

Universidade Federal de São Carlos

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFt

**O pior controle glicêmico no diabetes e a deficiência de vitamina
D prejudicam a velocidade de caminhada em pessoas idosas a
longo prazo?**

Mariane Marques Luiz

São Carlos – SP

2024

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

**O pior controle glicêmico no diabetes e a deficiência de vitamina
D prejudicam a velocidade de caminhada em pessoas idosas a
longo prazo?**

Mariane Marques Luiz

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos para obtenção do título de Doutora em Fisioterapia.

Área de concentração: Investigação clínica e epidemiológica na saúde da pessoa idosa.

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre

Coorientador: Prof. Dr. Cesar Messias de Oliveira

São Carlos – SP

2024



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 Mariane Marques Luiz, realizada em 10/07/2024.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Profa. Dra. Leani Souza Máximo Pereira (UFMG)

Profa. Dra. Marise Lazaretti-Castro (UNIFESP)

Profa. Dra. Juliana Hotta Ansai (UFSCar)

Profa. Dra. Ione Jayce Ceola Schneider (UFSC)

APOIO FINANCEIRO

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001. A autora do presente trabalho também foi financiada pelo Programa Institucional de Internacionalização (CAPES PrInt) – Processo número: 8887.717097/2022-00).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José e Wanda.

Ao meu irmão Gabriel.

Ao meu parceiro Francisco.

Vocês são minha maior inspiração, e por
vocês eu tenho o mais puro amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas bênçãos e proteções, e por ser o refúgio onde encontro forças para todos os momentos. Que minhas obras honrem e glorifiquem Teu nome.

Um agradecimento especial ao meu orientador **Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre**, por acompanhar cada um dos meus passos nessa trajetória e por ser o meu Norte na busca por conhecimento. Te agradeço por cada ensinamento, por tantas experiências enriquecedoras e por cada uma das oportunidades que me proporcionou. Sinto orgulho da pesquisadora em que me torno hoje, graças ao seu trabalho paciente e minucioso. Que esses longos anos de esforços e trabalhos em conjunto nos rendam bons frutos e que possamos celebrá-los juntos com alegria.

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Cesar de Oliveira** pelas inúmeras oportunidades proporcionadas a mim e a meu grupo de pesquisa. Agradeço em especial pela forma tão gentil e humana com que me recebeu e supervisionou na *University College London (UCL)* e por ser o facilitador da melhor experiência que tive na vida, tanto no âmbito profissional quanto pessoal.

Ao **Dr. Andrew Steptoe** pela possibilidade de trabalhar com os dados do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* e pelas oportunidades que me proporcionou durante minha permanência no *Department of Epidemiology and Public Health (DEPH)* da UCL. Igualmente agradeço ao **Dr. Shaun Scholes** pelas gentis contribuições durante meu período de estágio em pesquisa no exterior.

À minha família por sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor, a lutar pelos meus sonhos e a acreditar no meu potencial. Ao meu pai **José**, agradeço por ser meu exemplo de pessoa a ser seguida. À minha mãe **Wanda**, agradeço por todo o amor, zelo e carinho incondicional. Ao meu irmão **Gabriel**, agradeço o companheirismo, amizade e união inigualável.

Ao meu companheiro **Francisco**, agradeço por sempre ver o melhor em mim e ser a minha fortaleza. Dividir a vida com você tem sido um grande presente. Cada passo dado durante meu doutoramento contou com o seu ombro amigo e incentivo. Não há palavras para mostrar meu amor e gratidão.

Aos amigos **Ciel, Camila, Juliana e Viviane**, agradeço a união de quase toda uma vida. Apesar da distância, vocês sempre se fazem presentes e me ensinam o valor da amizade.

A todos os membros do **Grupo de Pesquisa em Epidemiologia e Envelhecimento (GEPEN)** da UFSCar: **Aline, Dayane, Isabella, Jassielly, Leticia, Maicon, Maria Cláudia, Marina, Natália, Paula, Patrícia, Roberta, Sara, Thaís, Thales, Valdete e Yasmin**. Foi ao

lado de vocês que passei os últimos seis anos da minha vida e pude vivenciar o significado de companheirismo e união. Sinto-me orgulhosa por fazer parte de um time de ponta como o nosso, e da trajetória brilhante de cada um de vocês. Em especial, deixo meu agradecimento à **Roberta**, pela relação que construímos pautada no carinho e honestidade, e à **Thaís**, pela sua doçura e amável presença que fizeram a minha jornada mais leve e feliz.

A todos os membros do **Núcleo de Estudos em Neuropediatria e Motricidade (NENEM)** da UFSCar, que desde 2018 me acolheram calorosamente, como se eu fosse um dos seus. Em especial agradeço as amigas **Luíza** e **Carolina** pelo amor e apoio em todos os momentos.

Aos amigos do Departamento de Gerontologia (DGero) da UFSCar **Cleanderson, Dayane, Elisabeth, Layana** e **Mariana**, agradeço o companheirismo e pela forma gentil como sempre me acolhem.

A querida amiga e professora de inglês **Renata Bernardes**. Gratidão por esses longos anos de convívio e por me incentivar e ajudar a quebrar barreiras, a fim de realizar os meus sonhos. Nossas aulas, além de enriquecedoras, foram terapêuticas e me abriram portas para viver momentos lindos e conhecer pessoas especiais. Nesse sentido, também registro meu agradecimento a **Gabriela, Rebeca** e **Renata Coelho**, que muito mais que colegas de turma, se tornaram amigas do coração. Agradeço o carinho e amor que recebo de vocês nos dias felizes e nos difíceis também.

A minha psicóloga **Patricia**, pelo atendimento humano e profissional das minhas fragilidades e por me ajudar a redescobrir minhas fortalezas. Graças a você, venho construindo ferramentas para lidar com aquilo que não é do meu controle e chego até aqui hoje, mais forte, segura e confiante no fluxo dos meus processos.

Ao grupo de amigas que fiz durante o doutorado sanduíche, carinhosamente chamado de **Amigas Mulheres: Andressa, Thassia, Vitória** e **Vanilda**. Londres foi mais linda, colorida e mágica ao lado de vocês. Através do laço que construímos, aprendi que nunca estarei só, independentemente de onde eu estiver. Vocês sempre terão morada em meu coração. Igualmente agradeço aos queridos **Lucas** e **Talitha**, pela doce companhia e pelos momentos inesquecíveis vivenciados na minha jornada pelo Reino Unido.

A todos vocês, minha eterna gratidão. Que Deus os abençoe sempre.

Luiz, MM. O pior controle glicêmico no diabetes e a deficiência de vitamina D prejudicam a velocidade de caminhada em pessoas idosas a longo prazo? [Tese]. São Carlos: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos; 2024.

RESUMO

O declínio da mobilidade, evidenciado pela redução da velocidade de caminhada (VC), é um importante indicador do estado geral de saúde em pessoas idosas e do risco de desfechos adversos. Embora multifatorial, a literatura recente sugere que doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais, como o diabetes e a deficiência de vitamina D são fatores associados ao declínio da VC. No entanto, nenhum estudo analisou tal associação pela perspectiva do controle glicêmico do diabetes, mensurado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), e ainda há controvérsias sobre a associação longitudinal entre a deficiência de vitamina D e a lentidão da VC. Assim, os três objetivos da presente tese foram verificar se: 1) o estado de controle glicêmico no diabetes é fator de risco para as trajetórias de declínio da VC em pessoas idosas ao longo de oito anos de acompanhamento; 2) o grau de mobilidade prévia destes indivíduos modifica essas trajetórias e 3) a insuficiência e a deficiência de vitamina D são fatores de risco para incidência de lentidão da VC em pessoas idosas ao longo de seis anos de acompanhamento. Foram conduzidos dois estudos com participantes de 60 anos ou mais, provenientes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. No estudo 1, de análises de trajetórias, uma amostra composta por 3.202 participantes e outra composta por 2.126 participantes sem lentidão ($VC > 0,8$ m/s) no início do estudo atenderam ao primeiro e segundo objetivos, respectivamente. Na linha de base e após quatro e oito anos de acompanhamento, todos os participantes foram classificados quanto ao estado de controle glicêmico como “sem diabetes” (SD) (sem diabetes autorrelatado e com $HbA1c < 6,5\%$), “adequado controle glicêmico” (ACG) (com diabetes autorrelatado e com $HbA1c \geq 6,5\%$ e $< 7,0\%$) e “pior controle glicêmico” (PCG) (com diabetes autorrelatado e com $HbA1c \geq 7,0\%$). Modelos mistos lineares generalizados controlados por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas foram utilizados para analisar as trajetórias da VC em m/s em função do estado de controle glicêmico durante oito anos de acompanhamento. Verificou-se que o declínio anual da VC foi mais acentuado em indivíduos com PCG (-0,015 m/s) e com ACG (-0,011 m/s) em comparação aos indivíduos SD, o que correspondeu a um declínio total de -0,160 m/s e -0,130 m/s, respectivamente, nos oito anos de acompanhamento. Entre os participantes sem lentidão no início do estudo, apenas aqueles com PCG tiveram um declínio significativo da VC quando comparados ao grupo SD, que correspondendo a -0,014 m/s por ano, e -0,222 m/s ao final dos oito anos. No estudo 2, de

análise de incidência, uma amostra composta por 2.815 indivíduos sem lentidão na linha de base ($VC > 0,8$ m/s) atendeu ao terceiro objetivo. A vitamina D dos participantes foi mensurada pelos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e classificada como suficiência (>50 nmol/L), insuficiência (> 30 a ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L). Com quatro e seis anos de acompanhamento a VC foi reavaliada para identificar os casos incidentes de lentidão ($VC \leq 0,8$ m/s). As densidades de incidência de lentidão em função dos níveis séricos de 25(OH)D foram calculadas e um modelo de Poisson controlado por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas foi utilizado para analisar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e o risco de incidência de lentidão. Verificou-se que a deficiência sérica de 25(OH)D aumentou a densidade de incidência de lentidão da VC (90,7/1000 pessoas/ano) comparado com a suficiência sérica (67,4/1000 pessoas/ano), e aumentou em 22% o risco de incidência de lentidão da VC. A insuficiência sérica de 25(OH)D não se apresentou como fator de risco para incidência de lentidão da VC. Dessa forma, nossos resultados demonstram que o pior controle glicêmico e a deficiência de vitamina D configuram-se como fatores de risco para limitação de mobilidade em pessoas idosas. Tais achados permitem identificar precocemente indivíduos em maior risco de declínio da VC e reforçam a necessidade de estratégias assertivas no manejo do controle glicêmico e dos níveis de vitamina D, principalmente em pessoas idosas, para minimizar as complicações dessas condições, sobretudo na mobilidade.

