo de inflamação sistêmica de baixo grau<sup>18</sup>.

A disfunção e apoptose dos adipócitos e o estado inflamatório provocam infiltração de células imunes como os macrófagos e os linfócitos T no tecido adiposo. Os macrófagos se acumulam no tecido adiposo e sofrem uma mudança fenotípica, ativando-se e deixando de ser M2 ou anti-inflamatórios e passando para um estado de M1 ou pró-inflamatórios (polarizado), secretando maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6<sup>29</sup>. Essa mudança no estado de ativação dos macrófagos leva à inibição da via de sinalização da insulina e ao surgimento local de resistência à insulina bem como a um aumento da resistência periférica à insulina<sup>25,26</sup>.

Além disso, o processo de invasão imune ao tecido adiposo é perpetuado pela liberação de quimosinas como a proteína quimio-adjacente de macrófagos (MCP-1) e o fator inibitório da migração de macrófagos (MIF-1), que tem capacidade de atrair mais macrófagos e linfócitos periféricos, o que mantém e piora o estado pró-inflamatório<sup>27</sup>.

A inflamação sistêmica, produto da ativação crônica do sistema imunológico, afeta outros tecidos insulino-dependentes como o muscular e o hepático<sup>30</sup>. Este tipo de inflamação é chamado de “*metaflammation*” ou inflamação metabólica<sup>31</sup> bem como inflamação estéril ou “*inflammaging*”, uma vez que é livre de patógenos, orquestrada pelas células metabólicas em resposta ao excesso de nutrientes e energia e é de localização sistêmica em tecidos insulino-dependentes<sup>25,26,29,32</sup>.

Em resumo, as mudanças que se apresentam no envelhecimento como a redistribuição da gordura corporal, principalmente na região abdominal, a inflamação crônica e a lipotoxicidade, prejudicam o metabolismo e podem aumentar o risco de desenvolver doenças cardiovasculares<sup>25 26</sup>.

A adequada medição e diagnóstico da obesidade abdominal se torna de grande relevância na identificação de risco cardiovascular, particularmente durante o processo de envelhecimento. Contudo, para a seleção do método adequado de medição devem ser levadas em conta as características dos diferentes métodos disponíveis<sup>33</sup>.

Para mensurar a obesidade abdominal existem dois tipos de métodos: os diretos e os indiretos<sup>13</sup>. Dentre os métodos diretos de avaliação de adiposidade, as técnicas de imagem como a *Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA)*, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são considerados os métodos padrão ouro e podem garantir com alta exatidão e precisão a definição dos compartimentos corporais, seja de gordura ou de massa magra<sup>34</sup>.

No entanto, os métodos diretos são de disponibilidade limitada e de alto custo, pois requerem acesso a equipamentos especializados e dispendiosos, além de pessoal técnico qualificado<sup>35</sup>. Por conta disso sua implementação em estudos epidemiológicos de base populacional é de grande dificuldade. Dentre outras dificuldades destes métodos estão a exposição à radiação no caso da tomografia computadorizada e da *DEXA* (seu uso não é indicado em caso de avaliações periódicas), bem como a alteração da precisão da *DEXA* por conta do estado de hidratação dos pacientes e nos casos de avaliação de pessoas com excesso de massa corporal (tipicamente mais de 200 Kg) ou com altura maior que 197 cm e largura maior que 66 cm por conta das dimensões do dois aparelhos supracitados<sup>36</sup>.

Dentre os métodos indiretos, várias medidas antropométricas têm sido utilizadas em contextos clínicos e em estudos epidemiológicos por serem inócuas, não invasivas, simples e econômicas<sup>37</sup>. Dentre elas estão a circunferência de cintura (CC), circunferência de quadril (CQ), a relação cintura-quadril (RCQ), a relação cintura estatura (RCE), o índice de forma corporal e o índice de conicidade entre outros.

Os índices baseados na circunferência de cintura são considerados como indicadores de obesidade abdominal e marcadores da distribuição regional de tecido adiposo<sup>21,22</sup>. A CC tem sido um dos índices mais reconhecidos e usados no âmbito mundial para quantificar obesidade central, sendo identificada como um bom preditor de tecido adiposo visceral<sup>38,39</sup> e tendo sido estabelecido como parâmetro fundamental na definição de síndrome metabólica<sup>40-42</sup>. A CC é uma ferramenta simples de usar e tem pontos de corte definidos de acordo com o sexo e etnia pela *International Diabetes*

*Federation*<sup>43</sup>. Nas mulheres, na pós-menopausa, a CC é um bom indicador da adiposidade levando em conta o aumento do acúmulo de gordura abdominal que ocorre nesta etapa da vida<sup>35</sup>. Sua desvantagem, como em todas as medidas antropométricas, é que a acurácia depende do treinamento das pessoas que realizam as medições<sup>13</sup>.

Outra medida indireta usada é a CQ, que tem sido validada junto com a CC frente ao *Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA)*<sup>34</sup>. A circunferência de cintura representa o tecido adiposo visceral e subcutâneo, enquanto que a circunferência de quadril representa principalmente o tecido adiposo subcutâneo, por isso sua significância clínica quanto ao risco cardiovascular é mais inespecífica<sup>13</sup>.

Além da CC e da CQ, têm sido descritos outros indicadores antropométricos de obesidade abdominal baseados na circunferência de cintura, como a RCQ estimada como  $CC/CQ$ , a RCE estimada como  $CC/altura$ , o índice de forma corporal (ABSI- *A body shape index*) que corresponde a dividir a CC pelo produto de dois terços da massa corporal pela metade da altura ( $CC/Índice\ de\ massa\ corpórea^{2/3} * estatura^{1/2}$ )<sup>44</sup>, e o índice de conicidade como  $CC/0.109 * \sqrt{peso}/estatura$ . Dentre as limitações que estes índices apresentam estão o fato de não terem valores de referência por sexo ou etnia descritos na literatura<sup>45</sup>. Além disso, os índices que são compostos por duas ou mais medidas antropométricas tem uma interpretação mais complexa, menos intuitiva e apresentam menor reprodutibilidade<sup>46-48</sup>.

No caso da RCE, tem se descrito sua utilidade em crianças, dado que elas crescem rapidamente. No entanto, em adultos totalmente crescidos a relação cintura-estatura é menos útil, pois a altura em geral é fixa e o valor só pode ser alterado por mudanças na CC<sup>49</sup>. Quanto à RCQ, sua desvantagem é que tanto a CC como a CQ podem diminuir ou aumentar após a redução ou ganho de peso, assim o RCQ pode se manter constante e não representar mudanças no risco cardiovascular<sup>50</sup>. Alguns autores sinalizam que a medição da RCQ é mais difícil de ser realizada em pessoas muito obesas, além do que os pacientes podem mostrar relutância em permitir as medidas de quadril pois isso geralmente requer a desnudez<sup>46</sup>. Além disso, a CC tem apresentado estar mais associada com a quantidade de massa de gordura visceral do que a RCQ<sup>39</sup>.

Uma medida antropométrica que tem sido amplamente utilizada na literatura como uma medida substituta para avaliar a gordura corporal<sup>34</sup> e que tem sido relacionada com risco cardiovascular é o IMC. Por ser usado em contextos clínicos e de pesquisa é importante reconhecer que ele apresenta limitações, como não reflete a distribuição da gordura corporal e não distingue entre massa magra e massa gorda, o que é relevante quando estima-se risco cardiovascular<sup>13</sup>. Além disso,



alguns estudos mostram que o IMC não é adequado para medir a obesidade em idosos, pois aumenta com a perda de estatura, uma vez que é uma relação peso-estatura. No mesmo sentido, dado que com a idade aumenta a quantidade de gordura visceral enquanto a massa muscular tende a diminuir, isso poderia resultar em mudanças não significativas no IMC e na não percepção do aumento da gordura visceral<sup>24,51</sup>. Além disso, as mulheres pós-menopausa perdem a densidade mineral óssea, o que pode reduzir seu peso, gerando um numerador menor e uma diminuição do IMC<sup>35,52</sup>, por estas razões o IMC deve ser usado com cautela em populações de idade avançada.

A associação entre obesidade e doenças cardiovasculares tem sido o foco de importantes estudos epidemiológicos observacionais nos últimos anos<sup>9</sup> e, até o momento, já existem metanálises de estudos longitudinais publicadas avaliando a relevância de diferentes índices de obesidade na predição de eventos cardiovasculares. Uma síntese desses estudos é apresentada na tabela 1.

**Tabela 1.** Síntese das metanálises de estudos longitudinais que investigaram as associações entre diferentes índices de obesidade abdominal e desfechos cardiovasculares.

<b>Autor, ano</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Índices comparados/idade participantes</b>	<b>Número de estudos incluídos</b>	<b>Total participantes/eventos</b>	<b>Risco Relativo (IC 95%)</b>
De Koning e cols. 2007 <sup>46</sup>	DCV definida como eventos fatais e não fatais de doença coronária e AVC	CC e RCQ média de 57 anos	15 (12 com doença coronária e 3 com AVC)	258.114/4.355	Para cada aumento de 1 cm na CC = 1.02 (1.01 - 1.03) Para cada aumento de 0.01 na RCQ = 1.05 (1.04 – 1.07)
Aune e cols. 2016 <sup>53</sup>	Incidência de insuficiência cardíaca e mortalidade por insuficiência cardíaca	IMC, CC e RCQ 19 a 100 anos	27 (23 de incidência de insuficiência cardíaca e 4 de mortalidade)	<b>Incidência</b>  IMC: 647.388/15.905  CC: 362.450/9.865  RCQ: 186.458/7.611  <b>Mortalidade (IMC)</b> 215.657/1.015	<b>Incidência</b>  Para cada aumento de 5 unidades no IMC = 1.41 (1.34 – 1.47) Para cada 10 cm de aumento na CC = 1.29 (1.21 -1.37) Para cada 0.1 unidade de aumento de RCQ = 1.28 (1.12 – 1.47)  <b>Mortalidade (IMC)</b> Para cada aumento de 5 unidades no IMC = 1.26 (IC 95% 0.85 – 1.87)
Aune e cols. 2017 <sup>54</sup>	Incidência de fibrilação atrial	IMC, CC, CQ e RCQ 19 e 96 anos	29 (25 para análise com IMC, 5 com análise de CC, 4	Análise com IMC: 2.405.381/83.006	Para cada aumento de 5 unidades no IMC = 1.28 (1.20 – 1.38)

			com análise de RCQ e 3 com análise de CQ)	Análise com CC: 80.752/6.120	Para cada 10 cm de aumento na CC = 1.18 (1.12 -1.25)
				Análise com CQ: 63.570/3.916	Para cada 10 cm de aumento na CQ = 1.32 (1.16-1.51)
				Análise com RCQ: 67.837/4.259	Para cada 0.1 unidade de aumento de RCQ = 1.09 (1.02 – 1.16)
Xue e cols. 2021 <sup>55</sup>	DCV: doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, infarto de miocárdio ou tromboembolismo venoso	CC, RCQ, RCE 34 e 75 anos	31 (22 para análise de CC, 21 para análise de RCQ e 9 para análise de RCE)	669.560/25.214  Análise com CC: 571.789/18.452  Análise com RCQ: 447.467/16.828  Análise com RCE: 187.137/7.557	Para cada 10 cm de aumento na CC = 1.04 (1.02 -1.06) homens 1.03 (1.01-1.06) mulheres  Para cada 0.1 de aumento na RCQ = 1.04 (1.02 -1.06) homens 1.03 (1.01-1.06) mulheres  Para cada 0.1 de aumento na RCE = 1.08 (1.01 -1.16) homens 1.06 (1.03-1.09) mulheres

Notas: IC: intervalo de confiança, DCV: doença cardiovascular, AVC: acidente vascular cerebral, CC: circunferência de cintura CQ: circunferência de quadril, RCQ: relação cintura quadril, RCE: relação cintura-estatura.

Os resultados desses estudos prévios colocam alguma luz sobre a associação entre os índices de obesidade abdominal e desfechos cardiovasculares. Por exemplo, De Koning e cols.<sup>46</sup>, em 2007, numa metanálise de 15 estudos prospectivos, avaliaram a associação entre a CC e a RCQ com a incidência de eventos cardiovasculares (eventos fatais e não fatais que incluíam infarto agudo de miocárdio, angina ou doença isquêmica do coração, AVC isquêmico e hemorrágico) e constataram que para cada um centímetro de aumento da CC o risco de eventos cardiovasculares aumentava em 2% para ambos sexos, enquanto um aumento de 0,01 na RCQ aumentava em 5% o risco de doenças cardiovasculares em homens e mulheres<sup>46</sup>.

Os autores mostraram que embora o risco relativo (RR) da RCQ seja mais alto do que o da CC, a CC tem melhor reprodutibilidade prova-reprova do que a RCQ com coeficientes de correlação intra-classe (CCI) de 0.68 a 0.85 para RCQ e de 0.89 a 0.96 para CC<sup>46</sup>. Uma limitação deste estudo é que ele agrupa no desfecho todos os eventos cardiovasculares sem discriminar sua natureza.

Aune e cols.<sup>54</sup>, em 2016, analisaram a relação entre adiposidade geral, medida pelo IMC, e abdominal, medida pela CC e pela RCQ, com a incidência de insuficiência cardíaca e mortalidade por essa mesma causa, numa metanálise que incluiu 27 estudos longitudinais (23 com incidência de insuficiência cardíaca e 4 com mortalidade). A análise de mortalidade foi feita somente para o IMC devido ao baixo número de estudos que a reportaram e os resultados não evidenciaram associação entre essa exposição e o desfecho. Por outro lado, nas análises de incidência de insuficiência cardíaca, evidenciou-se que o aumento de 5 unidades no IMC aumentou em 41% o risco de incidência de insuficiência cardíaca bem como para cada 10 cm de aumento na CC houve um aumento do risco desse mesmo desfecho de 29% e para cada aumento de 0.1 unidade de RCQ o risco aumentou em 28%<sup>54</sup> (tabela 1).

No ano seguinte, em 2017, foi publicada outra metanálise de Aune e cols.<sup>54</sup>. Nele foram analisadas a relação do IMC, CC, CQ e RCQ com fibrilação atrial (FA) em 29 estudos. Os autores encontraram que para cada aumento de 5 unidades no IMC houve um aumento do risco de FA de 28%; para cada 10 cm de aumento na CC o risco aumentou em 18%, para cada 10 cm de aumento na CQ o risco aumentou 32% e para cada 0.1 unidade de aumento de RCQ o risco de FA aumentou em 9%. Nestas duas metanálises apresentadas por Aune e cols.<sup>53,54</sup> se observa um risco maior dos respectivos eventos analisados quando se trabalha com a CC comparada com a RCQ.

Xue e cols.<sup>55</sup>, em 2021, comparou a CC, RCQ e RCE como preditores de doença cardiovascular (DCV), encontrando que para cada 10 cm de aumento na CC o risco de DCV aumento 4% em homens e 3.4% em mulheres. Dados similares se apresentaram para RCQ, em que para cada

aumento de 0.1 no índice houve um aumento de 4% no risco de DCV em homens e 3.5% em mulheres. Enquanto que para cada aumento de 0,1 no RCE o risco de DCV aumentou 8.6% em homens e 6.0% em mulheres.

As metanálises apresentadas<sup>46,53-55</sup> têm algumas limitações como o baixo número de estudos e a alta heterogeneidade em algumas das análises, as diferentes definições dos casos entre os estudos, a diversidade de variáveis de ajuste utilizadas e o amplo espectro de idades dos participantes. No entanto, as metanálises de estudos longitudinais representam um bom nível de evidência e demonstram que além de não existir um consenso sobre qual dos índices de obesidade abdominal é o melhor, eles parecem ser bons indicadores de risco cardiovascular.

Dessa forma, a escolha do método tem que ser feita observando suas vantagens e desvantagens, a população na qual a técnica será aplicada (tendo em conta sua idade e disponibilidade de dados normativos validados por sexo e etnia) e o contexto em que vão ser implementados como os aspectos logísticos, treinamento de pessoal, tempo e disponibilidade de equipes e a viabilidade e factibilidade de sua aplicação.

Diferentes organizações e grupos de especialistas recomendam a mensuração da adiposidade abdominal mediante a circunferência de cintura como marcador de risco cardiovascular e como preditor de mortalidade cardiovascular dada sua simplicidade, reprodutibilidade e a disponibilidade de pontos de corte validados por sexo e etnia<sup>9,33,51,56</sup>. Além disso, o uso desta medida se faz muito pertinente mediante algumas mudanças ocorridas com o envelhecimento<sup>9</sup>.

Outras das mudanças que se apresentam na composição corporal durante o envelhecimento são as perdas de massa e força muscular, o que tem sido associado com incapacidade física, fragilidade, diminuição da qualidade de vida e aumento do risco cardiovascular<sup>57,58</sup>.

A perda de massa muscular esquelética no envelhecimento tem sido denominada de sarcopenia<sup>59</sup>. No entanto, em diferentes estudos determinou-se que a perda de massa e força neuromuscular não têm uma relação linear<sup>60</sup>, pois a diminuição da força neuromuscular ocorre mais rapidamente que a da massa muscular. É por isso que o termo dinapenia foi proposto para definir a perda de força neuromuscular relacionada à idade que não é causado por doenças neurológicas ou musculares<sup>61</sup>. A dinapenia tem sido reconhecida como um potente preditor de incapacidade, alterações metabólicas e mortalidade em idosos<sup>62</sup>.

A perda de força neuromuscular ocorre devido a fatores intrínsecos e extrínsecos, que podem ser acelerados pelo processo de "*Inflammaging*". Dentre os fatores intrínsecos se encontram a deterioração da síntese proteica, deficiências hormonais, fatores neurais, celulares e bioquímicos<sup>63</sup>.

No músculo esquelético, a deterioração do *turnover* proteico que ocorre com a idade leva à perda de qualidade e quantidade de proteína contrátil. Uma vez que há uma capacidade limitada para reparar enzimaticamente as proteínas, o *turnover* proteico é o principal mecanismo para prevenir ou reverter a acumulação relacionada à idade de proteínas modificadas ou danificadas<sup>64</sup>. Com o envelhecimento, proteínas oxidativamente modificadas no músculo esquelético são aumentadas e se acumulam contribuindo para a diminuição da força neuromuscular independente da concentração de actina e miosina, indicando assim a importância da qualidade da proteína e seu efeito sobre a função do músculo esquelético além de sua quantidade<sup>65</sup>.

A rotatividade de proteínas é um processo energeticamente caro que explica uma porção substancial (30 – 50%) do metabolismo basal, portanto a síntese e degradação de proteínas são processos estritamente regulados. Existem restrições de energia uma vez que a taxa de oxidação de energia armazenada para usar ATP é limitada pela função mitocondrial. Portanto, recursos energéticos limitados devem ser alocados com base nas prioridades celulares<sup>64</sup>. Nas células, os processos metabólicos como a manutenção das bombas de prótons, são indispensáveis ou inelásticos, enquanto o reparo e o crescimento são elásticos<sup>65</sup>. Sob restrições energéticas em que a produção de ATP é limitada, como no caso da disfunção mitocondrial no envelhecimento, a manutenção somática e o crescimento são processos elásticos que podem ser sacrificados por processos metabólicos inelásticos. Essa restrição de energia obriga as células a aumentar a proporção de energia atribuída ao metabolismo, enquanto sacrifica os processos relacionados ao crescimento e à manutenção somática como no *turnover* proteico, o que contribui para a dinapenia<sup>64</sup>.

Dentre os fatores hormonais que levam a dinapenia, a diminuição dos níveis de andrógenos como testosterona, insulina, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), que estimulam a síntese proteica, reduzem a massa muscular<sup>63,66,67</sup> e aumentam a degradação proteica, o que gera um desequilíbrio entre síntese e degradação num processo conhecido como resistência anabólica<sup>68,69</sup>.

A perda de força neuromuscular em idosos está relacionada também com alterações nas unidades motoras, espinhais e corticais, inerentes ao envelhecimento<sup>67</sup>.

No nível do sistema nervoso central, uma diminuição no tamanho dos neurônios do córtex pré-motor, a atrofia das áreas próximas ao córtex motor primário, a diminuição dos níveis de dopamina (transmissor estimulante do córtex pré-frontal) e a hipo-excitabilidade cortical são considerados determinantes na perda de força neuromuscular<sup>67,70</sup>.

No mesmo sentido, há uma diminuição da excitabilidade espinhal acompanhada por um menor número e diâmetro dos motoneurônios espinhais bem como a perda de oligodendrócitos que são responsáveis pela manutenção da bainha de mielina, o que diminui a condução nervosa e a excitabilidade das vias espinhais corticais eferentes<sup>64</sup>. Adicionalmente, é apresentado um processo de remodelamento das unidades motoras, o que resulta em uma denervação diferencial das fibras do tipo II, com reinervação colateral das fibras do tipo I, o que as torna predominantes<sup>60,63,71</sup>. Além disso, há uma degeneração da junção neuromuscular, alterações no recrutamento, taxa de descarga e sincronização das unidades motoras, estando todos esses mecanismos envolvidos na perda de força neuromuscular<sup>66,67,72</sup>.

Dentre os aspectos celulares e bioquímicos que levam à dispendia, as alterações estruturais e funcionais das mitocôndrias no envelhecimento são de grande importância. O declínio da capacidade aeróbica causado pela perda de densidade das populações mitocondriais, a diminuição da fosforilação oxidativa, a redução das atividades enzimáticas no ciclo de Krebs e na cadeia de transporte de elétrons se refletem na diminuição da capacidade respiratória e na redução da produção de ATP, necessários para a contração muscular<sup>73</sup>.

No envelhecimento há também uma alteração da biogênese mitocondrial e seu *turnover*, resultando na perda da capacidade de remover mitocôndrias danificadas (mitofagia) que se acumulam nos miócitos e induzem estresse oxidativo, apoptose e perda de massa e força neuromuscular<sup>32</sup>.

Os fatores extrínsecos incluem diminuição dos níveis de atividade física, má nutrição, doenças que afetam o bem-estar muscular como doenças neurológicas, câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, assim como doenças que alteram a ingestão de nutrientes como a disfagia ou aquelas que alteram sua absorção como síndromes de má absorção, o uso de medicamentos que causem anorexia ou alterem a homeostase proteica e o uso de tabaco<sup>63,74</sup>.

As alterações que se apresentam no músculo esquelético com a idade por fatores extrínsecos e intrínsecos supracitados se tornam fundamentais no metabolismo e chaves quanto ao risco cardiovascular, pois o músculo compõe quase 40% da massa corporal total e é o maior órgão que utiliza e reserva glicose, sendo responsável pelo consumo de 80-90% da glicose pós-prandial<sup>75-77</sup>. A redução da atividade mitocondrial no músculo esquelético e a redução das fibras glicolíticas tipo II afetam a resistência à insulina e alteram o metabolismo da glicose e dos lipídeos em todo o corpo<sup>78</sup>.

Além disso, o músculo tem função endócrina dado que libera miocinas, e muitas respostas metabólicas, imunes e inflamatórias estão relacionadas a ele, como a regulação da lipólise, a diferenciação dos adipócitos, a oxidação dos ácidos graxos, a regulação da inflamação e da

sensibilidade à insulina, a regulação da pressão arterial, do sistema renina angiotensina e da atividade simpática, por isso tem se descrito que as miocinas têm papel fundamental na regulação da homeostase metabólica<sup>40,42,79-84</sup>.

Diferentes estudos têm demonstrado que a dinapenia, medida mediante a força de preensão manual, é um bom preditor de incapacidade, morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares em estudos clínicos e populacionais<sup>85,86</sup>.

Em uma revisão sistemática realizada em 2016 por Chaianani e cols<sup>87</sup>, os autores analisaram 12 estudos longitudinais que avaliaram a associação entre força de preensão manual e mortalidade por doenças cardiovasculares. Os estudos foram publicados entre os anos de 1995 e 2014, com tamanhos da amostra entre 148 e 12.516 pessoas, com um total de 32.700 participantes e uma mediana de seguimento de 6.1 anos (2.5 – 24 anos). Dentre os estudos analisados, 9 reportaram associação entre baixa força de preensão manual e maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. Infelizmente, os autores não realizaram metanálise destes trabalhos por causa de suas diferenças metodológicas e da apresentação dos resultados. Portanto, sem uma medida de associação global padronizada é inadequado comparar os resultados entre os estudos dada sua heterogeneidade.

No mesmo sentido dos achados de Chaianani e cols.<sup>87</sup> estudos longitudinais posteriores confirmaram a associação entre dinapenia e eventos cardiovasculares. Leong e cols.<sup>88</sup>, em 2015, apresentaram os resultados do estudo de coorte populacional “*Prospective Urban-Rural Epidemiology (PURE)*” realizado em 17 países com 139.691 participantes entre 35 e 70 anos acompanhados durante seis anos. Os autores verificaram que a força de preensão manual se associou inversamente com mortalidade e eventos cardiovasculares, encontrando que para cada 5 kg de redução na força neuromuscular o risco de mortalidade por todas as causas aumentava 16% (HR = 1.16; IC 95% 1.13 – 1.20), o de mortalidade cardiovascular aumentava 17% (HR = 1,17; IC 95% 1,12 – 1,21), o risco de infarto agudo do miocárdio aumentava 7% (HR = 1,07; IC 95% 1,02 – 1,11) e de acidente vascular cerebral aumentava 9% (HR = 1,09; IC 95% 1,05 – 1,15). O estudo permitiu observar que as associações entre baixa força de preensão manual e desfechos cardiovasculares são consistentes através de diferentes países, grupos étnicos e diversos estratos socioeconômicos, o que faz os resultados amplamente generalizáveis<sup>87</sup>. No entanto, países como Japão ou Reino Unido, que são de alta renda, não faziam parte desta coorte e desenvolveram posteriormente seus próprios estudos.

Neste mesmo ano, Nofuji e cols.<sup>89</sup> no *Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Longitudinal Interdisciplinary Study on Aging (TMIG-LISA Study)*, apresentaram os resultados do seu estudo onde acompanharam por 10 anos um total de 1.085 idosos japoneses entre 65 e 89 anos



de idade onde encontraram uma associação entre força de preensão manual baixa (< 28 kg para homens e < 17 kg para mulheres) e maior risco de morte por doença cardiovascular (HR = 1.84; IC 95% 1,02 – 3.35) quando comparados com aqueles participantes com força de preensão manual alta (> 34 Kg em homens e > 21 em mulheres). Neste estudo os pontos de corte usados foram baseados em tercis da distribuição da força de pressão por sexo, dado que, no momento, não existem pontos de corte padronizados para a população Japonesa, o que é uma limitação para a comparação dos achados com outros estudos<sup>89</sup>.

Em 2018, Celis-Morales e cols<sup>90</sup>. investigaram a associação entre força de preensão manual e incidência de mortalidade em um estudo de coorte usando dados de 502.293 participantes do *UK Biobank* de 40 a 69 anos de idade. Eles encontraram que o risco para cada 5 kg a menos de força de preensão manual foi equivalente a um aumento de 20% (HR = 1,20; IC 95% 1,17 – 1,23) e 16% (HR = 1,16; IC 95% 1,15 – 1,17) no risco de mortalidade por todas as causas em homens e mulheres respectivamente; e num aumento de 19% (HR = 1,19; IC 95% 1,13 – 1,25) e 22% (HR = 1,22; IC 95% 1,18 – 1,26) no risco de mortalidade por causas cardiovasculares para homens e mulheres, respectivamente. Esta análise incluiu pessoas até 69 anos de idade<sup>90</sup> e, portanto, os idosos mais velhos de Reino Unido não estão representados nesta amostra bem como seus achados não podem ser generalizados para esta população.

Em uma análise longitudinal de trajetórias, publicado em 2021, Liu e cols<sup>86</sup>. avaliaram 5.300 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* com média de idade de 68 anos e os acompanharam durante 8 anos. Eles verificaram que aqueles com uma trajetória estável e baixa de força de preensão manual durante o acompanhamento apresentaram 117% mais risco de incidência de doença cardiovascular como infarto agudo de miocárdio e/ou acidente vascular cerebral e/ou insuficiência cardíaca do que aqueles que tiveram uma trajetória estável e elevada de força de preensão manual (HR = 2,17; IC 95% 1,52 – 3.09). Já nas análises específicas por doença, os participantes com força de preensão manual baixa e estável apresentaram 101% mais risco de apresentar infarto agudo do miocárdio (HR = 2,01; IC 95% 1,05 – 3.83), 96% mais risco de apresentar acidente vascular cerebral (HR = 1,96; IC 95% 1,11 – 3.46) e 591% mais risco de apresentar insuficiência cardíaca (HR 6,91; IC 95% 2,01 – 23.79) quando comparados com aqueles que apresentaram uma trajetória de força de preensão manual alta e estável<sup>86</sup>.

Em síntese, nos estudos longitudinais supracitados as associações entre dinapenia e incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade cardiovascular são consistentes. No entanto, nos estudos publicados existem diferenças na definição dos pontos de corte a serem utilizados.

Os pontos de corte recomendados para força de preensão manual são diferentes entre homens e mulheres, dado que os homens tem maior massa e força muscular até a idade adulta que as mulheres, e esta declina a partir dos 40 anos como resultado das alterações hormonais, aparecimento da resistência anabólica e inatividade física entre outras causas, sendo uma velocidade de declínio maior para os homens<sup>69,91-94</sup>. Para responder a esta lacuna, a *Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project group (FNIH)* com base em uma análise combinada de dados provenientes de nove estudos de corte de diferentes países e de quatro ensaios clínicos, determinou um ponto de corte para força de preensão < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, estabelecido como o melhor indicador de fraqueza muscular em idosos<sup>95</sup> tendo sido associado com desfechos de saúde negativos como incapacidade, distúrbios metabólicos e mortalidade<sup>96-100</sup>.

