

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

Clarice Cavaleiro Nebuloni

DIABETES NÃO CONTROLADO COMO FATOR ASSOCIADO À DINAPENIA EM
PESSOAS COM 50 ANOS OU MAIS

São Carlos - SP
2018

CLARICE CAVALERO NEBULONI

DIABETES NÃO CONTROLADO COMO FATOR ASSOCIADO À DINAPENIA EM
PESSOAS COM 50 ANOS OU MAIS

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Gerontologia
da Universidade Federal de São
Carlos para a obtenção do título de
Mestre em Gerontologia

Área de concentração: Gerontologia

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva
Alexandre

São Carlos
2018

Dedico este trabalho ao meu esposo Fábio que, com muito carinho, me auxilia em momentos de muita agitação e caminha ao meu lado nesta longa trajetória que é a vida.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, sempre.

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

Aos professores **Dra. Mônica Rodrigues Perracini** e **Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas**, pelas contribuições dadas no momento da qualificação.

À **Roberta de Oliveira Máximo**, pela disponibilidade em ajudar sempre, com muito carinho e atenção.

À **Paula Camila Ramírez**, pela paciência em me auxiliar na classificação dos medicamentos.

Aos **professores do Departamento de Gerontologia** pelo acolhimento aos mestrandos.

À professora **Myrian Spinola Najas**, minha primeira mestre, por ter me apresentado a Gerontologia.

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

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

Aos **integrantes do Estudo ELSA** e seus participantes, por possibilitar os dados utilizados no presente estudo.

“A vida é aquilo que você deseja diariamente”

André Luiz

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos que demonstram a associação entre diabetes e baixa força neuromuscular (FNM) classificam os indivíduos como diabéticos ou não diabéticos. Desta forma, não se sabe como tais associações se comportam em diabéticos não diagnosticados (DND), diabéticos controlados (DC) e diabéticos não controlados (DNC) nem quais os níveis de hemoglobina glicada estão associados à baixa FNM. **Objetivos:** 1) analisar a associação entre DND, DC e DNC e baixa FNM (dinapenia); 2) analisar o quanto os diferentes agrupamentos desses indivíduos podem modificar essas associações e 3) analisar a associação entre os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) e a FNM. **Método:** Trata-se de um estudo transversal com 5.290 participantes do Estudo *ELSA* com 50 anos ou mais. Nas duas primeiras análises utilizaram-se modelos de regressão logística tendo a dinapenia [força de preensão manual (FPM) < 26 kgf em homens e < 16 kgf em mulheres] como desfecho e o diabetes [não diabéticos (ND), DND, DC e DNC] como exposição. Por fim, utilizou-se regressão linear tendo a FPM como desfecho e os participantes classificados segundo os valores de HbA1c como exposição. Os modelos foram ajustados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. **Resultados:** Somente DNC foi associada à dinapenia (OR = 1.78; IC 95% 1.22 – 2.59). Unir DND e ND superestima a associação de DNC com dinapenia em 2.8% (OR = 1.83; IC 95% 1.26 – 2.67). Unir DC e DNC subestima tal associação em 18% (OR = 1.46; IC 95% 1.10 – 1.93). Indivíduos com HbA1c entre 7 e 8% e > 8% apresentaram uma redução média da FPM de 1.86 kgf e 1.63 kgf, respectivamente. **Conclusão:** DNC têm mais chance de apresentar dinapenia do que DND. Os diferentes agrupamentos dos indivíduos com diabetes modificam as associações entre DNC e dinapenia. Indivíduos com HbA1c \geq 7% apresentam menor FNM do que os com HbA1c < 6.5%.

PALAVRAS – CHAVE: Diabetes. Dinapenia. Força neuromuscular. Estudo *ELSA*.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies that demonstrate the association between diabetes and muscle strength (MS) classify individuals as diabetic or non-diabetic. Thus, it is not known how such associations behave in undiagnosed diabetics (UD), controlled diabetics (CD) and uncontrolled diabetics (UCD), nor which glycated hemoglobin levels are associated with low MS. **Objectives:** 1) to analyze the association between UD, CD and UCD and low MS (dynapenia); 2) to analyze how the different grouping of these individuals can modify these associations and 3) to analyze the association between serum glycated hemoglobin levels (HbA1c) and MS. **Method:** Cross-sectional study with 5,290 ELSA participants 50 years of age or older. In the first two analyses, logistic regression models were used, with dynapenia (handgrip strength (HG) <26 kgf in men and <16 kgf in women) as outcome and diabetes [non-diabetic (ND), UD, CD and UCD] as exposure. Finally, linear regression was used with HG as the outcome and the participants were classified according to HbA1c values as exposure. The models were adjusted for sociodemographic, behavioral and clinical variables. **Results:** Only UCD was associated with dynapenia (OR = 1.78, 95% CI 1.22 - 2.59). Joining UD and ND overestimated the association of UCD with dynapenia by 2.8% (OR = 1.83; 95% CI 1.26 - 2.67). Joining CD and UCD underestimates such association in 18% (OR = 1.46; 95% CI 1.10 - 1.93). Individuals with HbA1c between 7 and 8% and > 8% presented a mean reduction of HG of 1.86 kgf and 1.63 kgf, respectively. **Conclusion:** UCD are more likely to present dynapenia than UD. The different classification of individuals with diabetes modifies the associations between UCD and dynapenia. Individuals with HbA1c $\geq 7\%$ had lower MS than those with HbA1c <6.5%.

Keywords: Diabetes. Dynapenia. Muscle Strength. ELSA Study.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Proporção de diagnóstico de diabetes não conhecido por regiões do mundo, segundo IDF, 2017 10
- Figura 2** - Ondas 1 a 7 e coortes adicionais do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* no período de 2002 a 2015 23
- Figura 3** - Participantes da onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* 2012 - 2013, composta por 9.169 pessoas com 50 anos ou mais 24
- Figura 4** - Amostra final utilizada para responder aos três objetivos do presente trabalho 25

LISTA DE TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* – *ELSA* (2012 – 2013) 34

Tabela 2 - Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* – *ELSA* (2012 – 2013) de acordo com o estado de diabetes 37

Tabela 3 - Modelos de regressão logística ajustados para a chance de dinapenia e sua variação de *Odds Ratio (OR)* de acordo com os diferentes grupos de classificação de diabetes em pessoas com 50 anos ou mais (n = 5.290), participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* – *ELSA* (2012 – 2013)..... 41

Tabela 4 - Associação entre valores de hemoglobina glicada e força de preensão manual de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* – *ELSA* (2012-2013)..... 43

Gráfico 1 - Resíduos do modelo de regressão linear que avaliou a associação da hemoglobina glicada com a força de preensão manual em 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes da onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*..... 44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acidente vascular encefálico (AVE)

Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)

Bioimpedância elétrica (BIA)

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES)

Densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA)

Diabéticos controlados (DC)

Diabéticos não controlados (DNC)

Diabéticos não diagnosticados (DND)

English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)

Força de preensão manual (FPM).

Força neuromuscular (FNM)

Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)

Health Aging and Body Composition Study ABC Study (Health ABC Study)

Health Survey for England (HSE)

Hemoglobina glicada (HbA1c)

Índice de massa corporal (IMC)

Não diabéticos (ND)

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

Odds Ratio (OR)

Short Physical Performance Battery (SPPB)

Timed up and go test (TUGT)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	20
3. MÉTODO	21
3.1 Estudo ELSA	21
3.1.1 Amostra	21
3.1.2 Entrevistas	22
3.2 Amostra do Estudo	24
3.3 Critérios de Exclusão	26
3.4 Variável Dependente	26
3.4.1 Força de Preensão Manual	26
3.5 Variável de Interesse	26
3.5.1 Diabetes	26
3.6 Variáveis de Controle	28
3.7 Análise Estatística	30
3.8 Aspectos Éticos	32
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO

O diabetes é uma doença crônica não transmissível que, em 2017, causou 4 milhões de mortes no mundo em pessoas com idade entre 20 e 79 anos. A Federação Internacional de Diabetes, baseada em fontes de dados de 131 países, estima que haja cerca de 425 milhões de diabéticos em todo o mundo. Destes, cerca de 193 milhões (45.4%) desconhecem a sua doença e são denominados de diabéticos não diagnosticados (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Esta estimativa é resultado de estudos feitos na população de diversos países, onde são realizados exames de sangue em uma amostra de pessoas que vivem em uma determinada área. Os resultados dos exames identificam tanto os casos já conhecidos de diabetes quanto os casos não diagnosticados anteriormente (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

A alta proporção de diabéticos não diagnosticados pode ser explicada pelo fato do aparecimento do diabetes tipo 2, ser geralmente lento, e as pessoas permanecerem sem sintomas por muitos anos, sendo diagnosticadas somente quando apresentarem uma complicação devido à hiperglicemia, como neuropatia periférica, alteração visual, insuficiência renal ou infecções (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Na figura 1 é possível verificar a proporção de indivíduos com diabetes não diagnosticado por regiões no mundo.

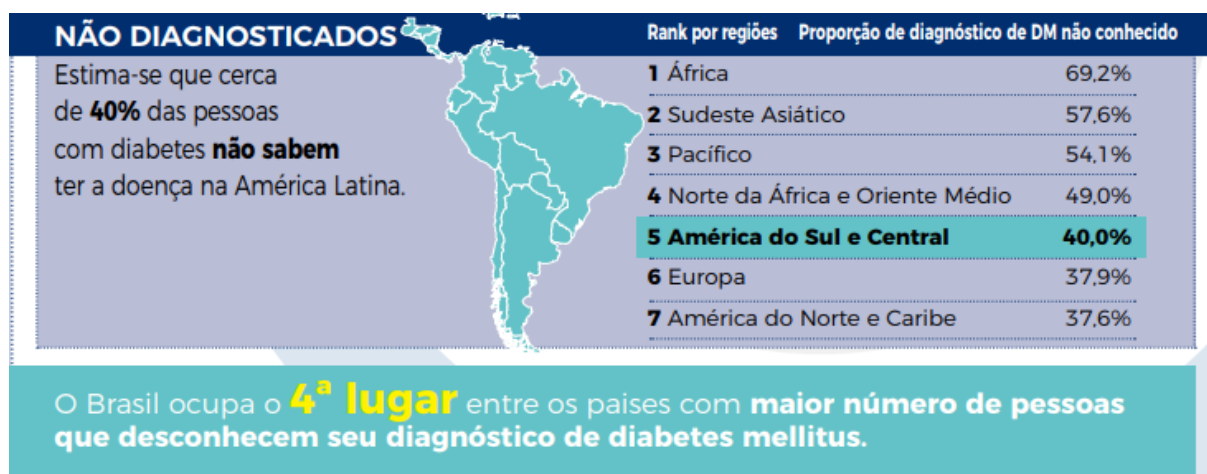


Figura 1 - Proporção de diagnóstico de diabetes não conhecido por regiões do mundo, segundo IDF, 2017.

No Reino Unido, desde 1996, o número de pessoas com diabetes mais que dobrou passando de 1.4 milhão para 3.5 milhões. Este número é superior a 4 milhões se forem considerados os não diagnosticados, representando 6% da população. Na Inglaterra, o maior país do Reino Unido, quase 3 milhões de pessoas foram diagnosticadas com diabetes em 2015 (DIABETES UK, 2016).

No Brasil, dados sobre a prevalência de diabetes têm sido baseados no sistema de vigilância de fatores de risco por meio de inquérito telefônico (VIGITEL), implantado a partir de 2006 nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal. O VIGITEL 2017 identificou a prevalência de 7.6% de diabetes mellitus autorrelatado em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e apontou o aumento desta prevalência com a idade, sendo 8.7%; 17.3% e 23.5% nas faixas etárias de 45 a 54 anos, 55 a 64 e mais de 64 anos, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Segundo estimativas da Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupou, em 2017, o 4º lugar no ranking dos dez países com o maior número de pessoas entre 20 e 79 anos com diabetes, 12.5 milhões. A projeção para 2045 é que passe a ocupar o 5º lugar com 20.3 milhões de diabéticos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

O diabetes mellitus é caracterizado pela clássica tríade de disfunção das células beta do pâncreas, produção excessiva de glicose pelo fígado e resistência à ação da insulina, levando à hiperglicemia (DIB *et al.*, 2018).

O controle da hiperglicemia é frequentemente o foco do tratamento do diabetes, pois diabéticos não controlados apresentam maior risco de complicações, tanto macrovasculares (doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral) quanto microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) relacionadas com as lesões dos grandes e pequenos vasos sanguíneos, respectivamente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018a).