Descritores: Controle Glicêmico, Complicações do Diabetes, Hiperglicemia, Limitação da Mobilidade, Velocidade de Caminhada, Deficiência de Vitamina D.

Luiz, MM. Does poor glycemic control in diabetes and vitamin D deficiency impair walking speed in older people in the long term? [Thesis]. Sao Carlos: Postgraduate Program in Physiotherapy, Federal University of Sao Carlos; 2024.

ABSTRACT

The mobility decline, evidenced by reduced walking speed (WS), is an important indicator of general health status and risk of adverse outcomes in older people. Although multifactorial, recent literature suggests that endocrine, metabolic, and nutritional diseases, such as diabetes and vitamin D deficiency, are factors associated with WS decline. However, no study has analyzed this association from the perspective of glycemic control of diabetes, measured by glycated hemoglobin (HbA1c) levels, and there are still controversies regarding the longitudinal association between vitamin D deficiency and slowness. Thus, the three objectives of this thesis were to verify if: 1) glycemic control status in diabetes is a risk factor for WS decline trajectories in older adults over eight years of follow-up; 2) the previous mobility condition of these individuals modifies these trajectories; and 3) vitamin D insufficiency and deficiency are risk factors for incidence of slowness in older adults over six years of follow-up. Two studies were conducted with participants aged 60 or older from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). In study 1, a trajectory analysis, a sample of 3,202 participants and another of 2,126 participants without slowness ($WS > 0.8$ m/s) at baseline met the first and second objectives, respectively. At baseline and after four and eight years of follow-up, all participants were classified regarding glycemic control status as "without diabetes" (WD) (self-reported no diabetes and $HbA1c < 6.5\%$), "adequate glycemic control" (AGC) (self-reported diabetes and $HbA1c \geq 6.5\%$ and $< 7.0\%$), and "poorer glycemic control" (PGC) (self-reported diabetes and $HbA1c \geq 7.0\%$). Generalized linear mixed models controlled for sociodemographic, behavioral, and clinical characteristics were used to analyze WS trajectories in m/s according to glycemic control status over the eight years of follow-up. Results showed the annual WS decline was more pronounced in individuals with PGC (-0.015 m/s) and AGC (-0.011 m/s) compared to WD individuals, corresponding to a total decline of -0.160 m/s and -0.130 m/s, respectively, during eight-year of follow-up. Among participants without slowness at baseline, only those with PGC had a significant WS decline when compared to the WD group, corresponding to -0.014 m/s per year, and -0.222 m/s over the eight years of follow-up. In study 2, an incidence analysis, a sample of 2,815 individuals without slowness at baseline ($WS > 0.8$ m/s) met the third objective. The vitamin D levels of the participants were measured by serum levels of 25-

hydroxyvitamin D [25(OH)D] and classified as sufficiency (> 50 nmol/L), insufficiency (> 30 to ≤ 50 nmol/L), and deficiency (≤ 30 nmol/L). With four and six years of follow-up, WS was reassessed to identify incident cases of slowness ($WS \leq 0.8$ m/s). Incidence densities of slowness according to serum levels of 25(OH)D were calculated, and a Poisson model controlled for sociodemographic, behavioral, and clinical characteristics was used to analyze the association between serum levels of 25(OH)D and the risk of incidence of slowness. Results demonstrated that serum 25(OH)D deficiency increased the incidence density of slowness (90.7/1000 person/years) when compared to serum 25(OH)D sufficiency (67.4/1000 person/year) and increased the risk of incidence of slowness by 22%. Serum 25(OH)D insufficiency did not present as a risk factor for the incidence of slowness. Thus, our results demonstrate that poor glycemic control and vitamin D deficiency are risk factors for mobility limitation in older people. These findings allow early identification of individuals at higher risk of WS decline and reinforce the need for assertive strategies in managing glycemic control and vitamin D levels, especially in older adults, to prevent complications of these conditions, particularly in mobility.

Keywords: Glycemic Control, Complications of Diabetes, Hyperglycemia, Mobility Limitation, Walking Speed, Vitamin D Deficiency.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação gráfica dos pontos de corte da VC e seus respectivos desfechos adversos.	37
Figura 2. Fisiopatologia do diabetes.....	39
Figura 3. Métodos de diagnóstico do diabetes e seus respectivos critérios.....	40
Quadro 1. Classificação do diabetes pautado nos diferentes métodos de diagnóstico.....	41
Quadro 2. Estratégias decisórias para o manejo da hiperglicemia em pessoas idosas.....	43
Figura 4. Síntese das principais funções da vitamina D nos sistemas corporais.....	46
Figura 5. Representação gráfica da síntese e etapas de metabolização da vitamina D.	47
Figura 6. Representação das vias genômicas e não genômicas da vitamina D no sistema musculoesquelético.....	50
Figura 7. Representação gráfica das ondas e cortes do Estudo ELSA disponibilizadas ao LEPEN até o presente momento.....	53
Figura 8. Representação gráfica da seleção das amostras para atender o primeiro e o segundo objetivos.	55
Figura 9. Representação gráfica da seleção da amostra para atender ao terceiro objetivo.	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 1,25(OH)₂D – 1- α ,25-diidroxi-vitamina D ou Calcitriol
- 25(OH)D – 25-hidroxivitamina D ou Calcidiol
- 7-DHC – 7-deidrocolesterol
- ABVD – Atividades Básicas de Vida Diária
- ACG – Adequado Controle Glicêmico
- ADA – *American Diabetes Association*
- AGE - *Advanced Glycated End-Products* (Produtos de Glicação Avançada)
- AIVD – Atividades Instrumentais de Vida Diária
- Ca²⁺ – Cálcio
- CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CES-D – *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*
- CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CYP2R1 - Enzima 25-hidroxilase
- DBP – Proteína Ligadora de Vitamina D
- DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*
- DEQAS – *Vitamin D External Quality Assessment Schemes*
- DEPH – *Department of Epidemiology and Public Health*
- DGero – Departamento de Gerontologia
- ELSA – *English Longitudinal Study of Aging*
- ELSI – Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros
- ERO – Espécies Reativas de Oxigênio
- FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- HbA1c – Hemoglobina Glicada
- HDL – *High Density Lipoprotein*
- HSE – *Health Survey for England*
- IDF – *International Diabetes Federation*
- IL-1 – Interleucina 1
- IL-6 – Interleucina 6
- IL-8 – Interleucina 8
- IMC – Índice de Massa Corporal
- InterCoLAgIng – *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging*
- IRR – *Incidence Rate Ratio*

LEPEN – Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento
MCP-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MHAS – Mexican Health and Aging Study
MMLG – Modelos Mistos Lineares Generalizados
MREC – Multicenter Research and Ethics Committee
NF-K β – Fator Nuclear Kappa β (NF-K β)
NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program
NO – Óxido Nítrico
OMS – Organização Mundial da Saúde
ONU – Organização das Nações Unidas
PASBAQ – Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire
PCG – Pior Controle Glicêmico
PCR – Proteína C Reativa
PGI₂ – Prostaciclina
PPGFt – Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia
PrInt – Programa Institucional de Internacionalização
PTH – Hormônio da Paratireoide
SD – Sem Diabetes
SPPB – Short Physical Performance Battery
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose
UCL – University College London
UFSCar – Universidade Federal de São Carlos
UV-B – Raios Ultra-Violeta B
VC – Velocidade de caminhada
VDR – Receptor de Vitamina D

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	17
1. INTRODUÇÃO.....	36
1.1. Mobilidade.....	36
1.2. Diabetes e controle glicêmico.....	38
1.3. Vitamina D	45
2. OBJETIVOS.....	52
3. METODOLOGIA.....	53
3.1. <i>English Longitudinal Study of Ageing - ELSA</i>	53
3.2. Delineamento do Estudo.....	54
3.3. Amostra do Estudo 1	54
3.4. Amostra do Estudo 2	55
3.5. Variável Dependente	56
3.5.1. <i>Velocidade de caminhada (VC)</i>	56
3.6. Variável de Interesse do Estudo 1	57
3.6.1. <i>Estado de controle do diabetes</i>	57
3.7. Variável de Interesse do Estudo 2	57
3.7.1. <i>Vitamina D</i>	57
3.8. Variáveis de controle	58
3.8.1. <i>Sociodemográficas</i>	58
3.8.2. <i>Hábitos de Vida</i>	58
3.8.3. <i>Condições Clínicas</i>	59
3.8.4. <i>Condições Neuropsiquiátricas</i>	59
3.8.5. <i>Antropometria</i>	59
3.8.6. <i>Demais variáveis de controle</i>	60
3.9. Análise Estatística	61
3.9.1. <i>Análise Estatística do Estudo 1</i>	61
3.9.2. <i>Análise Estatística do Estudo 2</i>	62
3.9 Aspectos Éticos	63
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
4.1. Artigo 1.....	65
4.2. Artigo 2.....	90
5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	108

REFERÊNCIAS 109

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi realizada segundo as normas do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt) 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 da presente candidata, e foi iniciado em março de 2020, 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 Musculoesquelético: Impactos metabólicos, funcionais e mecanismos de reabilitação” e na linha de pesquisa do PPGFt “Investigação Clínica e Epidemiológica na Saúde da Pessoa Idosa”.

Parcerias Nacionais e Internacionais

A presente 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 (DGERO) 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 tese permitiram à candidata aprender ferramentas chave na sua formação como pesquisadora. A parceria com os professores Dr. Cesar de Oliveira, coorientador desta tese, e Andrew Steptoe ambos do *Department of Epidemiology and Public Health (DEPH)* da *University College London (UCL)*, permitiu o acesso à base de dados do Estudo *ELSA* para a elaboração da tese e seus respectivos artigos. Além disso, abriu portas para o processo de internacionalização da aluna, através do período de estágio em pesquisa no exterior no *DEPH* da *UCL*.

Estágio de Pesquisa Internacional

No período de doutoramento a candidata realizou um estágio de pesquisa na Inglaterra, no Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da *UCL*, sob a supervisão do Dr. Cesar de Oliveira. O estágio de pesquisa no exterior foi consolidado através da aprovação da candidata no Edital Interno de Seleção de Candidaturas de Doutorado Sanduíche no Exterior do Programa Institucional de Internacionalização da CAPES (CAPES-PrInt, processo número: 8887.717097/2022-00).