Como visto até o momento, diferentes estudos têm demonstrado a relação entre obesidade abdominal e dinapenia, isoladas, com doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e também com morte por doença cardiovascular<sup>9,33,46,51,56,87-89</sup>.

No entanto, dado que os tecidos adiposo e muscular têm uma forte interconexão com comunicação cruzada entre eles<sup>101,102</sup> e estão envolvidos na regulação metabólica do organismo por serem órgãos endócrinos secretores de citocinas (adipocinas e miocinas) e compartilharem mecanismos fisiopatológicos comuns durante o processo de envelhecimento<sup>13</sup>, nossa hipótese é que existe um mecanismo sinérgico da sua combinação: o fenótipo da obesidade abdominal dinapênica, que age de forma conjunta na geração de distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e morte.

Os mecanismos comuns subjacentes à ação sinérgica da obesidade abdominal dinapênica estão baseados na resistência à insulina, no estado inflamatório ou “*Inflammaging*” e no estresse oxidativo<sup>18,27,62</sup>. Estes mecanismos se potencializam e se retroalimentam no estado de obesidade abdominal dinapênica, incrementando o risco de desfechos cardiovasculares<sup>75</sup>.

A resistência à insulina se desenvolve entre outras causas por que durante o envelhecimento se apresenta um acúmulo de gordura intramuscular, denominada mioesteatose<sup>103</sup>. Essa mioesteatose (mais acentuada em indivíduos obesos abdominais) está relacionada com a diminuição da sensibilidade à insulina devido a alterações na sua sinalização<sup>72,73</sup>, esta se apresenta pela interação de intermediários lipídicos como diacilglicerol (DAG), acil-coenzima A de cadeia longa e ceramidas, que inibem a translocação do GLUT-4 para a sarcolema<sup>27</sup>. Esta inibição impede a entrada da glicose no músculo, os miócitos tornam-se resistentes à insulina e, por isso, não conseguem usar a glicose sanguínea como combustível<sup>104</sup>.

No momento que o músculo não consegue usar a glicose, aumenta o uso dos ácidos graxos como substrato energético, o glicogênio hepático (que não pode ser metabolizado no músculo) se converte em gordura, que é armazenada no fígado por curto tempo e depois vai para a circulação, implicando num aumento dos ácidos graxos circulantes. Estes mecanismos são causadores de dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, propiciando o desenvolvimento do diabetes. Os altos níveis de insulina circulante sensibilizam as células vasculares lisas a proliferarem-se pela via das MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) e inferem no controle da pressão arterial por parte do sistema renina-angiotensina o que predispõe para hipertensão arterial<sup>105</sup>.

Por outro lado, durante o estado de “*Inflammaging*”, como foi mencionado anteriormente, a secreção aumentada de adipocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e leptina, geram inibição da síntese proteica e aumento do catabolismo muscular<sup>75</sup>. Este aumento das citocinas prejudica o balanço energético, compromete as respostas imunes, o controle da pressão arterial, a homeostase vascular e a angiogênese, o metabolismo da glicose e dos lipídios bem como aumenta a resistência à insulina<sup>25</sup> o que aumenta o risco cardiovascular.

Da mesma forma que os adipócitos, em condições de obesidade e “*inflammaging*”, os miócitos do músculo esquelético também liberam citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>75</sup> e, por isso, são chamadas de adipomiocinas, o que se reflete num efeito sinérgico da atividade dos miócitos e adipócitos na regulação metabólica, o que pode agravar a resistência à insulina e inflamação<sup>75</sup>. Adicionalmente, alguns estudos têm descrito que o músculo libera outras miocinas como irisina, fator de crescimento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 21 – FGF-21*) e miostatina, que regulam o metabolismo da glicose e dos lipídeos e o balanço energético<sup>28</sup>.

As miocinas ainda não são tão estudadas quanto as adipocinas, porém durante os últimos anos tem se identificado novas adipocinas cuja função ainda está a ser esclarecida<sup>28</sup>. No entanto, a irisina tem sido associada com SMet<sup>106</sup>, com aumento da pressão arterial sistólica e com AVC causado pela hipertensão arterial sistêmica<sup>84</sup>. No mesmo sentido, um aumento nos níveis circulantes de FGF-21 tem sido encontrado em pessoas com obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes tipo II<sup>106</sup> e tem demonstrado seu efeito direto na captação de glicose pelo músculo esquelético<sup>28</sup>. Por sua parte, a miostatina induz a resistência à insulina no músculo e facilita o acúmulo de gordura corporal<sup>107</sup>. Dessa forma, a obesidade abdominal e a dinapenia atuam sinergicamente mediante a ação das miocinas e adipocinas, tendo um efeito pior no metabolismo dos idosos<sup>96,97,108</sup>.

Outro mecanismo relacionado com o efeito da obesidade abdominal dinapênica com o risco cardiovascular é o aumento do estresse oxidativo como resultado da deposição de lipídeos intramiocelulares, especialmente diacilgliceróis e ceramidas que promovem lipotoxicidade e disfunção mitocondrial<sup>64</sup>.

O aumento de estresse oxidativo no músculo esquelético como resultado da disfunção mitocondrial, promove aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), dano oxidativo e a degradação de proteínas musculares, o que perturba a contratilidade da fibra muscular e diminui a capacidade oxidativa do músculo<sup>25,109</sup>. A alteração da contractilidade muscular causada pela lipotoxicidade, pode levar à morte dos cardiomiócitos e insuficiência cardíaca<sup>110</sup>.

Como mencionado anteriormente, a obesidade abdominal dinapênica, resulta em maior disfunção mitocondrial, hiperlipidemia, aumento de EROs e estresse oxidativo, o que prejudica o endotélio vascular, levando a arterosclerose. As moléculas de LDL oxidadas entram na íntima vascular e são fagocitadas pelos macrófagos que se acumulam nas suas membranas e se depositam no endotélio, sofrendo apoptose e causando acúmulo de fibras colágenas e formando placas ateroscleróticas<sup>75,111</sup>.

Em resumo, a obesidade abdominal e a dinapenia compartilham mecanismos como inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo que afetam o coração e os vasos sanguíneos. Portanto, propõe-se que a obesidade abdominal dinapênica, definida como a combinação de força neuromuscular diminuída e obesidade central, possa ter um impacto maior sobre as doenças e morte por causas cardiovasculares do que a dinapenia ou a obesidade de forma independente<sup>112</sup>.

Com base no conceito de obesidade abdominal dinapênica, poucos estudos investigaram as implicações da presença simultânea das duas condições para a saúde<sup>113</sup>. Estudos transversais realizados em diferentes partes do mundo mostraram que indivíduos com diminuição da força neuromuscular apresentam pior perfil cardiovascular, incluindo hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, resistência à insulina e menor aptidão cardiorrespiratória, bem como aumento do risco de síndrome metabólica<sup>112,114-117</sup>. No entanto, sendo estudos transversais estes não podem estabelecer causalidade.

Até o momento, existem poucos estudos publicados que avaliam a associação entre distúrbios metabólicos e obesidade abdominal dinapênica. Estudos transversais analisaram a relação entre a obesidade abdominal dinapênica e a saúde metabólica em idosos, encontrando resultados contraditórios<sup>96,118,119</sup>.

Sénéchal e colaboradores<sup>118</sup> descobriram que as pessoas com obesidade abdominal dinapênica têm concentrações mais baixas de colesterol HDL no plasma e níveis mais altos de glicose e triglicérides do que aquelas que tinham apenas dinapenia ou aquelas que não tinham dinapenia nem obesidade abdominal. No mesmo sentido, Alexandre e colaboradores<sup>94</sup> observaram que idosos com obesidade abdominal dinapênica apresentaram uma maior prevalência de baixa concentração de colesterol HDL no plasma, maior prevalência de hipertrigliceridemia, hiperglicemia, síndrome metabólica e maior concentração de hemoglobina glicada que aqueles que não eram dinapênicos nem obesos. Além disso, os idosos dinapênicos e os obesos abdominais dinapênicos apresentaram maior prevalência de doença cardiovascular do que os que não eram dinapênicos nem obesos<sup>96</sup>.

Em contraste, Aubertin-Leheudre e colaboradores<sup>119</sup>, em 2017, afirmam em seu trabalho que dentro do grupo não-obeso, os dinapênicos tiveram menor prevalência de fatores de risco metabólicos do que os não-dinapênicos. Da mesma forma, entre os obesos, os dinapênicos apresentaram menor prevalência dos critérios para síndrome metabólica como maior circunferência da cintura e alta pressão arterial diastólica. No entanto, esses resultados não foram mantidos no modelo multivariado apresentado<sup>119</sup>.

Deve-se esclarecer que os critérios diagnósticos e os pontos de corte estabelecidos nos estudos citados são diferentes, assim como o tipo de análise realizada. Por outro lado, os trabalhos anteriores foram estudos transversais em que não se podem estabelecer relações causais. Por conta disso, a evidência da relação entre obesidade abdominal dinapênica e alterações metabólicas e doenças cardiovasculares é contraditória.

Diferentes estudos longitudinais têm avaliado a associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade por todas as causas, encontrando resultados controversos. Alexandre e cols.<sup>120</sup> e Rossi e cols.<sup>121</sup> encontraram associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade por todas as causas. Entretanto, Rossi e cols.<sup>122</sup> em um estudo posterior, verificaram que a associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade não foi significativa no modelo totalmente ajustado por variáveis clínicas, sociodemográficas e comportamentais. No entanto, este trabalho teve limitações dado seu tamanho de amostra e os poucos desfechos apresentados, o que possivelmente afetou seu poder estatístico para encontrar diferenças. Contudo, nenhum dos estudos supracitados avaliou a existência de uma associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade cardiovascular especificamente.

Um grande número de estudos investigou a relação entre a perda de massa muscular acompanhada ou não de obesidade, e vários parâmetros metabólicos em idosos<sup>58,115,123</sup>. No entanto,

existem poucos estudos que focalizaram especificamente a obesidade abdominal dinapênica, o que é uma grande diferença, já que é demonstrado que há indivíduos que desenvolvem perda de força neuromuscular com volume normal de músculo esquelético, por isso é claro que são duas entidades não equivalentes<sup>60,124</sup>. Outros estudos, avaliaram e demonstraram a existência de relação entre obesidade abdominal dinapênica e pior funcionalidade geral e dos membros inferiores, maior risco de quedas, perda de densidade mineral óssea, fraturas, incapacidade, redução da velocidade da marcha, pior qualidade de vida, hospitalização e maior risco de mortalidade<sup>113,121,125-132</sup>.

Até hoje não conhecemos trabalhos longitudinais que avaliaram a relação entre obesidade abdominal dinapênica e a incidência de síndrome metabólica e mortalidade específica por doenças cardiovasculares na população acima de 50 anos. Além disso, nenhum estudo avaliou previamente as trajetórias do metabolismo dos lipídios e dos carboidratos em função da obesidade abdominal dinapênica.

Dessa forma, testamos as seguintes hipóteses: 1) A obesidade abdominal dinapênica (OA/D) prejudica as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios e este prejuízo é maior em homens pelo tempo de acúmulo de gordura abdominal maior e maior declínio da força muscular com o envelhecimento; 2) A OA/D é fator de risco para a incidência de síndrome metabólica em pessoas maiores de 50 anos independente do sexo; 3) A OA/D aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos independente do sexo.

## 2. OBJETIVOS

1. Analisar se a OA/D prejudica as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios e se existem diferenças de sexo nessas trajetórias em pessoas maiores de 50 anos participantes do Estudo *ELSA* num período de oito anos de acompanhamento.
2. Analisar se a OA/D é fator de risco para incidência de síndrome metabólica em pessoas maiores de 50 anos participantes do Estudo *ELSA* num período de oito anos de acompanhamento.
3. Analisar se a OA/D aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos participantes do Estudo *ELSA* num período de oito anos de acompanhamento.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo que utilizou dados das ondas 2, 4 e 6 do *English Longitudinal Study of Ageing* (Estudo *ELSA*) que ocorreram entre 2004/2005 e 2012/2013.

#### 3.2 Estudo *ELSA*

O *ELSA* é um estudo de coorte em painel constituído por uma amostra representativa de homens e mulheres, com 50 anos ou mais e que vivem na Inglaterra. O *ELSA* teve início em 2002 e o acompanhamento é realizado a cada dois anos, nos quais são realizadas entrevistas pessoais. A cada quatro anos há uma visita da equipe de enfermagem para a coleta de amostras de sangue bem como para a realização de medidas antropométricas<sup>133</sup>.

O desenho do Estudo *ELSA* é mostrado na Figura 1. A onda 2 foi a linha de base para a presente tese por ser a primeira a ter a visita de enfermagem. Esta onda envolveu 8.781 ingleses dos quais 7.666 participaram da avaliação de saúde, medidas bioquímicas e testes de desempenho físico. Em 2008/2009 (Onda 4) foram reavaliados 6.623 indivíduos da coorte 1, dos quais 5.625 participaram da avaliação de enfermagem. Durante os anos 2012/2013 (Onda 6) dos 5.659 indivíduos avaliados, 4.767 participaram da visita de enfermagem para exame geral do estado de saúde.

Graças ao *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAgging)* — consórcio de estudos longitudinais financiado pelo CNPQ, sediado no Departamento de Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e coordenado pelo orientador dessa proposta, os dados do *ELSA* foram disponibilizados para a realização deste projeto.



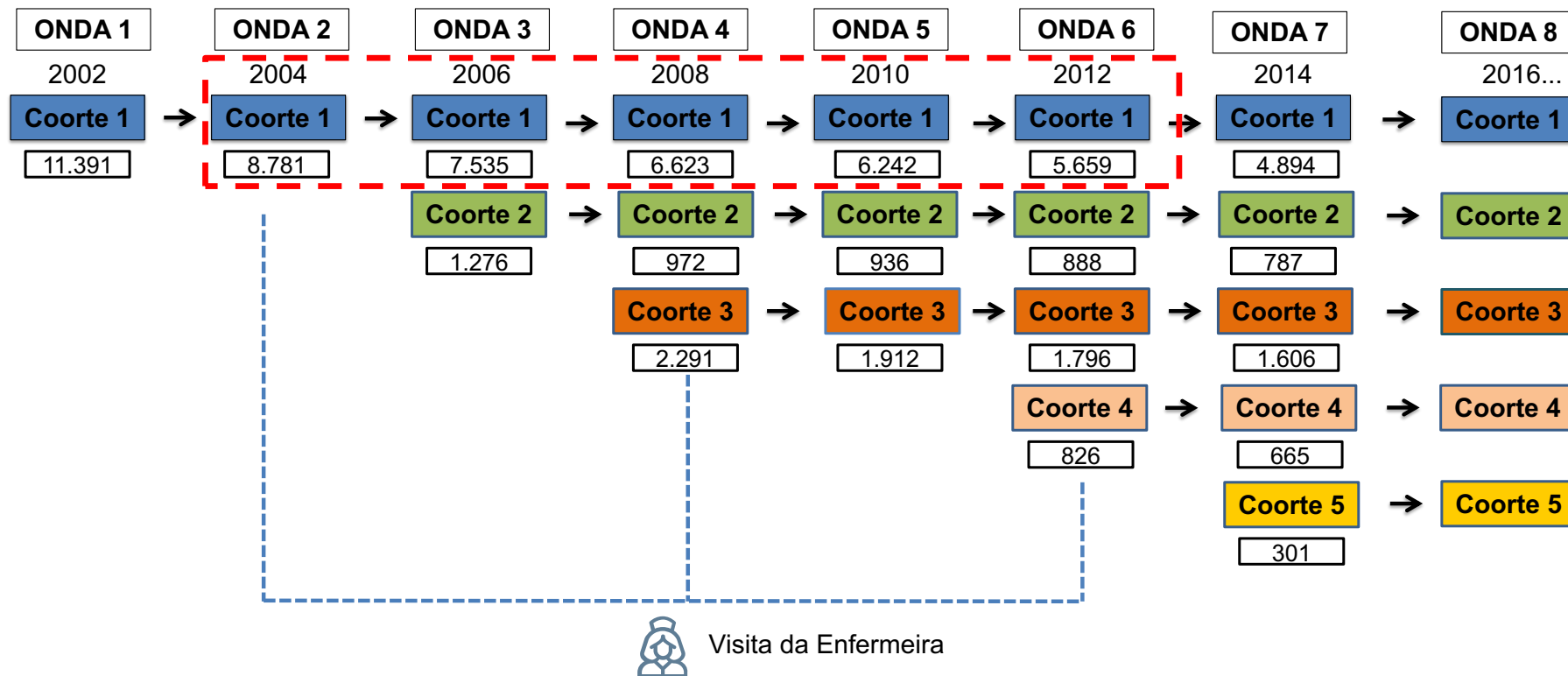


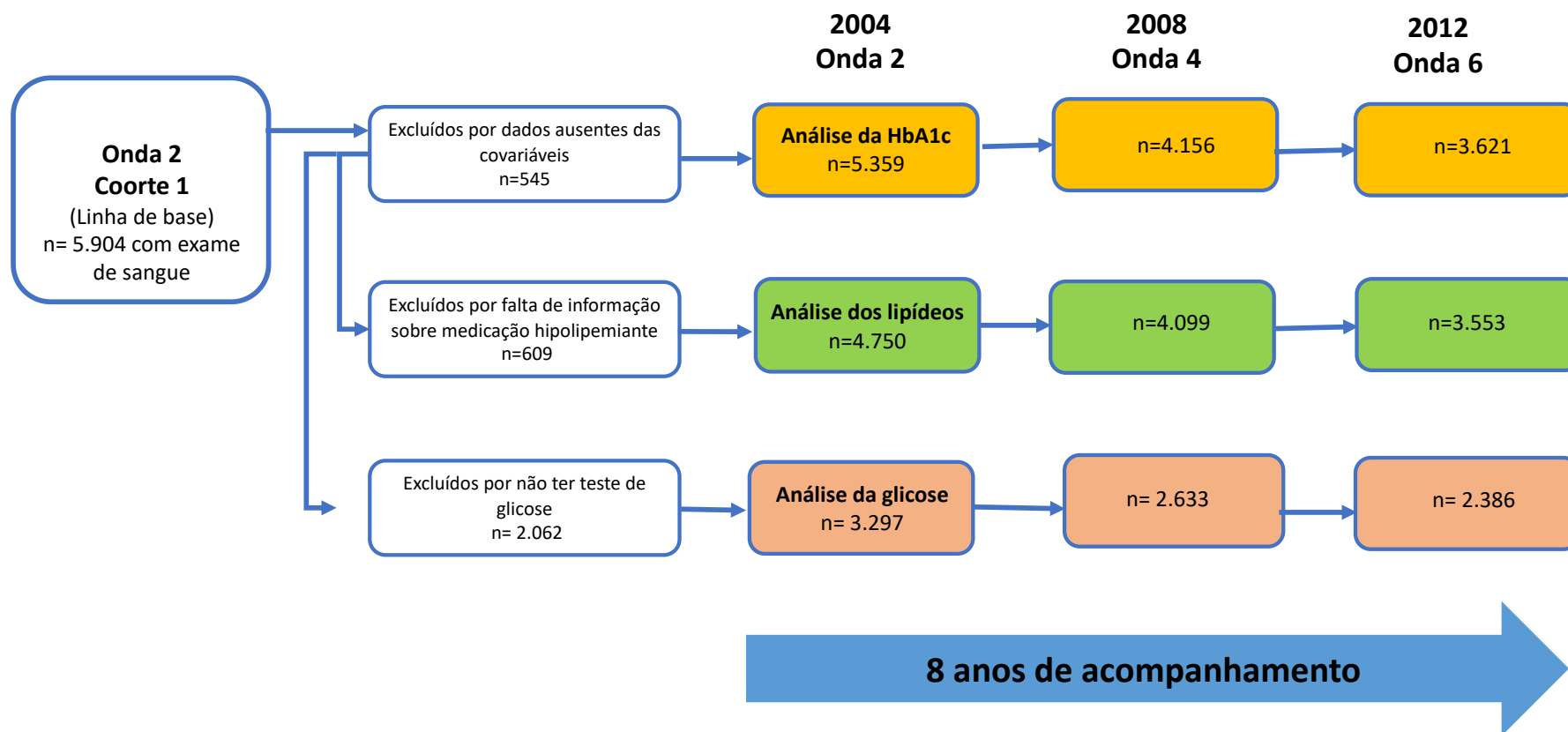
Figura 1. Desenho do estudo *ELSA*.

### 3.3 Amostras dos Estudos

Na presente tese, a linha de base foi a onda 2 (2004/2005), e para acompanhamento, foram utilizados os dados dos indivíduos pertencentes à coorte 1 (C1CM: *Cohort 1 Core Members*) nas ondas 4 (2008/2009) e onda 6 (2012/2013).

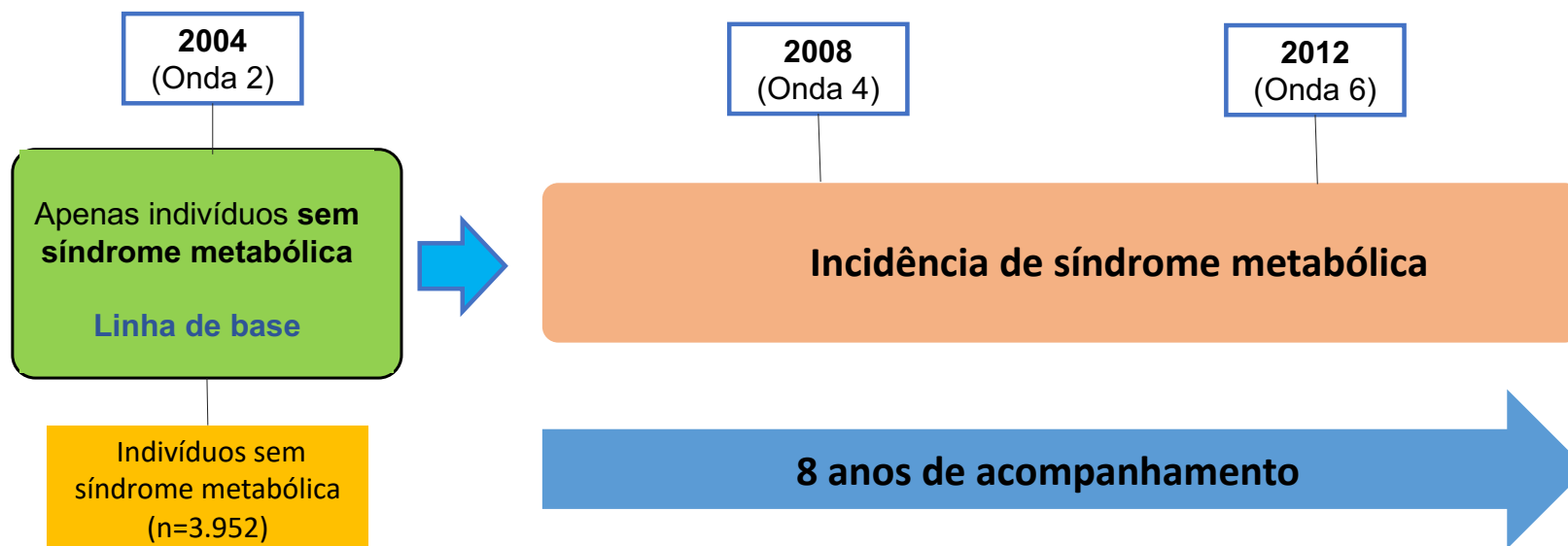
Essas ondas foram escolhidas por conter os dados necessários para atingir os objetivos propostos, resultando em oito anos de acompanhamento. Cada estudo desta pesquisa contou com uma amostra específica que será apresentada em forma de artigo.

O Estudo I, “A obesidade abdominal dinapênica afeta as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios em homens e mulheres ingleses com mais de 50 anos? Um estudo de acompanhamento de oito anos usando dados da coorte ELSA” contou, inicialmente, com 5.904 indivíduos com 50 anos e mais que participaram da **Onda 2** e da visita de enfermagem, realizando coleta de sangue. Destes, 545 foram excluídos por falta de informação nas variáveis de controle que serão descritas a seguir, resultando numa amostra de 5.359 participantes para análise das trajetórias de hemoglobina glicada (HbA1c). Na análise das trajetórias de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides dos 5.359 participantes foram excluídos 609 por falta de informação sobre o uso de hipolipemiante resultando em 4.750 indivíduos. Para a análise de trajetórias da glicose dos 5.359 indivíduos foram excluídos 2.062 por falta de informações da glicemia resultando em 3.297 participantes (Figura 2).



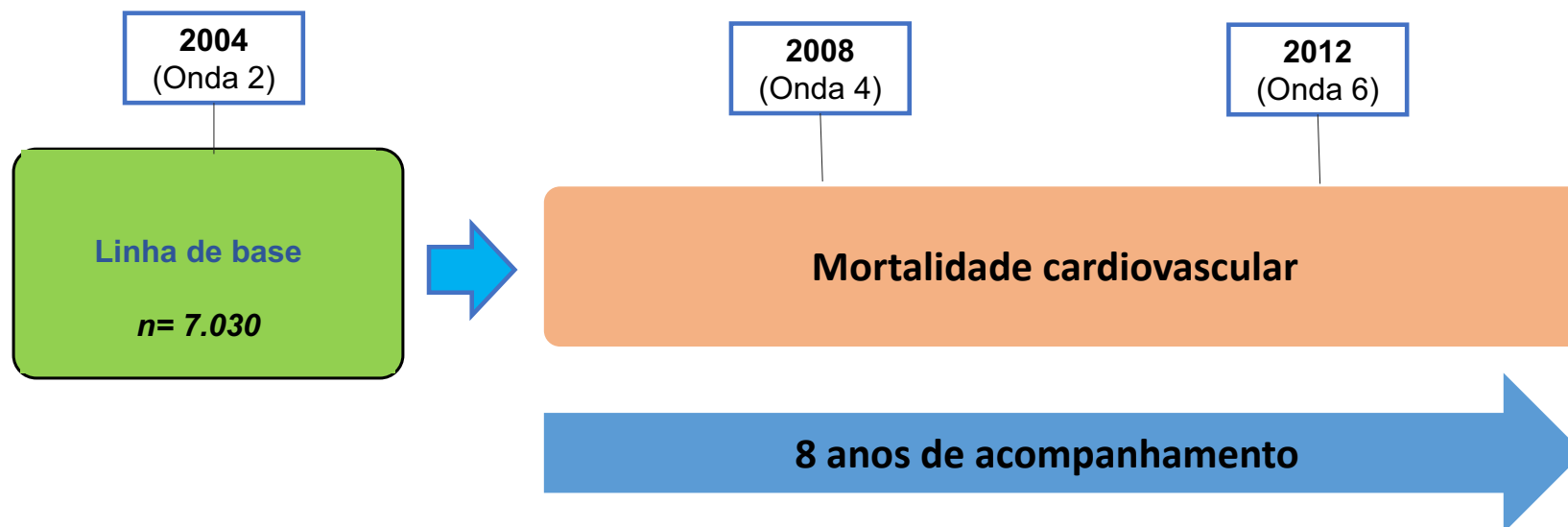
**Figura 2.** Desenho e participantes do estudo I “A obesidade abdominal dinapênica afeta as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios em homens e mulheres ingleses com mais de 50 anos? Um estudo de acompanhamento de oito anos usando dados da coorte ELSA”. **Fonte:** Elaborada pela autora.

O estudo II “Obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para incidência de síndrome metabólica em indivíduos com 50 anos ou mais”, contou, inicialmente, com 5.904 indivíduos que realizaram coleta de sangue na Onda 2. Destes, 1.831 foram excluídos por apresentar síndrome metabólica na linha de base e 121 por não terem os dados completos das covariáveis. Assim foram incluídos **3.952 indivíduos** na análise final.



**Figura 3.** Participantes do estudo II “Obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para incidência de síndrome metabólica em indivíduos com 50 anos ou mais”, **Fonte:** Elaborada pela autora.

E por último, no estudo III “A obesidade abdominal dinapênica é fator de risco de mortalidade por doenças cardiovasculares? Uma análise de riscos competitivos” contou inicialmente com 8.781 participantes da onda 2. Destes, foram excluídos 1.751 participantes por ausência de informação sobre força de prensão manual e circunferência de cintura, bem como algumas variáveis de controle, resultando em uma amostra de **7.030 indivíduos**.



**Figura 4.** Participantes do estudo III “A obesidade abdominal dinapênica é fator de risco de mortalidade por doenças cardiovasculares? Uma análise de riscos competitivos”. **Fonte:** Elaborada pela autora.

### 3.4 Desfechos

**Estudo I:** Para o estudo do metabolismo dos carboidratos os desfechos foram as trajetórias de hemoglobina glicada e glicose em jejum. Da mesma forma, para o estudo do metabolismo dos lipídeos os desfechos foram as trajetórias de colesterol total, LDL, HDL e triglicédeos. As análises de HbA1c, colesterol LDL, HDL, triglicérides, colesterol total e glicose foram realizadas no *The Royal Victoria Infirmary (Newcastle-upon-Tyne, UK)*. As amostras de sangue foram coletadas por uma enfermeira. Não participaram da coleta os sujeitos que não consentiram com o exame, apresentavam desordens hematológicas ou faziam uso de anticoagulantes. Os participantes hábeis para a coleta deviam permanecer cinco horas sem ingerir alimentos e bebidas, exceto água<sup>133</sup>. As variáveis foram utilizadas como quantitativas contínuas.

**Estudo II:** Para cumprir o objetivo 2, a incidência da SMet foi analisada como desfecho. A SMet foi definida com base nas recomendações do Consenso de 2009 (*IDF e NHLBI*) e pelo autorrelato de uso de medicamentos<sup>108</sup>.