Em 2018 a *American Diabetes Association* e a *European Association for the Study of Diabetes* publicaram um consenso sobre o controle do diabetes tipo 2 em adultos. Um grupo de pesquisadores fez uma avaliação sistemática da literatura desde 2014 para embasar as novas recomendações (DAVIES *et al.*, 2018). O consenso preconiza que os alvos de tratamentos glicêmicos devam ser individualizados com base nas preferências do paciente, riscos de efeitos adversos

da terapia como, por exemplo, a hipoglicemia e características individuais, incluindo comorbidades e fragilidade. Um alvo aceitável de hemoglobina glicada (HbA1c) para a maioria dos adultos não gestantes com expectativa de vida suficiente para ter benefícios microvasculares com o tratamento (aproximadamente 10 anos) é o menor que 7.0% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018b). Sendo que manter este nível reduz significativamente o risco de complicações micro e macrovasculares em relação ao paciente cronicamente descontrolado (SUMITA & ANDRIOLO, 2008).

A hemoglobina glicada é o principal teste para avaliar a qualidade do controle glicêmico (SUMITA & ANDRIOLO, 2008), pois possibilita estimar as glicemias dos últimos 3 a 4 meses. Isto é possível pelo fato de a glicose sanguínea ligar-se de maneira irreversível à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, que tem essa duração (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A porcentagem da hemoglobina que sofreu glicação será tanto maior quanto maior a concentração de glicose sanguínea. Esse resultado expresso em porcentagem refere-se à média das glicemias diárias, sendo 50% correspondente ao mês que precedeu o exame, 25% ao mês anterior à coleta e 25% ao terceiro e quarto meses. Assim, o valor de hemoglobina glicada obtido corresponderá, sobretudo, ao controle glicêmico do último mês e, secundariamente, dos segundo, terceiro e quarto meses precedentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Outra complicação que vem sendo recentemente associada ao diabetes é a perda de massa muscular (sarcopenia) e de força neuromuscular (dinapenia). A sarcopenia foi proposta pela primeira vez em 1988, pelo Dr. Irwin Rosenberg, para definir o declínio da massa muscular no envelhecimento (ROSENBERG, 1997). Contudo, com o passar dos anos, tornou-se um termo mais abrangente e passou a englobar além da perda de massa o declínio de força neuromuscular (FNM) (DUTTA, 1997; MORLEY *et al.*, 2001; DOHERTY, 2003).

Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* elaborou um consenso para a definição clínica da sarcopenia e os critérios diagnósticos para sua identificação. Para o diagnóstico recomendou utilizar a diminuição da massa muscular associada à diminuição de força neuromuscular e/ou desempenho físico e sugeriram várias técnicas a serem utilizadas para medir

estes parâmetros com precisão em pesquisas e/ou na prática clínica (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Para a medida da massa muscular sugeriram a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), a bioimpedância elétrica (BIA) e a antropometria. Para a FNM a medida da força de preensão manual e a flexão/extensão do joelho e para a *performance* física o *Short Physical Performance Battery* (SPPB), o teste de velocidade de marcha, o *Timed up and go test* (TUGT) e o teste de subir escadas (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Entretanto, dois anos antes do consenso, Clark & Manini (2008) argumentaram que a perda da força neuromuscular relacionada à idade é apenas parcialmente explicada pela redução da massa muscular e que, portanto, estes dois eventos deveriam ser definidos de forma independente, onde sarcopenia manteria sua definição original e sugeriram o termo *dinapenia* para designar a diminuição da força neuromuscular relacionada à idade (CLARK; MANINI, 2008).

Os autores afirmaram que o novo termo teve como objetivo encorajar esforços de pesquisa com foco na compreensão dos mecanismos envolvidos na regulação da FNM, que incluem, entre outros, as deficiências na ativação neural, redução na qualidade das fibras contráteis, diminuição da excitabilidade do motoneurônio e redução no recrutamento de unidades motoras; não podendo ser explicada somente pela quantidade de massa muscular (CLARK; MANINI, 2008).

Goodpaster *et al.* (2006) em um estudo de acompanhamento por 3 anos realizado com uma coorte de 1.880 indivíduos do *Health Aging and Body Composition Study ABC Study (Health ABC Study)* demonstraram que as mudanças na massa muscular relacionadas à idade explicaram menos de 5% da variação na força neuromuscular, ou seja, a relação entre essas duas condições não foi linear, evidenciando que o declínio da força parece ocorrer muito mais rapidamente do que a diminuição de massa muscular.

Delmonico *et al.* (2009) em estudo longitudinal com 1.678 homens e mulheres provenientes do *Health ABC Study* analisaram as mudanças na FNM dos músculos extensores do joelho (medida por dinamômetro isocinético), qualidade muscular (calculada dividindo-se a FNM pela área muscular da coxa) e composição do músculo esquelético (medido pela DEXA e tomografia computadorizada, que avaliou a infiltração de gordura da coxa) e verificou, após 5 anos, um aumento de infiltração

de gordura no músculo em homens e mulheres, ocorrência de dinapenia de 2 a 5 vezes maior do que a sarcopenia e que o aumento do peso corporal não atenuou a perda muscular mesmo com um pequeno aumento na área do músculo da coxa. Juntos, os achados indicaram que a diminuição da FNM progressiva e o aumento da infiltração de gordura muscular ocorrem independentemente das mudanças na massa muscular, implicando em perdas na qualidade da função muscular com o envelhecimento.

Estudos epidemiológicos sobre o envelhecimento têm evidenciado que a dinapenia está altamente associada à mortalidade (AL SNIH *et al.*, 2002; RANTANEN *et al.*, 2003; NEWMAN *et al.*, 2006; ALEXANDRE *et al.*, 2014a) e à incapacidade física (AL SNIH *et al.*, 2004; ALEXANDRE *et al.*, 2014b), mesmo quando ajustada pela sarcopenia, indicando que esta pode ser secundária aos efeitos da dinapenia (CLARK; MANINI, 2010).

Recentemente, no início de 2018, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* reuniu-se novamente (*EWGSOP2*) para atualizar o consenso publicado em 2010. Neste documento a sarcopenia foi definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado, tendo a baixa força neuromuscular como determinante principal, pois essa foi reconhecida como melhor preditora para resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade, do que a massa muscular. Além disso, introduziu o parâmetro de qualidade muscular, termo utilizado para descrever aspectos micro e macroscópicos da arquitetura e composição do músculo (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019).

Dessa forma, a definição operacional da sarcopenia proposta pelo *EWGSOP2* baseia-se em três critérios: baixa força muscular; baixa quantidade ou qualidade muscular e baixo desempenho físico. A sarcopenia é provável quando baixa força muscular é detectada. Um diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular. Na presença de baixa força muscular, baixa quantidade / qualidade muscular e baixo desempenho físico a sarcopenia é considerada grave (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019).

Nas últimas décadas, as pesquisas têm documentado que o declínio da massa e força neuromuscular é maior em indivíduos com diabetes, particularmente nas extremidades inferiores, em comparação com aqueles sem diabetes,

potencializando nesse grupo o alto risco de desenvolver incapacidade funcional e limitação na mobilidade (FERRUCCI; STUDENSKI, 2009).

Park *et al.* (2006), em estudo transversal, avaliaram a força de preensão manual (medida por dinamômetro), a força extensora de joelho (medida por dinamômetro isocinético) e a qualidade muscular (calculada dividindo-se a FNM pela massa muscular da perna ou braço medida por DEXA) de 2.618 indivíduos de 70 a 79 anos do *Health ABC Study*, incluindo 485 com diabetes tipo 2 autorrelatados e 2.133 sem diabetes. A duração do diabetes apresentou mediana de seis anos e a hemoglobina glicada > 8% foi considerada como controle glicêmico ruim (PARK *et al.*, 2006). Somente os homens diabéticos apresentaram força neuromuscular significativamente menor nas extremidades superiores e inferiores ($p < 0.05$), assim como baixa qualidade muscular ($p = 0.002$ para braços e $p < 0.001$ para pernas). Além disso, a baixa qualidade muscular em braços e pernas esteve associada com maior duração do diabetes (≥ 6 anos) e pior controle glicêmico (hemoglobina glicada > 8%) em ambos os sexos ($p < 0.005$) (PARK *et al.*, 2006).

Park *et al.* (2007) para verificar as mudanças de massa e força neuromuscular ao longo de três anos, refizeram as medidas de força de preensão manual, força extensora de joelho e composição corporal após os exames na linha de base em 1.840 participantes, incluindo 305 com diabetes e 1.535 sem diabetes. O método do estudo foi idêntico ao descrito no estudo anterior (PARK *et al.*, 2006). Os diabéticos perderam mais rapidamente do que os não diabéticos a força extensora de joelho ($p = 0.001$), a massa magra e a qualidade muscular da perna ($p < 0.05$). As mudanças na força e na qualidade muscular do braço não foram diferentes entre os diabéticos e não diabéticos, com $p = 0.964$ e $p = 0.757$ respectivamente (PARK *et al.*, 2007).

O mecanismo pelo qual ocorre esta perda de massa e força neuromuscular mais acelerada em pacientes diabéticos ainda não está claro. As hipóteses estudadas são que a hiperglicemia e consequente aumento de espécies reativas de oxigênio, danifiquem o músculo e sua inervação alterando suas fibras e função (SCHEEN, 2003; REIS *et al.*, 2008; FELDMAN *et al.*, 2017).

Kalyani *et al.* (2014) em estudo transversal examinaram a relação independente entre a hiperglicemia e a massa corporal magra de 5.434 participantes > 50 anos sem relato de diabetes do *National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES* (1999-2004) divididos em 5 categorias de hemoglobina glicada: <

5.0%, 5.0 – 5.4%, 5.5 – 5.9%, 6.0 – 6.4%, \geq 6.5%. A composição corporal do tronco, braços e pernas foi obtida pelo *DEXA* e a massa corporal magra (kg) excluindo o conteúdo mineral ósseo foi dividida pelo peso corporal (kg) e multiplicada por 100 para fornecer estimativas de massa magra em relação ao tamanho corporal. As variáveis de controle foram: idade, raça, escolaridade, peso, estatura, tabagismo, exercício para fortalecimento muscular, proteína C reativa, artrite, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer, fratura de quadril, doença arterial periférica e neuropatia periférica.

A massa magra total, apendicular e de tronco medidas pela *DEXA* foram significativamente diferentes para homens e mulheres nas distintas categorias de hemoglobina glicada (ambos $p < 0.001$). Mesmo após ajuste para os fatores de confusão os homens com hemoglobina glicada \geq 6.5% *versus* hemoglobina glicada $<$ 5.0% mantiveram menor percentual de massa magra total ($-3.5 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), apendicular ($-1.8 \pm 0.5\%$, $p = 0.003$) e tronco ($-1.2 \pm 0.4\%$, $p = 0.01$); o mesmo ocorrendo para as mulheres, sendo menor percentual de massa magra total ($-2.9 \pm 0.8\%$, $p = 0.001$), apendicular ($-1.2 \pm 0.4\%$, $p = 0.001$) e tronco ($-1.3 \pm 0.5\%$, $p = 0.003$) (KALYANI *et al.*, 2014).

Em outro estudo para investigar se a gravidade da hiperglicemia está associada à diminuição da força, massa e qualidade muscular Kalyani *et al.* (2015) avaliaram 984 participantes de 26 a 96 anos do *Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)* nos anos de 2003 e 2011. A hemoglobina glicada foi dividida em quartis (Q): Q1 = $< 5.5\%$, $n = 262$; Q2 = 5.5 – 5.79% $n = 246$; Q3 = 5.8 – 6.09% $n = 216$; Q4 = $\geq 6.1\%$ $n = 260$. A força extensora do joelho dominante foi avaliada por um dinamômetro isocinético e a massa corporal total e da perna por *DEXA*. Para avaliar a qualidade muscular, a força extensora do joelho foi dividida pela massa corporal magra da perna derivada do *DEXA*. Foram consideradas variáveis de controle: idade, sexo, raça, atividade física, e a presença de neuropatia periférica (KALYANI *et al.*, 2015).