Durante o doutorado sanduíche a candidata se dedicou ao aprendizado da técnica de modelagem conjunta (*Joint Models*) de dados longitudinais e de sobrevivência e, juntamente com as contribuições de seu supervisor, contou com a expertise do colaborador Dr. Shaun Scholes, pesquisador, estatístico e *data manager* do Estudo *ELSA*.

Além de agregar à formação da aluna, o estágio no exterior fortaleceu a parceria de pesquisa e a realização de eventos bilaterais entre a UFSCar e a *UCL*, contribuindo para futuros intercâmbios de estudantes entre as duas Universidades.

Originalidade

Apesar de alguns estudos já terem identificado que o diabetes é um fator associado ao declínio da velocidade de caminhada (VC) em pessoas idosas, tal associação nunca havia sido estudada pela ótica do controle glicêmico, que permite o adequado monitoramento da gravidade da doença e a avaliação da eficácia do seu tratamento. Para tanto, este é primeiro estudo a analisar as trajetórias da VC em função do controle glicêmico no diabetes em pessoas idosas e a identificar que o pior controle glicêmico acelera o declínio da VC, independente da condição de mobilidade prévia dos indivíduos.

Ademais, estudos prévios buscaram investigar se existe uma associação longitudinal entre a deficiência de vitamina D e a lentidão da VC em pessoas idosas, contudo, as evidências permaneciam controversas e inconclusivas. Diante disso, a presente tese dá um passo à frente ao constatar que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para a incidência de lentidão nesses indivíduos.

Portanto, nossos resultados avançam no que tange ao conhecimento dos fatores de risco para o declínio da mobilidade em pessoas idosas, pois demonstram que o pior controle glicêmico, bem como a deficiência de vitamina D, são indicadores precoces do risco de declínio da VC.

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

Como produtos desta tese se apresentam dois artigos científicos originais. O primeiro estudo, já publicado no *Journal of Diabetes, Metabolism & Obesity* (JCR = 5.4), identificou que independente da condição de mobilidade prévia, o pior controle glicêmico no diabetes acelera o declínio da VC em pessoas idosas. Tal achado lança luz sobre as complicações da hiperglicemia sobre a mobilidade dos indivíduos, reforçando que os prejuízos do diabetes vão além das tradicionais complicações de natureza micro e macrovasculares.

O segundo artigo constatou que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para a incidência de lentidão da VC em pessoas idosas. Portanto, dado que a deficiência de vitamina D é uma condição modificável, esse achado elucidou a manutenção dos níveis séricos suficientes de vitamina D como uma possível estratégia terapêutica para prevenir futuras limitações da mobilidade nesses indivíduos.

Neste cenário, o presente trabalho contribui para o avanço da comunidade científica ao demonstrar que o pior controle glicêmico e a deficiência de vitamina D, são condições capazes de aumentar o risco de comprometimento no desempenho da VC.

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.

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

1. Produção intelectual relacionada à tese

1.1 Artigo completo publicado em periódico como primeira autora

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; COCHAR-SOARES, N; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C ALEXANDRE, TS**. Could poor glycaemic control be a predictor of walking speed decline in older adults? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Diab Obes Metab.* 2024;26(6):2349-2358.

DOI: doi.org/10.1111/dom.15549 (FI = 5.4)

1.2 Artigo submetido como primeira autora

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; DE SOUZA, AF; DE SOUZA, TB; LIMA, SS; SILVEIRA, LC; DA SILVA, TBP; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Is serum 25(OH)D deficiency a risk factor for the incidence of slowness in older people? Evidence from the ELSA Study. Submetido na *International Journal of Epidemiology*. **(FI = 6.4)**.

1.3 Resumos apresentados em congressos e eventos científicos

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; RAMÍREZ, PC; DE SOUZA, AF; COCHAR-SOARES, N; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. O pior controle glicêmico pode ser um preditor do declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade pôster).

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; COCHAR-SOARES, N; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Diabetes control status and the long-term effect on walking speed trajectories in older adults. – 14th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research, 2024, Albuquerque, Novo Mexico, Estados Unidos. (Modalidade pôster).

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; COCHAR-SOARES, N; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Does diabetes control status influence walking speed decline in older adults? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. – ELSA 20th Anniversary Conference, 2023, Londres, Inglaterra. (Modalidade pôster).

1.4 Divulgação em mídias

Veículo: Agência Fapesp

Matéria: Bom controle glicêmico reduz o declínio da mobilidade em idosos com diabetes
<https://agencia.fapesp.br/bom-controle-glicemico-reduz-o-declinio-da-mobilidade-em-idosos-com-diabetes/52183>

Veículo: Folha de São Paulo

Matéria: Bom controle glicêmico reduz o declínio da mobilidade em idosos com diabetes
<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrio/2024/07/bom-controle-glicemico-reduz-o-declinio-da-mobilidade-em-idosos-com-diabetes.shtml>

Veículo: Estadão

Matéria: Idosos com diabetes controlado têm menor perda de mobilidade
<https://www.estadao.com.br/saude/bom-controle-glicemico-reduz-o-declinio-da-mobilidade-em-idosos-diabeticos/>

Veículo: G1

Matéria: Diabetes mal controlada pode prejudicar a mobilidade de idosos, diz pesquisa da UFSCar
<https://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2024/07/29/diabetes-mal-controlada-pode-prejudicar-a-mobilidade-de-idosos-diz-pesquisa-da-ufscar.ghtml>

Veículo: Portal do Governo do Estado de São Paulo

Matéria: Bom controle glicêmico reduz declínio da mobilidade em idosos com diabetes, diz Fapesp
<https://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/ultimas-noticias/bom-controle-glicemico-reduz-o-declinio-da-mobilidade-em-idosos-com-diabetes/>

2. Demais Produções Científicas

2.1 Artigo completo publicado em periódico como primeira autora

LUIZ, MM; SCHNEIDER, IJC; KURIKI, HU; FATTORI, A; CORRÊA, VP; **STEPTOE, A;** **ALEXANDRE, TS;** **DE OLIVEIRA, C.** The combined effect of anemia and dynapenia on mortality risk in older adults: 10-Year evidence from the ELSA cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022;102:104739.

DOI: doi.org/10.1016/j.archger.2022.104739 (FI = 3.5).

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC;** DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A;** **DE OLIVEIRA, C;** **ALEXANDRE, TS.** Sex

differences in vitamin D status as a risk factor for incidence of disability in instrumental activities of daily living: Evidence from the ELSA Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(10):2012. DOI: doi.org/10.3390/nu14102012 (FI = 4.8).

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; OLIVEIRA, DC; RAMÍREZ, PC; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; DE 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. *J Nutr*; 2020;19;150(11):2977-2984. DOI: doi.org/10.1093/jn/nxaa258 (FI = 3.7).

2.2 Artigos completos publicados em periódicos como coautora

TOFANI, PS; MÁXIMO, RO; COCHAR-SOARES, N; **RAMÍREZ, PC; LUIZ, MM; LIMA, SS; DA SILVA, TBP; DE SOUZA, TB; SILVEIRA, LC; GUANDALINI, VR; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Does the coexistence of pain and depressive symptoms accelerate cognitive decline? *Aging & Mental Health*, 2024;1-9. DOI: doi.org/10.1080/13607863.2024.2392737 (FI = 2.8).

CRUZ E SOUZA, ILP; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, TB; **RAMÍREZ, PC; COCHAR-SOARES, N; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Dynapenia and sarcopenia identify walking speed decline in women but not in men. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2024; 126:105545. DOI: doi.org/10.1016/j.archger.2024.105545 (FI = 3.5).

COCHAR-SOARES, N; DE OLIVEIRA, DC; **LUIZ, MM; ALIBERTI, MJR; SUEMOTO, CK; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Sex differences in the trajectories of cognitive decline and affected cognitive domains among older adults with controlled and uncontrolled glycemia. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2024;79(7): glae136. DOI: doi.org/10.1093/gerona/glae136 (FI = 4.3).

RAMÍREZ, PC; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Dynapenic

abdominal obesity as a risk factor for metabolic syndrome in individual 50 years of age or older: English Longitudinal Study of Ageing. *J Nutr Health Aging*; 2023;27(12):1188-1195.

DOI: doi.org/10.1007/s12603-023-2039-1 (FI = 4.3).

DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; DE SOUZA, AF; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Does the incidence of frailty differ between men and women over time? *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;106:104880.

DOI: doi.org/10.1016/j.archger.2022.104880 (FI = 3.5).

RAMÍREZ, PC; DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; DE SOUZA, AF; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Is dynapenic abdominal obesity a risk factor for cardiovascular mortality? A competing risk analysis. *Age Ageing*. 2023;52(1):afac301

DOI: doi.org/10.1093/ageing/afac301 (FI = 6.0).

DELINOCENTE, MLB; **LUIZ, MM**; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, AF; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Are serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and insufficiency risk factors for the incidence of dynapenia? *Calcif Tissue Int*. 2022;111(6):571-579

DOI: doi.org/10.1007/s00223-022-01021-8. (FI = 3.3).

DE SOUZA, AF; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; SANTOS, JLF; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Gender differences in the association between adverse events in childhood or adolescence and the risk of premature mortality. *Scientific Reports*. 2022;9;12(1):19118.

DOI: doi.org/10.1038/s41598-022-23443-y. (FI = 3.8).

DA SILVA, TBP; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA C**, **ALEXANDRE TS**. Is Abdominal Obesity a Risk Factor for the Incidence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Older Adults? Evidence from the ELSA Study. *Nutrients*. 2022;14(19):4164. (FI = 4.8).

DOI: doi.org/10.3390/nu14194164

MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; LUIZ, MM; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Combination of dynapenia and abdominal obesity affects long-term physical performance trajectories in older adults: sex differences. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(5):1290-1299.

DOI: doi.org/10.1093/ajcn/nqac023. **(FI = 6.5)**.

OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Is slowness a better discriminator of disability than frailty in older adults? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):2069-2078.

DOI: doi.org/10.1002/jcsm.12810. **(FI = 9.4)**.

MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; LUIZ, MM; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Dynapenia, abdominal obesity or both: which accelerates the gait speed decline most? *Age Ageing*. 2021; 50(5):1616-1625.