Indivíduos com pelo menos três dos seguintes critérios foram considerados como tendo SMet: Hipertrigliceridemia (triglicédeos em jejum  $\geq 150$  mg/dl ou uso de ômega-3 e/ou fibratos e/ou ácido nicotínico); Hiperglicemia (glicose em jejum  $\geq 100$  mg/dl ou uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina); Colesterol HDL baixo ( $< 50$  mg/dl para mulheres e  $< 40$  mg/dl para homens ou uso de ácido nicotínico para aumentar o colesterol HDL e/ou fibratos); Hipertensão arterial (pressão arterial sistólica em repouso  $\geq 130$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica em repouso  $\geq 85$  mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos); Obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )<sup>134,135</sup>.

A pressão arterial foi medida no braço direito com o participante sentado. Foi usado um tensiômetro marca Omron HEM 907 (*OMRON Healthcare Europe BV, Hoofddorp, Holanda*). Três leituras foram feitas e a média da segunda e terceira foi utilizada<sup>136</sup>. O uso de medicamentos foi obtido pelo autorrelato.

Os indivíduos com SMet na linha de base foram excluídos. Considerou-se casos incidentes aqueles que desenvolveram 3 ou mais dos componentes ao longo dos oito anos de acompanhamento, sendo ao final do período os indivíduos classificados como: “permaneceu sem SMet durante o seguimento” ou “desenvolveu SMet durante o seguimento”.

**Estudo III:** Para cumprir o objetivo 3 a mortalidade por doenças cardiovasculares foi o desfecho. As informações sobre as datas de morte e suas causas foram obtidas a partir do Registro de Mortalidade do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (*National Health Service Mortality*



*Registry*). As causas de mortalidade foram classificadas pelo registro como câncer, cardiovasculares, respiratórias e outras.

### 3.5 Exposição de interesse

A variável de exposição da presente tese é a obesidade abdominal dinapênica. Usamos circunferência da cintura (CC) para definir obesidade abdominal. A CC foi determinada usando uma fita métrica flexível no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. O participante permaneceu em pé com os braços ao lado do corpo. A medida foi realizada com o abdômen relaxado no final da fase expiratória de um ciclo respiratório. A obesidade abdominal foi considerada quando o valor da CC foi  $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres<sup>137</sup>.

A força de prensão manual foi avaliada três vezes para cada mão usando o dinamômetro *Smedley* (0-100 kg). Durante o teste, o participante permaneceu de pé com o braço ao lado do tronco e cotovelo a 90 graus. Três testes de força máxima foram realizados com um descanso de um minuto entre os testes e o maior valor de força na mão dominante foi usado para a análise<sup>92</sup>. A dinapenia foi definida quando a força de prensão foi  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres, ponto de corte recomendado pela *FNIH* como melhor indicador de fraqueza muscular em idosos<sup>95</sup> tendo sido associada com desfechos negativos de saúde como incapacidade, distúrbios metabólicos e mortalidade<sup>99,100,108,120,138</sup>.

A obesidade abdominal dinapênica foi definida como a coexistência de dinapenia e obesidade abdominal e os indivíduos foram classificados em quatro grupos: não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND); obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND); não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D) e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)<sup>96</sup>.

### 3.6 Variáveis de controle

As análises foram ajustadas por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. As variáveis sociodemográficas utilizadas foram idade (contínua, em anos, nos Estudos I e II, e categórica no estudo III: 50-59, 60-69, 70-79 e 80 e mais). Estado civil (com ou sem vida conjugal), riqueza familiar (quintis) e escolaridade (0-11; 12-13;  $> 13$ ) de acordo com o sistema inglês de educação.

As características comportamentais incluíram o tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante); frequência semanal de uso de álcool: nunca ou raramente ( $\leq 1$  vez na semana),

frequentemente (duas a seis vezes por semana), diariamente (7 vezes na semana) ou não declarado<sup>92</sup> e nível de atividade física avaliada por três questões retiradas do “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ) que foram validadas no *Health Survey for England*<sup>139</sup>. Os participantes responderam sobre a frequência (uma vez na semana, mais de uma vez na semana, um a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) da realização de exercícios vigorosos (ex. corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação), moderados (ex. jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). O nível de atividade física foi classificado como inativo (nenhuma atividade semanal); baixo (apenas atividade leve pelo menos uma vez por semana); moderado (atividade moderada pelo menos uma vez por semana) e vigoroso (qualquer atividade vigorosa pelo menos uma vez por semana)<sup>140</sup> no estudo I. Nos estudos II e III as categorias moderado e vigoroso foram unificadas numa única categoria.

Diabetes, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, doença pulmonar, doenças cardíacas e câncer foram avaliadas por autorrelato de diagnóstico médico. Sintomas depressivos foram definidos por um escore  $\geq 4$  pontos no *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)*<sup>141</sup>. O autorrelato do uso de medicamentos hipolipemiantes e hipoglicemiantes foram utilizados como variáveis de controle.

No estudo I adicionalmente criamos uma variável baseada na mudança de peso entre as ondas do estudo. Essa variável foi categorizada como: “sem mudança”, “perda de peso igual ou superior a 5%” e “ganho de peso igual ou superior a 5%” em relação à onda anterior.

### 3.7 Análises estatísticas

Nos três estudos, as características das amostras foram descritas como médias, desvios padrão e proporções. Diferenças entre os quatro grupos de acordo com o estado de obesidade abdominal e dislipidemia foram avaliadas usando o teste qui-quadrado, a ANOVA e os testes post-hoc de Bonferroni. Um valor de  $p < 0.05$  foi usado para indicar significância estatística.

No **Estudo I**, para estimar as trajetórias do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicemia de acordo com o estado de obesidade abdominal e dislipidemia foram utilizados modelos mistos lineares generalizados utilizando o comando XTMIXED no STATA 15.0 SE (StataCorp, College Station, TX). Esses modelos lidam bem com dados desequilibrados de estudos com medidas repetidas e permitem a modelagem estatística de mudanças em uma variável dependente do tempo, bem como permitem analisar mudanças dependentes do tempo na magnitude da associação entre

variáveis<sup>142,143</sup>. As análises foram estratificadas por sexo. O grupo NOA/ND foi considerado como categoria de referência.

Nos modelos finais, o intercepto representa a diferença média estimada dos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicemia de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia na linha de base, tendo os NOA/ND como categoria de referência. No *slope*, o tempo (em anos) indica se a mudança das trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos ocorre independentemente da presença da variável de interesse e das covariáveis, ou seja, se o tempo *per sí* é um determinante dessa mudança.

As interações dos grupos, de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia com o tempo, representam a velocidade das taxas de variação anual (*slope*) de cada grupo em relação a cada variável de desfecho, tendo o grupo de NOA/ND como referência. As variações nas taxas dos níveis séricos do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicose foram comparadas usando coeficientes  $\beta$  com intervalos de confiança de 95%. Também foram estimados os valores preditivos anuais médios (média marginal) a partir das previsões dos modelos ajustados previamente estimados para cada um dos biomarcadores, de acordo com o estado de obesidade e dinapenia.

No **Estudo II**, para a análise da associação entre obesidade abdominal dinapênica e a incidência de SMet foi utilizado um modelo de regressão de Poisson. O grupo NOA/ND foi considerado como categoria de referência. A incidência de SMet foi considerada como o desenvolvimento de três ou mais dos componentes da SMet durante os oito anos de acompanhamento. As taxas de incidência foram calculadas tendo como numerador o número de casos novos durante o acompanhamento, enquanto o denominador foi o número de pessoas-tempo expostas ao risco no mesmo período. O tempo de observação para aqueles que morreram foi calculado entre a data da entrevista inicial (2004) e a data de morte. Para aqueles que não desenvolveram SMet o tempo foi computado entre as datas da entrevista inicial (2004) e final de acompanhamento (2012). Para aqueles que desenvolveram SMet o tempo de observação foi a metade do período entre a entrevista inicial e a entrevista em que se detectou o desenvolvimento de SMet (2008 ou 2012).

Para a análise da associação entre obesidade abdominal dinapênica e a mortalidade cardiovascular no **Estudo III** usamos um modelo de riscos competitivos. Estimamos a função de incidência acumulada (*Cumulative Incidence Function – CIF*) para cada ano de acompanhamento e, posteriormente, testamos a associação entre esta variável e o tempo até a morte cardiovascular com o modelo de regressão de *Fine and Gray*, que fornece estimativas de *subdistribution hazard ratio (SHR)* que é a mudança instantânea na taxa de ocorrência do evento em aquelas pessoas que estão

livres do desfecho ou apresentaram algum dos eventos competitivos (mortes por outras causas diferentes as cardiovasculares)<sup>144</sup>. O grupo NOA/ND foi considerado como categoria de referência.

Quanto à mortalidade, foram realizadas quatro análises de sensibilidade. Primeiro, excluindo as pessoas menores de 60 anos de idade, para investigar se a exclusão dos participantes mais jovens seria capaz de modificar as associações obtidas. Segundo, incluindo só não fumantes, e terceiro, excluindo as pessoas com doença cardíaca no início de acompanhamento, uma vez que tanto os fumantes como os participantes com doença cardíaca podem apresentar maior risco de mortalidade. Quarto, excluindo os participantes menores de 60 anos, os fumantes e as pessoas com doença cardíaca na linha de base.

Nas análises dos três artigos as variáveis de controle foram selecionadas pelo referencial teórico incluindo aquelas possíveis variáveis de confusão das associações testadas. Posteriormente, aquelas com p valor < 0,20 nas análises univariadas foram incorporadas nos modelos múltiplos e aquelas com p valor < 0,05 foram mantidas no modelo final. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico STATA 15.0 SE (StataCorp, College Station, TX).

### **3.8 Aspectos éticos**

A aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* foi obtida pelo *London Multicentre Research and Ethics Committee* (MREC 01/2/91) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão da presente tese serão apresentados na forma de artigos.

**4.1 ESTUDO I** “A obesidade abdominal dinapênica afeta as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios em homens e mulheres ingleses com mais de 50 anos? Um estudo de acompanhamento de 8 anos usando dados da coorte *ELSA*”.

**4.2 ESTUDO II** “Obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para incidência de síndrome metabólica em indivíduos com 50 anos ou mais: Evidências do *English Longitudinal Study of Ageing*”.

**4.3 ESTUDO III** “A obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares? Uma análise de riscos competitivos”.

## 4.1 ESTUDO I

**A obesidade abdominal dinapênica afeta as trajetórias do metabolismo dos carboidratos e lipídios em homens e mulheres ingleses com mais de 50 anos? Um estudo de acompanhamento de 8 anos usando dados da coorte ELSA**

### **RESUMO:**

**Justificativa:** Estudos transversais evidenciaram que a obesidade abdominal dinapênica (OA/D) em idosos é pior para o metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos do que a obesidade e a dinapenia isoladas, mas estudos longitudinais não testaram tal hipótese. **Objetivos:** Determinar se a OA/D prejudica as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos em participantes do Estudo *ELSA* e se existem diferenças de sexo nessas trajetórias. **Método:** Estudo longitudinal envolvendo 5.904 indivíduos com mais de 50 anos em oito anos de seguimento. Os desfechos foram as trajetórias do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia. Com base na circunferência de cintura (>102 cm para homens e >88 cm para mulheres) e na força de preensão manual (<26 kg para homens e <16 kg para mulheres) os participantes foram classificados em: não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND), obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND), não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D) e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D). Modelos mistos lineares generalizados estratificados por sexo e controlados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas foram utilizados. **Resultados:** Ao longo dos oito anos, homens OA/D apresentaram aumento do colesterol LDL (2.32 mg/dl por ano, IC95% 0.47 – 4.16) e declínio da HbA1c (-0.05 % por ano, IC95% -0.08 – -0.01) e glicose (-2.83 mg/dl por ano IC95% -5.10 – -0.56) comparados com os NOA/ND. Nas mulheres essas diferenças não foram observadas. **Conclusão:** A OA/D prejudica o metabolismo do LDL em homens. A melhora do metabolismo dos carboidratos observada nos homens OA/D parece ser, paradoxalmente, mediada pela redução do peso corporal. Contudo, a relação entre OA/D e perda de peso ao longo do tempo bem como sua influência no metabolismo dos carboidratos exige investigações futuras.

**Descritores:** Dinapenia, obesidade abdominal, carboidratos, lipídeos, Estudo ELSA.

## Introdução

Duas importantes mudanças na composição corporal ocorrem no processo de envelhecimento: perda de massa magra, com repercussão na redução da força neuromuscular (dinapenia), e obesidade<sup>1,2</sup>. Tem se evidenciado uma interação entre os mecanismos fisiopatológicos da obesidade e da dinapenia por conta da maior atividade metabólica e inflamatória gerado pelo acúmulo de gordura abdominal<sup>3,4</sup>.

A obesidade abdominal aumenta as citocinas pró-inflamatórias, o estresse oxidativo e a resistência à insulina, o que têm repercussões na eficiência metabólica muscular. O excesso de lipídeos no músculo esquelético, somado a dificuldade de utilizar a glicose como substrato energético pela resistência à insulina, acarreta num uso preferencial da gordura como fonte energética<sup>5</sup>. Tal situação gera maior produção de espécies reativas do oxigênio (EROs) e aumento do estresse oxidativo, condições que promovem disfunção mitocondrial que desencadeiam mais alterações no músculo esquelético<sup>6</sup> e declínio de força neuromuscular em idosos<sup>7</sup>.

O músculo desempenha um papel fundamental no balanço metabólico por que ele corresponde a 40% da massa corporal total<sup>8,9</sup> e é responsável pelo 80-90% do consumo pós-prandial de glicose<sup>10,11</sup>. A função endócrina muscular é um fator chave na homeostase da glicose e dos carboidratos. Ele libera mioquinas, como irisina, fator de crescimento de fibroblastos 21 (*fibroblast growth factor* FGF21) e miostatina, que regulam o metabolismo de lipídeos e glicose e o balanço energético<sup>8</sup>. Tanto os adipócitos (tecido adiposo) quanto os miócitos (músculo) liberam IL-6 e TNF- $\alpha$ , gerando uma sobreposição de sua atividade que causa um feedback negativo que aumenta a resistência à insulina e a inflamação<sup>11,12</sup>.

Recentes evidências vêm demonstrando que a ocorrência simultânea de obesidade abdominal e dinapenia, conhecida como obesidade abdominal dinapênica, é um fator de risco para desfechos negativos de saúde à medida que se envelhece<sup>4,13,14</sup>. Entretanto, as evidências de associação da obesidade abdominal dinapênica com pior perfil lipídico e prejuízo do metabolismo dos carboidratos em idosos ainda são controversas e limitadas a estudos transversais. Por exemplo, Aubertin-Leheudre e col.<sup>15</sup>, analisaram 1.453 indivíduos maiores de 70 anos e não verificaram associação entre obesidade abdominal dinapênica e pior perfil lipídico e prejuízo do metabolismo dos carboidratos. Em contrapartida, Sénéchal e col.<sup>16</sup>, analisaram 3.007 indivíduos com mais de 50 anos e verificaram que os obesos abdominais dinapênicos apresentaram menores concentrações séricas de HDL colesterol e maiores concentrações séricas de triglicérides e glicose quando comparados aos indivíduos não

obesos abdominais e não dinapênicos. Da mesma forma, Alexandre e col.<sup>17</sup>, analisaram 833 pessoas com 60 anos e mais e verificaram que indivíduos com obesidade abdominal dinapênica apresentavam menores concentrações séricas de HDL colesterol e maiores concentrações séricas de triglicérides, glicose e hemoglobina glicada do que seus pares não obesos abdominais e não dinapênicos.

Contudo, nenhum dos estudos supracitados considerou as diferenças de sexo nos padrões de deposição do tecido adiposo (mulheres acumulam mais gordura subcutânea enquanto os homens acumulam mais gordura visceral<sup>18</sup>) combinadas com diferenças de sexo encontradas na força muscular (homens tem mais força que as mulheres, mas a diminuição absoluta da força com o tempo é maior para eles<sup>19,20</sup>) o que poderia levar a um efeito metabólico diferente da obesidade abdominal dinapênica entre homens e mulheres. Por fim, até onde sabemos, esta associação não foi avaliada em estudos longitudinais de trajetórias que oferecem informações mais dinâmicas das mudanças no perfil lipídico e no metabolismo dos carboidratos à medida que a idade avança considerando também a mudança das condições de obesidade abdominal e dinapenia ao longo do tempo.

Dessa forma, o presente estudo testará duas hipóteses: a) a obesidade abdominal dinapênica prejudica as trajetórias do metabolismo dos lipídeos e carboidratos em pessoas com mais de 50 anos e b) existem diferenças de sexo nessas trajetórias.

## **Método**

### **População de Estudo**

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo de coorte em painel que inclui pessoas residentes na comunidade com 50 anos ou mais, na Inglaterra, que se iniciou em 2002. A amostra do *ELSA* foi composta por participantes do *Health Survey for England (HSE)*, uma pesquisa de amostra nacionalmente representativa com amostragem aleatória estratificada em vários estágios. As entrevistas do *ELSA* são realizadas bianualmente por meio de questionários. Os exames bioquímicos e as medidas de desempenho físico são coletados cada quatro anos por uma enfermeira. A primeira avaliação de biomarcadores foi realizada em 2004, momento considerado como linha de base para o presente estudo. As medidas foram repetidas em quatro e oito anos de acompanhamento. Uma descrição detalhada do estudo *ELSA* pode ser encontrada em outra publicação<sup>21</sup>.

Dos 5.904 participantes que realizaram coleta de sangue, 545 foram excluídos por falta de informação nas covariáveis resultando em 5.359 participantes para análise das trajetórias de hemoglobina glicada (HbA1c). Na análise das trajetórias de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides



dos 5.359 participantes foram excluídos 609 por falta de informação sobre o uso de hipolipemiante resultando em 4.750 indivíduos. Para a análise de trajetórias da glicose dos 5.359 indivíduos foram excluídos 2.062 por falta de informações da glicemia resultando em 3.297 participantes (Fig. 2).

### **Perfil metabólico**

As análises de HbA1c, colesterol LDL, HDL, triglicérides, colesterol total e glicose foram realizadas no *The Royal Victoria Infirmary (Newcastle-upon-Tyne, UK)*. Mais informações sobre as análises laboratoriais são encontradas em outra publicação<sup>21</sup>. As variáveis foram utilizadas como quantitativas contínuas.

### **Medidas antropométricas e classificação dos grupos**

Usamos circunferência da cintura (CC) para definir obesidade abdominal porque é o tecido adiposo mais ativo metabolicamente, e se torna a chave para os mecanismos potenciais que explicam a relação entre obesidade e músculo esquelético e seu efeito sinérgico sobre o metabolismo<sup>22-24</sup>. Foi demonstrado que cada incremento de 10 cm na CC a força de preensão foi 3.56 kg menor nos homens e 1.0 kg menor nas mulheres. Caso contrário, a cada aumento de 4.0 kg/m<sup>2</sup> no IMC, a força de preensão aumenta 4.38 kg nos homens e 1.26 kg nas mulheres, por esse motivo não utilizamos o IMC<sup>22</sup>.

A CC foi determinada usando uma fita métrica flexível no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. O participante permaneceu em pé com os braços ao lado do corpo. A medida foi realizada com o abdômen relaxado no final da fase expiratória de um ciclo respiratório. A obesidade abdominal foi considerada quando o valor da CC foi > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres<sup>25</sup>.

A força de preensão manual foi avaliada três vezes para cada mão usando o dinamômetro *Smedley* (0-100 kg). Durante o teste, o participante permaneceu de pé com o braço ao lado do tronco e cotovelo a 90 graus. Três testes de força máxima foram realizados com um descanso de um minuto entre os testes e o maior valor de força na mão dominante foi usado para a análise<sup>7</sup>. A dinapenia foi definida quando a força de preensão foi < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, ponto de corte recomendado pela Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project group (FNIH) como melhor indicador de fraqueza muscular em idosos<sup>26</sup> e tem sido associado com eventos de saúde negativos como incapacidade, distúrbios metabólicos e mortalidade<sup>17, 27-30</sup>.

Obesidade abdominal dinapênica foi definida como a coexistência de dinapenia e obesidade abdominal e os indivíduos foram classificados em quatro grupos: não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND); obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND); não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D) e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)<sup>13</sup>.

### **Covariáveis**

As variáveis sociodemográficas utilizadas foram idade (anos), estado civil (com ou sem vida conjugal), riqueza familiar (quintis) e escolaridade (0-11; 12-13; > 13) de acordo com o sistema inglês de educação.

As características comportamentais incluíram o tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante); frequência semanal de uso de álcool: nunca ou raramente ( $\leq 1$  vez na semana), frequentemente (duas a seis vezes por semana), diariamente (7 vezes na semana) ou não declarado<sup>7</sup> e nível de atividade física avaliada por três questões retiradas do “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ) que foram validadas no *Health Survey for England*<sup>31</sup>. Os participantes responderam sobre a frequência (uma vez na semana, mais de uma vez na semana, um a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) da realização de exercícios vigorosos (ex. corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação), moderados (ex. jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). O nível de atividade física foi classificado como inativo (nenhuma atividade semanal); baixo (apenas atividade leve pelo menos uma vez por semana); moderado (atividade moderada pelo menos uma vez por semana) e vigoroso (qualquer atividade vigorosa pelo menos uma vez por semana)<sup>32</sup>.

Diabetes, hipertensão, acidente vascular encefálico, doença pulmonar, doenças cardíacas e câncer foram avaliadas por autorrelato de diagnóstico médico. Sintomas depressivos foram definidos por um escore  $\geq 4$  pontos no *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale*<sup>33</sup>. O autorrelato do uso de medicamentos hipolipemiantes e hipoglicemiantes foram utilizados como variáveis de controle.

Dado que a relação entre obesidade abdominal dinapênica e as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos pode ser alterada pela mudança de peso no período de acompanhamento<sup>34</sup>, criamos uma variável baseada na mudança de peso entre as ondas do estudo. Essa variável foi categorizada como: “sem mudança”, “perda de peso igual ou superior a 5%” e “ganho de peso igual ou superior a 5%” em relação à onda anterior.

## Aprovação ética e consentimento informado

Todos os participantes do *ELSA* deram consentimento informado escrito. O Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (*London Multicentre Research Ethics Committee [MREC/01/2/91]*) concedeu aprovação ética para as ondas do *ELSA* (MREC /01/2/91).

## Análises estatísticas

As características da amostra foram expressas como médias e proporções. Diferenças entre os quatro grupos de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia, por sexo, foram avaliadas usando o teste qui-quadrado, a ANOVA e os testes post-hoc de Bonferroni. Um valor de  $p < 0.05$  foi usado para indicar significância estatística.

Para estimar as trajetórias do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicemia de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia foram utilizados modelos mistos lineares generalizados utilizando o comando XTMIXED no STATA 15.0 SE (StataCorp, College Station, TX). Esses modelos lidam melhor com dados desequilibrados de estudos com medidas repetidas e permitem a modelagem estatística de mudanças em uma variável dependente do tempo, bem como permitem analisar mudanças dependentes do tempo na magnitude da associação entre variáveis<sup>35,36</sup>. As análises foram estratificadas por sexo.

O intercepto representa a diferença média, na linha de base, dos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicemia entre os quatro grupos de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia tendo o grupo de NOA/ND como referência. No *slope*, o tempo (em anos) indica se a mudança das trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos ocorre independentemente da presença da variável de interesse e das covariáveis, ou seja, se o tempo *per sí* é um determinante dessa mudança.

As interações dos grupos, de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia com o tempo, representam a velocidade das taxas de variação anual (*slope*) de cada grupo em relação a cada variável de desfecho, tendo o grupo de NOA/ND como referência. As variações nas taxas dos níveis séricos do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, HbA1c e glicose foram comparadas usando coeficientes  $\beta$  com intervalos de confiança de 95%.

## Resultados

Dos 5.359 participantes na linha de base para análise da trajetória da HbA1c, 4.156 (77.5%) e 3.621 (67.6%) foram reavaliados em quatro e oito anos de acompanhamento, respectivamente. Dos 4.750 participantes na linha de base para análise das trajetórias do perfil lipídico, 4.099 (86.3%) e 3.553 (74.8%) foram reavaliados no mesmo período. E, por fim, dos 3.297 participantes na linha de base para análise das trajetórias da glicemia, 2.633 (79.9%) e 2.386 (72.4%) foram reavaliados também nos quatro e oito anos seguintes. Características da linha de base para cada uma das três amostras analisadas são mostradas nas tabelas 2 a 10.

**Tabela 2.** Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análises da HbA1c).

	Mulheres (n=2.915) 54.4%				Homens (n=2.444) 45.6%			
	NOA/ND (n=1.222) 41.9%	OA/ND (n=1.440) 49.4%	NOA/D (n=128) 4.4%	OA/D (n=125) 4.3%	NOA/ND (n=1.304) 53.4%	OA/ND (n=1.003) 41.0%	NOA/D (n=84) 3.4%	OA/D (n=53) 2.2%
Idade, anos (DP)	64.8 (9.0)	65.6 (9.0)	76.2 (10.1) <sup>a,b</sup>	73.0 (10.6) <sup>a,b,c</sup>	65.1 (8.8)	65.2 (8.7)	77.4 (9.0) <sup>a,b</sup>	75.2 (10.3) <sup>a,b</sup>
Estado civil (com vida conjugal), (%)	67.8	65.5	36.8 <sup>a,b</sup>	42.2 <sup>a,b</sup>	81.2	84.5	61.3 <sup>b</sup>	60.5 <sup>a,b</sup>
Renda (quintis), (%)								
Baixo quintil	11.5	17.7 <sup>a</sup>	30.5 <sup>a,b</sup>	28.0 <sup>a,b</sup>	11.0	12.6	25.0 <sup>a,b</sup>	39.6 <sup>a,b</sup>
2 quintil	17.6	19.8 <sup>a</sup>	23.4 <sup>a</sup>	34.4 <sup>a,b</sup>	15.8	19.7 <sup>a</sup>	27.4	22.7 <sup>a</sup>
3 quintil	19.1	22.4 <sup>a</sup>	22.7 <sup>a</sup>	15.2	20.0	22.1	11.9	11.3
4 quintil	22.8	20.2	10.9	15.2 <sup>a</sup>	25.6	23.4	20.2	24.5
Alto quintil	29.0	19.9 <sup>a</sup>	12.5 <sup>a,b</sup>	7.2 <sup>a,b</sup>	27.6	22.2	15.5 <sup>a,b</sup>	1.9 <sup>a,b</sup>
Escolaridade, (%)								
0-11 anos	47.6	56.5 <sup>a</sup>	75.0 <sup>a,b</sup>	71.2 <sup>a</sup>	37.9	46.0 <sup>a</sup>	69.0 <sup>a</sup>	69.8 <sup>a,b</sup>
12-13 anos	28.1	24.5	15.6	17.6	25.2	24.7	11.9	24.5 <sup>a,b,c</sup>
> 13 anos	24.3	19.0 <sup>a</sup>	9.4 <sup>a,b</sup>	11.2 <sup>a</sup>	36.9	29.3 <sup>a</sup>	19.1 <sup>a</sup>	5.7 <sup>a,b</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

**Tabela 3.** Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análises da HbA1c).

	Mulheres (n=2.915) 54.4%				Homens (n=2.444) 45.6%			
	NOA/ND (n=1.222) 41.9%	OA/ND (n=1.440) 49.4%	NOA/D (n=128) 4.4%	OA/D (n=125) 4.3%	NOA/ND (n=1.304) 53.4%	OA/ND (n=1.003) 41.0%	NOA/D (n=84) 3.4%	OA/D (n=53) 2.2%
Tabagismo, (%)								
Não fumantes	48.9	44.1	51.0	42.2	34.2	26.1	12.9 <sup>a</sup>	21.0
Ex-fumantes	40.2	44.6	37.8	48.9	53.8	63.5 <sup>a</sup>	71.0 <sup>a</sup>	73.7
Fumantes	10.9	11.3	11.2	8.9	12.0	10.4	16.1 <sup>a</sup>	5.3
Consumo de álcool, (%)								
Nunca ou raramente	18.0	21.9	32.0	36.0 <sup>c</sup>	8.7	11.8	13.1	9.4 <sup>a,b</sup>
Frequentemente	42.9	44.9	34.4 <sup>a</sup>	32.8 <sup>a,b</sup>	39.6	40.0	35.7	30.2
Diariamente	33.0	25.6 <sup>a</sup>	15.6 <sup>a,b</sup>	16.8 <sup>a,b</sup>	44.7	38.6 <sup>a</sup>	25.0 <sup>a</sup>	28.3
Não declarado	6.1	7.6	18.0	14.4 <sup>c</sup>	7.0	9.6	26.2	32.1 <sup>a,b</sup>
Atividade física, (%)								
Inativo	2.0	3.2	13.3	16.0	2.5	3.3	9.5	18.9
Baixo	97.1	96.0	81.2	81.6	94.7	92.4	82.2	71.7
Moderado	0.9	0.6	5.5	2.4	2.6	4.1	8.3	9.4
Vigoroso	0.0	0.2	0.0	0.00	0.2	0.2	0.0	0.0
Força de preensão (kg), (DP)	25.5 (5.3)	25.7 (5.4)	12.1 (2.8) <sup>a,b</sup>	12.1 (3.4) <sup>a,b</sup>	41.5 (8.1)	43.0 (8.6) <sup>a</sup>	20.2 (5.6) <sup>a,b</sup>	20.5 (4.2) <sup>a,b</sup>
Circunferência de cintura (cm), (DP)	79.9 (5.7)	99.1 (9.0) <sup>a</sup>	80.1 (5.7) <sup>b</sup>	99.3 (8.6) <sup>a,c</sup>	93.4 (6.4)	110.9 (7.8) <sup>a</sup>	91.8 (6.7) <sup>b</sup>	110.2 (5.6) <sup>a,c</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

**Tabela 4.** Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 5.359 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análises da HbA1c).