A força foi significativamente menor no quartil de hemoglobina glicada mais alto quando comparado ao menor, mesmo quando ajustado para idade, raça, sexo, peso e estatura (-4.7 ± 2.30 N/m, $p = 0.02$), mantendo a significância após ajuste para atividade física ($p = 0.045$) e, significância limítrofe ao ajustar para neuropatia ($p = 0.05$). A qualidade muscular foi significativamente menor no quartil mais alto de

hemoglobina glicada quando comparado ao mais baixo, mas perdeu a significância após ajuste para atividade física e neuropatia. A massa muscular, incluindo massa magra da perna e massa magra total não diferiram significativamente entre os quartis de hemoglobina glicada. A hemoglobina glicada elevada esteve associada à força neuromuscular persistentemente menor em comparação com a normoglicemia, independente de possíveis fatores de confusão e teve seu efeito mediado, pelo menos em parte, pela neuropatia periférica (KALYANI *et al.*, 2015).

A maior ou menor associação da perda de força neuromuscular com diabetes depende da referência adotada para definir dinapenia nos estudos. A literatura científica tem apontado diferentes pontos de corte para a identificação da redução de força neuromuscular mensurada pela força de preensão manual (FPM). Estas variações ocorrem devido às distintas metodologias adotadas nos estudos.

Rantanen *et al.* (1999) em estudo de coorte prospectivo envolvendo 3.218 homens saudáveis entre 45 e 68 anos na linha de base, participantes do estudo *Honolulu Heart Program*, verificaram que após 25 anos, aqueles que no início do estudo, tinham FPM nos tercís baixo (<37kg) e intermediário (<42kg) apresentavam respectivamente, maior risco de desenvolver limitação funcional medida pelo teste de caminhada (2.77; IC 95% 1.70 – 4.54 e, 1.76; IC 95% 1.11 – 2.77) e medida pelo teste de sentar e levantar da cadeira (2.73; IC 95% 1.19 – 6.27 e, 2.80; IC 95% 1.32 – 5.94), mesmo após ajuste para idade, índice de massa corporal (IMC), escolaridade, tabagismo, nível de atividade física e presença de doenças crônicas.

Laurentani *et al.* (2003) em um estudo transversal utilizando dados de uma amostra representativa de duas pequenas cidades localizadas em Toscana na Itália, avaliaram 1.030 indivíduos: 469 homens e 561 mulheres de 20 a 102 anos, para verificar as mudanças da FNM isométrica (avaliada nos membros inferiores pelo torque de extensão dos joelhos e superiores pela FPM), da potência muscular (medida pelo movimento de extensão da perna) e da área muscular da panturrilha (medida por tomografia computadorizada) com o envelhecimento e seu consequente efeito na mobilidade (medida pelo teste de caminhada) (LAURENTANI *et al.*, 2003).

Para cada um dos indicadores, a medida maior que dois desvios padrão abaixo da média foi considerada a presença de sarcopenia. Idosos incapazes de andar pelo menos 1 km sem dificuldade ou com velocidade de caminhada $\leq 0.8\text{m/s}$ foram considerados com prejuízo na mobilidade (LAURENTANI *et al.*, 2003).

A menor força de preensão manual, menor torque de extensão do joelho e menor potência muscular estiveram fortemente associados à mobilidade prejudicada em homens e mulheres. A menor área muscular da panturrilha esteve associada somente à diminuição da velocidade de marcha em homens. Desta forma sugeriram que a força de preensão manual fosse utilizada na prática clínica com os seguintes pontos de corte < 30 kg para homens < 20 kg para mulheres, por ser a medida de mais fácil obtenção entre as três testadas (LAURENTANI *et al.*, 2003).

Em 2014, a *Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)*, utilizando dados provenientes de nove pesquisas de base populacional em diversas regiões do mundo, reuniu informações de 26.625 idosos residentes na comunidade e concluiu que o termo mais adequado para descrever a relação entre a redução da massa e da força neuromuscular em idosos seria déficit de função muscular esquelética e que o desempenho físico, medido pela velocidade da marcha ≤ 0.8 m/s, deveria ser considerado como um desfecho da sarcopenia e da dinapenia. Nesse estudo os pontos de corte recomendados para fraqueza muscular, medidos pela força neuromuscular foram < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, pois estes valores, melhor se associaram a velocidade de marcha ≤ 0.8 m/s indicando prejuízo de mobilidade (STUDENSKI *et al.*, 2014; ALLEY *et al.*, 2014).

Independente das notas de corte adotadas, os estudos têm mostrado que há uma associação entre diabetes e dinapenia. Porém, os autores em suas pesquisas classificam os participantes em diabéticos e não diabéticos (PARK *et al.*, 2006; PARK *et al.*, 2007; STENHOLM *et al.*, 2012; RYAN *et al.*, 2018).

Os indivíduos diabéticos que desconhecem o diagnóstico são categorizados também como não diabéticos, uma vez que se utiliza o autorrelato para esta classificação e os diabéticos não controlados são agrupados com os diabéticos controlados. Desta forma, não fica clara como as associações se comportariam ao dividirmos os grupos em diabéticos não diagnosticados (DND), diabéticos controlados (DC) e diabéticos não controlados (DNC), nem quais os níveis de hemoglobina glicada estariam associados à baixa força neuromuscular.

A inclusão, no presente estudo, de um grupo de participantes com diabetes não diagnosticado e da divisão do grupo de diabéticos em diabetes controlado e não controlado permitirá estimar as associações do diabetes e dinapenia nos diferentes grupos, identificando a relevância de cada associação. Ademais, a utilização do

exame de hemoglobina glicada, por ser menos sujeito a erro, possibilitará explorar as implicações da hiperglicemia na força neuromuscular, pois, considera-se que exista relação entre hiperglicemia e força neuromuscular e os indivíduos com maiores níveis de hemoglobina glicada apresentarão menor força neuromuscular.

Se essas hipóteses forem comprovadas contribuirão para as pesquisas que relacionam diabetes como fator de risco para o declínio da força neuromuscular. E sendo a hiperglicemia um fator modificável, ações para o seu controle poderão minimizar as complicações decorrentes destas condições clínicas, que juntas potencializam a incapacidade física e aumentam a mortalidade.

2. OBJETIVOS

O presente estudo apresenta três objetivos:

1. Analisar a associação entre diabetes não diagnosticado, diabetes controlado e diabetes não controlado e dinapenia em pessoas com 50 anos ou mais, na onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing*;
2. Analisar o quanto os diferentes agrupamentos desses indivíduos podem modificar as associações;
3. Analisar a associação entre os níveis séricos de hemoglobina glicada e a força neuromuscular em pessoas com 50 anos ou mais, na onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing*.

3. MÉTODO

O desenvolvimento deste estudo foi possível graças a uma parceria do orientador da presente proposta com o Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da *University College London* (UCL). Dessa forma, foram utilizados os dados da onda 6 (2012 – 2013) do *English Longitudinal Study of Ageing – ELSA*.

3.1 Estudo ELSA

3.1.1 Amostra

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo de coorte prospectivo constituído por homens e mulheres com idade igual ou superior a 50 anos residentes em domicílios na Inglaterra, e tem como objetivo fornecer uma imagem do que significa envelhecer no século 21 e ajudar a identificar e entender os fatores que explicam a variedade de padrões que são vistos no envelhecimento. Além disso, permite que seja possível realizar comparações com estudos desenvolvidos em outros países.

A primeira entrevista do *ELSA* ocorreu em março de 2002 e forneceu a linha de base para o estudo longitudinal. Estes participantes fazem parte da amostra contínua do *ELSA* (coorte original), ou seja, aqueles que foram acompanhados em todas as ondas subsequentes, a cada dois anos, para medir mudanças em suas condições de saúde, econômicas e sociais. Estas entrevistas bianuais foram chamadas de “ondas”.

O trabalho de campo da onda 1 foi conduzido em 2002 – 2003, o da onda 2 em 2004 – 2005, o da onda 3 em 2006 – 2007, o da onda 4 em 2008 – 2009, o da onda 5 em 2010 – 2011, o da onda 6 em 2012 – 2013 e o da onda 7 em 2014 – 2015 (THE INSTITUTE FOR FISCAL STUDIES, 2016).

À medida que o estudo avança, os membros da amostra envelhecem deixando as idades mais jovens não representadas. Além disso, ocorreram perdas na amostra por conta de mortes, doenças, falta de interesse em continuar participando do estudo ou mudança de endereço. Por conseguinte, a partir da onda 3, novos membros foram recrutados para preencher essas lacunas e garantir que a amostra continuasse representativa de indivíduos com idade igual ou superior a 50

anos. Estas amostras de “reposição” foram denominadas como novas coortes com o intuito de diferenciá-las da coorte original que vem sendo acompanhada desde 2002, e foram incluídas nas seguintes ondas: onda 3 (2006 – 2007), onda 4 (2008 – 2009), onda 6 (2012 – 2013) e onda 7 (2014 – 2015), sendo identificadas como Coorte 3, Coorte 4, Coorte 6 e Coorte 7, respectivamente.

Os termos "Coorte 3", "Coorte 4", "Coorte 6" e "Coorte 7" foram escolhidos para refletir a onda na qual a nova amostra foi adicionada. Não há "Coorte 2" e "Coorte 5" no *ELSA* porque nenhuma nova amostra foi gerada nas ondas 2 e 5.

3.1.2 Entrevistas

O processo de trabalho de campo para cada onda do *ELSA* foi muito semelhante. A pesquisa principal compreendeu a entrevista pessoal e um questionário de autopreenchimento. O conteúdo da entrevista e do questionário englobaram aspectos demográficos, saúde física e psicossocial, além da participação social, renda, função cognitiva e teste de velocidade de marcha. As ondas 2 (2004-05), 4 (2008-2009) e 6 (2012-13) também incluíram uma visita da enfermeira em um dia diferente ao dia da entrevista pessoal, em que foi realizada a coleta de várias medidas: pressão arterial, função pulmonar, exames de sangue, medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência de cintura e quadril) e medidas de desempenho físico (força de preensão manual, teste de sentar e levantar da cadeira e teste de equilíbrio) (NATIONAL CENTRE FOR SOCIAL RESEARCH, 2008).

O formato da entrevista do *ELSA* manteve-se relativamente inalterado ao longo do tempo; com entrevistas a cada dois anos e visitas de enfermeiras a cada quatro anos.

O desenho completo do estudo com as ondas e as coortes adicionais (reposição) é representado na figura 2.

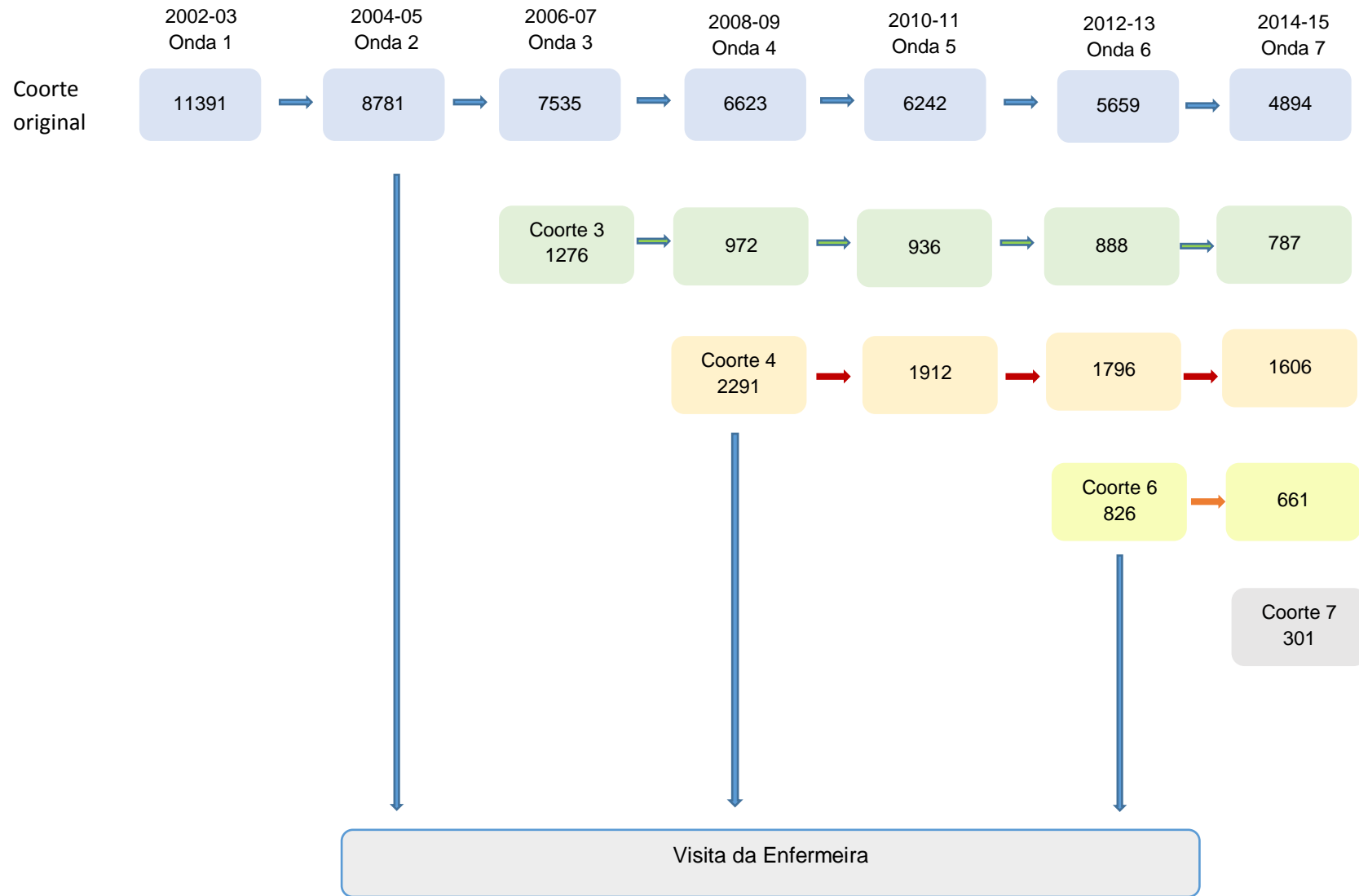


Figura 2 - Ondas 1 a 7 e coortes adicionais do estudo ELSA no período de 2002 a 2015.