DOI: doi.org/10.1093/ageing/afab093 **(FI = 6.0)**.

2.3 Coautoria em artigo submetido para avaliação em periódico

COCHAR-SOARES, N; DA SILVA, TBP; LUIZ, MM; TOFANI, PS; DELINOCENTE, MLB; MÁXIMO RO; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Vitamin D deficiency as a risk factor for cognitive decline in individuals aged 50 or older. – Submetido no International Journal of Epidemiology **(FI = 6.4)**.

MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; LIMA, SS; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. SPPB or Chair Stand Test: Which is better for predicting disability in high-functioning older adults? – Submetido no Journal of Physiotherapy **(FI = 9.7)**.

GUANDALINI, VR; TOFANI, PS; LIMA, SS; AZEVEDO, LB; COCHAR-SOARES, N; DA SILVA, TBP; DE SOUZA, TB; LUIZ, MM; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Can simple measures from clinical practice to define sarcopenic obesity identify the risk of mortality? – Submetido na Aging Clinical and Experimental Research **(FI = 3.4) (Em fase de R1)**.

LIMA, SS; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; TOFANI, PS; SILVERA, LC; DE SOUZA, TB; DA SILVA, TBP; GUANDALINI, VR; LIMA-COSTA, MF; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. How does the cut-off point for grip strength affect the prevalence of sarcopenia and associated factors? Findings from the ELSI-Brazil Study. – Submetido no Cadernos de Saúde Pública (**FI = 1.9**).

DE SOUZA, AF; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Low physical performance, frailty, or sarcopenia: which is best for identifying the risk of disability in older people? – Submetido no Journal of American Geriatrics Society (**FI = 6.3**).

DE SOUZA, AF; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Frailty or sarcopenia: which is a better indicator of mortality risk in older adults? – Submetido no Journal of Epidemiology and Community Health (**FI = 4.9**) (**Em fase de R1**).

DE SOUZA, TB; MÁXIMO, RO; CRUZ E SOUZA, ILP; DA SILVA, TBP; LUIZ, MM; LIMA, SS; COCHAR-SOARES, N; SILVEIRA, LC; GUANDALINI, VR; TOFANI, PS; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Do obstructive and restrictive pulmonary disorders increase the incidence risk of dynapenia in adults aged 50 and older? – Submetido na Age & Ageing (**FI = 6.7**).

2.4 Coautoria em capítulo de livro

ALEXANDRE, TS; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM. Obesidade Sarcopênica e Dinapenia. In: Myrian Najas; Rita de Cássia de Aquino. (Org.). *Nutrição no Envelhecimento*. 1ed. São Paulo: Editora dos Editores, 2022, v1, p. 89-102.

ALEXANDRE, TS; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM. Sarcopenia. In: Juleimar Soares Coelho Amorim. (Org.). *Medidas de Desempenho Físico e Funcional de Pessoas Idosas*. 1ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2022.

2.5 Trabalhos de primeira autoria apresentados em eventos

LUIZ, MM; SCHNEIDER, IJC; KURIKI, HU; FATTORI, A; CORRÊA, VP; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. Sex differences in the combination of anemia and dynapenia as a risk factor for mortality in older adults. – 14th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research, 2024, Albuquerque, Novo Mexico, Estados Unidos. (Modalidade pôster).

LUIZ, MM; SCHNEIDER, IJC; KURIKI, HU; FATTORI, A; CORRÊA, VP; STEPTOE, A; ALEXANDRE, TS; DE OLIVEIRA, C. Diferenças de sexo na combinação entre anemia e dinapenia como fator de risco para mortalidade. 12º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2022. (Modalidade pôster).

LUIZ, MM; MÁXIMO, RO; RAMÍREZ, PC; DELINOCENTE, MLB; DE 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, 2021, São Paulo. (Modalidade pôster).

2.6 Trabalhos de coautoria apresentados em eventos

COCHAR-SOARES, N; DA SILVA, TBP, **LUIZ, MM; TOFANI, PS; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE TS.** A deficiência de vitamina D é fator de risco para declínio cognitivo em pessoas com 50 anos ou mais? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade oral). **Trabalho premiado como melhor trabalho em temas livres em Gerontologia.**

DE SOUZA, TB; MÁXIMO, RO; CRUZ E SOUZA, ILP; DA SILVA, TBP; **LUIZ, MM; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE TS.** Os distúrbios pulmonares obstrutivos e restritivos aumentam o risco de incidência de dinapenia em adultos com 50 anos ou mais? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade oral). **Trabalho premiado como o segundo melhor trabalho em temas livres em Gerontologia.**

MÁXIMO, RO; **LUIZ, MM; LIMA, SS; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** SPPB ou teste de sentar e levantar: Qual é o melhor para prever incapacidade? – 13º

Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade oral). **Trabalho premiado como o terceiro melhor trabalho em temas livres em Gerontologia.**

SILVEIRA, LC; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; DE SOUZA, TB; LIMA, SS; **STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Há diferenças de sexo na influência dos sintomas de insônia e do tempo de duração na trajetória da força neuromuscular? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade oral).

LIMA, SS; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; TOFANI, PS; DE SOUZA, TB; LIMA-COSTA, MF; **DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Qual o efeito do ponto de corte da força de preensão manual na prevalência de sarcopenia e em seus fatores associados? Dados do Estudo ELSI-Brasil. – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade pôster).

DE SOUZA, AF; **RAMÍREZ, PC;** DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; LUIZ, MM; **STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** A Sarcopenia de acordo com o EWGSOP2 é melhor que o fenótipo da fragilidade para identificar o risco de morte em pessoas idosas? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade pôster).

DE SOUZA, TB; MÁXIMO, RO; CRUZ E SOUZA, ILP; DA SILVA, TBP; LUIZ, MM; LIMA, SS; SILVEIRA, LC; **STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** Do obstructive and restrictive pulmonary disorders increase the incidence of dynapenia in adults aged 50 and older? – 14th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research, 2024, Albuquerque, Novo Mexico, Estados Unidos. (Modalidade pôster).

RAMÍREZ, PC; DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A; DE 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. – 16th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting, 2023, Estocolmo, Suécia. (Modalidade pôster)

CRUZ E SOUZA, ILP; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, TB; **RAMÍREZ, PC**; COCHAR-SOARES, N; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Dynapenia, low muscle mass or sarcopenia: which best predicts mobility decline in older women with normal gait speed. – 24th World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2023, Barcelona, Espanha. (Modalidade oral).

DA SILVA, TBP; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Abdominal obesity as a risk factor for the incidence of vitamin D insufficiency and deficiency. – 24th World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2023, Barcelona, Espanha. (Modalidade pôster).

MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; **LUIZ, MM**; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Dynapenic abdominal obesity and the effect on long-term physical performance trajectories in older adults. – 24th World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2023, Barcelona, Espanha. (Modalidade pôster).

RAMÍREZ, PC; DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; DE SOUZA, AF; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Dynapenic abdominal obesity as a risk factor for cardiovascular mortality. – 15th Conference on Sarcopenia, Cachexia and Muscle Wasting, 2022, Lisboa, Portugal (Modalidade pôster).

DA SILVA, TBP; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, ALEXANDRE TS**. Abdominal obesity as a risk factor for the incidence of vitamin D insufficiency and deficiency in older adults. – 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2022, Buenos Aires, Argentina (Modalidade pôster).

DE SOUZA, AF; MÁXIMO, RO; MLB; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; SANTOS, JLF; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Do adverse experiences in childhood and adolescence predict early mortality? Gender differences – 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2022, Buenos Aires, Argentina (Modalidade pôster).

DELINOCENTE, MLB; LUIZ, MM; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, AF; **RAMÍREZ, PC**; MÁXIMO, RO; SOARES, N-C; **STEPTOE, A**; **OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Are serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency and insufficiency risk factor for the incidence of dynapenia? – 22th World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2022, Berlim, Alemanha. (Modalidade pôster).

DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; CHAGAS, MHN; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Slowness is better than frailty to identify functional decline in older adults – 12th International Conference on Frailty & Sarcopenia Research, 2022, Boston, Estados Unidos. (Modalidade oral).

MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; LUIZ, MM; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Can long-term physical performance trajectories in older adults be affected by dynapenic abdominal obesity? – 12th International Conference on Frailty & Sarcopenia Research, 2022, Boston, Estados Unidos. (Modalidade oral)

MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; **RAMÍREZ, PC**; LUIZ, MM; DE SOUZA, AF; DELINOCENTE, MLB; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. O desempenho físico de longo prazo em idosos pode ser afetado pela obesidade abdominal dinapênica? – 12^o Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2022. (Modalidade oral).

DE OLIVEIRA, DC; MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Lentidão é melhor do que a fragilidade para identificar o declínio funcional em idosos. – 12^o Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2022. (Modalidade pôster).

RAMÍREZ, PC; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM; DELINOCENTE, MLB; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. A obesidade abdominal dinapênica é um fator de risco para mortalidade cardiovascular? – 12^o Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2022. (Modalidade pôster).

RAMÍREZ, PC; MÁXIMO, RO; DE OLIVEIRA, DC; DE SOUZA, AF; LUIZ, MM;

DELINOCENTE, MLB; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Obesidade abdominal dinapênica como fator de risco para incidência de síndrome metabólica. – 12º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2022. (Modalidade pôster).

MÁXIMO, RO; **RAMÍREZ, PC**; **LUIZ, MM**; DE SOUZA, AF; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. A obesidade abdominal dinapênica acelera o declínio da função dos membros inferiores em homens? – XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, 2021, São Paulo (Modalidade oral). **Trabalho premiado como o segundo melhor trabalho em temas livres em Gerontologia**

DELINOCENTE, MLB; **LUIZ, MM**; DA SILVA, TBP; **STEPTOE, A**; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Deficiência e insuficiência sérica de 25(OH)D são fatores de risco para incidência de dinapenia? – XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, 2021, São Paulo. (Modalidade pôster).

DA SILVA, TBP; **LUIZ, MM**; DELINOCENTE, MLB; **DE OLIVEIRA, C**; **ALEXANDRE, TS**. Obesidade abdominal como fator de risco para incidência de insuficiência e deficiência de vitamina D. – XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, 2021, São Paulo. (Modalidade pôster).

3. Participação em Eventos Científicos

13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia

4 a 6 de abril 2024

III Simpósio Online da Associação Brasileira de Fisioterapia em Gerontologia.

13 a 15 de setembro 2022.