	Mulheres (n=2.461) 54.9%				Homens (n=2.021) 45.1%			
	NOA/ND (n=1.222) 41.9%	OA/ND (n=1.440) 49.4%	NOA/D (n=128) 4.4%	OA/D (n=125) 4.3%	NOA/ND (n=1.304) 53.4%	OA/ND (n=1.003) 41.0%	NOA/D (n=84) 3.4%	OA/D (n=53) 2.2%
Hipertensão arterial (sim), (%)	30.8	48.4 <sup>a</sup>	49.2 <sup>a</sup>	55.2 <sup>a</sup>	32.6	49.0 <sup>a</sup>	41.7	50.9 <sup>a</sup>
Diabetes (sim), (%)	2.0	9.2 <sup>a</sup>	3.1	11.2 <sup>a</sup>	6.4	10.9 <sup>a</sup>	8.3	22.6 <sup>a,b</sup>
Acidente vascular encefálico (sim), (%)	2.4	3.0	5.5	12.0	3.6	3.5	10.7 <sup>a,b</sup>	5.7
Doença pulmonar (sim), (%)	15.6	19.7	25.0	26.4	15.7	17.0	17.9	35.8 <sup>a,b</sup>
Doença cardíaca (sim), (%)	16.2	18.5	25.0	28.8	20.0	21.6	28.6	37.7
Câncer (sim), (%)	7.9	8.1	10.2	5.6	4.9	6.4	9.5	5.7
Sintomas depressivos (sim), (%)	13.1	17.1 <sup>a</sup>	33.6 <sup>a,b</sup>	31.1 <sup>a,b</sup>	8.3	9.9	16.9	22.0 <sup>a,b</sup>
LDL, mg/dl (DP)	146.7 (36.9)	144.5 (39.5)	140.0 (36.7)	137.8 (37.8) <sup>a</sup>	133.9 (36.1)	129.7 (38.9)	124.5 (42.4)	105.9 (30.9) <sup>a,b</sup>
HDL, mg/dl (DP)	68.9 (15.4)	60.5 (13.0) <sup>a</sup>	65.0 (14.3) <sup>b</sup>	58.1 (12.5) <sup>a,c</sup>	55.9 (13.6)	50.1 (11.4) <sup>a</sup>	55.7 (15.4) <sup>b</sup>	48.1 (11.1) <sup>a,c</sup>
Colesterol total, mg/dl (DP)	240.3 (43.4)	236.9 (45.6)	232.2 (41.2)	231.0 (48.1)	217.9 (42.7)	213.9 (45.4)	206.0 (49.8)	190.4 (34.7) <sup>a,b</sup>
Triglicérides, mg/dl (DP)	123.7 (60.6)	160.5 (69.5) <sup>a</sup>	138.3 (68.2) <sup>b</sup>	175.7 (79.2) <sup>a,c</sup>	141.9 (73.1)	172.2 (75.7) <sup>a</sup>	127.7 (60.3) <sup>b</sup>	184.7 (80.2) <sup>a,c</sup>
HbA1c, % (DP)	5.4 (0.5)	5.7 (0.7) <sup>a</sup>	5.5 (0.4) <sup>b</sup>	5.8 (0.7) <sup>a</sup>	5.5 (0.7)	5.7 (0.8) <sup>a</sup>	5.6 (0.8)	6.3 (1.5) <sup>a,b,c</sup>
Uso medicamentos para diabetes (sim), (%)	1.2	6.0 <sup>a</sup>	0.8	9.6 <sup>a,c</sup>	4.2	7.1 <sup>a</sup>	7.1	22.6 <sup>a,b</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade. <sup>a</sup>Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup>Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

**Tabela 5.** Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análises dos lipídeos).

	Mulheres (n=2.600) 54.7%				Homens (n=2.150) 45.3%			
	NOA/ND (n=1.102) 42.4%	OA/ND (n=1.282) 49.3%	NOA/D (n=104) 4.0%	OA/D (n=112) 4.3%	NOA/ND (n=1.160) 53.9%	OA/ND (n=889) 41.4%	NOA/D (n=66) 3.1%	OA/D (n=35) 1.6%
Idade, anos (DP)	64.7 (9.0)	65.5 (8.9)	75.7 (10.3) <sup>a,b</sup>	72.7 (10.8) <sup>a,b</sup>	64.9 (8.6)	65.0 (8.6)	76.7 (9.3) <sup>a,b</sup>	75.6 (10.1) <sup>a,b</sup>
Estado civil (com vida conjugal), (%)	65.9	63.7	34.6 <sup>a,b</sup>	41.1 <sup>a,b</sup>	80.0	82.3	60.6 <sup>a,b</sup>	60.0
Renda (quintis), (%)								
Baixo quintil	11.3	17.0 <sup>a</sup>	28.9 <sup>a,b</sup>	27.7 <sup>a,b</sup>	9.5	12.2 <sup>a</sup>	21.2 <sup>a</sup>	40.0 <sup>a,b,c</sup>
2 quintil	16.9	19.6 <sup>a</sup>	22.1 <sup>a</sup>	35.7 <sup>a,b</sup>	15.3	19.2 <sup>a</sup>	27.3	20.0 <sup>a</sup>
3 quintil	18.9	22.4 <sup>a</sup>	25.0	12.5	19.7	22.0	13.7	11.4
4 quintil	23.1	21.0	12.5	16.1	25.9	23.1	22.7	28.6 <sup>a,b</sup>
Alto quintil	29.8	20.0 <sup>a</sup>	11.5 <sup>a,b</sup>	8.0 <sup>a,b</sup>	29.6	23.5 <sup>a</sup>	15.1 <sup>a</sup>	0.0
Escolaridade, (%)								
0-11 anos	45.9	55.3 <sup>a</sup>	73.1 <sup>a,b</sup>	71.4 <sup>a</sup>	34.9	43.6 <sup>a</sup>	66.7 <sup>a</sup>	71.4 <sup>a,b</sup>
12-13 anos	29.1	24.9	18.3	17.0	25.5	25.7	15.1	22.9 <sup>a</sup>
> 13 anos	25.0	19.8 <sup>a</sup>	8.6 <sup>a,b</sup>	11.6 <sup>a,b</sup>	39.6	30.7 <sup>a</sup>	18.2 <sup>a,b</sup>	5.7 <sup>a,b</sup>

Notas: Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p < 0,05).



**Tabela 6.** Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análise dos lipídeos).

	Mulheres (n=2.600) 54.7%				Homens (n=2.150) 45.3%			
	NOA/ND (n=1.102) 42.4%	OA/ND (n=1.282) 49.3%	NOA/D (n=104) 4.0%	OA/D (n=112) 4.3%	NOA/ND (n=1.160) 53.9%	OA/ND (n=889) 41.4%	NOA/D (n=66) 3.1%	OA/D (n=35) 1.6%
Tabagismo, (%)								
Não fumantes	47.1	44.2	46.1	34.8	33.3	25.9	12.1 <sup>a</sup>	20.0
Ex-fumantes	38.7	42.5	40.4	53.6	52.5	61.2 <sup>a</sup>	65.2 <sup>a</sup>	80.0
Fumantes	14.2	13.3	13.5	11.6	14.2	12.9	22.7 <sup>a</sup>	0.0
Consumo de álcool, (%)								
Nunca ou raramente	17.6	21.6	30.8	38.4	8.2	11.5	15.1	5.7 <sup>a</sup>
Frequentemente	43.3	45.3	38.5 <sup>a</sup>	34.8 <sup>a,b</sup>	38.5	40.7	37.9	34.3
Diariamente	33.2	25.9 <sup>a</sup>	15.4 <sup>a,b</sup>	17.9 <sup>a,b</sup>	46.9	39.5 <sup>a</sup>	27.3 <sup>a</sup>	31.4
Não declarado	5.9	7.2	15.3	8.9	6.4	8.3	19.7	28.6 <sup>a</sup>
Atividade física, (%)								
Inativo	1.6	3.1	12.5	12.5	1.4	2.9	5.8	19.2
Baixo	97.7	96.1	81.7	84.8	96.1	92.3	84.6	69.2
Moderado	0.7	0.6	5.8	2.7	2.3	4.5	9.6	11.6
Vigoroso	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.0
Força de preensão (kg), (DP)	25.7 (5.3)	25.8 (5.4)	12.3 (2.6) <sup>a,b</sup>	12.2 (3.3) <sup>a,b</sup>	41.7 (8.1)	43.2 (8.6) <sup>a</sup>	20.2 (6.0) <sup>b</sup>	19.8 (4.4) <sup>a,b</sup>
Circunferência de cintura (cm), (DP)	79.9 (5.7)	98.9 (8.7) <sup>a</sup>	80.2 (5.6) <sup>b</sup>	99.3 (8.4) <sup>a,c</sup>	93.4 (6.3)	110.8 (7.8) <sup>a</sup>	92.0 (6.2) <sup>b</sup>	109.5 (5.4) <sup>a,c</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p < 0,05).

**Tabela 7.** Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 4.750 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análise dos lipídeos).

	Mulheres (n=2.600) 54.7%				Homens (n=2.150) 45.3%			
	NOA/ND (n=1.102) 42.4%	OA/ND (n=1.282) 49.3%	NOA/D (n=104) 4.0%	OA/D (n=112) 4.3%	NOA/ND (n=1.160) 53.9%	OA/ND (n=889) 41.4%	NOA/D (n=66) 3.1%	OA/D (n=35) 1.6%
Hipertensão arterial (sim), (%)	31.1	48.3 <sup>a</sup>	46.1 <sup>a</sup>	56.2 <sup>a</sup>	32.2	48.7 <sup>a</sup>	45.4	54.3 <sup>a</sup>
Diabetes (sim), (%)	2.2	8.9 <sup>a</sup>	2.9	11.6 <sup>a</sup>	6.5	10.9 <sup>a</sup>	7.6	22.9 <sup>a</sup>
Acidente vascular encefálico (sim), (%)	2.1	3.1	6.7	8.9	3.5	3.4	9.1	0.0
Doença pulmonar (sim), (%)	15.4	20.2	22.1	23.2	14.7	17.1	15.1	37.1 <sup>a,b</sup>
Doença cardíaca (sim), (%)	16.4	18.0	24.0	31.2 <sup>a,b</sup>	20.0	21.8	25.8	34.3
Câncer (sim), (%)	7.9	7.6	12.5	3.6	4.8	6.2	6.1	2.9
Sintomas depressivos (sim), (%)	12.8	16.9 <sup>a</sup>	32.7 <sup>a,b</sup>	26.4 <sup>a,b</sup>	7.5	9.4	16.9	15.1
LDL, mg/dl (DP)	146.5 (37.1)	145.1 (39.4)	141.8 (36.9)	137.5 (38.8)	134.2 (36.5)	130.4 (38.3)	124.4 (45.4)	106.7 (34.7) <sup>a,b</sup>
HDL, mg/dl (DP)	68.9 (15.4)	60.6 (13.0) <sup>a</sup>	65.2 (13.0) <sup>b</sup>	59.1 (11.6) <sup>a,c</sup>	56.2 (13.7)	50.2 (11.3) <sup>a</sup>	55.7 (16.2) <sup>b</sup>	48.7 (10.8) <sup>a</sup>
Colesterol total, mg/dl (DP)	240.0 (43.4)	237.6 (45.7)	234.8 (40.3)	230.5 (48.3)	218.5 (42.8)	214.4 (44.5)	205.9 (52.8)	194.2 (36.3) <sup>a,b</sup>
Triglicérides, mg/dl (DP)	123.8 (59.9)	160.8 (69.7) <sup>a</sup>	141.1 (71.2) <sup>b</sup>	169.9 (75.7) <sup>a,c</sup>	141.3 (72.9)	171.0 (75.8) <sup>a</sup>	126.7 (62.5) <sup>b</sup>	196.5 (79.9) <sup>a,c</sup>
HbA1c, % (DP)	5.4 (0.5)	5.7 (0.7) <sup>a</sup>	5.5 (0.3) <sup>b</sup>	5.8 (0.7) <sup>a,c</sup>	5.5 (0.7)	5.7 (0.8) <sup>a</sup>	5.6 (0.8)	6.3 (1.4) <sup>a,b,c</sup>
Uso medicamentos para colesterol (sim), (%)	13.5	20.7 <sup>a</sup>	19.2	24.1	14.3	17.7	10.6	17.1

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade. <sup>a</sup>Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup>Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup>Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

**Tabela 8.** Características sociodemográficas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análise da glicose).

	Mulheres (n=1.772) 53.7%				Homens (n=1.525) 46.3%			
	NOA/ND (n=809) 45.7%	OA/ND (n=872) 49.2%	NOA/D (n=39) 2.2%	OA/D (n=52) 2.9%	NOA/ND (n=850) 55.7%	OA/ND (n=631) 41.4%	NOA/D (n=31) 2.0%	OA/D (n=13) 0.9%
Idade, anos (DP)	63.0 (7.1)	63.6 (7.3)	67.3 (7.9) <sup>a,b</sup>	65.9 (8.0) <sup>a,b</sup>	63.6 (7.3)	63.9 (7.3)	69.7 (7.7) <sup>a,b</sup>	65.1 (6.1)
Estado civil (com vida conjugal), (%)	70.8	69.9	51.3 <sup>a,b</sup>	51.9	82.8	85.1	74.2	61.5
Renda (quintis), (%)								
Baixo quintil	9.9	14.7 <sup>a</sup>	30.8 <sup>a</sup>	25.0 <sup>a</sup>	9.3	10.5	19.3 <sup>a</sup>	53.8 <sup>a,b</sup>
2 quintil	15.9	18.6 <sup>a</sup>	20.5	32.7 <sup>a,b</sup>	15.1	20.6 <sup>a</sup>	22.6	23.1
3 quintil	20.2	23.2 <sup>a</sup>	15.4	13.4	21.1	22.2	19.4	15.4
4 quintil	23.2	21.7	12.8	21.2	24.9	23.6	32.3	7.7
Alto quintil	30.8	21.8 <sup>a</sup>	20.5 <sup>a</sup>	7.7 <sup>a</sup>	29.6	23.1	6.4 <sup>a</sup>	0.0
Escolaridade, (%)								
0-11 anos	45.4	55.3 <sup>a</sup>	66.6	67.3	36.0	45.3	61.3	69.2 <sup>a</sup>
12-13 anos	30.5	25.0	23.1	21.2	26.1	25.7	16.1	30.8
> 13 anos	24.1	19.7 <sup>a</sup>	10.3	11.5	37.9	29.0 <sup>a</sup>	22.6	0.0

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p < 0,05).

**Tabela 9.** Características comportamentais e antropométricas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análise da glicose).

	Mulheres (n=1.772) 53.7%				Homens (n=1.525) 46.3%			
	NOA/ND (n=809) 45.7%	OA/ND (n=872) 49.2%	NOA/D (n=39) 2.2%	OA/D (n=52) 2.9%	NOA/ND (n=850) 55.7%	OA/ND (n=631) 41.4%	NOA/D (n=31) 2.0%	OA/D (n=13) 0.9%
Tabagismo, (%)								
Não fumantes	47.0	44.1	53.8	42.3	33.2	26.2	6.5 <sup>a</sup>	15.4
Ex-fumantes	38.9	42.2	30.8	42.3	50.9	60.2 <sup>a</sup>	67.7	76.9
Fumantes	14.1	13.7	15.4	15.4	15.9	13.6	25.8 <sup>a</sup>	7.7
Consumo de álcool, (%)								
Nunca ou raramente	15.8	20.2	33.3	42.3	8.5	9.6	9.7	15.4
Frequentemente	44.0	46.4	43.6	42.3 <sup>a,b</sup>	39.3	40.7	41.9	30.8
Diariamente	34.9	28.2	10.3 <sup>a,b</sup>	13.4 <sup>a,b</sup>	47.4	41.8	29.0	15.4
Não declarado	5.3	5.2	12.8	2.0	4.8	7.9	19.4	38.4
Atividade física, (%)								
Inativo	1.6	1.5	7.7	5.8	1.9	1.9	0.0	7.7
Baixo	97.8	97.8	84.6	92.3	95.5	92.4	90.3	76.9
Moderado	0.6	0.6	7.7	1.9	2.4	5.5	9.7	15.4
Vigoroso	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0
Força de preensão (kg), (DP)	26.1 (5.1)	26.5 (5.4)	12.4 (2.8) <sup>a,b</sup>	12.2 (3.4) <sup>a,b</sup>	42.2 (7.7)	43.8 (8.4) <sup>a</sup>	19.1 (7.1) <sup>a,b</sup>	19.6 (5.5) <sup>a,b</sup>
Circunferência de cintura (cm), (DP)	79.7 (5.6)	98.9 (9.0) <sup>a</sup>	81.0 (5.2) <sup>b</sup>	100.8 (9.0) <sup>a,c</sup>	93.3 (6.5)	110.7 (7.8) <sup>a</sup>	91.1 (6.7) <sup>b</sup>	109.1 (7.2) <sup>a,c</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p < 0,05).

**Tabela 10.** Características clínicas e bioquímicas, na linha de base, por sexo e estado de obesidade abdominal e dinapenia, das 3.297 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004) (Análise da glicose).

	Mulheres (n=1.772) 53.7%				Homens (n=1.525) 46.3%			
	NOA/ND (n=809) 45.7%	OA/ND (n=872) 49.2%	NOA/D (n=39) 2.2%	OA/D (n=52) 2.9%	NOA/ND (n=850) 55.7%	OA/ND (n=631) 41.4%	NOA/D (n=31) 2.0%	OA/D (n=13) 0.9%
Hipertensão arterial (sim), (%)	28.3	47.1 <sup>a</sup>	46.1	48.1 <sup>a</sup>	31.5	46.8 <sup>a</sup>	51.6	61.5
Diabetes (sim), (%)	0.4	4.1 a	2.6	3.8	3.5	4.3	3.2	15.4
Acidente vascular encefálico (sim), (%)	1.7	1.8	5.1	3.8	2.9	3.0	6.4	0.0
Doença pulmonar (sim), (%)	14.9	20.2	20.5	26.9	16.7	16.8	12.9	46.1 <sup>a,b,c</sup>
Doença cardíaca (sim), (%)	14.3	14.9	23.1	32.7 <sup>a,b</sup>	19.5	16.0	25.8	30.8
Câncer (sim), (%)	7.5	7.1	17.9	5.8	4.7	6.0	9.7	0.0
Sintomas depressivos (sim), (%)	11.0	15.6 <sup>a</sup>	28.2 <sup>a</sup>	33.3 <sup>a,b</sup>	7.6	8.6	9.7	23.1 <sup>a</sup>
LDL, mg/dl (DP)	150.9 (37.4)	149.9 (37.7)	143.5 (36.9)	138.1 (38.1)	140.2 (35.3)	137.7 (37.2)	135.4 (47.3)	114.6 (38.2)
HDL, mg/dl (DP)	69.8 (15.3)	61.1 (12.5) <sup>a</sup>	63.0 (11.5) <sup>a</sup>	57.8 (13.7) <sup>a</sup>	56.7 (13.3)	51.3 (10.8) <sup>a</sup>	59.3 (14.7)	47.2 (8.7)
Colesterol total, mg/dl (DP)	243.1 (43.6)	240.2 (44.4)	230.8 (37.2)	228.6 (47.6)	222.9 (41.5)	220.6 (43.7)	219.1 (55.2)	204.6 (40.1)
Triglicérides, mg/dl (DP)	112.41(49.5)	146.9 (61.9) <sup>a</sup>	122.5 (58.2)	162.5 (65.2) <sup>a,c</sup>	131.2 (67.3)	159.8 (70.8) <sup>a</sup>	123.6 (62.5) <sup>b</sup>	217.8 (80.2) <sup>a,b,c</sup>
Glicose, mg/dl (DP)	86.3 (8.5)	90.7 (13.6) <sup>a</sup>	88.4 (10.3)	92.3 (17.6) <sup>a</sup>	90.0 (15.5)	94.2 (21.1) <sup>a</sup>	94.1 (27.6)	129.2 (77.3) <sup>a,b,c</sup>
HbA1c, % (DP)	5.4 (0.3)	5.5 (0.5) <sup>a</sup>	5.5 (0.4)	5.6 (0.5) a	5.4 (0.5)	5.6 (0.7) <sup>a</sup>	5.4 (0.9)	6.7 (2.0) <sup>a,b,c</sup>
Uso medicamentos para diabetes (sim), (%)	0.0	1.7	0.0	3.8	1.6	1.6	3.2	15.4 <sup>a,b</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = Desvio padrão; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

Os resultados dos modelos mistos lineares generalizados, por sexo, que estimaram a associação entre os estados de obesidade abdominal e dislipidemia e as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos se encontram nas tabelas 11 e 12.

**Tabela 11.** Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para colesterol LDL, HDL, triglicérides e colesterol total em função do estado de obesidade abdominal e dinapenia em pessoas com 50 anos e mais participantes do Estudo *ELSA* num período de 8 anos de acompanhamento (n=4.750) (2004-2012).

	<b>Mulheres n = 2.600</b>	<b>Homens n = 2.150</b>
<b>LDL<sup>a</sup></b>		
Parâmetro estimado (95%CI)		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	0.22 (-2.48 – 2.93)	-1.04 (-3.88 – 1.81)
NOA/D	0,05 (-6.77 – 6.87)	-2.92 (-10.62 – 4.77)
OA/D	-4.55 (-10.79 – 1.68)	-19.36 (-29.27 – -9.45) *
<i>Slope</i> (Seguimento)		
Tempo, anos	8.18 (1.87 – 14.51)	1.12 (-4.41 – 6.67)
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	-0.20 (-0.71 – 0.31)	-0.05 (-0.60 – 0.53)
Tempo x NOA/D	-0.08 (-1.33 – 1.17)	-0.32 (-1.76 – 1.12)
Tempo x OA/D	-0.11 (-1.25 – 1.03)	2.32 (0.47 – 4.16) *
<b>HDL<sup>b</sup></b>		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	-3.77 (-4.62 – -2.93) **	-3.06 (-3.88 – -2.24) **
NOA/D	-0.94 (-3.08 – 1.20)	0.18 (-2.07 – 2.43)
OA/D	-4.59 (-6.52 – -2.66) **	-3.78 (-6.66 – -0.91) *
<i>Slope</i> (Seguimento)		
Tempo, anos	0.95 (-0.92 – 2.82)	1.59 (0.04 – 3.14) *
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	0.08 (-0.09 – 2.24)	-0.21 (-0.37 – -0.05) *
Tempo x NOA/D	0.13 (-0.28 – 0.53)	-0.23 (-0.64 – 0.19)
Tempo x OA/D	0.05 (-0.32 – 0.42)	-0.10 (-0.64 – 0.44)
<b>Triglicérides<sup>c</sup></b>		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	26.85 (22.01 – 31.69) **	23.89 (18.12 – 29.67) *
NOA/D	9.01 (-3.35 – 21.36)	-11.11 (-27.01 – 4.83)
OA/D	31.05 (19.75 – 42.36) **	40.72 (19.82 – 61.61) **
<i>Slope</i> (Seguimento)		
Tempo, anos	1.99 (-9.77 – 13.76)	1.67 (-9.61 – 12.96)
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	-0.90 (-1.84 – 0.03)	0.10 (-1.02 – 1.22)
Tempo x NOA/D	-1.79 (-4.09 – 0.52)	1.13 (-1.78 – 4.05)
Tempo x OA/D	-0.67 (-2.77 – 1.43)	-2.10 (-5.89 – 1.69)
<b>Total colesterol<sup>d</sup></b>		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	0.27 (-2.86 – 3.41)	-0.94 (-4.20 – 2.31)

NOA/D	0.19 (-7.69 – 8.06)	3.54 (-5.43 – 12.50)
OA/D	-4.27 (-11.42 – 2.88)	-11.22 (-22.61 – 0.17)
<i>Slope (Seguimento)</i>		
Tempo, anos	8.05 (0.95 – 15.15) *	4.29 (-2.49 – 11.07)
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	-0.45 (-1.03 – 0.12)	-0.22 (-0.85 – 0.42)
Tempo x NOA/D	-0.05 (-1.46 – 1.36)	-0.84 (-2.51 – 0.83)
Tempo x OA/D	-0.32 (-1.60 – 0.96)	1.40 (-0.71 – 3.51)

**Notas:** IC: intervalo de confiança. \*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ . \* Níveis séricos.

**Modelo LDL homens:** controlado por atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, hipertensão, renda. **Modelo LDL mulheres:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, renda, escolaridade. **Modelo HDL homens:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, diabetes, renda e hipertensão. **Modelo HDL mulheres:** controlado por atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, escolaridade, renda, doença pulmonar e hipertensão. **Modelo triglicérides homens:** controlado por atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes e renda. **Modelo triglicérides mulheres:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, sintomas depressivos, renda e diabetes. **Modelo colesterol total homens:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, hipertensão e renda. **Modelo colesterol total mulheres:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipolipemiantes, renda, hipertensão.



**Tabela 12.** Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para HbA1c e glicose em função do estado de obesidade abdominal e dinapenia, em pessoas com 50 anos e mais participantes do Estudo *ELSA* num período de 8 anos de acompanhamento (n= 5.359 e 3.297 respectivamente) (2004-2012).

	<b>Mulheres</b> n = 2.915	<b>Homens</b> n = 2.444
<b>HbA1c<sup>a</sup></b>		
Parâmetro estimado (95%CI)		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	0.11 (0.07 – 0.14) **	0.14 (0.10 – 0.19) **
NOA/D	-0.02 (-0.10 – 0.06)	-0.07 (-0.20 – 0.05)
OA/D	0.07 (0.01 – 0.15)	0.42 (0.27 – 0.58) **
<i>Slope</i> (Seguimento)		
Tempo, anos	0.10 (0.08 – 0.14) **	0.03 (-0.10 – 0.16)
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	0.01 (-0.01 – 0.01)	0.01 (-0.02 – 0.01)
Tempo x NOA/D	0.01 (-0.01 – 0.03)	0.02 (-0.01 – 0.05)
Tempo x OA/D	0.01 (-0.01 – 0.03)	-0.05 (-0.09 – -0.02) *
<b>Glicose<sup>b</sup></b>		
n = 1.772		
n = 1.525		
Intercepto (linha de base)		
NOA/ND	Referência	Referência
OA/ND	3.21 (2.17 – 4.26) **	3.60 (1.82 – 5.37) **
NOA/D	0.93 (-2.49 – 4.35)	2.71 (-3.34 – 8.76)
OA/D	3.73 (0.73 – 6.72) *	33.21 (24.05 – 42.38) **
<i>Slope</i> (Seguimento)		
Tempo, anos	-0.88 (-4.78 – 3.01)	-4.36 (-9.29 – 0.58)
Tempo x NOA/ND	Referência	Referência
Tempo x OA/ND	-0.08 (-0.34 – 0.18)	0.09 (-0.33 – 0.49)
Tempo x NOA/D	-0.26 (-1.01 – 0.48)	-0.24 (-1.59 – 1.11)
Tempo x OA/D	-0.09 (-0.75 – 0.57)	-2.83 (-5.10 – -0.56) *

**Notas:** IC: intervalo de confiança. \* p <0,05 \*\* p <0,01. \* Níveis séricos.

**Modelo HbA1c homens:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipoglicemiantes, renda e hipertensão. **Modelo HbA1c mulheres:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipoglicemiantes, câncer, renda e hipertensão. **Modelo glicose homens:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipoglicemiantes. **Modelo glicose mulheres:** controlado por idade, atividade física, tabagismo, álcool, mudança de peso, uso de medicamentos hipoglicemiantes e hipertensão.

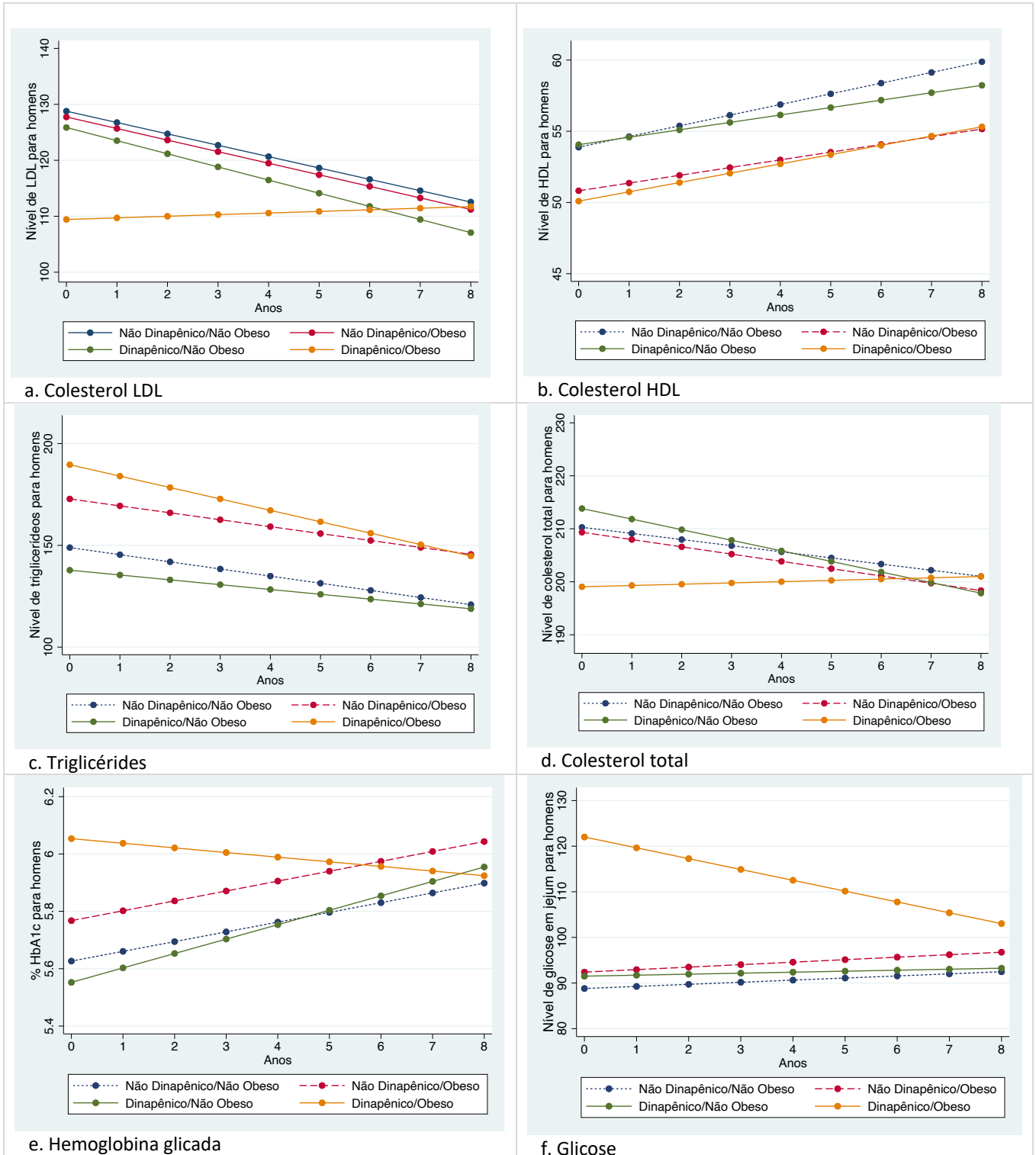
Na linha de base as concentrações séricas de LDL, nas mulheres, não foram diferentes entre os grupos, e não apresentaram mudanças estatisticamente significativas nas trajetórias durante os oito anos de acompanhamento. Para os homens, na linha de base, as concentrações séricas de LDL foram mais baixas nos OA/D do que nos NOA/ND. Entretanto, durante o acompanhamento o aumento dos níveis de colesterol LDL em OA/D foi 2.32 mg/dl por ano (IC 95% 0,47 – 4,16) maior do que nos NOA/ND.