3.2 Amostra do estudo

A amostra para responder aos objetivos deste estudo foi retirada da onda 6 (2012 – 2013) do estudo *ELSA* composta por 9.169 pessoas com 50 anos ou mais (figura 3).

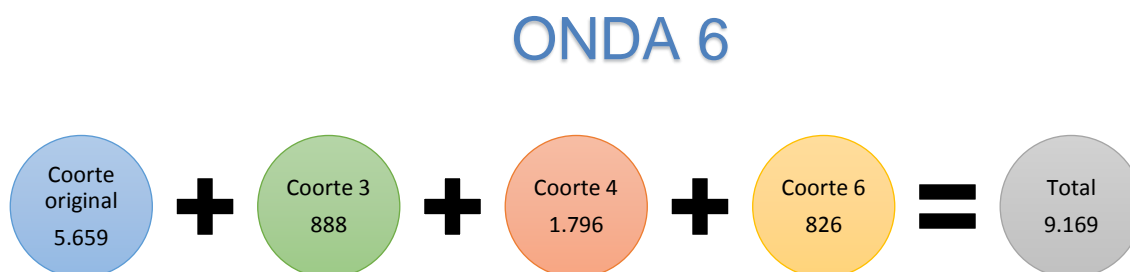


Figura 3 - Participantes da onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* 2012-2013, composta por 9.169 pessoas com 50 anos ou mais.

Do total de 9.169, somente 7.730 indivíduos receberam a visita da enfermeira e fizeram o exame de sangue. As 1.439 perdas foram decorrentes de 383 entrevistas respondidas por cônjuge ou parentes onde, portanto, não foi coletado o sangue; 50 pessoas não puderam ser contatadas novamente; 809 se recusaram a participar e 197 não participaram por outros motivos. Apesar de 7.730 participantes terem o sangue coletado apenas 5.814 amostras de sangue estavam adequadas para análise, pois 1.916 amostras não foram utilizadas pelos motivos a seguir: 20 com possível presença de hemoglobina variante; 142 levaram mais de cinco dias para reagir; 55 amostras recebidas, mas com sangue insuficiente e 1.699 amostras não foram recebidas. Ainda foram excluídos 524 indivíduos por informações incompletas das variáveis de controle. A amostra final do presente estudo, portanto, foi de 5.290 indivíduos participantes da Onda 6 do *ELSA* (figura 4).

ONDA 6

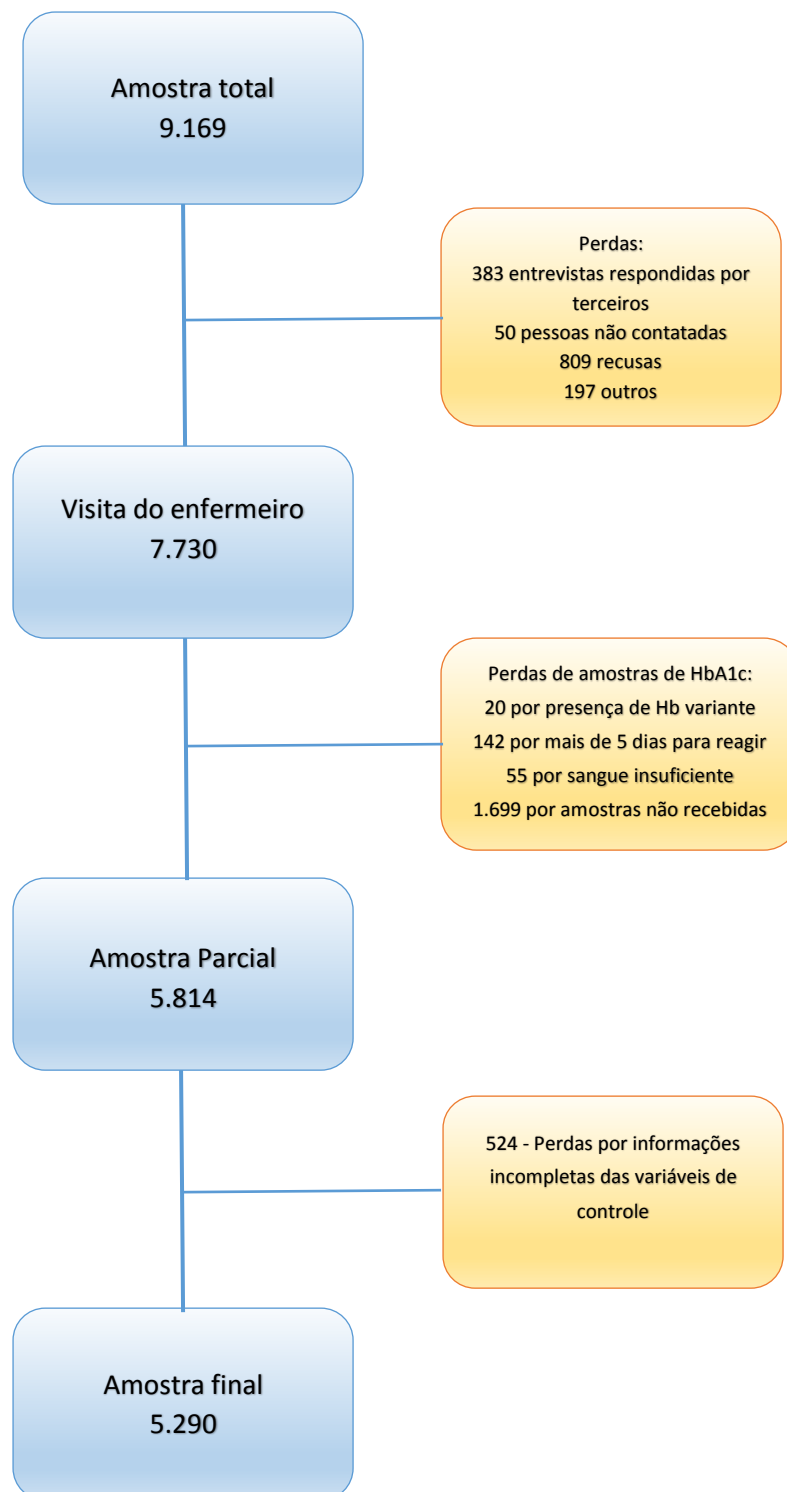


Figura 4 - Amostra final utilizada para responder aos três objetivos do presente trabalho: 1) analisar a associação entre diabetes não diagnosticado, diabetes controlado e diabetes não controlado e dinapenia; 2) analisar o quanto o incorreto agrupamento desses indivíduos pode modificar as associações; e 3) analisar a associação entre os níveis séricos de hemoglobina glicada e a força neuromuscular. Onda 6 – ELSA (2012 – 2013).

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos que não apresentaram informações de força de preensão manual, autorrelato de diabetes, dosagem de hemoglobina glicada e variáveis de controle.

3.4 Variável Dependente

3.4.1 Força de Preensão Manual

A força neuromuscular foi avaliada pela enfermeira através da medida da força de preensão manual utilizando um dinamômetro da marca *Smedley's for Hand* com escala de 0 a 100 kgf.

Não realizaram o teste os entrevistados que apresentaram inchaço ou inflamação, dor severa, ferimento recente ou cirurgia nas mãos nos seis meses anteriores à entrevista. Quando o problema era apenas em uma das mãos, as medidas foram realizadas na outra.

Para o teste o dinamômetro foi ajustado ao tamanho da mão do entrevistado. Após ser posicionado corretamente, este foi solicitado a apertar o dinamômetro o mais forte quanto pudesse por alguns segundos. Três valores foram registrados para cada mão, começando com a mão não dominante e alternando entre as mãos. Foi utilizado o maior valor dentre as três medidas da mão dominante.

No intuito de cumprir o primeiro e o segundo objetivos dessa dissertação, foram considerados dinapênicos aqueles que apresentaram força de preensão manual < 26 kgf para homens e < 16 kgf para mulheres (ALLEY *et al.*, 2014).

Para cumprir o terceiro objetivo dessa dissertação a força de preensão manual foi considerada como uma variável quantitativa contínua.

3.5 Variável de Interesse

3.5.1 Diabetes

O diabetes foi identificado por autorrelato e seu diagnóstico foi comprovado pela medida de hemoglobina glicada. Os pontos de corte adotados foram os

preconizados pela *American Diabetes Association* (2018a) a qual classifica diabetes, pré-diabetes, e normalidade de acordo com as seguintes categorias de hemoglobina glicada: (1) diabetes: hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$, (2) pré-diabetes: hemoglobina glicada ≥ 5.7 a $< 6.5\%$ e (3) normal: hemoglobina glicada $< 5.7\%$.

A meta glicêmica para o indivíduo diabético também foi o preconizado pela *American Diabetes Association* (2018b) a qual define como diabetes controlado para adultos a hemoglobina glicada inferior a 7%.

As informações sobre o diabetes autorrelatado foram identificadas no módulo de saúde do questionário, em que os entrevistados responderam a seguinte pergunta: “Um médico já lhe disse que você tem (ou teve) diabetes ou alto nível de açúcar no sangue? ”.

Para cumprir os objetivos 1) analisar a associação entre diabetes não diagnosticado, diabetes controlado e diabetes não controlado e dinapenia; e 2) analisar o quanto o incorreto agrupamento desses indivíduos pode modificar tais associações, os participantes foram classificados em quatro grupos:

Grupo 1 – Não diabéticos (ND)

Foram incluídos nesta categoria os participantes que responderam “não” à pergunta “Um médico já lhe disse que você tem (ou teve) diabetes ou alto nível de açúcar no sangue? ”, combinada a valores de hemoglobina glicada inferior a 5.7% (normal) ou entre 5.7% e $< 6.5\%$ (pré - diabetes).

Grupo 2 – Diabéticos não diagnosticados (DND)

Foram incluídos nesta categoria os participantes que responderam “não” à pergunta “Um médico já lhe disse que você tem (ou teve) diabetes ou alto nível de açúcar no sangue? ”, combinada a valores de hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$.

Grupo 3 – Diabéticos autorrelatados controlados (DC)

Foram incluídos nesta categoria os participantes que responderam “sim” à pergunta “Um médico já lhe disse que você tem (ou teve) diabetes ou alto nível de açúcar no sangue? ”, combinada a valores de hemoglobina glicada $< 7\%$.

Grupo 4 – Diabéticos autorrelatados não controlados (DNC)

Foram incluídos nesta categoria os participantes que responderam “sim” à pergunta “Um médico já lhe disse que você tem (ou teve) diabetes ou alto nível de açúcar no sangue? ”, combinada a valores de hemoglobina glicada $\geq 7\%$.

O grupo 1, não diabéticos (ND), foi a categoria de referência (0), diabéticos não diagnosticados (DND) a categoria 1, diabéticos autorrelatados controlados (DC) a categoria 2 e diabéticos autorrelatados não controlados (DNC) a categoria 3.