12º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia

5 a 9 de abril de 2022

II International Workshop in Physiology and Muscle Biophysics.

02 de março de 2022.

I Encontro Virtual LEPEN - "Envelhecimento Musculoesquelético: Epidemiologia e Análise de Dados Longitudinais".

22 de setembro de 2021.

I Simpósio Internacional Online em Ciências da Reabilitação.

15 e 19 de março de 2021.

II Simpósio Online da Associação Brasileira de Fisioterapia em Gerontologia.

13 a 15 de outubro de 2021.

Jornada Brasileira de Vitamina D.

10 de junho de 2021.

XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia.

4 a 6 de março de 2021

III Congresso de Gerontologia: Saúde, Tecnologia e Práticas Baseadas em Evidências.

18 e 19 de novembro de 2020.

II Simpósio da Liga de Cardiologia da UFSCar.

11 a 13 de novembro de 2020.

Congresso Internacional Interdisciplinar da Saúde do Idoso.

29 a 31 de outubro de 2020.

4. Participação em Projetos de Pesquisa

A candidata ao título de Doutora é integrante do projeto “Envelhecimento Musculoesquelético: repercussões metabólicas, funcionais e risco de mortalidade em pessoas com mais de 50 anos de idade”. Um projeto coordenado pelo orientador desta tese e que recebe apoio financeiro da FAPESP – Jovem Pesquisador – Processo Número 2018/13917-3.

A candidata também é integrante do *InterCoLAging*, que recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ - processos números: 303981/2017-2 e 303577/2020-7).

5. Disciplinas cursadas durante o doutorado

A formação da candidata desde o primeiro ano de doutorado foi composta por disciplinas cursadas no PPGFt, todas avaliadas com conceito A.

Seguem as disciplinas cursadas: Delineamento de Estudos Epidemiológicos e Medidas de Risco Aplicadas à Saúde (90 horas); Fisiologia do Exercício & Bioenergética Aplicada ao Envelhecimento (90 horas); Fisiologia do Exercício Aplicada à Fisioterapia Cardiovascular (150 horas); Introdução à Bioestatística (90 horas); Capacitação Docente em Fisioterapia I (60 horas); Capacitação Docente em Fisioterapia II (90 horas); Tópicos em Análises de Dados Epidemiológicos (90 horas); *Innovation In Ageing Research* (15 horas); Metodologia de Ensino em Fisioterapia (180 horas) e *Scientific Presentation* (90 horas).

Além disso, a aluna também cursou as disciplinas: Modelos de Regressão Aplicados em Epidemiologia I, II e III (180 horas) na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) – SP.

6. Outras Atividades durante o doutorado

Coorientação de trabalhos de iniciação científica:

Título do Projeto: Incidência de baixos níveis séricos de vitamina D em indivíduos com e sem obesidade.

Bolsa FAPESP de Iniciação Científica (processo número: 2020/06716-1).

Discente: Thaís Barros Pereira da Silva.

Orientador: Tiago da Silva Alexandre.

Coorientador: **Mariane Marques Luiz.**

Título do Projeto: Quantos por cento de redução da força de preensão manual determina o declínio da velocidade de caminhada em pessoas com 60 anos ou mais?

Bolsa FAPESP de Iniciação Científica (processo número: 2023/14294-8).

Discente: Yasmin Oliveira Machado.

Orientador: Tiago da Silva Alexandre.

Coorientador: **Mariane Marques Luiz.**

Monitoria em Disciplinas da Graduação:

Estudos Integrados sobre o Núcleo Gestão da Velhice Fragilizada.

Graduação em Gerontologia - Universidade Federal de São Carlos (2022).

Fragilidade na Velhice.

Graduação em Gerontologia - Universidade Federal de São Carlos (2022).

Monitoria em Disciplinas da Pós-graduação:

Delineamento de Estudos e Medidas de Associação e Risco Aplicados à Saúde.

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia - Universidade Federal de São Carlos (2021).

Participação em projeto de Extensão:

Núcleo de Apoio Tecnológico e Educacional em Gerontologia (NATEG).

Universidade Federal de São Carlos (Março de 2018 – Atual).

Avaliadora de trabalhos em evento científico:

12º Simpósio de Integração Científica e Tecnológica do Sul Catarinense.

Universidade Federal de Santa Catarina – 8 a 10 de Novembro de 2023.

Participação em Associações:

Membro da Comissão de Assessoria à Presidência da Associação Brasileira de Fisioterapia em Gerontologia (ABRAFIGE) na gestão 2021 – 2023.

Aulas ministradas:

Aula ministrada na Disciplina de Saúde Musculoesquelética e Envelhecimento no curso de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde.

Tema: Fragilidade no Idoso: causas, diagnóstico e desfechos clínicos (2024).

Universidade Federal do Espírito Santo.

Aula ministrada em Reunião Científica do GEPEN.

Tema: Introdução à Modelagem Conjunta (*Joint Modeling*) de dados longitudinais e de sobrevivida.

Universidade Federal de São Carlos (2024).

Aula ministrada na Disciplina de Seminários Avançados em Pesquisa em Gerontologia no curso de Pós-Graduação em Gerontologia.

Tema: Sarcopenia e Fragilidade. O que precisamos saber?

Universidade Federal de São Carlos (2023).

Aula ministrada na Disciplina de Núcleos Integrados sobre a Gestão da Velhice Fragilizada no curso de Graduação em Gerontologia.

Tema: Internações por Condições Sensíveis à Atenção Básica e sua Relação com a Fragilidade: Manejo e Indicadores.

Universidade Federal de São Carlos (2022).

Aula ministrada no evento “Jornada da Fisioterapia da UNIFUNVIC”.

Tema: Obesidade Sarcopênica. O papel do fisioterapeuta no plano de tratamento.

Centro Universitário UNIFUNVIC (2022).

Aula ministrada na Disciplina de Tópicos Especiais: Desnutrição, Sarcopenia e Fragilidade na prática clínica no curso de Pós-Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde.

Tema: Envelhecimento, mudanças na composição corporal e mortalidade por todas as causas

Universidade Federal da Grande Dourados (2022).

Aula ministrada no evento “Semana Ciclo de Palestras”

Tema: Vitamina D e funcionalidade: a importância para a abordagem fisioterapêutica em idosos.

Faculdade Anhanguera de São Bernardo do Campo (2021).

Aula ministrada em Reunião Científica do GEPEN.

Tema: *Inverse Probability Weighting*.

Universidade Federal de São Carlos (2021).

Link do currículo Lattes e ORCID da candidata:

Currículo Lattes disponível em: <http://lattes.cnpq.br/6873656781346891>

ORCID disponível em: <https://orcid.org/0000-0001-5563-6354>

Descrição da dissertação ou tese para o público leigo (máximo 5 linhas)

O pior controle da glicose no sangue em pessoas com diabetes e a deficiência de vitamina D são fatores de risco para a diminuição da velocidade de caminhada em pessoas idosas. A longo prazo, portanto, tais condições podem tornar os indivíduos mais lentos, prejudicando sua habilidade de locomoção e a independência nos afazeres diários.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Mobilidade

No último século tem sido observado um crescimento exponencial da população mundial. De acordo com as projeções da Organização das Nações Unidas (ONU), a população poderá atingir 8,5 bilhões de pessoas em 2030, aumentando para 9,7 bilhões em 2050 e 10,4 bilhões em 2100 (1). Tal crescimento é reflexo da transição demográfica, que em sua última fase, é caracterizada pela redução das taxas de fecundidade e mortalidade, que resultaram no aumento da expectativa de vida e deflagraram um aumento expressivo da população idosa mundial (2). No ano de 2022 a percentagem da população mundial acima de 65 anos era de cerca de 10%. Segundo as projeções da ONU, essa percentagem aumentará para 12% em 2030 e para 16% em 2050, o que corresponderá a aproximadamente 1,6 bilhões de pessoas idosas em todo o mundo (1).

O crescimento expressivo dessa parcela da população representa uma conquista coletiva, pois reflete os avanços no desenvolvimento social, econômico e de saúde da sociedade (3). Contudo, esses avanços são acompanhados de alguns desafios como, por exemplo, o de promover de forma igualitária o envelhecimento saudável, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que permite o bem-estar na velhice (3,4). Neste contexto, existe um esforço coletivo dos órgãos públicos e de saúde para combater o cenário oposto ao do envelhecimento saudável, que é aquele marcado por inúmeros problemas de saúde, pelo isolamento social e pela dependência de cuidados de terceiros (3).

Dentro da promoção do envelhecimento saudável, um grande desafio das sociedades que envelhecem rapidamente é a manutenção da mobilidade das pessoas idosas (5). A mobilidade inicialmente foi definida como a capacidade de um indivíduo em se adaptar às mudanças de posição, sendo representada por atividades como sentar, levantar, andar e equilibrar-se (6–9). Ao longo dos anos, esse conceito foi ampliado e considerado como a capacidade de um indivíduo em se adaptar ao ambiente e mover-se com segurança, com ou sem dispositivo de auxílio ou transporte, em ambiente intra ou extradomiciliar, para executar suas atividades de vida diária da forma desejada e que permita vivenciar o mundo no tempo e espaço, além de promover a participação social e a manutenção da capacidade funcional (10–12).

Na literatura, diversos estudos defendem que a atividade que melhor reflete a mobilidade é a habilidade de caminhar, pois ela depende de muitas funções básicas que

garantem a independência e a participação de um indivíduo na sociedade (13–15). Dentre as formas de avaliar a mobilidade, a que mais se destaca é a medida da velocidade de caminhada (VC), que consiste no tempo que o indivíduo leva para percorrer, em velocidade habitual, uma distância predeterminada, sendo mais comumente empregadas as distâncias de 2,4 metros (16,17), 4 metros (18,19) ou 10 metros (19). Usualmente a VC é mensurada duas vezes e o tempo mais rápido é registrado para avaliação (13).

A VC representa o sexto sinal vital na avaliação de pessoas idosas (20,21) e é amplamente empregada na prática clínica devido sua aplicação rápida, de baixo custo e pelo seu potencial de refletir o estado geral de saúde e funcionalidade de um indivíduo (17). Valores mais baixos, como $\leq 0,8$ m/s, caracterizam a lentidão da VC e estão associados ao maior risco de eventos adversos em saúde como quedas, incapacidade, hospitalizações, institucionalização, declínio cognitivo e mortalidade (20,22–25). Em paralelo, valores acima de 0,8 m/s estão associados ao menor risco para tais desfechos. Ademais, preconiza-se que pessoas idosas mantenham valores acima de 1,0 m/s, dado que esse é o limiar que mais representa a independência e o melhor desempenho funcional nesses indivíduos (22). A **Figura 1** fornece uma representação dos desfechos adversos e das capacidades e habilidades prejudicadas de acordo com cada um dos pontos de corte da VC apresentados na literatura.