As concentrações séricas de HDL foram mais baixas nas mulheres OA/ND e nas OA/D do que nas NOA/ND, não havendo diferença entre as OA/ND e as OA/D na linha de base. Não houve mudança significativa dos níveis séricos de HDL durante os oito anos de acompanhamento em nenhum dos grupos analisados. Nos homens as concentrações séricas de HDL foram mais baixas nos OA/ND e nas OA/D do que nos NOA/ND, sem ter diferença entre os OA/ND e os OA/D na linha de base. No entanto, houve uma redução nos níveis séricos de HDL durante o acompanhamento nos homens OA/ND (-0,21 mg/dl por ano (IC 95% -0.37 – -0.05) quando comparados aos NOA/ND.

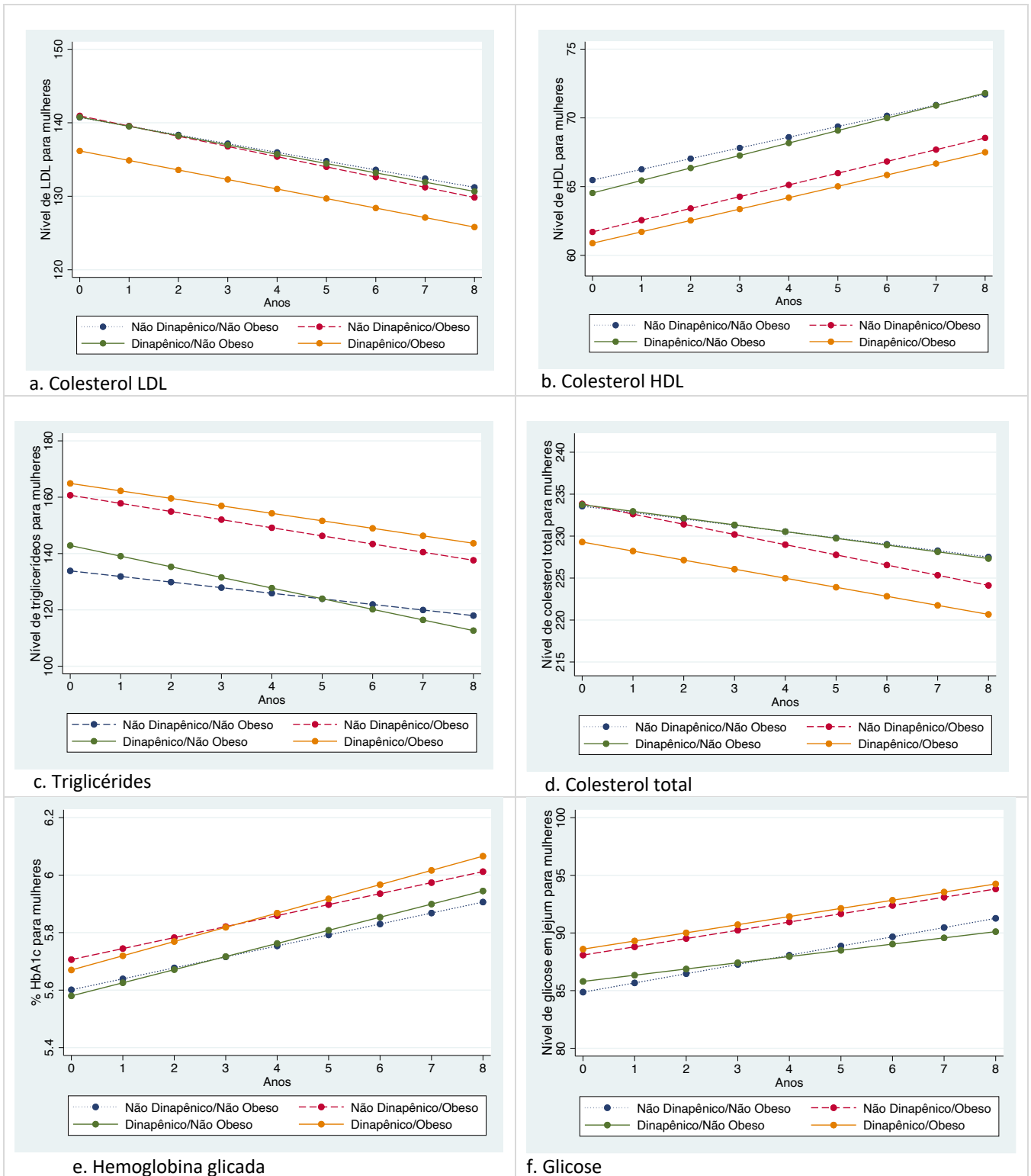
Na linha de base as concentrações séricas de triglicérides foram mais altas nas mulheres e nos homens OA/ND e nas OA/D do que nos NOA/ND. Entretanto, não apresentaram diferenças significativas entre si. Ademais, não houve diferenças nos níveis séricos de triglicérides durante os oito anos de acompanhamento em nenhum dos grupos analisados tanto em homens quanto em mulheres. Tanto na linha de base como ao longo dos oito anos de acompanhamento, as concentrações séricas de colesterol total não foram significativamente diferentes entre os grupos analisados tanto em homens quanto em mulheres.

As concentrações séricas de glicose e de HbA1c foram mais altas nas mulheres OA/ND do que nas NOA/ND na linha de base. Além disso, as concentrações séricas de glicose foram maiores nas OA/D do que nas NOA/ND. Ao longo dos oito anos de acompanhamento não foram observadas diferenças entre os grupos para mulheres no que tange à glicose e HbA1c. Nos homens as concentrações séricas de glicose e HbA1c foram mais altas nos OA/ND e OA/D do que nos NOA/ND na linha de base. Todavia, nos dois casos, os homens OA/D apresentaram valores estatisticamente superiores aos OA/ND. Ao longo dos oito anos de acompanhamento, os homens OA/D apresentaram redução dos níveis séricos de glicose (-2.83 mg/dl por ano IC 95% -5.10 – -0.56) e dos níveis de HbA1c (-0.05% por ano IC 95% -0.09 – -0.02). As figuras 4 e 5 apresentam as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos dos homens e mulheres respectivamente, de acordo com o status de obesidade e diabetes ao longo dos oito anos de seguimento.

**Fig. 5** Trajetórias do metabolismo dos lipídeos e carboidratos para homens de acordo com o estado de obesidade e dinapenia em pessoas com 50 anos e mais participantes do estudo *ELSA* num período de 8 anos de acompanhamento (2004- 2012).



**Fig. 6** Trajetórias do metabolismo dos lipídeos e carboidratos para mulheres de acordo com o estado de obesidade e dinapenia em pessoas com 50 anos e mais participantes do estudo *ELSA* num período de 8 anos de acompanhamento (2004- 2012).



Dado que os coeficientes da regressão apresentados nas tabelas 10 e 11 representam os parâmetros estimados para as diferenças no perfil lipídico e no metabolismo dos carboidratos para os grupos OA/ND, NOA/D e OA/D quando comparados ao grupo de referência (NOA/ND), os valores preditivos anuais médios para LDL, HbA1c e glicose dos homens, de acordo com o estado de obesidade e dislipidemia, são apresentados na tabela 13.

**Tabela 13.** Valores preditivos anuais para os níveis séricos de LDL, HbA1c e glicemia, em função da obesidade abdominal dinapênica em homens com 50 anos e mais participantes do Estudo *ELSA* (2004 - 2012).

	LDL (mg/dl)				HbA1c (%)				Glicose (mg/dl)			
	NOA/ND	OA/ND	NOA/D	OA/D	NOA/ND	OA/ND	NOA/D	OA/D	NOA/ND	OA/ND	NOA/D	OA/D
<b>Baseline</b>	128.78	127.74	125.86	109.42	5.62	5.76	5.55	6.05	88.79	92.39	91.50	122.01
<b>1 ano</b>	126.75	125.67	123.51	109.71	5.66	5.80	5.60	6.03	89.25	92.93	91.72	119.63
<b>2 anos</b>	124.72	123.61	121.16	109.99	5.69	5.83	5.65	6.02	89.71	93.48	91.94	117.26
<b>3 anos</b>	122.69	121.54	118.81	110.28	5.72	5.87	5.70	6.00	90.17	94.02	92.15	114.89
<b>4 anos</b>	120.66	119.47	116.47	110.57	5.76	5.90	5.75	5.98	90.63	94.57	92.37	112.51
<b>5 anos</b>	118.63	117.41	114.12	110.86	5.79	5.93	5.80	5.97	91.09	95.12	92.59	110.14
<b>6 anos</b>	116.60	115.34	111.77	111.15	5.83	5.97	5.85	5.95	91.55	95.66	92.81	107.77
<b>7 anos</b>	114.57	113.27	109.42	111.43	5.86	6.00	5.90	5.94	92.01	96.21	93.03	105.40
<b>8 anos</b>	112.54	111.21	107.07	111.72	5.89	6.04	5.95	5.92	92.47	96.75	93.24	103.02

NOA/ND: Não Obeso Abdominal/Não dinapênico; OA/ND: Obesidade Abdominal/Não Dinapênico; NOA/D: Não Obeso Abdominal/Dinapênico; OA/D: Obeso Abdominal/Dinapênico.

Com relação às mudanças de peso durante o seguimento observou-se no modelo das trajetórias de LDL que os homens que perderam ou ganharam 5% do peso corporal aumentaram os níveis de LDL em 2.65 mg/dl por ano (IC 95% 1.29 – 4.02) e 2.11 mg/dl por ano (IC 95% 0.71 – 3.52), respectivamente. O mesmo ocorreu para as mulheres, elas apresentaram aumento das concentrações séricas de LDL tanto quando perderam peso (2.36 mg/dl por ano IC 95% 1.23 – 3.48) quanto quando ganharam peso (1.77 mg/dl por ano, IC 95% 0.68 – 2.85).

No modelo das trajetórias de HbA1c os homens que perderam peso diminuíram os níveis de HbA1c em -0.05% por ano (IC 95% -0.08 – -0.02). Quanto à glicose, os homens que ganharam peso aumentaram sua glicemia em 2.0 mg/dl por ano (IC 95% 0.86 – 3.14). Por outro lado, as mulheres que perderam ou ganharam peso tiveram um decréscimo do nível de HbA1c de -0.04% por ano (IC 95% -0.06 – -0.03) e -0.03% por ano (IC 95% -0.04 – -0.02), respectivamente. As mulheres que perderam e ganharam peso apresentaram aumento da glicemia de 1.54 mg/dl por ano (IC 95% 0.84 – 2.24) e 2.26 mg/dl por ano (IC 95% 1.67 – 2.84), respectivamente.

## **Discussão**

Nossos achados mostraram que homens OA/D apresentaram, em oito anos de acompanhamento, um aumento nas concentrações séricas de colesterol LDL e uma diminuição nos níveis séricos de HbA1c e glicemia quando comparados aos NOA/ND. Tais eventos não ocorreram nas mulheres. Até onde conhecemos este é o primeiro estudo longitudinal que investiga as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos em função das condições de obesidade e dislipidemia em pessoas com 50 anos ou mais.

Outros estudos que investigaram as trajetórias do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos de forma longitudinal tinham como objetivo analisar as trajetórias desses biomarcadores e sua associação com desfechos como diabetes<sup>37</sup>, incidência de doenças cardiovasculares como AVC, doença cardíaca coronariana<sup>38,39</sup> e mortalidade<sup>40</sup> apresentando resultados controversos. Por exemplo, Ogata e col<sup>39</sup> analisando 6.602 homens e mulheres encontraram maior risco de incidência de doenças cardiovasculares naqueles cuja trajetória da glicemia em jejum havia aumentado bruscamente entre os 40 e os 80 anos quando comparados àqueles que mantiveram sua glicemia estável no mesmo período.

Em contrapartida, Yuan e col<sup>41</sup>, usando dados de 20.514 participantes entre 20 e 80 anos de idade, demonstraram que tinham maior risco de doença cardíaca os indivíduos que apresentaram trajetória de diminuição da glicemia após os 55 anos de idade quando comparado àqueles que apresentaram trajetória de baixo incremento da glicemia em um modelo ajustado pelo sexo. No mesmo sentido Niiranen e col<sup>40</sup>, analisando 3.453 participantes entre 45 e 74 anos, verificaram que as trajetórias de HbA1c que representavam maior risco para doença cardiovascular eram aquelas de tendência ascendente inicial, seguida de um decréscimo quando comparada com a trajetória estável da HbA1c em modelos ajustados por sexo. Ademais, Dhana e col<sup>38</sup> analisando 6.126 homens e mulheres maiores de 55 anos com o objetivo de descrever as trajetórias de IMC, glicose e colesterol HDL verificaram que no grupo que apresentou perda progressiva de peso houve uma diminuição das trajetórias da glicemia com aumento do risco de apresentar doença cardiovascular quando comparados ao grupo que permaneceu com peso estável.

Por fim, Downer e col<sup>42</sup> analisaram 596 homens e mulheres com idade entre 30 e 74 anos e verificaram que as mulheres apresentavam menores níveis séricos de colesterol total durante a idade adulta do que os homens e que esse aumento do colesterol nos homens se acentua na velhice. Contudo, a associação entre os níveis de colesterol, doença cardíaca e mortalidade é controversa tendo evidenciado associação entre baixos níveis séricos de colesterol total e aumento de mortalidade e doença cardíaca em idosos. Todavia tal associação pode ser produto de viés de sobrevivência dado que as pessoas com colesterol elevado podem ter morrido antes da inclusão nos estudos<sup>42,43</sup>. No entanto, a obesidade abdominal e a dislipidemia não foram variáveis incluídas nessas análises o que nos impede fazer comparações com nossos resultados.

Os possíveis mecanismos fisiológicos que subsidiam os nossos achados perpassam por um conjunto de efeitos metabólicos que sugerem uma conexão biológica entre a resistência a insulina, a obesidade e alterações no músculo esquelético que ainda precisam ser melhor elucidados. Nossos achados demonstram um decréscimo dos valores da HbA1c e da glicemia nos homens OA/D durante o período de acompanhamento, mesmo eles tendo partido, no início do estudo, de concentrações séricas mais altas do que os outros grupos. Com o LDL ocorreu o contrário, ao longo do tempo, homens OA/D apresentaram um aumento das concentrações séricas tendo partido, na linha de base, de valores mais baixos do que os outros grupos.

O decréscimo dos valores da HbA1c e da glicemia nos homens OA/D não era esperado o que torna a interpretação dos nossos achados complexa e paradoxal. A nossa hipótese é que o decréscimo observado nas concentrações séricas de HbA1c e glicemia nos homens OA/D possivelmente ocorreu



por conta da perda de peso verificada sendo mediada pelo aumento da adiponectina e redução da resistência à insulina<sup>44</sup>. O fato é que há evidências de que o acúmulo de tecido adiposo visceral gera uma inflamação sistêmica crônica leve mediada por citocinas pro-inflamatórias, condição que seria capaz de aumentar a deposição ectópica de gordura em órgãos como músculo esquelético. Esse aumento de gordura no músculo aumentaria o estresse oxidativo, gerando disfunção mitocondrial e diminuição da autofagia resultando em catabolismo muscular e perda de força<sup>45</sup> que resultaria, a longo prazo, numa diminuição do peso corporal nas pessoas OA/D.

A perda de peso corporal na velhice, mais evidente nos homens OA/D, vêm sendo descrita como acompanhada por um aumento nos níveis de adiponectina, melhora da sensibilidade à insulina, diminuição da produção de glicose pelo fígado, aumento da utilização de glicose no músculo esquelético e diminuição dos níveis da glicose sanguínea<sup>46,47</sup>. Contudo, nesse contexto de obesidade dinapênica acompanhada de perda de peso ao longo do tempo em homens, a diminuição da glicemia e o aumento nos níveis de adiponectina podem dar uma falsa impressão de melhora na saúde metabólica. Entretanto, na verdade, tais condições têm sido reportadas como um fator de risco para mortalidade em pessoas num contexto denominado de “paradoxo da adiponectina”<sup>48</sup> onde seus níveis circulantes aumentados podem ser um marcador de processos catabólicos musculares crônicos<sup>49</sup>, fragilidade, baixo desempenho físico, incidência de incapacidade e morte<sup>46,49,50</sup> bem como há fortes evidências de que indivíduos OA/D apresentam piores trajetórias de incapacidade em ABVD<sup>28</sup>, AIVD<sup>29</sup> e maior risco de morte<sup>27</sup>.

Em detrimento das trajetórias decrescentes de HbA1c e da glicemia em homens OA/D observamos uma trajetória ascendente do colesterol LDL nesse mesmo grupo. Tal situação pode ser explicada uma vez que há evidências de que a glicemia é mais sensível à perda de peso do que o colesterol LDL, cuja redução é menos marcada e pouco sustentável quando a perda de peso ocorre<sup>51,52</sup>.

Contudo, os resultados evidenciados para os homens não se reproduziram nas mulheres podendo ser produto de como a distribuição de gordura corporal, a ação hormonal e a quantidade de massa e força muscular podem repercutir distintamente no metabolismo dos lipídeos e da glicose em homens e mulheres. Por intermédio da ação do estrogênio as mulheres depositam a gordura mais na região do quadril e glúteos, tendo somente uma redistribuição acentuada para a região abdominal depois da menopausa enquanto os homens tendem a apresentar, ao longo da vida, maior acúmulo de gordura na região abdominal<sup>53</sup>. É o depósito de gordura abdominal que está associado a um aumento do risco metabólico e à mortalidade por doenças cardiovasculares<sup>18,54–57</sup> sendo, mais prejudicial nos

homens. Ademais, as mulheres apresentam menor massa muscular ao longo da vida do que os homens<sup>58</sup> e, conseqüentemente, com a idade a perda absoluta e da qualidade de massa muscular também é menor<sup>59</sup> o que torna o homem mais susceptível à perda de massa e força muscular, ainda mais quando exposto à inflamação crônica causada pela gordura abdominal. Soma-se a isso o fato das mulheres possuírem maior sensibilidade a insulina, maior densidade capilar e mais fibras tipo I que são responsáveis pelo metabolismo oxidativo da glicose o que pode implicar o uso mais eficiente da glicose<sup>30</sup> e menores efeitos inflamatórios e catabólicos musculares no sexo feminino com menos efeitos no metabolismo dos carboidratos e nos lipídeos.

Por fim, a nível hepático, a sinalização dos estrogênios promove nas mulheres o transporte inverso de colesterol, processo em que se apresenta eliminação do colesterol dos tecidos periféricos que retorna para o fígado para se converter em ácidos biliares que são eliminados nas fezes<sup>60</sup>. No mesmo sentido, o receptor de estrógeno alpha ( $ER\alpha$ ), que é menos expressado nos homens, impede a deposição de lipídeos no fígado e aumenta a concentração de lipídeos circulantes. Dessa forma, a mulher apresenta uma maior flexibilidade metabólica hepática que lhe permite ativar mecanismos compensatórios limitando a importação de lipídeos, evitando nova lipogênese e promovendo eficientemente a oxidação mitocondrial de ácidos grassos<sup>61,62</sup>.

O presente estudo tem pontos fortes como uma grande amostra representativa dos ingleses maiores de 50 anos residentes na comunidade, um longo período de acompanhamento, assim como o uso de um conjunto de medidas objetivas nas análises. Além disso, os modelos foram ajustados por uma ampla gama de covariáveis potencialmente de confusão.

Algumas limitações também precisam ser apontadas. Mesmo ajustando pelos medicamentos hipolipemiantes e hipoglicemiantes pode existir um efeito não medido por uso de outros medicamentos que não podem ser descartados. Igualmente no estudo não temos medição dos níveis da adiponectina o que dificulta a confirmação da nossa hipótese da relação perda de peso, aumento de níveis de adiponectina e redução das concentrações séricas de HbA1c e glicemia. Não temos informação da dieta ou mudança nos padrões de consumo alimentar que poderiam culminar com aumento ou diminuição do peso corporal. Entretanto, utilizamos a variável mudança de peso entre as ondas para minimizar tal situação. Finalmente, outra potencial fonte de viés é a perda de participantes no seguimento, mas ela é inevitável em estudos longitudinais.

## **Conclusões**

A OA/D prejudica o metabolismo do LDL em homens. A melhora do metabolismo dos carboidratos observada nos homens OA/D parece ser, paradoxalmente, mediada pela redução do peso corporal. Contudo, a relação entre OA/D e perda de peso ao longo do tempo bem como sua influência no metabolismo dos carboidratos exige investigações futuras. Nossos resultados indicam uma ação sinérgica entre obesidade abdominal e dislipidemia nas trajetórias do LDL e do metabolismo dos carboidratos. Esta associação não foi encontrada nos OA/ND ou nos NOA/D.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a todos os funcionários e participantes da ELSA.

## **Financiamento**

Este trabalho contou com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior / Programa de Excelência Acadêmica (CAPES / PROEX código 001) da agência brasileira de fomento. O ELSA é financiado pelo Instituto Nacional do Envelhecimento (NIA/NIH) dos EUA (Grant R01AG017644-16 e 5R01AG017644-18) e por um consórcio dos departamentos do governo do Reino Unido coordenado pelo Conselho de Pesquisa Econômica e Social (ESRC). Tiago da Silva Alexandre é financiado pela FAPESP, Projeto Jovem Pesquisador (Processo n.18/13917-3) com vigência de 01 de junho de 2019 a 31 de maio de 2023, bem como pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Grant 303981/2017-2). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, ou preparação do manuscrito.

## Referências

1. Batsis AO, Zbehlik AJ, Pidgeon D, Bartels SJ. Dynapenic obesity and the effect on long-term physical function and quality of life: data from the osteoarthritis initiative. *BMC Geriatr.* 2015; 15(1):118. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0118-9>
2. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019; 22(1):13–19.
3. Carter CS, Justice JN, Thompson LD. Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: does fiber type matter? *GeroScience.* 2019;297–308.
4. Batsis AO, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr [Internet].* 2014;68(9):1001–7. Available from: <http://doi.org/10.1038/ejcn.2014.117>
5. Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, Bruce CR. Fatty acid 92ator92o92es92, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *J Endocrinol.* 2014;220(2).
6. López-otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–217.
7. de Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C, Alexandre T da S. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. *Journals Gerontol Ser A.* 2019;74(7):1105–11.
8. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol.* 2021; 236(4):2393–2412.
9. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem.* 2017; 25(20):2401–2415.
10. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2). <https://doi.org/10.3390/ijms21020494>
11. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CAA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Ao.* 2017;33:73–82.
12. Dos Santos AR de O, Zanuso B de O, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions.

- Int J Mol Sci. 2021; 22 (5):1–23.
13. Alexandre T da S, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo R de O, Corona LP, Brito TRP, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose disorders and metabolic syndrome in older adults – Findings from SABE Study. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1360–6.
  14. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):271–6.
  15. Aubertin-Leheudre M, Anton S, Beavers DP, Manini TM, Fielding R, Newman A, et al. Dynapenia and Metabolic Health in Obese and Nonobese Adults Aged 70 Years and Older: The LIFE Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(4):312–9.
  16. Sénéchal M, Dionne IJ, Brochu M. Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health.* 2012;24(5):812–26.
  17. Alexandre TDS, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo RDO, Corona LP, Brito TRPD, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in older adults – Findings from SABE Study. *Clin Nutr.* 2017;1–7.
  18. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications [Internet]. Vol. 23, *Eating and Weight Disorders*. Springer International Publishing; 2018. P. 3–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-017-0467-9>
  19. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059–64.
  20. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1579–85.
  21. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1640–8.
  22. Keevil VL, Luben R, Dalzell N, Hayat S, Sayer AA, Wareham NJ, et al. Cross-sectional associations between different measures of obesity and muscle strength in men and women in a British cohort study. *J Nutr Heal Aging.* 2015;19(19):3–11.
  23. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American

- heart association; International World heart federation. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645.
24. Rhéaume C, Leblanc MV, Poirier P. Adiposity assessment: Explaining the association between obesity, hypertension and stroke. *Expert Ao Cardiovasc Ther*. 2011;9(12):1557–1564.
  25. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute N. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083. *WMJ Off Publ State Med Soc Wisconsin* [Internet]. 1998;158(Suppl 2):51S-209S.
  26. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):559–66.
  27. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(1):138–44.
  28. Alexandre TDS, Scholes S, Santos JLF, De Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(7):1112–8.
  29. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr*. 2018;(37)2045-2053.
  30. Nebuloni CC, de Oliveira Máximo R, de Oliveira C, Alexandre T da S. Uncontrolled diabetes as associated factor with dynapenia in adults aged 50 years or older: sex differences. *Journals Gerontol Ser A*. 2020;75(6):1191–1197.
  31. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands A V., et al. Age- and sex-specific criterion validity of the health survey for England physical activity and sedentary behavior assessment questionnaire as compared with accelerometry. *Am J Epidemiol*. 2014;179(12):1493–502.
  32. Hamer M, De Oliveira C, Demakakos P. Non-exercise physical activity and survival: English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Prev Med* [Internet]. 2014;47(4):452–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.044>
  33. Radloff S. The-CES-D-Scale: A Self-report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;385–401.

34. Ades PA, Savage PD. Potential benefits of weight loss in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;56(4):448–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.009>
35. Zeger L, Liang S. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121–130.
36. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13–22.
37. Hulsegge G, Spijkerman AMW, Van Der Schouw YT, Bakker SJL, Gansevoort RT, Smit AO, et al. Trajectories of metabolic risk factors and biochemical markers prior to the onset of type 2 diabetes: The population-based longitudinal Doetinchem study. *Nutr Diabetes*. 2017;7(5):1–8.
38. Dhana K, van Rosmalen J, Vistisen D, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Trajectories of body mass index before the diagnosis of cardiovascular disease: a 95ator95o class trajectory analysis. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(6):583–92.
39. Ogata S, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nakao YM, Takegami M, et al. Longitudinal Trajectories of Fasting Plasma Glucose and Risks of Cardiovascular Diseases in Middle Age to Elderly People Within the General Japanese Population: The Suita Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e010628.
40. Teemu J. Niiranen, Danielle M. Enserro, Martin G. Larson RSV. Multisystem Trajectories Over the Adult Life Course and Relations to Cardiovascular Disease and Death. 2018;40:1–30.
41. Yuan Z, Yang Y, Wang C, Liu J, Sun X, Liu Y, et al. Trajectories of long-term normal fasting plasma glucose and risk of coronary heart disease: A prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4).
42. Downer B, Estus S, Katsumata Y, Fardo DW. Longitudinal trajectories of cholesterol from midlife through late life according to apolipoprotein E allele status. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10663–93.
43. Charlton J, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson SH, Gulliford MC. Trajectory of total cholesterol in the last years of life over age 80 years: Cohort study of 99,758 participants. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(8):1083–9.
44. DiMilia PR, Mittman AC, Batsis AO. Benefit-to-Risk Balance of Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11).

45. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski AO, Ferrucci L. The neuromuscular junction: Aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(AUG):1–11.
46. Baker JF, Newman AB, Kanaya A, Leonard MB, Zemel B, Miljkovic I, et al. The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations with Body Composition, Physical Functioning, and Mortality. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(2):247–53.
47. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1–25.
48. Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and aging: Findings from centenarians and the very old. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(142):1–8.
49. Hyun YY, Lee KB, Oh KH, Ahn C, Park SK, Chae DW, et al. Serum adiponectin and protein–energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition.* 2017;33:254–60.
50. Nagasawa M, Takami Y, Akasaka H, Kabayama M, Maeda S, Yokoyama S, et al. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(6):839–46.
51. Wadden TA, Anderson DA, Foster GD. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance of a 5 % to 10% reduction in initial weight: some findings and some questions. *Obes Res.* 1999;7(2):170–8.
52. Sjöström CD. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: The SOS intervention study. *Obes Res.* 1997;5(6):519–30.
53. Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;19(1):57–74.
54. Czernichow S, Kengne A, Huxley RR, Batty GD, Bichat-claude H. Europe PMC Funders Group Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity measures as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2014;18(2):312–9.
55. Banack HR, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause.* 2018;25(3):307–13.
56. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. *Circulation* [Internet]. 2018;137(13):1391–406. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>



57. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28(7):850–6.
58. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81–8.
59. Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM. Alterations in human muscle protein metabolism with aging: Protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia. *BioFactors*. 2014;40(2):199–205.
60. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab* [Internet]. 2018;15(May):45–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.008>
61. Maggi A, Della Torre S. Sex, metabolism and health. *Mol Metab* [Internet]. 2018;15(February):3–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.02.012>
62. Meda C, Barone M, Mitro N, Lolli F, Pedretti S, Caruso D, et al. Hepatic E $\alpha$  accounts for sex differences in the ability to cope with an excess of dietary lipids. *Mol Metab*. 2020;32(December 2019):97–108.