Para o objetivo 3 “analisar a associação entre os níveis séricos de hemoglobina glicada e a força neuromuscular” os indivíduos foram classificados de acordo com os níveis de hemoglobina glicada: (0) $< 6.5\%$, (1) $\geq 6.5\%$ e $< 7.0\%$, (2) $\geq 7.0\%$ e $< 8.0\%$, (3) $\geq 8.0\%$

Estas categorias foram adotadas com base na publicação de alvos glicêmicos da *American Diabetes Association*, onde $< 6.5\%$ corresponde à hemoglobina glicada de indivíduos não diabéticos; $\geq 6.5\%$ e $< 7.0\%$ corresponde a um bom controle glicêmico; $\geq 7.0\%$ e $< 8.0\%$ corresponde a um controle glicêmico menos rigoroso, que podem ser apropriados para pacientes com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações microvasculares ou macrovasculares avançadas ou diabetes de longa data nos quais a meta glicêmica é difícil de alcançar e $\geq 8.0\%$ a qual corresponde a um controle glicêmico ruim (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018b).

3.6 Variáveis de Controle

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram a relação entre diabetes e perda de força neuromuscular (PARK *et al.*, 2006; PARK *et al.*, 2007, KALYANI *et al.*, 2014).

Sociodemográficas: incluíram sexo, idade, estado civil, escolaridade e riqueza familiar. A idade foi agrupada em categorias com intervalos de 10 anos e os indivíduos maiores de 90 anos foram agrupados em uma única categoria como segue: 50 – 59 anos; 60 – 69 anos; 70 – 79 anos; 80 – 89 anos; ≥ 90 anos. O estado civil foi dividido em duas categorias: (0) com vida conjugal (casados ou com relação estável); (1) sem vida conjugal (solteiros, divorciados, separados ou viúvos). A riqueza das famílias foi analisada em quintis. A riqueza total de famílias sem pensão

incluiu o rendimento de emprego, investimentos e poupança, o valor de qualquer patrimônio comercial, o valor de qualquer imóvel e outra propriedade (menos hipoteca) e riqueza física, como negócios, terrenos, obras de arte, joias, etc. O nível educacional foi dividido em três categorias de acordo com o número de anos de escolaridade, seguindo o padrão inglês educacional, da seguinte forma: (0) > 13 anos (superior ou nível A); (1) 12 – 13 anos (nível O ou equivalente), e (2) 0 – 11 anos (inferior ao nível O ou equivalente).

Comportamentais: incluíram fumo, consumo de álcool e nível de atividade física. Os participantes foram divididos quanto ao hábito de fumar em três categorias: (0) não fumante, (1) ex-fumante e (3) fumante. A ingestão de álcool foi dividida em 4 categorias: (0) nunca ou raramente (1 vez por semana); (1) frequentemente (2 a 6 vezes por semana); (2) diariamente; e (3) não respondeu. A prática de atividade física foi avaliada por três questões retiradas de um instrumento validado utilizado no *Health Survey for England* (HSE), em que maiores pontuações indicam maior frequência e intensidade nas atividades. Por ele, os participantes responderam sobre a frequência (uma vez na semana, mais de uma vez na semana, uma a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) da realização de exercícios vigorosos (corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação), moderados (jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar ou alongamentos) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). A classificação como (0) alta; (1) moderada; (2) baixa; e (3) sedentária combina as respostas de acordo com a quantidade e intensidade do exercício envolvido (LEEDS UK, 2008).

Condições clínicas: incluíram autorrelato de osteoartrite, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, doença pulmonar, osteoporose, câncer, acidente vascular encefálico (AVE), demência, presença de sintomas depressivos, avaliada pelo *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES – D ≥ 4 pontos) (RADLOFF, 1977), quedas, fraturas de quadril, Índice de Massa Corpórea (IMC), circunferência da cintura e uso de corticoides.

Para o cálculo do IMC o peso foi aferido usando a balança eletrônica portátil Tanita THD – 305. Os entrevistados subiram na balança sem sapatos e retiraram roupas volumosas. Uma única medida foi registrada em quilogramas.

A estatura foi medida usando um estadiômetro portátil com placa deslizante. Os entrevistados foram medidos sem sapatos. Uma medida foi obtida com o entrevistado alongando a altura máxima e a cabeça posicionada com o olhar paralelo ao chão. A leitura foi registrada no milímetro mais próximo.

Índice de massa corpórea – foi calculado dividindo o peso (kg) pela estatura (m) ao quadrado: Kg/m^2 . A classificação da Organização Mundial de Saúde foi utilizada para o diagnóstico nutricional e o IMC foi dividido em 4 categorias: (0) $18.5 \text{ kg/m}^2 \geq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ – eutrofia; (1) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ – desnutrição; (2) $25 \text{ kg/m}^2 \geq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ – sobrepeso; e (3) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ – obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000)

A circunferência da cintura foi definida como o ponto médio entre a última costela e a margem superior da crista ilíaca e foi medida usando uma fita métrica. A medida foi realizada duas vezes usando a mesma fita e registrada no milímetro mais próximo. O ponto de corte adotado para obesidade abdominal foi circunferência da cintura $> 102 \text{ cm}$ para homens e $> 88 \text{ cm}$ para mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

3.7 Análise Estatística

Dados descritivos foram apresentados em porcentagens (variáveis qualitativas), médias e desvios padrão (variáveis quantitativas). Para as comparações entre os grupos de diabetes nos objetivos 1 e 2 foram utilizados o teste qui quadrado e a análise de variância com teste *post hoc* de Tukey.

Após a análise univariada, foram selecionadas para o modelo de regressão logística múltipla aquelas variáveis cujas associações obtiveram $p < 0.20$, sendo utilizado o método *stepwise forward*. No modelo final aceitou-se como significância estatística o valor de $p < 0.05$.

Para avaliar a associação entre os grupos de diabetes e dinapenia foram construídos sete modelos separados de regressão logística tendo dinapenia como desfecho.

O modelo 1 incluiu 4 grupos: (0) não diabéticos (categoria de referência), (1) diabéticos não diagnosticados, (2) diabéticos autorrelatados controlados e (3) diabéticos autorrelatados não controlados.

O modelo 2 incluiu 3 grupos: (0) não diabéticos + diabéticos não diagnosticados (categoria de referência); (1) diabéticos autorrelatados controlados; e (2) diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, neste modelo, os participantes com diabetes não diagnosticado foram incluídos no mesmo grupo dos participantes que não tinham diabetes.

O modelo 3 incluiu 3 grupos: (0) não diabéticos (categoria de referência); (1) diabéticos não diagnosticados + diabéticos autorrelatados controlados; e (2) diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, os participantes com diabetes não diagnosticado foram incluídos no mesmo grupo dos participantes com diabetes autorrelatado controlado.

O modelo 4 incluiu 3 grupos: (0) não diabéticos (categoria de referência); (1) diabéticos autorrelatados controlados; e (2) diabéticos não diagnosticados + diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, os participantes com diabetes não diagnosticado foram incluídos no mesmo grupo dos participantes com diabetes autorrelatado não controlado.

O modelo 5 incluiu 3 grupos: (0) não diabéticos (categoria de referência); (1) diabéticos não diagnosticados; e (2) diabéticos autorrelatados controlados + diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, os participantes com diabetes controlado foram incluídos no mesmo grupo dos participantes com diabetes não controlado.

O modelo 6 incluiu 2 grupos: (0) não diabéticos + diabéticos não diagnosticados (categoria de referência); e (1) diabéticos autorrelatados controlados + diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, os participantes com diabetes não diagnosticado foram incluídos no mesmo grupo dos não diabéticos e os diabéticos controlados no mesmo grupo dos diabéticos não controlados.

O modelo 7 incluiu 2 grupos: (0) não diabéticos (categoria de referência); e (1) diabéticos não diagnosticados + diabéticos autorrelatados controlados + diabéticos autorrelatados não controlados, ou seja, os participantes com diabetes foram incluídos todos no mesmo grupo independentemente de serem diagnosticados, controlados ou não controlados.

Todos os modelos foram ajustados pelas variáveis sociodemográficas, comportamentais e condições clínicas.

Os *Odds Ratio* (*OR*) obtidos nos modelos 1 e demais modelos foram utilizados para calcular a variação percentual na associação entre diabetes e dinapenia quando os participantes com diabetes não diagnosticado e diabetes não controlado estão agrupados em diferentes grupos.

A variação percentual foi calculada usando a seguinte equação:

$$(OR_{DM1} - OR_{DM*}) / OR_{DM1}$$

Onde OR_{DM1} é o *OR* do diabetes do Modelo 1 e OR_{DM*} é o *OR* do diabetes dos modelos 2 a 7.

Para analisar a associação entre os níveis séricos de hemoglobina glicada e a força neuromuscular no objetivo 3 da presente dissertação foi utilizado o modelo de regressão linear, tendo os pressupostos para sua realização respeitados. Foram selecionadas para o modelo de regressão múltipla as variáveis que apresentaram $p < 0.20$ na análise univariada. O modelo múltiplo foi realizado utilizando o método *stepwise forward*. No modelo final aceitou-se como significância estatística o valor de $p < 0.05$.

O pacote estatístico Stata 14® (StataCorp, College Station, TX) foi utilizado em todas as análises.

3.8 Aspectos éticos

A aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* foi concedida 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

A média de idade da amostra analisada foi de 67 anos, composta predominantemente por mulheres (54.5%). Eram tabagistas 11% da amostra enquanto 40% consumiam álcool frequentemente e 33.6% consumiam álcool diariamente. A doença mais prevalente foi a osteoartrite (38.4%) seguida de hipertensão arterial sistêmica (37.5%). Metade da amostra apresentou obesidade abdominal e quase 30% foram considerados obesos pelo IMC (Tabela 1).

A prevalência de diabetes não diagnosticado foi de 3% (IC 95% 2.6 – 3.5), de diabetes controlado de 5.3% (IC 95% 4.6 – 5.8) e de diabetes não controlado de 4.5% (IC 95% 4.0 – 5.1). A média de força de preensão manual foi de 30.6 kgf e a prevalência de dinapenia foi de 10.4% (Tabela 1).

Ao comparar os indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações de diabetes, hemoglobina glicada, força de preensão manual ou variáveis de controle observou-se que os excluídos eram mais velhos, predominantemente do sexo feminino, com baixo nível de escolaridade, de renda, consumiam menos álcool, eram mais sedentários, usavam menos corticoides, apresentavam menor força de preensão manual, maior circunferência de cintura e IMC, maior prevalência de dinapenia, quedas, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença pulmonar, osteoartrite, osteoporose, câncer, AVE, depressão e demência do que os incluídos.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* – *ELSA* (2012 – 2013).

Variáveis sociodemográficas	n = 5.290
Idade, anos (DP)	66.6 (8.9)
Idade (anos), %	
50 – 59	23.6
60 – 69	41.2
70 – 79	26.5
80 – 89	8.0
90 e mais	0.7
Sexo (feminino), %	54.5
Estado civil (com vida conjugal), %	67.5
Escolaridade, (%)	
> Nível A	32.9
Nível O ou equivalente	29.0
< Nível O ou equivalente	38.1
Riqueza familiar, (%)	
5º quintil (maior)	23.2
4º quintil	22.4
3º quintil	21.4
2º quintil	18.7
1º quintil (menor)	14.3
Variáveis comportamentais	
Fumo, (%)	
Nunca fumou	38.2
Ex-fumante	50.5
Fumante	11.3
Consumo de Álcool, (%)	
Nunca/raramente	18.7
Frequentemente	40.0
Diariamente	33.6
Não respondeu	7.7
Nível de atividade física, (%)	
Alto	0.3
Moderado	1.6
Baixo	94.6
Sedentário	3.5
Condições clínicas	
Diabetes, (%)	
Não diabético	87.1
Diabético não diagnosticado	3.1
Diabético controlado	5.3
Diabético não controlado	4.5
Hba1%, (DP)	5.9 (0.8)
<6.5	90.1
≥ 6.5 e < 7.0	4.5
≥ 7.0 e < 8.0	2.9

≥ 8.0	2.5
Hipertensão arterial (sim), (%)	37.5
Doença cardiovascular (sim), (%)	15.7
Doença pulmonar (sim), (%)	13.7
Osteoartrite (sim), (%)	38.4
Osteoporose (sim), (%)	7.9
Câncer (sim), (%)	5.0
AVE (sim), (%)	3.5
Depressão (sim), (%)	11.2
Demência (sim), (%)	0.6
Quedas (sim), (%)	20.2
Fratura de quadril (sim), (%)	0.3
Uso de corticoides (sim), (%)	11.7
<hr/>	
Antropometria e performance física	
<hr/>	
Circunferência de cintura, cm (DP)	95.9 (18.3)
> 102 cm homens e > 88 cm mulheres (sim), (%)	50.6
Força de preensão manual – kgf (DP)	30.6 (11.3)
< 26 kgf homens e < 16kgf mulheres (sim), (%)	10.4
IMC – kg/m ² (DP)	28.0 (5.0)
Desnutrição, (%)	0.9
Eutrofia, (%)	27.1
Sobrepeso, (%)	42.5
Obesidade, (%)	29.5
<hr/>	

Os dados são apresentados em porcentagens, médias e desvio padrão (DP).