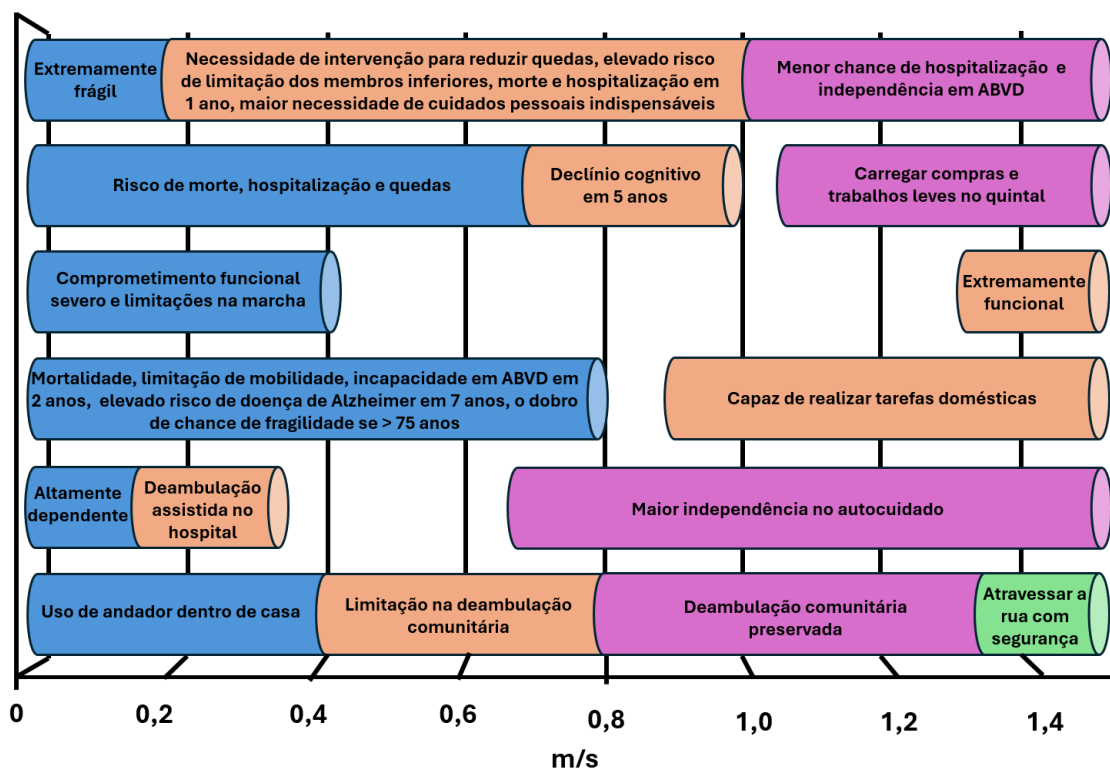


Figura 1. Representação gráfica dos pontos de corte da VC e seus respectivos desfechos adversos.

Fonte: Traduzido e adaptado de Middleton, Fritz & Lusardi (20).

O declínio da VC representa o estágio pré-clínico do comprometimento funcional (26–28). Quando não revertido, tal declínio pode comprometer o desempenho nas atividades instrumentais de vida diária (AIVD) e evoluir para o acometimento das atividades básicas de vida diária (ABVD) (29). A longo prazo, o declínio da VC pode desencadear uma espiral descendente e progressiva de acúmulo de déficits funcionais até que haja a instalação do quadro de incapacidade funcional (16,17,30,31).

O declínio da VC à medida que a idade avança é um fenômeno biológico, que ocorre em resposta ao desarranjo em alguns sistemas corporais (27). A marcha é um processo altamente complexo que depende da integridade e ação sinérgica do sistemas nervoso central, do sistema nervoso periférico, perceptual, musculoesquelético, articular e energético (32). Quando estes sistemas se tornam disfuncionais em decorrência do envelhecimento ou de condições clínicas subjacentes, a ação sinérgica entre eles é prejudicada, levando a um acúmulo de déficits que progressivamente comprometem a marcha e resultam em lentidão da VC e limitação da mobilidade (13,27,32).

Algumas condições clínicas têm sido destacadas como fatores associados ao declínio da VC em pessoas idosas por suas repercussões negativas nos sistemas que controlam a marcha. Dentre elas, destacam-se a presença de dor, sintomas depressivos, quedas, osteoartrite, fraqueza muscular, comprometimento visual, baixo nível de atividade física, obesidade, acidente vascular encefálico e declínio cognitivo (33,34). Ademais, o declínio da VC em pessoas idosas também parece ser potencialmente influenciado por doenças endócrinas, metabólicas, e nutricionais como o diabetes (35–38) e a deficiência e insuficiência de vitamina D (39–42).

1.2. Diabetes e controle glicêmico

O diabetes mellitus é um grupo de distúrbios do metabolismo dos carboidratos nos quais a glicose é subutilizada como fonte de energia e superproduzida pelo fígado devido à gliconeogênese e glicogenólise inadequadas, resultando em hiperglicemia (43). Tal processo pode ser decorrente de uma disfunção das células β do pâncreas devido à mecanismos autoimunes, o que caracteriza o diabetes mellitus tipo 1, ou pela resistência periférica à insulina ou deficiência parcial ou total na secreção da insulina, que caracterizam o diabetes mellitus tipo 2 (44).

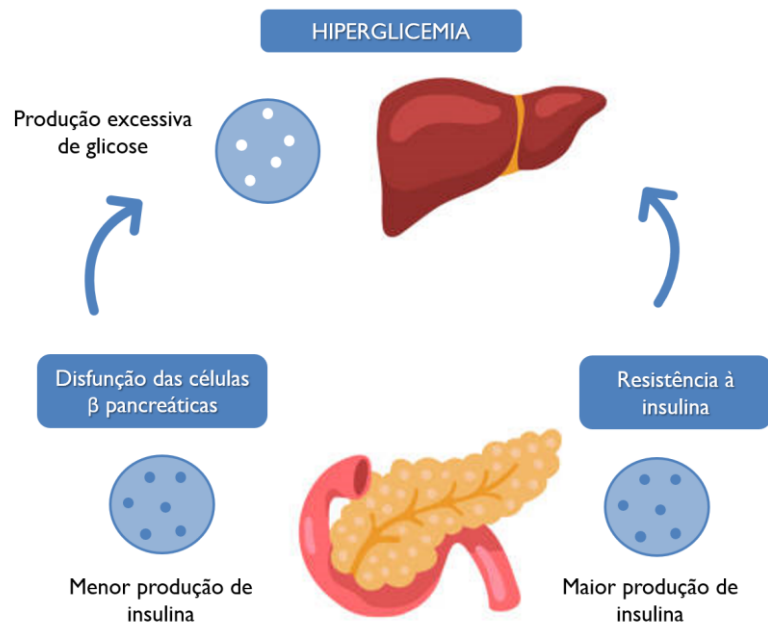


Figura 2. Fisiopatologia do diabetes.

Fonte: Autor, 2024.

De acordo com o *International Diabetes Federation (IDF)*, o diabetes configura-se como uma das doenças de crescimento mais rápido do século 21 acometendo atualmente cerca de 537 milhões de pessoas em todo o mundo. Dentre estes indivíduos, 19,3% possuem 65 anos ou mais, o que representa 135,6 milhões de pessoas idosas com diabetes, destacando esta doença como uma das mais prevalentes nessa parcela da população (43,45,46).

O avanço da idade promove uma progressiva diminuição do *turnover* das células β do pâncreas, concomitantemente a um aumento da sensibilidade à apoptose destas células, o que torna as pessoas idosas um especial grupo de risco para desenvolvimento do diabetes (3,4). Essas alterações são decorrentes do processo chamado de *inflammaging*, que constitui um quadro de inflamação crônica de baixo grau à medida que a idade avança. O *inflammaging* é caracterizado pelo aumento da proliferação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que são capazes de ativar as células imunitárias, o que estimula a apoptose das células β -pancreáticas e consequente resistência à insulina (47).

De acordo com a *American Diabetes Association (ADA)*, o diabetes deve ser diagnosticado através das concentrações aumentadas de glicose no sangue, ou seja, pela presença de hiperglicemia. As diretrizes recomendam que as concentrações plasmáticas de glicose sejam verificadas por meio dos seguintes métodos: teste de glicemia em jejum, ou teste

oral de tolerância à glicose (TOTG), ou teste aleatório de glicose plasmática (sem considerar o tempo desde a refeição anterior) acompanhado de sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável, ou crises hiperglicêmicas), ou pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) (43). Os critérios de diagnóstico dos métodos supracitados são apresentados no **Quadro 1**.

Critérios para o diagnóstico de diabetes
HbA1c \geq 6,5% (\geq 48 mmol/mol). O teste deve ser realizado em laboratório usando um método certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)</i> e padronizado para o ensaio <i>Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)</i> .
Ou
Teste de glicemia em jejum \geq 126 mg/dL (\geq 7,0 mmol/L). O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
Ou
Glicose plasmática de 2 horas após TOTG \geq 200 mg/dL (\geq 11,1 mmol / L). A carga de glicose deve ser equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água.
Ou
Em um indivíduo com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória de \geq 200 mg/dL (\geq 11,1 mmol/L). O teste aleatório refere-se a coleta em qualquer horário, independentemente do tempo desde a refeição anterior.

Quadro 1. Métodos de diagnóstico do diabetes e seus respectivos critérios.

Fonte: Adaptado e traduzido de *American Diabetes Association* (43).

O uso da HbA1c em detrimento aos demais métodos apresenta algumas vantagens do ponto de vista clínico. A dosagem dos níveis de HbA1c não requer jejum, possui maior estabilidade pré-analítica e menos perturbações de fatores externos como estresse, alimentos consumidos antes da coleta do exame ou condições clínicas subjacentes. Ademais, a HbA1c reflete a glicose ligada à hemoglobina ao longo da vida do eritrócito, o que corresponde a um período de 120 dias. Portanto, a sua dosagem reflete as alterações clinicamente significativas na glicemia nos últimos dois a três meses e permite fazer o adequado diagnóstico do diabetes, bem como o acompanhamento do controle glicêmico dos indivíduos já diagnosticados para monitorar a eficácia do tratamento empregado (43,48,49).