## 4.2 ESTUDO II

### **Obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para incidência de síndrome metabólica em indivíduos com 50 anos ou mais**

#### **RESUMO:**

**Justificativa:** À medida que a idade avança a redução da força neuromuscular (dinapenia) e a obesidade podem coexistir. Dessa forma, uma vez que os tecidos adiposo e muscular estão envolvidos na regulação metabólica, por serem órgãos endócrinos que têm comunicação cruzada, a presença das duas condições no mesmo indivíduo pode gerar uma maior probabilidade de incidência de Síndrome Metabólica (SMet). **Objetivo:** Analisar se a obesidade abdominal dinapênica é fator de risco para incidência de SMet em indivíduos com 50 anos ou mais. **Método:** Trata-se de um estudo longitudinal com 8 anos de acompanhamento envolvendo 3.952 indivíduos livres de SMet na linha de base, provenientes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. A obesidade abdominal dinapênica foi definida com base na medida da circunferência de cintura (>102 cm para homens e >88 cm para mulheres) e da força de preensão manual (<26 kg para homens e <16 kg para mulheres) sendo os participantes classificados como “não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND)”, “obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND)”, “não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D)” e “obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)”. O desfecho foi a incidência de SMet. Foram realizados modelos de regressão de Poisson, controlados por variáveis sociodemográficas e comportamentais. **Resultados:** Ao final de oito anos de acompanhamento, o modelo ajustado demonstrou que apesar da obesidade abdominal ser fator de risco para incidência de SMet (IRR: 2.73; IC 95%: 2.28 – 3.27) o tamanho do efeito da associação foi maior nos indivíduos OA/D (IRR: 4.09; IC 95%: 2.51 – 6.66). **Conclusão:** A obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de incidência de SMet tendo um tamanho de efeito maior do que a obesidade isolada. A compreensão dessa ação sinérgica deve guiar estratégias clínicas específicas que permitam prevenir alterações metabólicas que levem a doenças cardiovasculares, incapacidade e morte.

**Palavras chaves:** Dinapenia, obesidade abdominal, síndrome metabólica, incidência.

## Introdução

A síndrome metabólica (SMet) é definida como um conjunto de fatores interconectados que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e diabetes<sup>1</sup>. Estes fatores incluem glicemia elevada, aumento da pressão arterial, níveis elevados de triglicerídeos, níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e obesidade<sup>2</sup>. Se estima que aproximadamente 25% da população mundial apresenta SMet<sup>3</sup>, mas a prevalência varia entre 22% a 44% dependendo do critério usado para defini-la<sup>4,5</sup>. Existem diferentes definições de SMet como, por exemplo, a da Organização Mundial da Saúde (OMS); a de *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, a do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III)* e a da *International Diabetes Federation (IDF)* entre outras. As diferenças entre as definições encontram-se no fator essencial para estabelecer a presença de SMet como a resistência à insulina, na definição da OMS, ou a obesidade abdominal, nas definições do NCEP: ATP III e IDF, além do uso de diferentes pontos de corte para circunferência de cintura e pressão arterial. Várias são as tentativas para elaborar uma definição consensual da síndrome, sendo, hoje, a mais aceita a do Consenso de 2009 que incorpora a definição da *IDF* e a de *AHA/NHLBI*<sup>2,6</sup>. Tal definição inclui a obesidade abdominal como um componente-chave (mas não necessário), hipertrigliceridemia e hiperglicemia, aumento da pressão arterial e níveis reduzidos de colesterol HDL. O diagnóstico clínico é feito pela presença de três ou mais destes componentes.

À medida que a idade avança há uma perda de massa magra, com repercussão na redução da força neuromuscular (dinapenia), que pode ocorrer conjuntamente com obesidade. Dado que os tecidos adiposo e muscular estão envolvidos na regulação metabólica por serem órgãos endócrinos que tem comunicação cruzada<sup>7,8</sup>, o fenótipo da obesidade abdominal dinapênica vem sendo evidenciado como um importante fator de risco para mortalidade, morbidade e distúrbios do metabolismo dos carboidratos e lipídeos<sup>9-12</sup>. O aumento de citocinas pró-inflamatórias (adipocinas e miocinas), o aumento do estresse oxidativo, a resistência à insulina e a diminuição da atividade física são fatores que contribuem para a relação sinérgica entre a dinapenia e a obesidade abdominal<sup>13,14</sup>. Estes eventos podem prejudicar o metabolismo dos lipídeos, carboidratos, do sistema renina-angiotensina e da atividade simpática<sup>6,15</sup>, aumentando o risco de desenvolver SMet. Portanto, pressupõe-se que a obesidade abdominal dinapênica, definida como a combinação de força neuromuscular diminuída e obesidade central, tenha um impacto maior sobre a incidência de SMet do que a dinapenia ou a obesidade de forma independente.

Estudos transversais analisaram a relação entre a obesidade abdominal dinapênica e a saúde metabólica em idosos. Sénechal e cols.<sup>16</sup> verificaram que os indivíduos OA/ND e OA/D apresentaram maior chance de apresentar SMet quando comparados com os NOA/ND. No mesmo sentido, Alexandre e cols.<sup>17</sup> verificaram uma maior chance de SMet em indivíduos OA/D do que em seus pares NOA/ND. Em contrapartida, esses achados não foram verificados por Aubertin-Leheudre e cols.<sup>18</sup>. Entretanto, as análises não levaram em conta a presença simultânea da obesidade abdominal e dinapenia para testar seu efeito combinado na chance de apresentar SMet.

Frente a esses resultados conflitantes, até onde sabemos, não há estudos longitudinais que avaliaram a obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para a incidência de SMet na população acima de 50 anos. Para tanto, nosso objetivo é analisar a obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para a incidência de SMet em pessoas com mais de 50 anos de idade, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing*, ao longo de oito anos de acompanhamento.

## **Método**

### **População de Estudo**

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo de coorte em painel iniciado no ano 2002 na Inglaterra e possui uma amostra nacionalmente representativa de indivíduos com 50 anos ou mais residentes na comunidade. As entrevistas do *ELSA* ocorrem a cada dois anos mediante aplicações de questionários e a cada quatro anos são realizados os exames de saúde, coleta das medidas bioquímicas e testes de desempenho por meio da visita de uma enfermeira. Todos os participantes do *ELSA* assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (*London Multicentre Research Ethics Committee [MREC/01/2/91]*) concedeu aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* (MREC 01/2/91). Descrições detalhadas do Estudo *ELSA* e dos procedimentos de amostragem e coleta dos dados foram previamente publicados<sup>19</sup>.

Na presente análise, foram incluídos 3.952 indivíduos livres de SMet na linha de base. A incidência de SMet foi avaliada nos 8 anos de acompanhamento.

## Obesidade abdominal dinapênica

A obesidade abdominal foi avaliada pela medida da circunferência da cintura (CC), usando uma fita métrica flexível posicionada no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, com o participante em pé e os braços ao lado do corpo, no final da fase expiratória e com o abdome relaxado. A obesidade abdominal foi definida por  $CC > 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres<sup>20</sup>.

A dinapenia foi mensurada pelo teste de força de preensão manual, através de um dinamômetro *Smedley*, com variação de 0 a 100 kg e ajustado ao tamanho da mão do participante. O teste foi realizado com o participante em pé, com o braço ao lado do tronco e cotovelo flexionado a 90 graus. O teste foi aplicado três vezes em cada mão, com descanso de um minuto entre cada repetição (14). Foi considerado o maior valor de força na mão dominante e dinapenia foi definida por força de preensão foi  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres, ponto de corte recomendado pela Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project group (FNIH) como melhor indicador de fraqueza muscular em idosos<sup>21</sup>.

Com base na definição de obesidade abdominal e dinapenia, os indivíduos foram classificados em quatro grupos: “não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND)”; “obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND)”; “não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D)”; e “obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)”<sup>17</sup>.

## Síndrome metabólica

A SMet foi definida com base nas recomendações do Consenso de 2009 (*IDF e NHLBI*) e pelo autorrelato de uso de medicamentos<sup>17</sup>. Indivíduos com pelo menos três dos seguintes critérios foram considerados como tendo SMet: Hipertrigliceridemia (triglicédeos em jejum  $\geq 150$  mg/dl ou uso de ômega-3 e/ou fibratos e/ou ácido nicotínico); Hiperglicemia (glicose em jejum  $\geq 100$  mg/dl ou uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina); Colesterol HDL baixo ( $< 50$  mg/dl para mulheres e  $< 40$  mg/dl para homens ou uso de ácido nicotínico para aumentar o colesterol HDL e/ou fibratos); Hipertensão arterial (pressão arterial sistólica em repouso  $\geq 130$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica em repouso  $\geq 85$  mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos); Obesidade ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>1,22</sup>.

Os indivíduos com SMet na linha de base foram excluídos. Considerou-se casos incidentes aqueles que desenvolveram 3 ou mais dos componentes ao longo dos oito anos de acompanhamento,

sendo ao final do período os indivíduos classificados como: “permaneceu sem SMet durante o seguimento” ou “desenvolveu SMet durante o seguimento”.

### **Variáveis de controle**

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram os fatores associados à obesidade abdominal dinapênica e à SMet<sup>6,23-25</sup>. Todas as variáveis de controle foram mensuradas na linha de base. As variáveis sociodemográficas incluídas foram idade (contínua), estado civil (com ou sem vida conjugal), riqueza familiar (classificada em quintis) e escolaridade (0 a 11 anos; 12 a 13 anos; > 13 anos) de acordo com o sistema inglês de educação.

As características comportamentais incluíram o tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante atual) e frequência semanal de uso de álcool (“nunca ou raramente”  $\leq 1$  vez na semana; “frequentemente” de duas a seis vezes por semana; “diariamente” 7 vezes na semana ou “não declarado”) (14). Também foi considerado o nível de atividade física, avaliada por três questões retiradas do “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ), validadas no *Health Survey for England*<sup>26</sup>. Os participantes responderam sobre a frequência (uma vez na semana, mais de uma vez na semana, um a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) da realização de exercícios vigorosos (ex. corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação ou escavação), moderados (ex. jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar ou alongamentos) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). O nível de atividade física foi classificado como inativo (nenhuma atividade semanal); baixo (apenas atividade leve pelo menos uma vez por semana); moderado ou vigoroso (atividade moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana)<sup>27</sup>.

As condições clínicas consideradas através de autorrelato foram acidente vascular encefálico e doença cardíaca. Também foi considerado a presença de sintomas depressivos quando o escore no *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* foi  $\geq 4$ <sup>28</sup>.

### **Análises estatísticas**

As características da amostra foram expressas como médias e proporções. Diferenças entre os quatro grupos de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia, foram avaliadas usando

o teste qui-quadrado, a ANOVA e os testes post-hoc de Bonferroni. Um valor de  $p < 0.05$  foi usado para indicar significância estatística.

Para a análise da associação entre obesidade abdominal dinapênica e a incidência de SMet foi utilizado um modelo de regressão de Poisson. O grupo NOA/ND foi considerado como categoria de referência, e a incidência de SMet foi considerada como o desenvolvimento de 3 ou mais dos componentes da SMet durante os oito anos de acompanhamento. As variáveis de controle com  $p$  valor  $< 0,20$  nas análises univariadas foram incorporadas nos modelos múltiplos, utilizando o método de modelagem *stepwise forward*, e aquelas com  $p$  valor  $< 0,05$  foram mantidas no modelo final. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico STATA 15.0 SE (StataCorp, College Station, TX).

## **Resultados**

Os 3.952 participantes na linha de base tinham média de idade de 65 anos, a maioria era mulher, possuía vida conjugal, tinham baixa escolaridade, apresentavam baixo nível de atividade física, consumiam álcool frequentemente e eram ex-fumantes (Tabela 14).

**Tabela 14.** Características sociodemográficas e comportamentais, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 3.952 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004). Estudo incidência de SMet.

	<b>Total n= 3.952</b>	<b>NOA/ND n=2.297</b>	<b>OA/ND n=1.396</b>	<b>NOA/D n=171</b>	<b>OA/D n=88</b>
<b>Sociodemograficas</b>					
Idade, anos (DP)	65.4 ± 9.3	64.5 ± 8.8	64.9 ± 8.9	76.5 ± 9.8 <sup>a,b</sup>	74.7 ± 10.8 <sup>a,b</sup>
Sexo, feminino (%)	55.0	49.9	61.7 <sup>a</sup>	59.6 <sup>a</sup>	72.7 <sup>a</sup>
Estado civil (com vida conjugal), (%)	72.3	74.4	73.6	45.6 <sup>a,b</sup>	47.7 <sup>a,b</sup>
Renda (quintis), (%)					
Menor quintil	12.1	10.1	12.7	27.5 <sup>a,b</sup>	27.3 <sup>a,b</sup>
2 quintil	16.9	15.4	17.7	23.4 <sup>a</sup>	30.7 <sup>a,b</sup>
3 quintil	20.8	19.8	22.8	17.0	18.2
4 quintil	22.4	24.2	20.8	15.8 <sup>a</sup>	14.8
Maior quintil	26.3	29.3	23.7 <sup>a</sup>	15.7 <sup>a</sup>	7.9 <sup>a,b</sup>
Não aplicável	1.5	1.2	2.3	0.6	1.1
Escolaridade, (%)					
0-11 anos	45.9	41.4	49.1 <sup>a</sup>	70.8 <sup>a,b</sup>	64.8 <sup>a,b</sup>
12-13 anos	26.1	27.0	26.3	15.2 <sup>a,b</sup>	20.4
> 13 anos	28.0	31.6	24.6 <sup>a</sup>	14.0 <sup>a,b</sup>	14.8 <sup>a,b</sup>
<b>Comportamentais</b>					
Atividade física, (%)					
Inativo	3.2	2.2	3.0	10.2 <sup>a,b</sup>	14.8 <sup>a,b</sup>
Baixo	94.4	96.0	94.5	82.7 <sup>a,b</sup>	80.4 <sup>a,b</sup>
Moderado/vigoroso	2.4	1.8	2.5	7.1 <sup>a,b</sup>	4.8 <sup>a</sup>
Consumo de álcool, (%)					
Nunca/raramente	13.8	12.2	14.4 <sup>a</sup>	22.2 <sup>a</sup>	29.5 <sup>a,b</sup>
Frequentemente	41.2	40.5	43.5	37.4	28.4 <sup>b</sup>
Diariamente	37.2	40.6	34.5	20.5 <sup>a,b</sup>	23.9 <sup>a,b</sup>
Não declarado	7.8	6.7	7.6	19.9 <sup>a,b</sup>	18.2 <sup>a,b</sup>
Tabagismo, (%)					
Não fumantes	38.3	39.8	37.1	32.7	30.7
Ex fumantes	47.4	45.8	48.8 <sup>a</sup>	49.7	60.2 <sup>a</sup>
Fumantes	14.3	14.4	14.1	17.6	9.1

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).



A prevalência de OA/ND foi de 35.3% (IC 95% 34.0 – 36.8%), a de NOA/D foi 4.3% (IC 95% 3.7- 5.0%) e a de OA/D foi de 2.2% (IC 95% 1.8 – 2.7%). A doença cardíaca (19,3%) foi a doença mais prevalente, seguida de sintomas depressivos (11,9%). As médias da força de prensão manual e circunferência de cintura foram de 32.1 Kg ( $\pm 11.3$ ) e 91.6 cm ( $\pm 11.3$ ), respectivamente. A maioria dos participantes apresentavam IMC elevado, dos quais 44.3% tinham sobrepeso e 27.4% obesidade. Apresentavam hipertrigliceridemia 39.1% dos indivíduos avaliados enquanto 6.2% apresentavam glicose elevada e 4.9% tinham baixos níveis séricos de HDL. No que se refere à pressão arterial, 50.7% apresentavam a pressão sistólica maior ou igual a 130 mmHg e 15.6% pressão diastólica maior ou igual ao 85 mmHg (Tabela 15).

**Tabela 15.** Características clínicas, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 3.952 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004). Estudo incidência de SMet.

	<b>Total n= 3.952</b>	<b>NOA/ND n=2.297</b>	<b>OA/ND n=1.396</b>	<b>NOA/D n=171</b>	<b>OA/D n=88</b>
<b>Condições clínicas</b>					
Doença cardíaca (sim), (%)	19.3	16.5	16.6	24.0 <sup>a,b</sup>	28.4 <sup>a,b</sup>
Acidente vascular encefálico (sim), (%)	2.8	2.7	2.3	6.4 <sup>a</sup>	5.7
Sintomas depressivos (sim), (%)	11.9	10.2	12.1 <sup>a</sup>	24.6 <sup>a,b</sup>	28.4 <sup>a,b</sup>
<b>Antropometria</b>					
Força de preensão manual, kg (DP)	32.1 ± 11.3	33.8 ± 10.6	32.5 ± 10.5 <sup>a</sup>	15.6 ± 5.8 <sup>a,b</sup>	14.3 ± 5.5 <sup>a,b</sup>
Circunferência de cintura, cm (DP)	91.6 ± 11.3	86.4 ± 9.0	100.6 ± 8.7 <sup>a</sup>	84.6 ± 8.6 <sup>a,b</sup>	99.6 ± 8.3 <sup>a,c</sup>
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup> (DP)	26.2 ± 3.7	24.5 ± 2.6	29.3 ± 3.3 <sup>a</sup>	23.7 ± 2.8 <sup>a,b</sup>	28.6 ± 3.1 <sup>a,c</sup>
Índice de massa corporal (%)					
Normal	27.5	52.3	4.6 <sup>a</sup>	63.1 <sup>b</sup>	11.4 <sup>a,b,c</sup>
Baixo peso	0.8	1.6	0	3.5	0
Sobrepeso	44.3	45.4	64.6 <sup>a</sup>	33.3 <sup>a,b</sup>	59.1 <sup>a,c</sup>
Obeso	27.4	0.7	30.8 <sup>a</sup>	0.1	29.5 <sup>a</sup>
<b>Perfil metabólico y pressão arterial</b>					
Triglicérides, mg/dl (DP)	140.0 ± 79.4	132.1 ± 76.7	152.7 ± 83.4 <sup>a</sup>	128.7 ± 64.4 <sup>b</sup>	164.2 ± 80.7 <sup>a,c</sup>
Triglicérides ≥ 150, (%)	39.1	36.9	42.9 <sup>a</sup>	33.3	48.9
HDL, mg/dl (SD)	62.2 ± 14.6	63.6 ± 15.5	60.0 ± 12.8 <sup>a</sup>	63.4 ± 14.8 <sup>b</sup>	59.1 ± 12.8 <sup>a</sup>
HDL < 40 homens <50 mulheres (%)	4.9	4.6	4.9	5.3	9.1
Glicose, mg/dl (DP)	87.3 ± 11.5	86.9 ± 11.2	88.2 ± 11.9	87.4 ± 10.2	86.0 ± 11.7
Glicose ≥ 100, (%)	6.2	5.7	7.2	4.1	7.9
Pressão sistólica, mmHg (SD)	132.5 ± 18.4	131.7 ± 18.5	133.3 ± 17.7	135.8 ± 21.3	132.7 ± 20.0
Pressão sistólica ≥ 130 (%)	50.7	50.2	50.5	56.2	56.8
Pressão diastólica, mmHg (SD)	74.3 ± 10.5	74.0 ± 10.5	75.8 ± 10.1 <sup>a</sup>	69.9 ± 10.9 <sup>a,b</sup>	70.2 ± 11.4 <sup>a,b</sup>
Pressão diastólica ≥ 85 (%)	15.6	15.1	17.2 <sup>a</sup>	9.6 <sup>b</sup>	16.2

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p <0,05).

Os indivíduos com OA/D eram mais velhos, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, mais inativos, com menor consumo de álcool, mais ex-fumantes, apresentavam maior prevalência de doença cardíaca e sintomas depressivos bem como maior circunferência de cintura e IMC, menor média de força de preensão, maior nível de triglicérides, menor nível de HDL e de pressão diastólica média além de maior prevalência de sobrepeso e obesidade quando comparados com os NOA/ND. Ao compararmos os OA/D aos OA/ND, verificamos que os OA/D eram mais velhos, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, mais inativos, com menor consumo de álcool, maior prevalência de doença cardíaca e sintomas depressivos, menor média de força de preensão bem como menor média pressão arterial diastólica quando comparados com os OA/ND. Por fim, os OA/D apresentavam maior média de circunferência de cintura e IMC, maior prevalência de sobrepeso e maior nível sérico de triglicérides quando comparados aos NOA/D.

Os participantes NOA/D eram mais velhos, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, mais inativos, com menor consumo de álcool, apresentavam maior prevalência de doença cardíaca, acidente vascular encefálico e sintomas depressivos, menor média de força de preensão manual e de circunferência de cintura, menor média de IMC e de pressão arterial diastólica bem como maior prevalência de sobrepeso do que os NOA/ND. Quando comparados com os OA/ND, os NOA/D também eram mais velhos, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, eram mais inativos, apresentavam menor consumo de álcool diariamente, maior prevalência de doença cardíaca e sintomas depressivos, menor média de circunferência de cintura, de IMC, de força de preensão, de níveis séricos de triglicérides e de pressão arterial diastólica, maiores níveis séricos de HDL e maior prevalência de peso normal bem como menor prevalência de sobrepeso.

O modelo de regressão de Poisson ajustado demonstrou que o risco de incidência de SMet foi maior nos grupos OA/ND (IRR: 2.73; IC 95%: 2.28 – 3.27) e OA/D (IRR: 4.09; IC 95%: 2.51 – 6.66) do que no NOA/ND, observando-se um tamanho do efeito maior para os OA/D (Tabela 16).

**Tabela 16.** Modelos de regressão de Poisson para incidência de síndrome metabólica durante oito anos de acompanhamento de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 3.952 pessoas de 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004- 2012).

	<b>IRR<sup>1</sup></b>	<b>95% Intervalo de Confiança</b>
Não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND)	1.00	
Obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND)	2.73	2.28 – 3.27
Não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D)	0.86	0.42 – 1.75
Obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)	4.09	2.51 – 6.66

<sup>1</sup> Ajustado por idade, sexo, atividade física, tabagismo, consumo de álcool e escolaridade.

## Discussão

Nossos achados demonstraram que após oito anos de acompanhamento os indivíduos OA/D apresentaram um risco 309% maior de desenvolver SMet quando comparados aos NOA/ND. Esse efeito foi mais elevado do que nos OA/ND que apresentaram um risco 173% maior de desenvolver SMet quando comparados aos NOA/ND.

Nossos resultados corroboram os encontrados nos estudos transversais de Sénechal e cols.<sup>16</sup> e Alexandre e cols.<sup>17</sup>. No primeiro, avaliou-se uma amostra de 3.007 indivíduos Americanos do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* enquanto Alexandre e cols.<sup>17</sup> avaliaram uma amostra de 833 idosos Brasileiros do *Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE Study)*. Nesses estudos se encontrou uma chance de apresentar SMet maior nos OA/D e nos OA/ND quando comparados com os NOA/ND, com um tamanho de efeito maior para os primeiros, que apresentam simultaneamente as duas condições, o que apoia nossa hipótese de um efeito sinérgico das duas condições juntas.

Em contraste, Aubertin-Leheudre e cols.<sup>18</sup>, em estudo transversal, com 1.453 indivíduos participantes do *Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) Study*, não encontraram associação entre obesidade e SMet. Os achados contrários aos estudos supracitados poderiam se explicar por que Aubertin-Leheudre e cols. Definiram obesidade baseada no IMC, que é menos sensível para desfechos metabólicos do que a circunferência de cintura<sup>29,30</sup>. Além de que os pontos de corte para força de preensão < 16 kg para mulheres e < 26 kg para homens são recomendados como melhores indicadores de fraqueza pelo grupo FNIH<sup>21</sup> do que < 19.9 kg para mulheres e < 31.9 kg para homens usados por Aubertin-Leheudre e cols. Finalmente, dado que as análises não levaram em conta a presença simultânea da obesidade abdominal e dinapenia para testar seu efeito combinado na chance de apresentar SMet, os resultados não são completamente comparáveis aos nossos.

A hipótese da atuação sinérgica da obesidade abdominal dinapênica na incidência de síndrome metabólica está baseada no fato de que as alterações no músculo esquelético se tornam fundamentais no metabolismo, pois compõe quase 40% da massa corporal total e é o maior órgão que utiliza e reserva glicose, sendo responsável pelo consumo de 80-90% da glicose pós-prandial<sup>31-33</sup>. Além disso, o músculo tem função endócrina e muitas respostas metabólicas, imunes e inflamatórias estão relacionadas com ele, como a desregulação da pressão arterial, a resistência à insulina, a alteração do metabolismo de lipídeos, carboidratos e do sistema renina angiotensina e da atividade simpática<sup>5,6,15,23,34,35</sup>.

Todos estes processos metabólicos se somam ao aumento do tecido adiposo relacionado com a idade e a redistribuição dos depósitos de gordura, que passa a ser concentrado na região visceral, o que desencadeia uma inflamação crônica leve conhecida como “*inflammaging*”<sup>36-38</sup> com produção de citocinas pro-inflamatórias como o fator de necroses tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6). Também se apresenta um aumento da deposição ectópica de gordura no músculo esquelético, que gera um quadro de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial que levam a perda da qualidade e catabolismo muscular, assim como a alteração da homeostase da glicose e da sinalização da insulina<sup>39,40</sup>.

Da mesma forma que os adipócitos do tecido adiposo, os miócitos do músculo esquelético também liberam citocinas pro-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ), por isso são chamadas de adipomiocinas, o que se reflete num efeito sinérgico da atividade dos miócitos e adipócitos na regulação metabólica, o que pode agravar a resistência a insulina e inflamação<sup>31</sup>. Adicionalmente, o músculo libera outras miocinas como irisina, fator de crescimento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 21* – *FGF-21*) e miostatina, que regulam o metabolismo de glicose e lipídeos e o balanço energético. Desta forma a irisina tem sido associada com SMet<sup>41</sup>, com aumento da pressão arterial sistólica, e com AVC causado pela hipertensão<sup>42</sup>. No mesmo sentido, um aumento nos níveis circulantes de FGF-21 tem sido encontrado em pessoas com obesidade, dislipidemia, resistência a insulina e diabetes tipo II<sup>41</sup> e tem se demonstrado seu efeito direto na captação de glicose pelo músculo esquelético<sup>43</sup>. Por sua parte, a miostatina induz a resistência à insulina no músculo e facilita o acúmulo de gordura corporal<sup>44</sup>. Dessa forma, a obesidade abdominal e a dinapenia atuam sinergicamente, tendo um efeito pior no metabolismo dos idosos.

O presente estudo tem pontos fortes como uma grande amostra representativa dos ingleses maiores de 50 anos residentes na comunidade, um longo período de acompanhamento, assim como o uso de um conjunto de medidas objetivas nas análises. Além disso, o modelo de Poisson foi ajustado por covariáveis amplamente reportadas na literatura como relevantes para o desenvolvimento de SMet. Até onde sabemos este é o primeiro estudo longitudinal que analisa a obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para a incidência de SMet na população acima de 50 anos. Como limitações temos a perda de seguimento, comum em estudos dessa natureza. Entretanto, isso não nos impediu de comprovar nossa hipótese. Finalmente dado que os níveis de insulina séricos não foram medidos neste estudo, futuros estudos são necessários para confirmar se obesidade abdominal dinapênica se associa com SMet pela alteração da via de sinalização da insulina.

## **Conclusões**

A obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de incidência de SMet, tendo um tamanho de efeito maior do que a obesidade isolada. A compreensão dessa ação sinérgica deve guiar estratégias clínicas específicas que permitam prevenir alterações metabólicas que levem a doenças cardiovasculares, incapacidade e morte.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a todos os funcionários e participantes da ELSA.

## **Financiamento**

Este trabalho contou com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior / Programa de Excelência Acadêmica (CAPES / PROEX código 001). O *ELSA* é financiado pelo Instituto Nacional do Envelhecimento (NIA/NIH) dos EUA (Grant R01AG017644-16 e 5R01AG017644-18) e por um consórcio dos departamentos do governo do Reino Unido coordenado pelo Conselho de Pesquisa Econômica e Social (ESRC). O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a FAPESP financiam Tiago da Silva Alexandre (números de concessão: 303981/2017-2, 303577/2020-7 e 2018/13917-3).