A tabela 2 apresenta as características da amostra segundo os quatro grupos de diabetes. Os diabéticos não controlados, diabéticos controlados e diabéticos não diagnosticados eram mais velhos do que os não diabéticos. O grupo de diabéticos não controlados apresentou uma menor proporção de mulheres do que os diabéticos não diagnosticados e os não diabéticos, menor escolaridade quando comparado aos não diabéticos e menor renda quando comparado aos diabéticos controlados, diabéticos não diagnosticados e não diabéticos. Os diabéticos não controlados consumiam menos álcool diariamente do que os diabéticos controlados e os não diabéticos e apresentam maior valor de hemoglobina glicada em comparação aos outros três grupos. Os diabéticos não diagnosticados usavam mais corticoides em comparação aos outros grupos. Os não diabéticos eram mais jovens, mais escolarizados, apresentavam menor circunferência de cintura e IMC, assim como menores prevalências de hipertensão arterial, doença cardiovascular, osteoartrite, AVE e quedas. A força de preensão manual foi menor nos diabéticos não controlados e diabéticos não diagnosticados em relação aos não diabéticos. Os diabéticos controlados apresentaram maior média de força de preensão manual do que os diabéticos não diagnosticados, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 2 - Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing – ELSA* (2012 – 2013) de acordo com o estado de diabetes.

	Não diabéticos (n = 4.609)	Diabéticos não diagnosticados (n = 162)	Diabéticos controlados (n = 278)	Diabéticos não controlados (n = 241)
Variáveis sociodemográficas				
Idade, anos (DP)	66.2 (8.8)	69.6 (8.8) ^a	69.6 (8.7) ^a	68.7 (8.8) ^a
Idade (anos), %				
50 – 59	24.8	13.6 ^a	14.8 ^a	17.4 ^a
60 – 69	41.7	37.0 ^a	35.6 ^a	39.4 ^a
70 – 79	25.4	37.7 ^a	34.5 ^a	30.7 ^a
80 – 89	7.4	11.1 ^a	14.4 ^a	10.8 ^a
90 e mais	0.7	0.6	0.7	1.7 ^a
Sexo (feminino), %	55.4	56.2	47.1 ^a	45.6 ^{a,b}
Estado civil (com vida conjugal), %	68.1	59.9 ^a	66.9	62.2
Escolaridade, (%)				
> Nível A	34.1	27.2 ^a	26.2 ^a	22.4 ^a
Nível O ou equivalente	29.0	25.3 ^a	28.8	31.5 ^a
< Nível O ou equivalente	36.9	47.5 ^a	45.0 ^a	46.1 ^a
Riqueza familiar, (%)				
5º quintil (maior)	24.6	17.3 ^a	17.6 ^a	7.5 ^{a,b,c}
4º quartil	23.1	15.4 ^a	20.5 ^a	16.6 ^{a,b,c}
3º quartil	21.1	24.1 ^a	20.5	25.3 ^{a,b,c}
2º quartil	18.3	21.6 ^a	21.2 ^a	20.7 ^{a,b,c}
1º quartil (menor)	12.9	21.6 ^a	20.2 ^a	29.9 ^{a,b,c}
Variáveis comportamentais				
Fumo, (%)				
Nunca fumou	39.1	34.0	32.0 ^a	31.6
Ex-fumante	49.8	50.6	57.2 ^a	56.4
Fumante	11.1	15.4	10.8	12.0
Consumo de Álcool, (%)				

Nunca/raramente	16.9	26.5 ^a	28.8 ^a	35.3 ^{a,c}
Frequentemente	40.2	41.4 ^a	37.0 ^a	38.6 ^{a,c}
Diariamente	35.6	21.0 ^a	27.0 ^a	12.8 ^{a,c}
Não respondeu	7.3	11.1 ^a	7.2	13.3 ^{a,c}
Nível de Atividade física, (%)				
Alto	0.2	0.0	0.4 ^a	0.4 ^a
Moderado	1.6	1.2	1.8 ^a	2.5 ^a
Baixo	95.4	92.6	89.9 ^a	86.7 ^a
Sedentário	2.8	6.2	7.9 ^a	10.4 ^a
Condições clínicas				
Hba1%, (DP)	5.7 (0.3)	7.1 (0.9) ^a	6.4 (0.5) ^{a, b}	8.4 (1.3) ^{a, b, c}
Hipertensão Arterial (sim), (%)	33.5	58.0 ^a	67.3 ^a	67.2 ^a
Doença cardiovascular (sim), (%)	14.2	21.0 ^a	28.0 ^a	27.4 ^a
Doença pulmonar (sim), (%)	13.2	19.8 ^a	14.8	17.4
Osteoartrite (sim), (%)	37.2	48.1 ^a	45.7 ^a	46.5 ^a
Osteoporose (sim), (%)	7.7	8.0	9.7	9.5
Câncer (sim), (%)	4.9	5.0	6.8	5.4
AVE (sim), (%)	2.9	8.0 ^a	6.4 ^a	9.1 ^a
Depressão (sim), (%)	10.3	13.0	18.7 ^a	19.1 ^a
Demência (sim), (%)	0.5	2.5 ^a	0.0 ^b	2.5 ^{a,c}
Quedas (sim), (%)	19.2	25.9 ^a	27.3 ^a	27.4 ^a
Fratura de quadril (sim), (%)	0.3	0.6 ^a	0.7 ^a	0.0
Uso de corticoides (sim), (%)	11.1	19.1 ^a	14.7	13.3
Antropometria e performance física				
Circunferência de Cintura – cm (DP)	94.5 (18.6)	104.9 (13.3) ^a	103.6 (13.3) ^a	107.6 (13.6) ^{a,c}
> 102 cm homens e > 88 cm mulheres (sim), (%)	46.8	79.0 ^a	72.7 ^a	80.1 ^{a,c}
Força de preensão manual – kgf (DP)	30.9 (11.3)	29.0 (9.9) ^a	29.6 (11.7)	28.9 (11.6) ^a
< 26kgf homens e < 16kgf mulheres (sim), (%)	9.6	8.6	16.2 ^{a,b}	20.8 ^{a, b}
IMC – kg/m ² (DP)	27.6 (4.7)	31.0 (5.4) ^a	30.4 (5.9) ^a	31.4 (5.5) ^{a,c}
Desnutrição, (%)	0.9	0.0	0.4 ^a	0.4 ^a
Eutrofia, (%)	29.3	13.0 ^a	15.1 ^a	10.4 ^a
Sobrepeso, (%)	43.8	30.9 ^a	36.3 ^a	32.4 ^a

Obesidade, (%)	26.0	56.1 ^a	48.2 ^a	56.8 ^a
----------------	------	-------------------	-------------------	-------------------

Dados apresentados em porcentagens, médias e desvio padrão (DP). ^a Significativamente diferente de não diabéticos. ^b Significativamente diferente de diabéticos não diagnosticados. ^c Significativamente diferente de diabéticos controlados. Significância foi aceita como $p < 0.05$.

A tabela 3 fornece um resumo dos resultados para a associação entre diabetes e dinapenia. De acordo com o modelo 1, que classifica a condição de diabetes em quatro grupos, somente os indivíduos diabéticos não controlados apresentaram mais chance de apresentar dinapenia do que os não diabéticos (78%). Quando os diabéticos não diagnosticados são incluídos na mesma categoria dos não diabéticos a chance de dinapenia nos diabéticos não controlados é superestimada em 2.8% (Modelo 2). Quando os diabéticos não diagnosticados são incluídos na mesma categoria dos diabéticos não controlados a chance de os diabéticos não controlados apresentarem dinapenia é subestimada em 32% e perde significância estatística (Modelo 4). Quando os diabéticos controlados são incluídos na mesma categoria dos diabéticos não controlados a associação de diabetes não controlado com dinapenia é subestimada em 18% (modelo 5). Quando os diabéticos não diagnosticados são incluídos no grupo dos não diabéticos e os diabéticos controlados são incluídos no grupo dos diabéticos não controlados há uma subestimação da associação de dinapenia com diabetes da ordem de quase 16% (modelo 6). Os resultados dos modelos 5 e 6 evidenciam que a não separação do grupo de diabéticos controlados e não controlados gera a falsa impressão de que não há diferença na associação de dinapenia entre esses dois grupos, quando, na verdade, somente os diabéticos não controlados apresentam maior chance de dinapenia. Por fim, quando os diabéticos não diagnosticados, diabéticos controlados e diabéticos não controlados são incluídos no mesmo grupo a associação de diabetes com dinapenia é subestimada em 32% e perde significância estatística (Modelo 7).

Tabela 3 - Modelos de regressão logística ajustados para a chance de dinapenia e sua variação de *Odds Ratio* (OR) de acordo com os diferentes grupos de classificação de diabetes em pessoas com 50 anos ou mais (n = 5.290), participantes do *English Longitudinal Study of Ageing – ELSA* (2012 – 2013).

Modelos	Dinapenia OR (IC 95%) (n = 5.290)	Varição Percentual Comparativa ao Modelo 1 (%)
Modelo 1		
ND	1.00	
DND	0.56 (0.31 – 1.02)	
DC	1.22 (0.83 – 1.77)	-
DNC	1.78 (1.22 – 2.59)	
Modelo 2		
ND + DND	1.00	
DC	1.25 (0.86 – 1.82)	+ 2.46
DNC	1.83 (1.26 – 2.67)	+ 2.81
Modelo 3		
ND	1.00	
DC + DND	0.95 (0.69 – 1.32)	- 22.1
DNC	1.78 (1.22 – 2.59)	0
Modelo 4		
ND	1.00	
DC	1.21 (0.83 – 1.76)	- 0.8
DNC + DND	1.21 (0.87 – 1.67)	- 32.0
Modelo 5		
ND	1.00	
DND	0.56 (0.31 – 1.02)	- 19.7
DC + DNC	1.46 (1.10 – 1.93)	- 18.0
Modelo 6		
ND + DND	1.00	
DC + DNC	1.50 (1.14 – 1.98)	- 15.7
Modelo 7		
ND	1.00	
DND + DC + DNC	1.21 (0.93 – 1.57)	- 32.0

IC – Intervalo de Confiança; ND – Não diabéticos; DND – Diabéticos não diagnosticados; DC – Diabéticos controlados; DNC – Diabéticos não controlados. Modelos Controlados por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, estado civil, escolaridade e riqueza familiar); comportamentais (fumo, consumo de álcool e nível de atividade física) e condições clínicas (osteoartrite, HAS, doença cardiovascular, doença pulmonar, osteoporose, câncer, AVE, demência, depressão, quedas, fraturas de quadril, IMC, circunferência da cintura e uso de corticoides).

A tabela 4 apresenta o modelo final de regressão linear múltiplo com os resultados da associação entre níveis de hemoglobina glicada e força de preensão manual. Indivíduos com hemoglobina glicada entre 7 e 8% e $\geq 8\%$ apresentaram uma redução média da força de preensão manual de 1.86 kgf e 1.63 kgf, respectivamente.

A análise dos resíduos do modelo de regressão linear confirmou a suposição de homocedasticidade (Gráfico 1). O coeficiente de determinação do modelo final (R^2) foi de 61.46 e o R^2 ajustado 61.35. O que significa que o modelo final obtido explica 61% da variabilidade da força de preensão manual.

Tabela 4 - Associação entre valores de hemoglobina glicada e força de preensão manual de 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing – ELSA* (2012-2013).

Modelo de regressão linear múltiplo	
HbA1c %	Coefficiente β (IC 95%)
< 6.5	1.00
≥ 6.5 e < 7.0	- 0.20 (- 1.13 – 0.73)
≥ 7.0 e < 8.0	- 1.86 (- 2.99 – - 0.72)
≥ 8.0	- 1.63 (- 2.86 – - 0.41)

Modelo controlado por idade, sexo, escolaridade, riqueza familiar, osteoartrite, doença pulmonar, AVC e depressão.