De acordo com a ADA, valores de HbA1c < 5,7% são considerados normais. Quando os valores se apresentam entre $\geq 5,7\%$ a < 6,5% caracterizam o pré-diabetes e quando $\geq 6,5\%$ configuram o diabetes (50). O **Quadro 2** sintetiza a classificação do diabetes baseado em cada um dos métodos de avaliação da glicemia.

Crítérios	Normal	Pré-Diabetes	Diabetes Mellitus
Glicemia em jejum (mg/dL)	< 100	100 a < 126	≥ 126
Glicose plasmática aleatória (mg/dL)	-	-	≥ 200
Glicose plasmática após 2-h de TOTG (mg/dL)	< 140	140 a < 200	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7 a < 6,5	$\geq 6,5$

Quadro 2. Classificação do diabetes pautado nos diferentes métodos de diagnóstico.

Fonte: Adaptado de Cobas e colaboradores (51).

A hiperglicemia desencadeia inúmeras alterações funcionais e estruturais tanto na microcirculação quanto na macrocirculação. As alterações microvasculares são aquelas decorrentes dos danos causados nas células que revestem os vasos sanguíneos e linfáticos, chamadas de células endoteliais (52,53). A hiperglicemia promove lesões na estrutura do endotélio como o espessamento da membrana basal capilar, perda dos pericitos capilares e formação de microaneurismas (53,54). Tais danos reduzem a capacidade do endotélio em secretar óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante, que são responsáveis pela manutenção do tônus vascular, regulação da agregabilidade plaquetária e da coagulação, modulação da fibrinólise, dissolução de trombos intravasculares e modulação da atividade inflamatória (53). Portanto, a hiperglicemia aumenta a vasoconstrição, a secreção de citocinas inflamatórias, e a formação de trombos e placas de ateroma, repercutindo na redução do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e linfáticos (52,53). Esse quadro pode se desenvolver nas células da retina, dos glomérulos renais e nos nervos periféricos, favorecendo as chamadas complicações microvasculares do diabetes, constituídas pelas retinopatias, nefropatias e neuropatias diabéticas (53,54).

As alterações macrovasculares ocorrem nas artérias de médio e grande calibre, em especial na artéria aorta, e nas artérias carótidas, coronárias, cerebrais e periféricas (55). O mecanismo fisiopatológico central nas alterações macrovasculares é o processo de aterosclerose, definido como o acúmulo de gordura, colesterol e outras substâncias nas paredes das artérias e dentro delas (56). A exposição prolongada à hiperglicemia desencadeia um

aumento da produção de citocinas inflamatórias como interleucina-1 e 8 (IL-1 e IL-8), TNF- α , proteína C reativa (PCR), fator nuclear Kappa B (NF-K β) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), levando a um quadro inflamatório crônico e aumento do estresse oxidativo (53). Como consequência, ocorre o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) que danifica o endotélio arterial levando ao seu estreitamento e enrijecimento, o que favorece a formação das placas de ateroma (53,57). O estreitamento arterial pode evoluir para uma obstrução completa, que restringe o fluxo sanguíneo na região acometida e, dependendo da localização dessas placas, pode comprometer a oferta de oxigênio e nutrientes para o coração, cérebro e membros inferiores, favorecendo condições como o infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, que representam as complicações macrovasculares do diabetes (44,54–56,58).

A fim de evitar as complicações micro e macrovasculares decorrentes da hiperglicemia, o monitoramento do controle glicêmico torna-se o foco do tratamento de indivíduos com diabetes (59). De acordo com as diretrizes da ADA, a meta glicêmica para estes indivíduos é alcançada por níveis de HbA1c inferiores a 7%, o que caracteriza o adequado controle glicêmico, enquanto níveis superiores a 7% configuram o pior controle glicêmico do diabetes (50).

Esses valores são diferentes para as pessoas idosas com diabetes. Esses indivíduos, principalmente quando frágeis ou com múltiplas comorbidades apresentam diminuição da resposta contrarregulatória e redução no limiar de percepção para hipoglicemia, o que favorece o desenvolvimento de tal condição (60). A hipoglicemia aumenta o risco de alterações cognitivas, demências e eventos cardiovasculares como arritmias e isquemia cardíaca (59,60). Portanto, um controle glicêmico rigoroso nesses indivíduos pode trazer mais malefícios do que benefícios, bem como uma pior adesão ao tratamento.

Perante o grande desafio que é o monitoramento do controle glicêmico de pessoas idosas com diabetes, a ADA preconiza que aqueles com boa condição de saúde, que apresentem poucas doenças crônicas ou que estejam controladas e que tenham a função cognitiva e a capacidade funcional preservadas, devem ter metas glicêmicas mais baixas (HbA1c < 7,0%) (61,62). Aqueles com a saúde intermediária, com comprometimento cognitivo e/ou funcional significativo, fragilidade, comorbidades graves e maior risco de mortalidade, devem ter metas glicêmicas menos rigorosas (HbA1c < 8,0%) (61,62). Por fim, para aqueles com a saúde muito debilitada, o tratamento deve ser focado em evitar a hipoglicemia, seja ela sintomática ou não. Ademais, as diretrizes recomendam que as metas glicêmicas para pessoas com 65 anos ou mais sejam individualizadas (61,62). A **figura 3** esquematiza as estratégias decisórias para o manejo

da hiperglicemia em pessoas idosas com diabetes de acordo com o grau de comprometimento da capacidade funcional, propostas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e pautadas nas diretrizes da ADA.

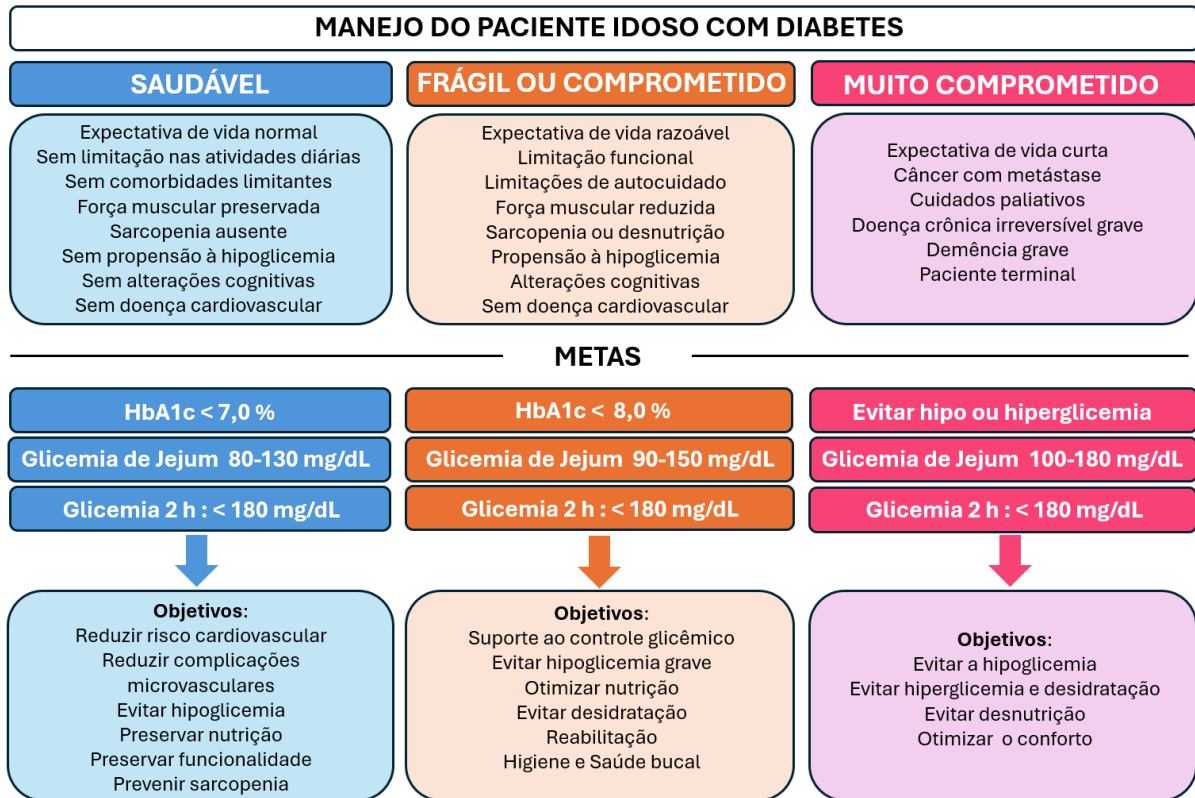


Figura 3. Estratégias decisórias para o manejo da hiperglicemia em pessoas idosas.

Fonte: Adaptado de Moura e colaboradores (60).

Frente a este cenário, tem sido muito investigado quais os possíveis efeitos do diabetes na capacidade funcional de pessoas idosas, principalmente no domínio da mobilidade. Os diversos mecanismos causais elucidados na literatura são os que permeiam os efeitos sistêmicos da hiperglicemia.

Primeiramente, as complicações micro e macrovasculares oriundas do diabetes comprometem a integridade dos subsistemas relacionados ao controle da marcha (63,64). Como resultado dos acúmulos de déficits gerados aos sistemas nervoso central, nervoso periférico, perceptual, musculoesquelético, articular e energético, a marcha pode apresentar um padrão disfuncional, marcado pela diminuição do comprimento do passo, aumento da fase de apoio, alargamento da base de sustentação, maior instabilidade e inadequada distribuição de pressão sob os pés durante o passo. Em conjunto, essas alterações podem impactar diretamente na redução da VC (65).

Outro provável mecanismo responsável pelo declínio da VC em pessoas idosas com diabetes é o prejuízo da função mitocondrial (66). As altas concentrações de glicose no sangue promovem alterações morfológicas nas mitocôndrias do músculo estriado esquelético, que além de reduzirem a síntese de energia necessária para a geração de força neuromuscular, geram um desequilíbrio entre a produção de ERO e a capacidade antioxidante endógena, caracterizando o quadro de estresse oxidativo (66,67).