## Referências

1. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9(Appendix 1):1–13.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
3. O’Neill S, O’Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1–12.
4. Merchant RA, Chan YH, Lim JY, Emorley J. Prevalence of metabolic syndrome and association with grip strength in older adults: Findings from the hope study. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:2677–86.
5. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol.* 2014;40:99–106.
6. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med [Internet].* 2016;26(4):364–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
7. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(1):13–9.
8. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, Curhan GC, McLean RR, Murabito JM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity.* 2016;24(2):526–34.
9. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr.* 2017;(October).
10. Alexandre TDS, Scholes S, Santos JLF, De Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(7):1112–8.
11. Borim FSA, Alexandre T da S, Neri AL, Máximo R de O, Silva MF, de Oliveira C. Combined Effect of Dynapenia (Muscle Weakness) and Low Vitamin D Status on Incident Disability. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(1):47–52.
12. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(1):138–44.
13. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem*. 2015;116(7):1171–8.
  14. Maliszewska K, Adamska-Patruno E, Krętowski A. The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(11):809–16.
  15. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic syndrome: Does it differ between women and men? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):329–38.
  16. Sénéchal M, Dionne IJ, Brochu M. Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health*. 2012;24(5):812–26.
  17. Alexandre TDS, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo RDO, Corona LP, Brito TRPD, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in older adults – Findings from SABE Study. *Clin Nutr*. 2017;1–7.
  18. Aubertin-Leheudre M, Anton S, Beavers DP, Manini TM, Fielding R, Newman A, et al. Dynapenia and Metabolic Health in Obese and Nonobese Adults Aged 70 Years and Older: The LIFE Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(4):312–9.
  19. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1640–8.
  20. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute N. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083. *WMJ Off Publ State Med Soc Wisconsin* [Internet]. 1998;158(Suppl 2):51S-209S. Available from: <http://heartruth.gov/health/public/heart/obesity/wecan/portion/documents/CORESET1.pdf>
  21. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):559–66.
  22. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications. 2017. P. 1–19.
  23. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms underlying metabolic syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
  24. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299–313.

25. Karthickeyan Chella Krishnana, Margarete Mehrabiana and AJL. Sex differences in metabolism and cardiometabolic disorders. *Physiol Behav.* 2019;176(5):139–48.
26. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands A V., et al. Age- and sex-specific criterion validity of the health survey for England physical activity and sedentary behavior assessment questionnaire as compared with accelerometry. *Am J Epidemiol.* 2014;179(12):1493–502.
27. Scholes S, Mindell J. Physical activity in adults. \health Soc Care Information Centre HSE [Internet]. 2012;1(2):1–49. Available from: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB13218/HSE2012-Ch2-Phys-act-adults.pdf>
28. Radloff S. The-CES-D-Scale: A Self-report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas.* 1977;385–401.
29. Czernichow S, Kengne A, Huxley RR, Batty GD, Bichat-claude H. Europe PMC Funders Group Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2014;18(2):312–9.
30. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850–6.
31. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2).
32. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2393–412.
33. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016;229(2):R67–81.
34. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1988–93.
35. Wu H, Liu M, Chi VTQ, Wang J, Zhang Q, Liu L, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate components in middle aged and older adults: a large-scale population-based study. *Metabolism* [Internet]. 2019;93:61–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.011>
36. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2017;542(7640):177–85. Available from: <http://doi.org/10.1038/nature21363>

37. Kalinkovich A, Livshits G. Age-Associated Adipose Tissue and Skeletal Muscle Inflammation As a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016; Available from <http://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
38. Picca A, Calvani R, Bossola M, Allocca E, Menghi A, Pesce V, et al. Update on mitochondria and muscle aging: All wrong roads lead to sarcopenia. *Biol Chem*. 2018;399(5):421–36.
39. López-otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
40. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: Aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(AUG):1–11.
41. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem*. 2017;25(20):2401–15.
42. Chen K, Zhou M, Wang X, Li S, Yang D. The Role of Myokines and Adipokines in Hypertension and Hypertension-related Complications. *Hypertens Res* [Internet]. 2019;42(10):1544–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-019-0266-y>
43. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CAA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;33:73–82.
44. Dos Santos AR de O, Zanuso B de O, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1–23.

#### 4.4 ESTUDO III

### **A obesidade abdominal dinapênica é um fator de risco para mortalidade cardiovascular? Uma análise de riscos competitivos**

#### **RESUMO:**

**Justificativa:** Estudos longitudinais evidenciaram que a obesidade abdominal dinapênica (OA/D) em idosos é fator de risco para mortalidade por todas as causas, mas não para a mortalidade por doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Analisar se a OA/D aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos. **Método:** Trata-se de um estudo longitudinal com oito anos de acompanhamento envolvendo 7.030 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. A obesidade abdominal e a dinapenia foram definidas com base na medida da circunferência de cintura (>102 cm para homens e >88 cm para mulheres) e da força de prensão manual (<26 kg para homens e <16 kg para mulheres) sendo os participantes classificados como não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND), obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND), não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D) e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D). O desfecho foi a mortalidade por doenças cardiovasculares. Foi usado o modelo de regressão de *Fine and Gray* para estimar o risco de mortalidade cardiovascular em função do estado de obesidade abdominal e dinapenia em presença de eventos competitivos controlado por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. **Resultados:** O risco de mortalidade por doenças cardiovasculares foi significativamente maior nos OA/D quando comparados com os NOA/ND (SHR: 1.61; IC 95%: 1.01 – 2.56). Os participantes OA/ND e NOA/D não apresentaram maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. **Conclusão:** A obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de morte por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos de idade. Dessa forma, estratégias de prevenção e intervenções clínicas que permitam mitigar seus efeitos nocivos devem ser adotadas para diminuir tal risco.

**Palavras chaves:** Dinapenia, Obesidade abdominal, Mortalidade, Doença cardiovascular, Estudo ELSA.

## Introdução

As doenças cardiovasculares têm sido as principais causas de mortalidade mundial. Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reportou a doença isquêmica cardíaca e o acidente vascular encefálico, como responsáveis, respectivamente, por 16% e 11% de todas as mortes no mundo<sup>1-3</sup>. A prevalência destas doenças e suas consequências aumentam à medida que a idade avança e estão relacionadas a mudanças na composição corporal ao longo da vida<sup>4</sup>.

Por exemplo, durante o processo de envelhecimento há um acúmulo de tecido adiposo abdominal bem como um declínio gradual da força neuromuscular (dinapenia). Recentes estudos têm apresentado evidências de que a ocorrência simultânea da obesidade abdominal e dinapenia, conhecida como obesidade abdominal dinapênica, é fator de risco para distúrbios do metabolismo dos carboidratos e lipídeos, incapacidade e mortalidade geral em idosos<sup>5-12</sup>.

Dentre os estudos que avaliaram a associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade geral, os resultados são controversos. Por exemplo, Alexandre e cols.<sup>13</sup> em um estudo com 6.173 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* e do *Brazilian Health, Well-being and Aging Study (SABE)* bem como Rossi e cols.<sup>14</sup> em um estudo com 262 médicos italianos, ambos com dez anos de acompanhamento, encontraram maior risco de mortalidade para os participantes obesos abdominais dinapênicos. Entretanto, Rossi e cols.<sup>15</sup> num estudo posterior de 11 anos de acompanhamento com 846 participantes do *Invecchiare nel Chianti Study (InCHIANTI)*, na Itália, verificaram que a associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade não foi significativa. Contudo, nenhum dos estudos supracitados avaliou a existência de uma associação entre obesidade abdominal dinapênica e mortalidade por doenças cardiovasculares.

A presença simultânea de obesidade abdominal e dinapenia em idosos gera repercussões sistêmicas que aumentam o risco cardiovascular por diminuírem vias anabólicas, aumentarem a atividade pro-inflamatórias, a resistência à insulina e o estresse oxidativo envolvidos na ação sinérgica das duas condições<sup>16,17</sup>. Estes mecanismos prejudicam o metabolismo dos lipídeos, carboidratos, do sistema renina-angiotensina, da atividade simpática, altera a contratilidade muscular com repercussão nos cardiomiócitos, gera disfunção endotelial e arterioscleroses que, entre outros fatores, podem aumentar o risco de desenvolver doença cardiovascular e morte<sup>18-23</sup>. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é analisar se a obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos de idade participantes do estudo *ELSA*.

## **Método**

### **População de Estudo**

O English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) é um estudo de coorte em painel iniciado no ano 2002 na Inglaterra que possui uma amostra nacionalmente representativa de indivíduos com 50 anos ou mais residentes na comunidade. As entrevistas do ELSA ocorrem a cada dois anos mediante aplicação de questionários e a cada quatro anos são realizados exames de saúde, coleta das medidas bioquímicas e testes de desempenho por meio da visita de uma enfermeira. Descrições detalhadas do Estudo *ELSA* e dos procedimentos de amostragem e coleta dos dados foram previamente publicados<sup>24</sup>. Na presente análise, foram incluídos 7.030 indivíduos que participaram na onda 2 (2004) e tinham 50 anos e mais.

### **Mortalidade cardiovascular**

As informações sobre datas da mortalidade e suas causas foram obtidas a partir do Registro de Mortalidade do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (*National Health Service Mortality Registry*). As causas de mortalidade foram classificadas pelo registro como câncer, cardiovasculares, respiratórias e outras.

### **Obesidade abdominal dinapênica**

A obesidade abdominal foi avaliada pela medida da circunferência da cintura (CC), usando uma fita métrica flexível posicionada no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, com o participante em pé e os braços ao lado do corpo, no final da fase expiratória e com o abdome relaxado. A obesidade abdominal foi definida pela CC > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres<sup>25</sup>.

A força muscular foi mensurada pelo teste de força de preensão manual, através de um dinamômetro *Smedley*, com variação de 0 a 100 kg e ajustado ao tamanho da mão do participante. O teste foi realizado com o participante em pé, com o braço ao lado do tronco e cotovelo flexionado a 90 graus. O teste foi aplicado três vezes em cada mão, com descanso de um minuto entre cada repetição<sup>14</sup>. Foi considerado o maior valor de força na mão dominante e a dinapenia foi definida pela força de preensão manual < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, ponto de corte recomendado

pela *Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project group (FNIH)* como melhor indicador de fraqueza muscular em idosos <sup>26</sup>.

Com base na definição de obesidade abdominal e dinapenia, os indivíduos foram classificados em quatro grupos: não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND); obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND); não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D); e obesos abdominais/dinapênicos (OA/D) <sup>11</sup>.

## Covariáveis

As variáveis sociodemográficas incluídas foram idade (50-59, 60-69, 70-79 e 80 e mais), estado civil (com ou sem vida conjugal), riqueza familiar (classificada em quintis) e escolaridade (0 a 11 anos; 12 a 13 anos; > 13 anos) de acordo com o sistema inglês de educação.

As características comportamentais incluíram o tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante atual) e frequência semanal de uso de álcool (“nunca ou raramente”  $\leq 1$  vez na semana; “frequentemente” de duas a seis vezes por semana; “diariamente” 7 vezes na semana ou “não declarado”) <sup>14</sup>. Também foi considerado o nível de atividade física, avaliada por três questões retiradas do “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ) que foram validadas no *Health Survey for England* <sup>27</sup>. Os participantes responderam sobre a frequência da realização de exercícios vigorosos, moderados e leves. O nível de atividade física foi classificado como inativo (nenhuma atividade semanal); baixo (apenas atividade leve pelo menos uma vez por semana); moderado ou vigoroso (atividade moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana) <sup>28</sup>.

As condições clínicas foram avaliadas através do autorrelato de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca e acidente vascular encefálico. Também foi considerada a presença de sintomas depressivos quando o escore no Center for Epidemiological Studies-Depression Scale foi  $\geq 4$  <sup>29</sup>. O índice de massa corporal (IMC) foi estimado usando a fórmula ( $\text{kg/m}^2$ ) e os participantes foram classificados como apresentando eutrofia ( $\geq 18,5$  e  $< 25,0$   $\text{kg/m}^2$ ), baixo peso ( $< 18,5$   $\text{kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $\geq 25,0$  e  $< 30,0$   $\text{kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ) <sup>30</sup>.

## Considerações éticas

Todos os participantes do *ELSA* assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (*London Multicentre Research Ethics Committee* [MREC/01/2/91]) concedeu aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* (MREC 01/2/91).

## Análises estatísticas

As características da amostra foram expressas como médias, desvios padrão e proporções. Diferenças entre os quatro grupos de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia foram avaliadas usando o teste qui-quadrado, a ANOVA e os testes post-hoc de Bonferroni. Um valor de  $p < 0.05$  foi usado para indicar significância estatística.

Para a análise da associação entre obesidade abdominal dinapênica e a mortalidade cardiovascular usamos um modelo de riscos competitivos. Estimamos a função de incidência acumulada (*Cumulative Incidence Function- CIF*) para cada ano de acompanhamento e posteriormente testamos a associação entre esta variável e o tempo até a morte cardiovascular com o modelo de regressão de *Fine and Gray* que fornece estimativas de *subdistribution hazard ratio* (SHR) que é a mudança instantânea na taxa de ocorrência do evento em aquelas pessoas que estão livres do desfecho ou apresentaram algum dos eventos competitivos (mortes por outras causas diferentes as cardiovasculares) <sup>31</sup>. Os modelos de *Fine and Gray* têm demonstrado melhor predição de risco cardiovascular em idosos quando comparados com os modelos de Cox <sup>32</sup>.

Nos modelos, o grupo NOA/ND foi considerado como categoria de referência. As variáveis de controle com  $p$  valor  $< 0,20$  nas análises univariadas foram incorporadas nos modelos múltiplos e aquelas com  $p$  valor  $< 0,05$  foram mantidas no modelo final <sup>33,34</sup>. Foram realizadas quatro análises de sensibilidade. Primeiro, excluindo as pessoas menores de 60 anos de idade. Segundo, incluindo só não fumantes, dado que os fumantes tem maior risco de mortalidade. Terceiro, excluindo as pessoas com doença cardíaca no início de acompanhamento. Quarto, excluindo os participantes menores de 60 anos, os fumantes e as pessoas com doença cardíaca na linha de base. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico STATA 15.0 SE (StataCorp, College Station, TX).



## Resultados

Durante o período de acompanhamento dos 7.030 participantes, 1.058 morreram, sendo 322 (30.4%) por doenças cardiovasculares. A prevalência de obesidade abdominal dinapênica, dinapenia e obesidade foi 3.8%, 3.9% e 47.4 %, respectivamente.

A média de idade dos participantes foi de 66.1 ( $\pm 9.3$ ) anos, sendo a maioria do sexo feminino, com vida conjugal, baixa escolaridade, baixo nível de atividade física, consumo frequente de álcool e ex-fumantes. As doenças mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca e pulmonar, respectivamente, sendo que a maioria dos participantes apresentavam sobrepeso e obesidade. As características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas dos participantes na linha de base de acordo com o estado de obesidade abdominal e dinapenia são apresentadas nas tabelas 17 e 18.

**Tabela 17.** Características sociodemográficas e comportamentais, na linha de base e em função da obesidade abdominal dinapênica, das 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004). Estudo de mortalidade cardiovascular.

	<b>Total</b> n = 7.030	<b>NOA/ND</b> n = 3.159	<b>OA/ND</b> n = 3.332	<b>NOA/D</b> n = 270	<b>OA/D</b> n = 269
<b>Sociodemográficas</b>					
Sexo (feminino), (%)	54.7	48.7	58.6 <sup>a</sup>	61.8 <sup>a</sup>	69.9 <sup>a,b</sup>
Idade, anos (DP)	66.1±9.3	65.0±8.9	65.6±8.8 <sup>a</sup>	76.6±9.9 <sup>a,b</sup>	73.4±10.1 <sub>a,b,c</sub>
Idade, (%)					
50 -59	31.4	33.9	32.3	9.6 <sup>a,b</sup>	10.8 <sup>a,b</sup>
60-69	34.2	36.7	34.3	13.3 <sup>a,b</sup>	24.9 <sup>a,b</sup>
70-79	24.2	21.6	25.8 <sup>a</sup>	30.8 <sup>a</sup>	30.9 <sup>a,b</sup>
80 ou mais	10.2	7.8	7.6	46.3 <sup>a,b</sup>	33.4 <sup>a,b</sup>
Estado civil (com vida conjugal), (%)	70.2	73.1	71.6	45.9 <sup>a,b</sup>	44.2 <sup>a,b</sup>
Renda (quintis), (%)					
Menor quintil	15.7	12.0	16.6 <sup>a</sup>	31.8 <sup>a,b</sup>	33.1 <sup>a,b</sup>
2 quintil	18.7	16.1	20.1 <sup>a</sup>	20.4 <sup>a</sup>	29.0 <sup>a,b</sup>
3 quintil	20.3	19.7	21.5	17.0	16.4
4 quintil	21.3	23.3	20.2 <sup>a</sup>	17.4 <sup>a</sup>	15.2 <sup>a</sup>
Maior quintil	22.6	27.6	20.1 <sup>a</sup>	13.0 <sup>a,b</sup>	5.6 <sup>a,b,c</sup>
Não aplicável	1.4	1.3	1.5	0.4	0.7
Escolaridade, (%)					
0-11 anos	50.3	43.4	53.1 <sup>a</sup>	74.1 <sup>a,b</sup>	73.2 <sup>a,b</sup>
12-13 anos	24.7	26.4	24.5	14.1 <sup>a,b</sup>	16.7 <sup>a,b</sup>
> 13 anos	25.0	30.2	22.4 <sup>a</sup>	11.8 <sup>a,b</sup>	10.1 <sup>a,b</sup>
<b>Comportamentais</b>					
Atividade física, (%)					
Inativo	4.2	2.7	3.7 <sup>a</sup>	14.4 <sup>a,b</sup>	16.7 <sup>a,b</sup>
Baixo	93.4	95.5	93.7 <sup>a</sup>	79.3 <sup>a,b</sup>	79.9 <sup>a,b</sup>
Moderado/vigoroso	2.4	1.8	2.6	6.3 <sup>a,b</sup>	3.4
Consumo de álcool, (%)					
Nunca/raramente	16.8	13.7	18.2 <sup>a</sup>	25.9 <sup>a,b</sup>	27.5 <sup>a,b</sup>
Frequentemente	41.1	40.1	42.8	36.3	36.1 <sup>b</sup>
Diariamente	32.6	38.4	29.6 <sup>a</sup>	17.4 <sup>a,b</sup>	16.3 <sup>a,b</sup>
Não declarado	9.5	7.8	9.4	20.4 <sup>a,b</sup>	20.1 <sup>a,b</sup>
Tabagismo, (%)					
Não fumantes	37.0	39.0	35.6 <sup>a</sup>	35.6	32.4
Ex-fumantes	48.6	45.5	51.0 <sup>a</sup>	48.9	56.1 <sup>a</sup>
Fumantes	14.4	15.5	13.4	15.5	11.5

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. NOA/ND: não obesos abdominais/não dinapênicos, OA/ND: obesos abdominais/não dinapênicos, NOA/D: não obesos abdominais/dinapênicos OA/D: obesos abdominais/dinapênicos. <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p<0,05).

**Tabela 18** Características clínicas e antropométricas, na linha de base em função da obesidade abdominal dinapênica, das 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004). Estudo de mortalidade cardiovascular.

	<b>Total</b> <b>n = 7.030</b>	<b>NOA/ND</b> <b>n = 3.159</b>	<b>OA/ND</b> <b>n = 3.332</b>	<b>NOA/D</b> <b>n = 270</b>	<b>OA/D</b> <b>n = 269</b>
<b>Condições clínicas (sim), (%)</b>					
Hipertensão arterial sistêmica	42.8	33.0	50.8 <sup>a</sup>	46.3 <sup>a</sup>	55.4 <sup>a,b</sup>
Diabetes	8.1	4.6	10.8 <sup>a</sup>	8.1 <sup>a</sup>	16.7 <sup>a,b,c</sup>
Câncer	7.6	6.9	8.3	8.5	7.8
Doença pulmonar	17.8	15.9	18.6 <sup>a</sup>	19.3	26.8 <sup>a,b</sup>
Doença cardíaca	21.6	19.5	21.8	31.5 <sup>a,b</sup>	35.3 <sup>a,b</sup>
Acidente vascular encefálico	4.2	3.6	3.8	11.1 <sup>a,b</sup>	9.7 <sup>a,b</sup>
Sintomas depressivos	14.1	11.4	14.7 <sup>a</sup>	26.3 <sup>a,b</sup>	26.3 <sup>a,b</sup>
<b>Antropometria</b>					
Força de prensão manual, kg (DP)	31.7±11.5	33.6±10.5	32.7±10.9 <sup>a</sup>	15.3±5.4 <sup>a,b</sup>	14.8±5.3 <sup>a,b</sup>
Circunferência de cintura, cm (DP)	95.5±13.0	86.8±9.1	104.1±10.3 <sup>a</sup>	84.8±8.6 <sup>a,b</sup>	102.7±9.4 <sup>a,c</sup>
<b>Índice de massa corporal, (%)</b>					
Normal	27.1	51.1	3.0 <sup>a</sup>	63.3 <sup>a,b</sup>	7.1 <sup>a,b,c</sup>
Baixo peso	0.8	1.7	0.0	3.0	0.0
Sobrepeso	43.4	45.3	42.7	32.2 <sup>a,b</sup>	40.1 <sup>b</sup>
Obeso	28.7	1.9	54.3 <sup>a</sup>	1.5	52.8 <sup>a,c</sup>

**Notas:** Dados expressos em proporção, média e desvio padrão. Abreviaturas: DP = desvio padrão. NOA/ND: não obesos abdominais/não dinapênicos, OA/ND: obesos abdominais/não dinapênicos, NOA/D: não obesos abdominais/dinapênicos OA/D: obesos abdominais/dinapênicos <sup>a</sup> Significativamente diferente de não obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>b</sup> Significativamente diferente dos obesos abdominais/não dinapênicos; <sup>c</sup> Significativamente diferente dos não obesos abdominais/dinapênicos (p<0,05).

Os indivíduos com OA/D eram predominantemente do sexo feminino, mais velhos, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, mais inativos fisicamente, com menor consumo de álcool, mais ex-fumantes, apresentavam maior prevalência de doença cardíaca, pulmonar, sintomas depressivos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e obesidade, bem como maior média de circunferência de cintura e menor média de força de preensão quando comparados com os NOA/ND. Ao compararmos os OA/D aos OA/ND, verificamos que os OA/D eram mais velhos, predominantemente do sexo feminino, com menos vida conjugal, menor renda e escolaridade, mais inativos fisicamente, com menor consumo de álcool, apresentavam maior prevalência de doença cardíaca, pulmonar, sintomas depressivos, hipertensão arterial, diabetes, menor prevalência de sobrepeso bem como menor média de força de preensão manual quando comparados com os OA/ND. Por fim, os OA/D eram mais jovens, apresentavam menor renda, maior prevalência de diabetes e obesidade e maior média de circunferência de cintura quando comparados aos NOA/D.

Os *subdistribution hazard ratios* ajustados obtidos no modelo de *Fine and Gray* são apresentados na tabela 19. O risco da mortalidade por doença cardiovascular foi significativamente maior nos OA/D quando comparados com os NOA/ND (SHR: 1.61; IC 95%: 1.01 – 2.56), independente da idade, sexo, nível de atividade física, tabagismo, consumo de álcool, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca, escolaridade e índice de massa corporal. Os OA/ND e os NOA/D não apresentaram maior risco mortalidade cardiovascular no presente estudo.

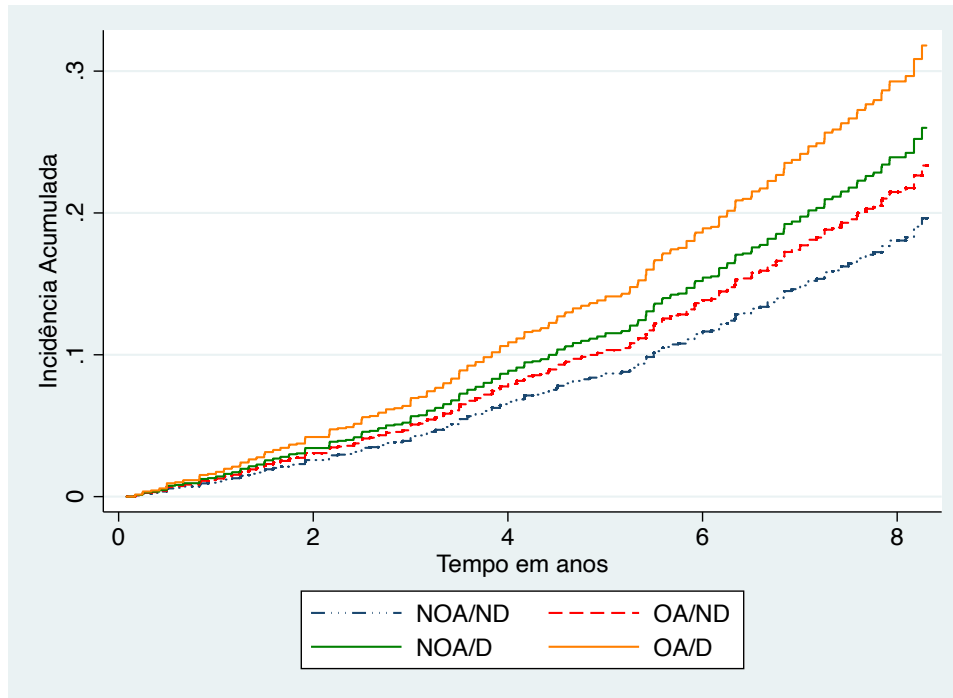
**Tabela 19.** Modelo de regressão de Fine-Gray para mortalidade cardiovascular durante oito anos de acompanhamento de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004-2012).

	SHR (95% IC)
Não obesos abdominais/não dinapênicos (NOA/ND)	1.00
Obesos abdominais/não dinapênicos (OA/ND)	1.19 (0.86 – 1.65)
Não obesos abdominais/dinapênicos (NOA/D)	1.32 (0.87 – 2.00)
Obesos abdominais/dinapênicos (OA/D)	1.61 (1.01 – 2.56)

**Notas:** SHR: *Subdistribution hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. NOA/ND: não obesos abdominais/não dinapênicos, OA/ND: obesos abdominais/não dinapênicos, NOA/D: não obesos abdominais/dinapênicos OA/D: obesos abdominais/dinapênicos. *Subdistribution hazard ratios* com outras causas de mortalidade como eventos competitivos ajustados por idade, sexo, escolaridade, nível de atividade física, tabagismo, consumo de álcool, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca e índice de massa corporal.

Na figura 5 pode se observar as funções de incidência acumulada para mortalidade cardiovascular de acordo com o estado de obesidade e dinapenia na presença de outras causas de morte como eventos competitivos.

**Figura 7.** Função de incidência acumulada para mortalidade cardiovascular pelo estado de obesidade abdominal dinapênica em presença de riscos competitivos em 7.030 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004-2012).



**Notas:** NOA/ND: não obesos abdominais/não dinapênicos, OA/ND: obesos abdominais/não dinapênicos, NOA/D: não obesos abdominais/dinapênicos OA/D: obesos abdominais/dinapênicos.

Todas as análises de sensibilidade mostraram um maior risco de mortalidade por doença cardiovascular para os indivíduos OA/D quando comparados aos NOA/ND, exceto no modelo que incluiu só os participantes não fumantes que ficou borderline quanto à significância estatística (tabela 20).



**Tabela 20.** Modelos de regressão de Fine-Gray para mortalidade cardiovascular durante oito anos de acompanhamento de acordo com o estado de obesidade abdominal dinapênica, em 7.030 pessoas com 50 anos e mais participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (2004-2012) (Análises de sensibilidade).

	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>	<b>Modelo 3</b>	<b>Modelo 4</b>
	<b>SHR (95% IC)</b>	<b>SHR (95% IC)</b>	<b>SHR (95% IC)</b>	<b>SHR (95% IC)</b>
	n = 4.825	n = 6.020	n = 5.509	n = 3.134
NOA/ND	1.00	1.00	1.00	1.00
OA/ND	1.22 (0.88 – 1.69)	1.18 (0.82 – 1.68)	1.24 (0.80 – 1.91)	1.33 (0.81 – 2.18)
NOA/D	1.32 (0.87 – 2.01)	1.37 (0.87 – 2.14)	1.42 (0.81 – 2.51)	1.79 (0.98 – 3.26)
OA/D	<b>1.62 (1.01 – 2.60)</b>	1.61 (0.99 – 2.65)	<b>2.21 (1.16 – 4.20)</b>	<b>2.42 (1.22 – 4.80)</b>

**Notas:** SHR: Subdistribution hazard ratio; IC: intervalo de confiança. NOA/ND: não obesos abdominais/não dinapênicos, OA/ND: obesos abdominais/não dinapênicos, NOA/D: não obesos abdominais/dinapênicos OA/D: obesos abdominais/dinapênicos. Modelo 1: Análises excluindo os indivíduos menores de 60 anos. Modelo 2: Análises incluindo somente os indivíduos não fumantes. Modelo 3: Análises excluindo somente os indivíduos que apresentavam doença cardíaca. Modelo 4: Análises excluindo os indivíduos menores de 60 anos, fumantes e aqueles com doença cardíaca na linha de base. Modelos ajustados por idade, sexo, escolaridade, nível de atividade física, tabagismo, consumo de álcool, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca e índice de massa corporal.

## Discussão

Nossos achados demonstraram que após oito anos de acompanhamento os indivíduos OA/D apresentaram maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares comparados com os NOA/ND. Ademais, a obesidade abdominal e a dinapenia isoladas não se associaram à mortalidade por doença cardiovascular.

Diferentes estudos têm demonstrado a relação entre a obesidade abdominal e a dinapenia, isoladas, com insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, acidente vascular encefálico e também com morte por doença cardiovascular<sup>35-42</sup>. Até o momento, há estudos que demonstram a associação entre OA/D e mortalidade geral. Contudo, os resultados do presente estudo aprofundam a análise dessa associação ao evidenciar um possível mecanismo sinérgico específico da combinação da obesidade abdominal e da dinapenia sobre a mortalidade cardiovascular. Isso ainda se torna mais relevante uma vez que nem a obesidade abdominal e nem a dinapenia isoladas foram associadas à morte por doença cardiovascular.

O mecanismo capaz de explicar nossos achados relaciona-se à ação fisiopatológica combinada da obesidade abdominal e da dinapenia que se potencializam e se retroalimentam. Por um lado, a obesidade gera uma ativação crônica do sistema imunológico, ativando macrófagos, mastócitos e linfócitos T levando a uma inflamação crônica moderada conhecida como *metaflammation*<sup>43</sup>. Este estado inflamatório aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias (adipocinas) como fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e leptina, que geram resistência a insulina, inibição da síntese proteica e aumento do catabolismo muscular. Este aumento das citocinas prejudica o balanço energético, compromete as respostas imunes, o controle da pressão arterial, a homeostase vascular e a angiogênese, o metabolismo de glicose e dos lipídios bem como aumenta a resistência à insulina<sup>44</sup>.