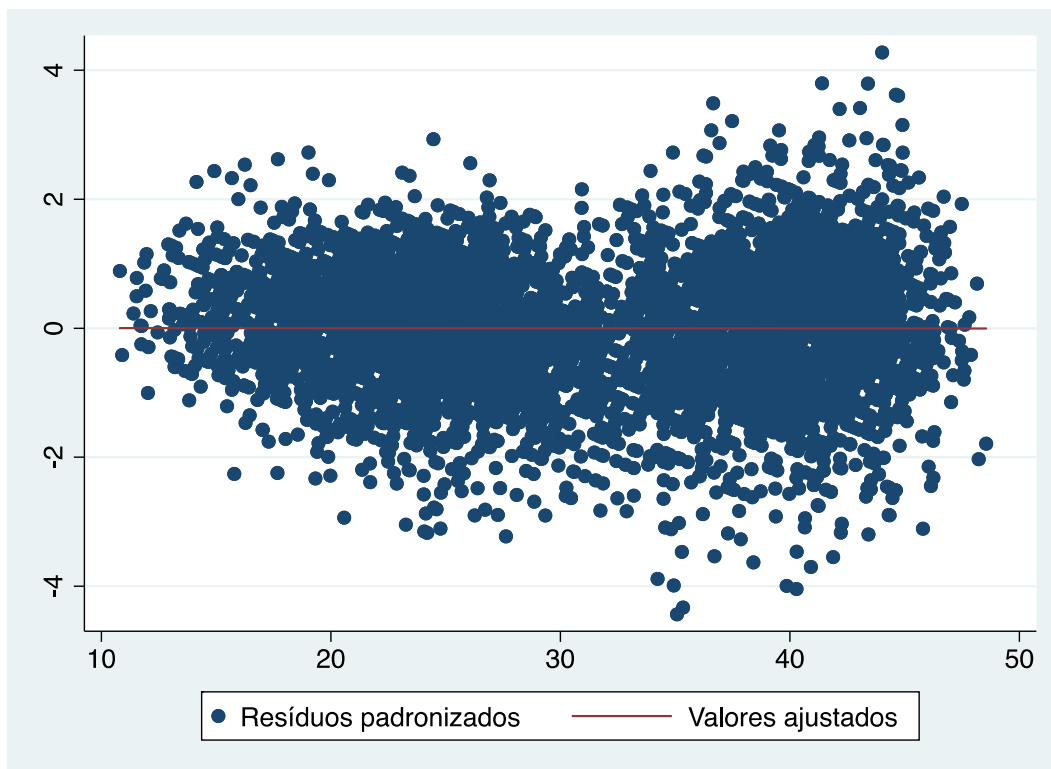


Gráfico 1 - Resíduos do modelo de regressão linear que avaliou a associação da hemoglobina glicada com a força de prensão manual em 5.290 pessoas com 50 anos ou mais, participantes da onda 6 do *English Longitudinal Study of Ageing*.

5. DISCUSSÃO

Os principais resultados mostraram que os diabéticos não controlados têm mais chance de apresentar dinapenia do que não diabéticos e que os diferentes agrupamentos dos indivíduos com diabetes modificam as associações entre diabetes não controlado e dinapenia em estudos epidemiológicos. Além disto, indivíduos com hemoglobina glicada $\geq 7.0\%$, que correspondem a um controle glicêmico inadequado, têm um decréscimo significativo na força de preensão manual.

A prevalência de diabetes não diagnosticado no presente estudo foi de 3.1%. Este valor é inferior aos dados publicados pela *Public Health England*, agência executiva ligada ao Departamento de Saúde e Assistência Social da Inglaterra, que revelou que cerca de 9% (3.8 milhões) da população adulta da Inglaterra tem diabetes e 1 em cada 4 desconhecem o diagnóstico (PUBLIC HEALTH ENGLAND 2016). O fato dos participantes, com exceção da coorte 6, já terem recebido a visita da enfermeira, pelo menos uma vez em 2008-09, pode ter influenciado este resultado. Os mesmos podem ter sido orientados a procurar acompanhamento médico após avaliação da enfermeira. Além disto, 24.8% das amostras de hemoglobina foram perdidas, o que pode ter influenciado esta prevalência.

O grupo de diabetes não diagnosticado não esteve associado à dinapenia apesar de, em média, apresentarem controle glicêmico inadequado (HbA1c de 7.1%). Talvez, os DND tenham sido expostos ao controle glicêmico inadequado por um período de tempo não suficiente para que a doença tivesse um impacto negativo tão grande na força de preensão manual. Entretanto, para testar esta hipótese seria necessário controlar a variável tempo de duração de diabetes no grupo de diabéticos não diagnosticados, o que não é possível, pois os mesmos sequer sabiam que eram diabéticos.

Poucos estudos até o momento analisaram a associação de baixa força neuromuscular, diabetes e elevados níveis de hemoglobina glicada e apresentaram resultados controversos. Por exemplo, Park *et al.* (2006) em estudo transversal envolvendo 2.618 indivíduos de 70 a 79 anos, verificaram que somente os homens diabéticos apresentaram menor força de membros superiores e inferiores em comparação aos indivíduos não diabéticos. Entretanto, os mesmos autores em

estudo longitudinal de três anos de acompanhamento, envolvendo 1.840 participantes, verificaram que homens e mulheres diabéticas apresentaram maior perda de força extensora de joelho, mas não de força de membros superiores (PARK et al. 2007). Kalyani *et al.* (2015), em estudo longitudinal envolvendo 984 participantes de 26 a 96 anos, demonstraram que a perda de força foi maior em indivíduos com níveis mais altos de hemoglobina glicada. Porém, os autores utilizaram a hemoglobina glicada em quartis (sendo o maior quartil aquele que representava hemoglobina glicada $\geq 6.1\%$).

Por outro lado, Yoon *et al.* (2016), em estudo transversal, não encontraram diferenças na força neuromuscular de membros inferiores entre 269 homens ≥ 65 anos com e sem diabetes, assim como entre os diferentes estratos de hemoglobina glicada ($< 6.5\%$; $\geq 6.5\% - < 7.5\%$; $\geq 7.5\% - < 8.5\%$; $\geq 8.5\%$). Além da força, a massa e a qualidade muscular também foram avaliadas somente nos diabéticos. Os autores só encontraram associação entre os menores quartis de qualidade muscular e valores de hemoglobina glicada $\geq 8.5\%$. Vale aqui ressaltar que a não padronização de notas de corte para definir dinapenia e a não adequada separação dos grupos de diabéticos, pode ter sido um importante fator para a ausência de tais associações. Ademais, tais resultados sugerem que somente altos valores de hemoglobina glicada poderiam estar associados à pior qualidade muscular, o que pode ser arriscado.

Entretanto, nenhum estudo analisou, separadamente, indivíduos não diabéticos, diabéticos não diagnosticados, diabéticos controlados e diabéticos não controlados. Portanto, além de identificarmos que o diabetes não controlado foi a única condição associada à dinapenia, a adoção de categorias de hemoglobina glicada que contemplem níveis mais elevados de glicemia ($\geq 7\%$), como no presente estudo, permitiu identificar o quanto o controle glicêmico inadequado reduz a força neuromuscular. Ademais, a escolha desse corte de hemoglobina glicada segue a recomendação do controle glicêmico para a maioria dos adultos sem multimorbidade ($< 7\%$) da *American Diabetes Association* mostrando que tal controle parece ser importante também para a manutenção da força neuromuscular (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018b).

Apesar desses resultados divergentes, a maior ocorrência de dinapenia e os menores valores de força em indivíduos diabéticos não controlados têm sido

atribuídos aos efeitos da exposição à hiperglicemia prolongada (SAYER *et al.*, 2005; KALYANI *et al.*, 2010; KALYANI *et al.*, 2012; KALYANI *et al.*, 2014; KALYANI *et al.*, 2015).

Altas concentrações de glicose sanguínea levam a disfunção dos nervos periféricos, por desmielinização e atrofia do axônio motor, afetando a capacidade de condução do impulso nervoso, diminuição do potencial regenerativo (YASUDA *et al.*, 2003) e perdas de fibras nervosas (CANCELLIERE, 2016). As principais vias responsáveis por estas disfunções são o fluxo aumentado da via polioliol, acelerada formação de produtos finais de glicação avançada, liberação excessiva de citocinas inflamatórias, ativação da hexosamina, da proteína C quinase (DU *et al.*, 2000; EICHBERG, 2002) e exagerado estresse oxidativo que potencializam a atrofia muscular e aceleram a perda de força (ANDERSEN *et al.*, 1997; YAGIHASHI *et al.*, 2011; CANCELLIERE, 2016).

As células que constituem o músculo esquelético também apresentam diversas modificações decorrentes da exposição à hiperglicemia prolongada. Há evidências de que as fibras de contração rápida sejam mais sensíveis à perda de força quando expostas a tal condição (KRAUSE *et al.*, 2011; SANCHEZ *et al.*, 2005; STEPHENSON *et al.* 1994). A exposição à hiperglicemia aumenta a glicação proteica no músculo favorecendo a atrofia muscular, interrupções e modificações na estruturação das Linhas Z assim como anormalidades morfológicas nas mitocôndrias do músculo estriado esquelético o que prejudica sua produção de energia para contração e geração de força (KRAUSE *et al.*, 2011).

O acúmulo dos produtos finais de glicação avançada tem sido evidenciado como um fator associado a menor força neuromuscular (DALAL, *et al.*, 2009; MOMMA *et al.*, 2011). Em estudo transversal com 36 pacientes diabéticos japoneses MORI *et al.* (2017) verificaram que o acúmulo de produtos finais de glicação avançada correlacionou-se positivamente com menor força de extensão de joelho, mas não com sarcopenia. Tais achados reforçam a tese de que a redução da força e da massa muscular podem não ser lineares, e que a redução da força pode ser mediada por outros mecanismos, que não somente a redução da massa muscular nessa população.

Há evidências de que o diabetes afeta negativamente a quantidade e/ou a função das células satélites. O mecanismo para essa disfunção ainda não está

totalmente elucidado, mas estudos *in vitro* têm demonstrado que as células satélites em meio hiperglicêmico têm uma predisposição aumentada para se diferenciar em adipócitos o que prejudicaria a quantidade de tecido contrátil no músculo (D'SOUZA *et al.*, 2012, AGUIARI *et al.*, 2008).

Por fim, a hiperglicemia crônica aumenta a produção basal de glicose hepática e induz à resistência à insulina no fígado e no músculo esquelético (TRIPATHY *et al.* 2018). Estudos em humanos e animais têm evidenciado a participação de proteínas modificadas pela hiperglicemia, prejudicando a sinalização da insulina, a estimulação do transporte de glicose e a translocação do GLUT4 nas células musculares (LIU *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2016; ZHENG *et al.*, 2016).

Todas essas evidências de comprometimento muscular e do sistema nervoso periférico que culminam com o comprometimento da força neuromuscular destacam ainda mais o fato de, no presente estudo, não termos encontrado associação entre dinapenia e diabetes controlado. Provavelmente, isso ocorreu porque, embora diabéticos, as concentrações de hemoglobina glicada desse grupo estavam, em média, dentro dos valores de normalidade, reduzindo a chance de prejuízos musculares e dos nervos periféricos gerados pela exposição à hiperglicemia prolongada, o que reforça a importância do controle glicêmico na manutenção da força neuromuscular.

Alguns pontos fortes do presente estudo precisam ser reportados. O primeiro ponto forte é que o estudo foi realizado numa ampla amostra de homens e mulheres com 50 anos ou mais, que vivem na comunidade. Segundo, o tamanho da amostra permitiu que os indivíduos fossem adequadamente classificados em quatro grupos no que tange à diabetes. Terceiro, os diversos modelos de regressão realizados permitiram que conclusões mais assertivas fossem encontradas em relação à associação de diabetes não controlado e dinapenia. Quarto, o uso da força de preensão manual como método de avaliação da força neuromuscular permitiu a identificação de associação entre diabetes não controlado e altos níveis de hemoglobina glicada com baixa força de membros superiores, uma vez que a maioria dos estudos realizados até o momento só encontraram associações com força de membros inferiores. A força de preensão manual é uma medida de mais fácil obtenção e de menor custo, quando comparada à medida de força de membros inferiores, pois necessita apenas de um dinamômetro portátil. O seu uso é plausível

tanto em estudos epidemiológicos como na prática clínica. Além disto, permite fazer o diagnóstico de dinapenia, fundamental para identificar desfechos negativos de saúde, uma vez que, como já mencionado a dinapenia está altamente associada à mortalidade (AL SNIH *et al.*, 2002; RANTANEN *et al.*, 2003; NEWMAN *et al.*, 2006; ALEXANDRE *et al.*, 2014a) e à incapacidade física (AL SNIH *et al.*, 2004; ALEXANDRE *et al.*, 2014b). Portanto, se realmente for comprovado em estudos de acompanhamento, que o diabetes não controlado é fator de risco para dinapenia, o controle da hiperglicemia será o foco do tratamento, não apenas para evitar as complicações macro e microvasculares, mas também para minimizar a perda de força neuromuscular.

Algumas limitações do estudo precisam ser reconhecidas. A natureza transversal do desenho de estudo não nos permite estabelecer associações de causalidade nem avaliar até que ponto o viés de sobrevivência podem ter influenciado as associações observadas. Além disso, os indivíduos excluídos da amostra por razões diversas eram mais velhos, apresentavam menor força de preensão manual, maior prevalência de dinapenia e no geral piores condições sociodemográficas e clínicas. Isso pode ter trazido algum grau de viés aos resultados encontrados. Entretanto, apesar das diferenças entre os participantes incluídos e os excluídos ainda foi possível verificar a associação entre dinapenia e diabetes não controlado e baixa força neuromuscular e altos níveis de hemoglobina glicada. Finalmente, a falta de informações quanto ao tempo de diagnóstico de diabetes e informações quanto à avaliação de possíveis neuropatias também é uma limitação.

6. CONCLUSÃO

Os diabéticos não controlados têm mais chance de apresentar dinapenia do que os diabéticos não diagnosticados.

Os diferentes agrupamentos dos diabéticos não diagnosticados, diabéticos controlados e diabéticos não controlados modificam a associação encontrada entre diabetes não controlado e dinapenia. Quando os diabéticos não diagnosticados são agrupados com os não diabéticos a chance de dinapenia dos diabéticos não controlados é superestimada. Ao passo que ao agrupá-los com os diabéticos não controlados esta chance é subestimada. Agrupar os diabéticos controlados com os diabéticos não controlados leva a falsa impressão de que o diabetes controlado está associado à dinapenia.

Homens e mulheres com 50 anos ou mais com hemoglobina glicada $\geq 7\%$ apresentam menor força neuromuscular do que os com hemoglobina glicada $< 6.5\%$.

Estudos futuros de acompanhamento são importantes para comprovar se a hiperglicemia é um fator de risco para o desenvolvimento da dinapenia e se manter níveis de hemoglobina glicada inferiores a 7% seria um fator protetor para minimizar a perda de força neuromuscular.

REFERÊNCIAS

1. AGUIARI, P. et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. **Proc Natl Acad Sci**, v. 105, n. 4, p. 1226 – 31, Dec.2008.
2. ALEXANDRE, T. S. et al. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 18, n. 8, p. 751-756, Oct. 2014a.
3. ALEXANDRE, T.S. et al. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in older people (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. **The Journal of Nutrition, Health Aging**, v. 18, n. 5, p. 547-553, May. 2014b.
4. ALLEY, D.E. et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, n. 5, p. 559-66, May. 2014.
5. AL SNIH, S. et al. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 7, p. 1250-56, Jul. 2002.
6. AL SNIH, S. et al. Handgrip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 16, n. 6, p. 481- 486, Dec. 2004.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2018. **Diabetes Care**, v. 41 (Suppl.1), p. S13-60, Jan. 2018a.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018. **Diabetes Care** 41(Suppl.1), p. S55–64, Jan. 2018b.
9. ANDERSEN, H. et al. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. **Diabetologia**, v.40, n.9, p. 1062 –1069, Sep.1997.
10. CANCELLIERE, P. A Review of the Pathophysiology and Clinical Sequelae of Diabetic Polyneuropathy in the Feet. **J Diabetes Metab Disord Control**, v. 3, n. 2, p. 21-24, Mar. 2016.
11. CLARK, B.C.; MANINI T.M. Sarcopenia ≠ dynapenia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.63, n. 8, p.829–34, Aug. 2008.
12. CLARK, B.C.; MANINI T.M. Functional Consequences of Sarcopenia and Dynapenia in the Elderly. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v.13, n. 3, p.271-76, may. 2010.

13. CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul. 2010.
14. CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, Jan. 2019.
15. D'SOUZA, D.M.; AL-SAJEE, D.; HAWKE, T.J. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. **Front Physiol**, v. 4, n. 379, p. 1 – 7, Dec. 2013.
16. DALAL, M. et al. Elevated Serum Advanced Glycation End Products and Poor Grip Strength in Older Community-Dwelling Women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64^a, n. 1, p. 132 – 37, Jan. 2009.
17. DAVIES, M.J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 41, n. 12, p. 2669 – 2701, Dec. 2018.
18. DELMONICO, M.J. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **Am J Clin Nutr**, v. 90, n. 6, p. 1579-85, Dec. 2009.
19. DIABETES UK 2016. Disponível em: https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/DiabetesUK_Facts_Stats_Oct16.pdf. Acesso em: 06 ago. 2018
20. DIB, S.A.; ROLIM, L.C.S.P.; SÁ, J.R. Saúde e ciclos da vida: Complicações crônicas. In: SATO, E.I. (Org.). **Atualização terapêutica**. 26 ed. São Paulo: Artes Médicas, cap.16, p.112-114, 2018.
21. DU, X.L. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. **Proc Natl Acad Sci**, v. 97, n. 22, p. 12222-6, Oct. 2000.
22. DOHERTY, T.J. Invited Review: Aging and sarcopenia. **J Appl Physiol**, v. 95, p. 1717–1727, Oct. 2003.
23. DUTTA, C. Significance of Sarcopenia in the Elderly. **J Nutr**, v. 127, n.5 (Suppl), p. 992S-993S, May. 1997.
24. EICHBERG, J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? **Int Rev Neurobiol**, v. 50, p. 61-82. 2002.
25. FELDMAN, E.L. et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296 -1313, Mar. 2017.
26. FERRUCCI, L.; STUDENSKI, S. Diabetes, Muscles, and the Myth of Ulysses' Bow. **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 2136-2137, nov. 2009.

27. GOODPASTER, B.H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, n. 10, p. 1059–64, Oct. 2006.
28. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION 2017. **IDF diabetes atlas** - 8th edition. Disponível em: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Acessado em julho de 2018.
29. KALYANI, R.R. et al. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. **Diabetes Care**, v. 33, n. 5, p.1055–1060, May. 2010.
30. KALYANI, R.R. et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. **J Am Geriatr Soc**, v.60, n. 9, p. 1701-07, Sep. 2012.
31. KALYANI, R.R. et al. Hyperglycemia is associated with relatively lower lean body mass in older adults. **J Nutr Health Aging**, v. 18, n. 8, p. 737-743, Apr. 2014.
32. KALYANI, R.R. et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. **J Nutr Health Aging**, v. 38, n. 1, p. 82-90, Jan. 2015.
33. KRAUSE, et al. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. **Pediatric Diabetes**, v. 12, n. 4, p. 345 – 364, Jun. 2011.
34. LAURENTANI, F. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. **Journal Applied Physiol**, v. 95, n. 5, p. 1851-60, Nov. 2003.
35. LEEDS UK. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. **The Health Survey for England 2008**. The NHS Information Centre for health and social care.
36. LIU, J. et al. Mammalian Tribbles homolog 3 impairs insulin action in skeletal muscle: role in glucose-induced insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 298, n. 3, p. E565 – E576, Mar. 2010.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
38. MOMMA H. et al. Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 7, p. 545 - 1552, Jul. 2011.

39. MORI, H. et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. **J Diabetes Investig**, v. 8, n. 3, p. 377 – 382, May. 2017.
40. MORLEY, J.E. et al. Sarcopenia. **J Lab Clin Med**, v.137, n.4, p. 231-43, Apr. 2001.
41. NATIONAL CENTRE FOR SOCIAL RESEARCH. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. The Health Survey for England 2008.
42. NEWMAN, A. B. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 1, p. 72-77, Jan. 2006.
43. PARK, S. W. et al. Decreased Muscle Strength and Quality in Older Adults With Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1813-1818, jun. 2006.
44. PARK, S.W. et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes. The health, aging and body composition study. **Diabetes Care**, v. 30, n .6, p. 1507-1512, jun. 2007.
45. PUBLIC HEALTH ENGLAND. **Diabetes Prevalence Model**. Sep 2016. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/38-million-people-in-england-now-have-diabetes>. Acessado em novembro de 2018.
46. RADLOFF LS. The CES-D Scale. **Appl Psychol Meas**, v.1, p. 385–40, 1977.
47. RANTANEN, T. et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. **Journal of American Medical Association**, v. 281, n. 6, p. 558-60, Jan. 1999.
48. RANTANEN, T. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 5, p. 636-41, may. 2003.
49. REIS, J.S. et al. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n. 7, p. 1096-1105. 2008.
50. RELAIX, F.; ZAMMIT, P.S. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. **Development**, v. 139, n. 16, p. 2845 – 56, Aug. 2012.
51. ROSENBERG, I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. **J Nutr**, v. 127, n. 5S, p. 990S-991S, may. 1997.

52. RYAN, P. M. et al. The Association between Handgrip Strength and Diabetes on Activities of Daily Living Disability in Older Mexican Americans. **J Aging Health**, v. 30, n. 8, p. 1305-18, Sep. 2018.
53. SANCHEZ, O.A. et al. Effects of endurance exercise - training on single-fiber contractile properties of insulin-treated streptozotocin-induced diabetic rats. **J Appl Physiol** (1985), v. 92, n. 2, p. 472 – 8. Aug. 2005.
54. SAYER, A.A. Type 2 diabetes, muscle strength, and Impaired physical function: The tip of the iceberg? **Diabetes Care**, v.28, n. 10, p. 2541-42, Oct. 2005.
55. SCHEEN, A.J. Pathophysiology of type 2 diabetes. **Acta Clin Belg**, v. 58, n. 6, p. 335-41, Nov. 2003.
56. STEPHENSON, G.M.; O'CALLAGHAN A.; STEPHENSON, D.G. Single-fiber study of contractile and biochemical properties of skeletal muscles in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetes**, v. 43, p. 622-28. 1994.
57. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acessado em dezembro de 2018.
58. STENHOLM, S. et al. Long-term determinants of muscle strength decline: prospective evidence from the 22-year mini-Finland follow-up survey. **J Am Geriatr Soc**, v. 60, n. 1, p. 77-85, Jan. 2012.
59. STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, n. 5, p. 547-58, May. 2014.
60. SUMITA, N.M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 44, n. 3, p. 169-174, Jun. 2008.
61. THE INSTITUTE FOR FISCAL STUDIES. **The dynamics of ageing evidence from the English Longitudinal Study of ageing: 2002–15 (wave 7)**, 2016. Disponível em: https://www.ifs.org.uk/uploads/elsa/docs_w7/ELSA%20Wave%207%20report.pdf. Acessado em agosto de 2017.
62. TRIPATHY, D. et al. Mild Physiologic Hyperglycemia Induces Hepatic Insulin Resistance in Healthy Normal Glucose Tolerant Subjects – Role of Glucagon and Gluconeogenic Substrates. **Diabetes**, v. 67 n. S1, p. 41-OR, Jul. 2018.
63. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

64. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation**, Geneva, 8–11 December 2008.
65. YAGIHASHI, S.; MIZUKAMI, H.; SUGIMOTO K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? **J Diabetes Invest**, v. 2, n. 1, p. 18-32, jan.2011.
66. YASUDA, H. et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. **Prog Neurobiol**, v. 69, n. 4, p. 229-85, Mar. 2003.
67. YOON, J.Y. et al. Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. **Diabetes Metab J**, v. 40, n. 2, p. 140-6, Apr. 2016.
68. ZHANG, et al. Skeletal Muscle TRIB3 Mediates Glucose Toxicity in Diabetes and High- Fat Diet-Induced Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 65, n. 8, p. 2380 – 91, Aug. 2016.
69. ZHENG, H. et al. Protein Modifications as Manifestations of Hyperglycemic Glucotoxicity in Diabetes and Its Complications. **Biochem Insights**, v.9, p. 1-9, Mar.2016.