Do lado músculo esquelético, além da inibição da síntese proteica, da redução do número de fibras do tipo II e da diminuição dos níveis de andrógenos necessários para estimular a síntese proteica que ocorre com o envelhecimento, há um acúmulo de gordura intramuscular, denominada de mioesteatose<sup>45</sup>. Essa mioesteatose, mais acentuada em indivíduos obesos abdominais, aumenta o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial no músculo, que tem como consequência lipotoxicidade e aumento na geração de espécies reativas do oxigênio (EROs) causando resistência a insulina e a inflamação muscular<sup>44,46</sup>.

É sabido que o músculo esquelético é um órgão endócrino que compõe cerca de 40% da massa corporal e participa de respostas metabólicas, imunes e inflamatórias, como a regulação da pressão arterial, o metabolismo da insulina, lipídeos e carboidratos e do sistema renina angiotensina bem como da atividade simpática<sup>47-52</sup>. Portanto, ao que parece, na presença de obesidade, os miócitos também liberam citosinas pro-inflamatórias (miocinas) como IL-6 e TNF- $\alpha$ , num efeito sinérgico da atividade dos miócitos e adipócitos na desregulação metabólica, agravando a resistência a insulina e a inflamação<sup>53</sup>.

Dessa forma, a OA/D, resultaria em maior disfunção mitocondrial, aumento de EROs e estresse oxidativo prejudicando o endotélio vascular e os cardiomiócitos, levando a arteriosclerose e doença cardíaca<sup>22</sup>. Todos esses fatores prejudicam o metabolismo e aumentam o risco de incidência de doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, maior risco de morte por essas doenças<sup>18,20,47,54</sup>.

O presente estudo tem pontos fortes como a análise de uma grande amostra representativa da população inglesa maior de 50 anos e residente na comunidade bem como um longo período de acompanhamento. Além disso, o uso dos modelos de riscos competitivos de *Fine and Gray* permitiu que se incorporasse nas análises os riscos de morte por outras causas, sendo, portanto, modelos superiores aos modelos de Cox<sup>31</sup>. Por fim, até onde sabemos, este é o primeiro estudo longitudinal a analisar a obesidade abdominal dinapênica como fator de risco mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com 50 anos ou mais.

O presente estudo tem limitações que devem ser consideradas, a primeira é que não temos informação da qualidade da dieta ou mudança nos padrões de consumo alimentar que permitam ajustar nossos modelos por estes fatores. A segunda é que não utilizamos métodos objetivos para medição da obesidade abdominal, como Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA) e tomografia computadorizada que fornecem uma medida muito mais acurada da gordura corporal. Entretanto, tais medidas requerem acesso a equipamentos especializados dispendiosos, técnicos qualificados e são de alto custo, por isso sua implementação em estudos epidemiológicos populacionais é bastante limitada.

Concluimos que a obesidade abdominal dinapênica aumenta o risco de morte por doenças cardiovasculares em pessoas maiores de 50 anos de idade e que a obesidade e a dinapenia isoladas não foram fatores de risco para tal desfecho. Dessa forma, estratégias de prevenção e intervenções clínicas que permitam mitigar seus efeitos nocivos devem ser adotadas para diminuir tal risco.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a todos os funcionários e participantes da ELSA.

## **Financiamento**

Este trabalho contou com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Programa de Excelência Acadêmica (CAPES/PROEX código 001). O *ELSA* é financiado pelo Instituto Nacional do Envelhecimento (NIA/NIH) dos EUA (Grant R01AG017644-16 e 5R01AG017644-18) e por um consórcio dos Departamentos do Governo do Reino Unido coordenado pelo Conselho de Pesquisa Econômica e Social (ESRC). O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processos número 303981/2017-2 e 303577/2020-7), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo número 2018/13917-3) e a Coordenação de Aprimoramento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Processo número 88887.570076/2020-00) financiam Tiago da Silva Alexandre.

## Referências

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820.
2. Collaborators GBD, Murray C, Aravkin A, Zheng P, Vos T, Lim S, et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Vol. 396, *The Lancet.* 2020.
3. World Health Organization. *World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals* ISBN. Geneva; 2021. 132 p.
4. Aparicio HJ, Benjamin EJ, Callaway CW, Carson AP, Cheng S, Elkind MS V, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021. p. E254–743.
5. Alexandre T da S, 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. *J Nutr Heal Aging.* 2014;18(8):751–6.
6. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging.* 2018;22(1):138–44.
7. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr.* 2017;(October).
8. Alexandre TDS, Scholes S, Santos JLF, De Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(7):1112–8.
9. Borim FSA, Alexandre T da S, Neri AL, Máximo R de O, Silva MF, de Oliveira C. Combined Effect of Dynapenia (Muscle Weakness) and Low Vitamin D Status on Incident Disability. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(1):47–52.
10. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2045–53.

11. Alexandre TDS, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo RDO, Corona LP, Brito TRPD, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in older adults - Findings from SABE Study. *Clin Nutr*. 2017;1–7.
12. Sénéchal M, Dionne IJ, Brochu M. Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health*. 2012;24(5):812–26.
13. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(1):138–44.
14. Rossi AP, Fantin F, Caliarì C, Zoico E, Mazzali G, Zanardo M, et al. Dynapenic abdominal obesity as predictor of mortality and disability worsening in older adults: A 10-year prospective study. *Clin Nutr* [Internet]. 2016;35(1):199–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.005>
15. Rossi AP, Bianchi L, Volpato S, Bandinelli S, Guralnik J, Zamboni M, et al. Dynapenic Abdominal Obesity as a Predictor of Worsening Disability, Hospitalization, and Mortality in Older Adults: Results from the InCHIANTI Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1098–104.
16. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. Vol. 8, *Current obesity reports*. 2019. p. 458–71.
17. Wilhelmsen A, Tsintzas K, Jones SW. Recent advances and future avenues in understanding the role of adipose tissue cross talk in mediating skeletal muscle mass and function with ageing. *GeroScience*. 2021;43(1):85–110.
18. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem*. 2017;25(20):2401–15.
19. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol*. 2021;236(4):2393–412.
20. Dos Santos AR de O, Zanuso B de O, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1–23.
21. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the

- pathogenesis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;35:200–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
22. Xia MF, Chen LY, Wu L, Ma H, Li XM, Li Q, et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2021;40(2):571–80.
  23. Silveira EA, Filho RR da S, Spexoto MCB, Haghghatdoost F, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. The role of sarcopenic obesity in cancer and cardiovascular disease: A synthesis of the evidence on pathophysiological aspects and clinical implications. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
  24. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1640–8.
  25. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute N. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083. *WMJ Off Publ State Med Soc Wisconsin* [Internet]. 1998;158(Suppl 2):51S-209S. Available from: <https://hearttruth.gov/health/public/heart/obesity/wecan/portion/documents/CORESET1.pdf>
  26. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TLL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):559–66.
  27. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands A V., et al. Age- and sex-specific criterion validity of the health survey for England physical activity and sedentary behavior assessment questionnaire as compared with accelerometry. *Am J Epidemiol*. 2014;179(12):1493–502.
  28. Scholes S, Mindell J. Physical activity in adults. \health Soc Care Information Centre HSE [Internet]. 2012;1(2):1–49. Available from: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB13218/HSE2012-Ch2-Phys-act-adults.pdf>
  29. Radloff S. The-CES-D-Scale: A Self-report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;385–401.
  30. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Vol. 894, *World Health Organization - Technical Report Series*. 2000.
  31. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.

32. Cooper H, Wells S, Mehta S. Are competing-risk models superior to standard Cox models for predicting cardiovascular risk in older adults? Analysis of a whole-of-country primary prevention cohort aged  $\geq 65$  years. *Int J Epidemiol*. 2021;1–11.
33. Maldonado G, Greenland S. Simulation Study of Confounder-Selection Strategies. *Am J Epidemiol*. 1993;138(11).
34. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79(3):340–9.
35. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):103–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
36. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132.
37. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28(7):850–6.
38. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;E984–1010.
39. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, Hairston K, Kirley K, Lear SA, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(5):457–72.
40. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;215:487–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.068>
41. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266–73.
42. Nofuji Y, Shinkai S, Taniguchi Y, Amano H, Nishi M, Murayama H, et al. Associations of Walking Speed, Grip Strength, and Standing Balance With Total and Cause-Specific Mortality in a General Population of Japanese Elders. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(2):184.e1-184.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.11.003>



43. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2017;542(7640):177–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21363>
44. Kalinkovich A, Livshits G. Age-Associated Adipose Tissue and Skeletal Muscle Inflammation As a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
45. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Ribaldone DG, Bugianesi E. The Impact of Dysmetabolic Sarcopenia Among Insulin Sensitive Tissues: A Narrative Review. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. 2021. p. 1–12.
46. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, Aleman L, Chiong M, Garcia L, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? Vol. 124, *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. p. 61–78.
47. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014;40:99–106.
48. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms underlying metabolic syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
49. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1988–93.
50. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic syndrome: Does it differ between women and men? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):329–38.
51. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2016;26(4):364–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
52. Wu H, Liu M, Chi VTQ, Wang J, Zhang Q, Liu L, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate components in middle aged and older adults: a large-scale population-based study. *Metabolism* [Internet]. 2019;93:61–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.011>
53. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
54. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms underlying metabolic syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos achados mostraram que homens com obesidade abdominal dinapênica apresentam aumento do colesterol LDL, declínio da HbA1c e da glicose quando comparados com os não obesos abdominais e não dinapênicos. A diminuição dos níveis de HbA1c e glicose observada nos homens obesos abdominais dinapênicos parece ser, paradoxalmente, mediada pela redução do peso corporal. Nas mulheres essas diferenças não foram observadas, o que pode ser produto de uma menor exposição à inflamação crônica dado que, antes da menopausa, elas apresentam uma menor distribuição de gordura abdominal, a ação estrogênica imprime uma maior flexibilidade metabólica e a perda de massa e força muscular é menor nas mulheres do que nos homens, o que pode repercutir distintamente entre os sexos no metabolismo dos lipídeos e da glicose ao longo do tempo.

Também se observou que tanto a obesidade abdominal quanto a obesidade abdominal dinapênica foram fatores de risco para incidência de SMet, quando comparados com os não obesos abdominais não dinapênicos em ambos os sexos. Entretanto, o tamanho do efeito das associações foi maior nos obesos abdominais dinapênicos. Os achados respaldam a hipótese da atuação sinérgica da obesidade abdominal e da dinapenia na incidência de síndrome metabólica, provavelmente por um maior efeito da inflamação crônica, lipotoxicidade e resistência a insulina nos participantes que apresentam as duas condições de forma simultânea.

No que refere à mortalidade por doenças cardiovasculares, observou-se um risco significativamente maior nos participantes obesos abdominais dinapênicos quando comparados com os não obesos abdominais não dinapênicos em ambos os sexos. Destaca-se o fato que os indivíduos só obesos ou só dinapênicos não apresentaram maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. Esses achados vão reforçar os achados do estudo II, dado que uma maior incidência de fatores de risco cardiovasculares e SMet em indivíduos obesos abdominais dinapênicos, a longo prazo, podem desencadear uma maior mortalidade por doenças cardiovasculares.

Os estudos II e III foram ajustados por sexo, neles o sexo feminino apresentou uma associação protetora com SMet e com mortalidade por doenças cardiovasculares, respectivamente. Isso reforça os achados do estudo I, sinalizando que as mulheres podem ter menores repercussões metabólicas da obesidade abdominal dinapênica e maior flexibilidade metabólica, o que resulta em menor risco cardiovascular.

Por fim, os resultados da tese mostram evidências de uma possível ação sinérgica entre obesidade abdominal e dinapenia que acarreta alterações no metabolismo do LDL, HbA1c e glicose

em homens, aumenta o risco de SMet e de morte por causas cardiovasculares em ambos os sexos. Dado o impacto da obesidade abdominal dinapênica no risco cardiovascular, o diagnóstico confiável, a prevenção efetiva e adequado tratamento emerge como uma prioridade entre pesquisadores e clínicos.

No futuro é necessário um consenso nas definições da obesidade abdominal dinapênica e nos métodos da avaliação e diagnóstico, o que é chave no avanço da compreensão do fenótipo e suas implicações na saúde da população idosa. No mesmo sentido, clarificar os mecanismos e vias fisiopatológicas que explicam a relação entre obesidade abdominal dinapênica e os desfechos cardiovasculares pode levar ao desenvolvimento de novas terapias ou estratégias para a prevenção e tratamento desses desfechos.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Decade of Healthy Ageing. World Heal Organ [Internet]. 2020;1–24. Available from: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing%0Ahttps://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing/connection-series%0Ahttps://www.who.int/ageing/decade-of-healthy-ageing>
2. World Health Organization. Multisectoral action for a life course approach to healthy ageing: Draft global strategy and plan of action on ageing and health [Internet]. Sixty-ninth World Health Assembly. 2016. 1–37 p. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_17-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_17-en.pdf)
3. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem.* 2015;116(7):1171–8.
4. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart* [Internet]. 2016;11(4):393–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2016.10.024>
5. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820.
6. Collaborators GBD, Murray C, Aravkin A, Zheng P, Vos T, Lim S, et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Vol. 396, *The Lancet.* 2020.
7. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals ISBN. Geneva; 2021. 132 p.
8. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2021. p. 1829–30.
9. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):103–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
10. GBT Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(1):13–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal614362>

11. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;35:200–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
12. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
13. Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;19(1):57–74.
14. Brown L, Clegg D. Central Effects of Estradiol in the Regulation of Adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122((1-3)):65–73.
15. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2015;402:113–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>
16. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating  $\alpha$ 2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor  $\alpha$ . Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1869–78.
17. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications [Internet]. Vol. 23, *Eating and Weight Disorders*. Springer International Publishing; 2018. p. 3–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-017-0467-9>
18. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513–37.
19. Czernichow S, Kengne A, Huxley RR, Batty GD, Bichat-claude H. Europe PMC Funders Group Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes : a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2014;18(2):312–9.
20. Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Comparisons of Sarcopenia Defined by IWGS and EWGSOP Criteria Among Older People: Results From the I-Lan Longitudinal Aging Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):1–7.
21. Motamed N, Perumal D, Zamani F, Ashrafi H, Haghjoo M, Saeedian FS, et al. Conicity index and waist-to-hip ratio are superior obesity indices in predicting 10-year cardiovascular risk among men and women. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):527–34.
22. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity.

- Circulation [Internet]. 2018;137(13):1391–406. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
23. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front Physiol.* 2018;9(MAR):1–17.
  24. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(5):388–95.
  25. Kalinkovich A, Livshits G. Age-Associated Adipose Tissue and Skeletal Muscle Inflammation As a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
  26. Bharath LP, Ip BC, Nikolajczyk BS. Adaptive immunity and metabolic health: Harmony becomes dissonant in obesity and aging. *Compr Physiol.* 2017;7(4):1307–37.
  27. Gonzalez A, Simon F, Achiardi O, Vilos C, Cabrera D, Cabello-Verrugio C. The Critical Role of Oxidative Stress in Sarcopenic Obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021.
  28. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CAA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:73–82.
  29. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol [Internet].* 2018; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41569-018-0064-2>
  30. Park SSW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, De Rekeneire N, Harris TB, Schwartz A V., et al. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol [Internet].* 2019;19(5):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0270-z>
  31. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature [Internet].* 2017;542(7640):177–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21363>
  32. Picca A, Calvani R, Bossola M, Allocca E, Menghi A, Pesce V, et al. Update on mitochondria and muscle aging: All wrong roads lead to sarcopenia. *Biol Chem.* 2018;399(5):421–36.
  33. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;E984–1010.
  34. Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology.*

2020.

35. Banack HR, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause*. 2018;25(3):307–13.
36. Toomey CM, Cremona A, Hughes K, Norton C, Jakeman P. A review of body composition measurement in the assessment of health. Vol. 30, *Topics in Clinical Nutrition*. 2015. p. 16–32.
37. Camina Martín MA, De Mateo Silleras B, Redondo Del Río MP. Body composition analysis in older adults with dementia. *Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: A critical review*. Vol. 68, *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014. p. 1228–33.
38. Lundblad MW, Jacobsen BK, Johansson J, Grimsgaard S, Andersen LF, Hopstock LA. Anthropometric measures are satisfactory substitutes for the DXA-derived visceral adipose tissue in the association with cardiometabolic risk—The Tromsø Study 2015–2016. *Obes Sci Pract*. 2021;7(5):525–34.
39. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715–25.
40. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic syndrome: Does it differ between women and men? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):329–38.
41. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):1–8.
42. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299–313.
43. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
44. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. In: *Obesity Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment: A Multidisciplinary Approach*. 2016. p. 101–25.
45. Kesztyüs D, Lampl J, Kesztyüs T. The weight problem: Overview of the most common concepts for body mass and fat distribution and critical consideration of their usefulness for risk assessment and practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21).
46. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur*

- Heart J. 2007;28(7):850–6.
47. Kushi LH, Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, Prineas RJ. Accuracy and reliability of self-measurement of body girths. *Am J Epidemiol.* 1988;128(4):740–8.
  48. Aldo Scafoglieri Jan Pieter Clarys , Erik Cattrysse IB. Use of Anthropometry for the Prediction of Regional Body Tissue Distribution in Adults: Benefits and Limitations in Clinical Practice. *aging Dis.* 2014;
  49. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Vol. 16, *Nature Reviews Endocrinology.* 2020. p. 177–89.
  50. Scafoglieri A, Clarys JP, Cattrysse E, Bautmans I. Use of anthropometry for the prediction of regional body tissue distribution in adults: benefits and limitations in clinical practice. *Aging Dis.* 2014 Dec;5(6):373–93.
  51. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79–132.
  52. Rhéaume C, Leblanc MV, Poirier P, Millar SR, Perry IJ, Van Den Broeck J, et al. Stratified probabilistic bias analysis for BMI-related exposure misclassification in postmenopausal women. *Epidemiology.* 2018;10(781).
  53. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2016;133(7):639–49.
  54. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Vol. 32, *European Journal of Epidemiology.* 2017. p. 181–92.
  55. Xue R, Li Q, Geng Y, Wang H, Wang F, Zhang S. Abdominal obesity and risk of CVD: A dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies. *Br J Nutr.* 2021;126(9):1420–30.
  56. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, Hairston K, Kirley K, Lear SA, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(5):457–72.
  57. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: The health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):405–12.



58. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: A population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):253–60.
59. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998;147(8):755–63. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=9554417%5Cnhttp://sfx.scholarsportal.info/ottawa?sid=OVID:medline&id=pmid:9554417&id=doi:&issn=0002-9262&isbn=&volume=147&issue=8&spage=755&pages=755-63&date=1998&title=American+>
60. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67 A(1):28–40.
61. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  Dynapenia. 2008;63(8):829–34.
62. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. Vol. 8, *Current obesity reports*. 2019. p. 458–71.
63. Ji LL, Kang C. Role of PGC-1 $\alpha$  in sarcopenia: Etiology and potential intervention - A mini-review. *Gerontology*. 2015;61(2):139–48.
64. Musci R V., Hamilton KL, Miller BF. Targeting mitochondrial function and proteostasis to mitigate dynapenia. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(1).
65. Brocca L, McPhee JS, Longa E, Canepari M, Seynnes O, De Vito G, et al. Structure and function of human muscle fibres and muscle proteome in physically active older men. *J Physiol* [Internet]. 2017;595(14):4823–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/JP274148>
66. Tintignac LA, Brenner H-R, Rüegg MA. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. *Physiol Rev* [Internet]. 2015;95(3):809–52. Available from: <http://physrev.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physrev.00033.2014>
67. Kwon YN, Yoon SS. Sarcopenia: Neurological Point of View. *J bone Metab* [Internet]. 2017;24(2):83–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642851%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5472802>
68. Rong S, Wang L, Peng Z, Liao Y, Li D, Yang X, et al. The mechanisms and treatments for

- sarcopenia: could exosomes be a perspective research strategy in the future? [Internet]. Vol. 11, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020. p. 348–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcsm.12536>
69. Rijk JM, Roos PRKM, Deckx L, Van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(1):5–20.
  70. Clark BC, Manini and TM. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012;28(5):495–503.
  71. Hepple RT. Mitochondrial involvement and impact in aging skeletal muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(SEP):1–13.
  72. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: Aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(AUG):1–11.
  73. López-otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
  74. Fujishima I, Fujiu-Kurachi M, Arai H, Hyodo M, Kagaya H, Maeda K, et al. Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(2):91–7.
  75. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
  76. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol*. 2021;236(4):2393–412.
  77. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229(2):R67–81.
  78. Crescioli C. Targeting age-dependent functional and metabolic decline of human skeletal muscle: The geroprotective role of exercise, myokine IL-6, and vitamin D. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
  79. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014;40:99–106.
  80. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2016;26(4):364–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
  81. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications. 2017. p. 1–19.
  82. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms underlying metabolic

- syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
83. Wu H, Liu M, Chi VTQ, Wang J, Zhang Q, Liu L, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate components in middle aged and older adults: a large-scale population-based study. *Metabolism [Internet].* 2019;93:61–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.011>
  84. Chen K, Zhou M, Wang X, Li S, Yang D. The Role of Myokines and Adipokines in Hypertension and Hypertension-related Complications. *Hypertens Res [Internet].* 2019;42(10):1544–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-019-0266-y>
  85. Lee M-R, Jung SM, Kim HS, Kim YB. Association of muscle strength with cardiovascular risk in Korean adults. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(47):e13240.
  86. Liu W, Chen R, Song C, Wang C, Chen G, Hao J, et al. A Prospective Study of Grip Strength Trajectories and Incident Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(September):1–9.
  87. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol [Internet].* 2016;215:487–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.068>
  88. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015;386(9990):266–73.
  89. Nofuji Y, Shinkai S, Taniguchi Y, Amano H, Nishi M, Murayama H, et al. Associations of Walking Speed, Grip Strength, and Standing Balance With Total and Cause-Specific Mortality in a General Population of Japanese Elders. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2016;17(2):184.e1-184.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.11.003>
  90. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: Prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ.* 2018;361:1–10.
  91. McGrath R, Johnson N, Klawitter L, Mahoney S, Trautman K, Carlson C, et al. What are the association patterns between handgrip strength and adverse health conditions? A topical review. *SAGE Open Med.* 2020;8:205031212091035.
  92. de Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C, Alexandre T da S. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English

- Longitudinal Study of Ageing. *Journals Gerontol Ser A*. 2019;74(7):1105–11.
93. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81–8.
  94. Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM. Alterations in human muscle protein metabolism with aging: Protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia. *BioFactors*. 2014;40(2):199–205.
  95. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TLL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):559–66.
  96. Alexandre T da S, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo R de O, Corona LP, Brito TRP de, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in older adults – Findings from SABE Study. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1360–6.
  97. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(1):138–44.
  98. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr*. 2017;(October).
  99. Alexandre TDS, Scholes S, Santos JLF, De Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(7):1112–8.
  100. Nebuloni CC, de Oliveira Máximo R, de Oliveira C, Alexandre T da S. Uncontrolled diabetes as an associated factor with dynapenia in adults aged 50 years or older: sex differences. *Journals Gerontol Ser A*. 2019;XX(Xx):1–7.
  101. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):13–9.
  102. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, Curhan GC, McLean RR, Murabito JM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity*. 2016;24(2):526–34.
  103. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Ribaldone DG, Bugianesi E. The Impact of Dysmetabolic Sarcopenia Among Insulin Sensitive Tissues: A Narrative Review. Vol. 12, *Frontiers in*

- Endocrinology. 2021. p. 1–12.
104. David L.Nelson MMC. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6th ed. New York: W.H.Freeman and Company; 2017. 3270 p.
  105. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Dec 1;40(6):1447–67. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/6/1447/5482541>
  106. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem*. 2017;25(20):2401–15.
  107. Dos Santos AR de O, Zanuso B de O, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1–23.
  108. Alexandre TDS, Aubertin-Leheudre M, Carvalho LP, Máximo RDO, Corona LP, Brito TRPD, et al. Dynapenic obesity as an associated factor to lipid and glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in older adults - Findings from SABE Study. *Clin Nutr*. 2017;1–7.
  109. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, Aleman L, Chiong M, Garcia L, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? Vol. 124, *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. p. 61–78.
  110. Silveira EA, Filho RR da S, Spexoto MCB, Haghghatdoost F, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. The role of sarcopenic obesity in cancer and cardiovascular disease: A synthesis of the evidence on pathophysiological aspects and clinical implications. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
  111. Xia MF, Chen LY, Wu L, Ma H, Li XM, Li Q, et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2021;40(2):571–80.
  112. Choi KM. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;86–9.
  113. Rossi AP, Bianchi L, Volpato S, Bandinelli S, Guralnik J, Zamboni M, et al. Dynapenic Abdominal Obesity as a Predictor of Worsening Disability, Hospitalization, and Mortality in Older Adults: Results from the InCHIANTI Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1098–104.
  114. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism* [Internet]. 2009;58(7):1013–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.02.027>

115. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K, et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: Cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoS One*. 2014;9(11).
116. Botoseneanu A, Ambrosius WT, Beavers DP, De Rekeneire N, Anton S, Church T, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with physical capacity, disability, and self-rated health in lifestyle interventions and independence for elders study participants. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(2):222–32.
117. Lim S, Kim JH, Kang SM, Choi SH, Park YJ, Kim KW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean longitudinal study on health and aging. *Diab*. 2010;33(7):1652–4.
118. Sénéchal M, Dionne IJ, Brochu M. Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health*. 2012;24(5):812–26.
119. Aubertin-Leheudre M, Anton S, Beavers DP, Manini TM, Fielding R, Newman A, et al. Dynapenia and Metabolic Health in Obese and Nonobese Adults Aged 70 Years and Older: The LIFE Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(4):312–9.
120. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de 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. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(1):138–44.
121. Rossi AP, Fantin F, Caliari C, Zoico E, Mazzali G, Zanardo M, et al. Dynapenic abdominal obesity as predictor of mortality and disability worsening in older adults: A 10-year prospective study. *Clin Nutr* [Internet]. 2016;35(1):199–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.005>
122. Rossi AP, Bianchi L, Volpato S, Bandinelli S, Guralnik J, Zamboni M, et al. Dynapenic Abdominal Obesity as a Predictor of Worsening Disability, Hospitalization, and Mortality in Older Adults: Results from the InCHIANTI Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1098–104.
123. Lee J, Hong Y-P, Shin HJ, Lee W. Associations of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity With Metabolic Syndrome Considering Both Muscle Mass and Muscle Strength. *J Prev Med Public Health* [Internet]. 2016;49(1):35–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.15.055%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pem&NEWS=N&AN=26841883>

124. Chang KV, Wu WT, Huang KC, Jan WH, Han DS. Limb muscle quality and quantity in elderly adults with dynapenia but not sarcopenia: An ultrasound imaging study. *Exp Gerontol*. 2018;108(March):54–61.
125. Bouchard DR, Janssen I. Dynapenic-Obesity and Physical Function in Older Adults. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2010;65A(1):71–7. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glp159>
126. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):271–6.
127. Yang M, Jiang J, Hao Q, Luo L, Dong B. Dynapenic Obesity and Lower Extremity Function in Elderly Adults. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015;16(1):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.06.019>
128. Scott D, Sanders KM, Aitken D, Hayes A, Ebeling PR, Jones G. Sarcopenic obesity and dynapenic obesity: 5-year associations with falls risk in middle-aged and older adults. *Obesity*. 2014;22(6):1568–74.
129. Scott D, Seibel M, Cumming R, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, et al. Sarcopenic Obesity and its Temporal Associations with Changes in Bone Mineral Density, Incident Falls and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):575–83.
130. Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutr Res* [Internet]. 2015;35(12):1031–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607198340%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.09.003%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=18790739&id=doi:10.1016%2Fj.nutres.2015.09.003&atitle=Sarcopenia%2C+s>
131. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, Cicuttini F, Ebeling PR, Jones G. Associations of Sarcopenic Obesity and Dynapenic Obesity with Bone Mineral Density and Incident Fractures Over 5–10 Years in Community-Dwelling Older Adults. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(1):30–42.
132. Huang T-Y, Liang C-K, Shen H-C, Chen H-I, Liao M-C, Chou M-Y, et al. Gait Speed rather than Dynapenia Is a Simple Indicator for Complex Care Needs: A Cross-sectional Study Using Minimum Data Set. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(February):8418. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-08791-4.pdf>

133. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1640–8.
134. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9(Appendix 1):1–13.
135. WHO WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
136. NatCen Social Researc. English Longitudinal Study of Ageing. 2015.
137. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute N. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083. *WMJ Off Publ State Med Soc Wisconsin* [Internet]. 1998;158(Suppl 2):51S-209S. Available from: <https://hearttruth.gov/health/public/heart/obesity/wecan/portion/documents/CORESET1.pdf>
138. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2045–53.
139. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands A V., et al. Age- and sex-specific criterion validity of the health survey for England physical activity and sedentary behavior assessment questionnaire as compared with accelerometry. *Am J Epidemiol*. 2014;179(12):1493–502.
140. Hamer M, De Oliveira C, Demakakos P. Non-exercise physical activity and survival: English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Prev Med* [Internet]. 2014;47(4):452–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.044>
141. Radloff S. The-CES-D-Scale: A Self-report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;385–401.
142. Zeger L, Liang S. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes Author ( s): Scott L . Zeger and Kung-Yee Liang Published by : International Biometric Society Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2531248>. *Biometrics*. 1986;42(1):121–30.
143. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13–22.
144. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk.



J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496–509.