O aumento de ERO promove uma disfunção nos nervos periféricos através da desmielinização do axônio motor das fibras musculares, o que diminui a capacidade de condução do impulso nervoso, potencializando a redução da força neuromuscular (68). Concomitantemente, a hiperglicemia aumenta a formação dos produtos de glicação avançada (do inglês *Advanced Glycated End-Products* ou AGE) no músculo, ocasionando alterações estruturais na fibra muscular, principalmente nas fibras de contração rápida, levando a modificações na estruturação das Linhas Z e consequente atrofia muscular, o que também impacta na redução da força muscular (67,69). O acúmulo desses danos às estruturas neuromusculares prejudica o desempenho muscular, inclusive nos membros inferiores, que são altamente requisitados durante a marcha, o que pode acarretar numa menor VC (70).

Frente a esses mecanismos, diversos estudos já demonstraram que o diabetes é um fator independentemente associado à limitação da mobilidade de pessoas idosas, principalmente no que tange ao declínio da VC (36,38,71,72). Contudo, ao investigar essa associação pela ótica do controle glicêmico, as evidências se tornam escassas.

Volpato e colaboradores, em estudo transversal envolvendo 835 indivíduos com 65 anos ou mais, verificaram que o diabetes mensurado pela glicemia em jejum (≥ 126 mg/dL) foi um fator independentemente associado à baixa VC ($-0,067 \pm 0,021$ m/s, $p < 0,001$) (36). Também foi verificado que essa associação teve um maior tamanho de efeito nos indivíduos que não faziam uso de agentes hipoglicemiantes ($-0,078 \pm 0,032$ m/s; $p < 0,016$) em comparação aos que faziam uso ($-0,060 \pm 0,026$ m/s; $p < 0,022$) (36). Apesar dos autores não terem avaliado os níveis de HbA1c, o que impede verificar o controle glicêmico do diabetes, os resultados permitem inferir que os participantes sem uso de agentes hipoglicemiantes poderiam apresentar um pior controle glicêmico e, conseqüentemente, maior declínio da VC.

Em paralelo, Kalyani e colaboradores, em um estudo longitudinal com 329 mulheres com idade entre 70 e 79 anos e sem lentidão na linha de base ($VC \geq 0,8$ m/s), tiveram como objetivo investigar se os níveis de HbA1c (5,5%; 5,5%-5,9%; 6,0%-6,4%; 6,5%-7,9% e 8,0%) seriam relacionadas à incidência de lentidão ($VC < 0,8$ m/s). Após nove anos, os resultados foram estatisticamente significativos somente para aqueles com HbA1c $\geq 8,0\%$ com aumento

do risco de incidência de lentidão em 182% (HR: 2,82; IC 95%: 1,19 a 6,71) em comparação àqueles com HbA1c < 5,5% (73).

Em outro estudo de mesmo delineamento, Neto e colaboradores, ao acompanhar por quatro anos 1.337 indivíduos com idade entre 65 a 75 anos, verificaram que o aumento dos níveis de HbA1c estava associado ao declínio da performance física, mensurada pelo *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, somente em homens (74). O *SPPB* é um teste que avalia os três domínios da mobilidade, sendo eles o equilíbrio, a capacidade de levantar-se e sentar-se em uma cadeira e a VC. Todavia, os autores não demonstraram os resultados para cada um dos domínios separadamente, o que permitiria verificar como se dá o declínio da VC em função de cada um dos pontos de corte adotados para a HbA1c, inclusive nos mais altos, que refletem o pior controle glicêmico. Ademais, não foi analisado se tal declínio difere a depender do grau de comprometimento funcional dos participantes na linha de base.

Perante esses achados, é possível constatar o efeito deletério do diabetes sob a VC de pessoas idosas. No entanto, permanece desconhecido como os diferentes estados do controle glicêmico podem influenciar o declínio da velocidade de caminhada ao longo dos anos. Da mesma forma, nunca foi explorado se o grau de mobilidade prévia de um indivíduo poderia modificar as trajetórias de declínio da VC em função do controle glicêmico.

1.3. Vitamina D

Além do diabetes, a deficiência de vitamina D também parece ser um fator associado ao declínio da VC em pessoas idosas. A vitamina D representa um grupo de moléculas secosteroides, que são aquelas derivadas de um esteroide no qual tenha ocorrido a separação de suas ligações químicas. Assim como os esteroides, a vitamina D tem a sua estrutura derivada do colesterol, o que a configura como um pré-hormônio de natureza lipídica (75).

A principal função da vitamina D é a regulação do metabolismo osteomineral, sobretudo do cálcio (Ca^{2+}) e do fósforo. Tal regulação é feita por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização e a saúde óssea ao longo de toda a vida (75). Além da regulação do metabolismo osteomineral, a vitamina D possui uma atuação sistêmica devido a presença de receptores de vitamina D (VDR) nas mais variadas células do organismo humano (76). A **Figura 4** sintetiza os principais sistemas corporais dependentes da regulação da vitamina D, suas funções em cada sistema e respectivas respostas biológicas.

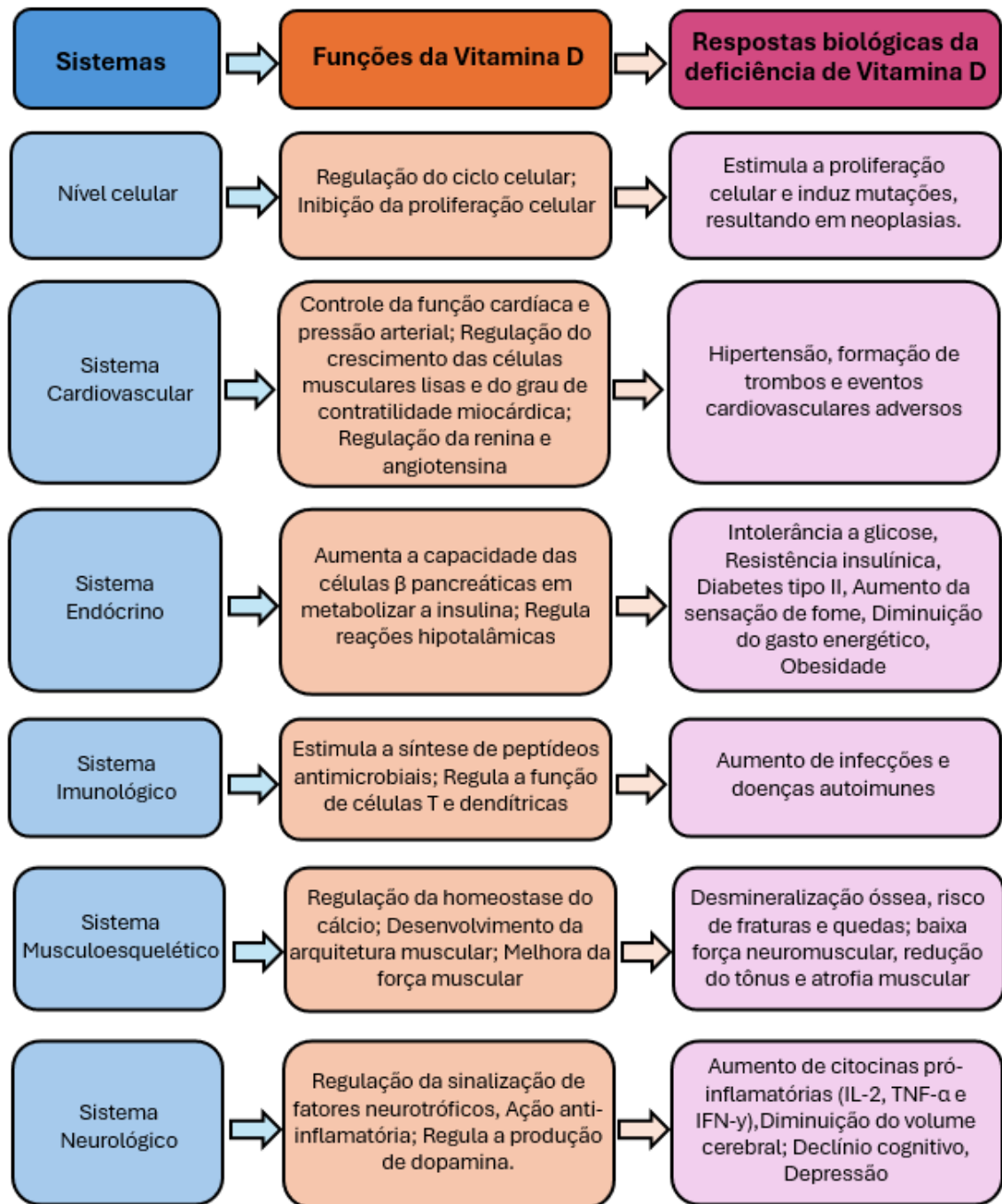


Figura 4. Síntese das principais funções da vitamina D nos sistemas corporais.

Fonte: Traduzido e adaptado de Norman e Bouillon (76).

A síntese de vitamina D ocorre majoritariamente de forma endógena, por meio da exposição da pele à luz solar. Na camada bilipídica das membranas celulares da epiderme há o armazenamento da substância precursora da vitamina D, chamada 7-deidrocolesterol (7-DHC). A partir da interação dos raios ultravioleta do tipo B (UV-B) com a pele, especificamente no

comprimento de onda de 290 a 315 nm, o 7-DHC tem sua estrutura modificada e é convertido em colecalciferol, também chamado de vitamina D₃ (77,77–79). Posteriormente, o colecalciferol sofre uma ligação com a proteína ligadora de vitamina D (DBP) e é transportado pela corrente sanguínea em direção ao fígado.

Depois da etapa de síntese, outros estágios marcam o processo de metabolização da vitamina D. O primeiro deles, chamado de 25-hidroxilação, ocorre no fígado pela atividade da enzima 25-hidroxilase (CYP2R1) e consiste na metabolização do colecalciferol na forma inativa da vitamina D, conhecida como 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D – ou calcidiol (77). Após sua distribuição aos tecidos, o calcidiol é direcionado ao rim, onde sofre um segundo processo de metabolização chamado 1 α -hidroxilação e, mediado pela atuação da enzima 1 α -hidroxilase (CYP27B1), é convertido na molécula metabolicamente ativa da vitamina D, chamada de 1- α ,25-dihidroxi-vitamina D – 1,25(OH)₂D – ou calcitriol (77). Depois de sua metabolização completa, a vitamina D se liga aos VDR expressos nas mais variadas células e que modulam seus efeitos biológicos nos diversos sistemas corporais (75,78–80).

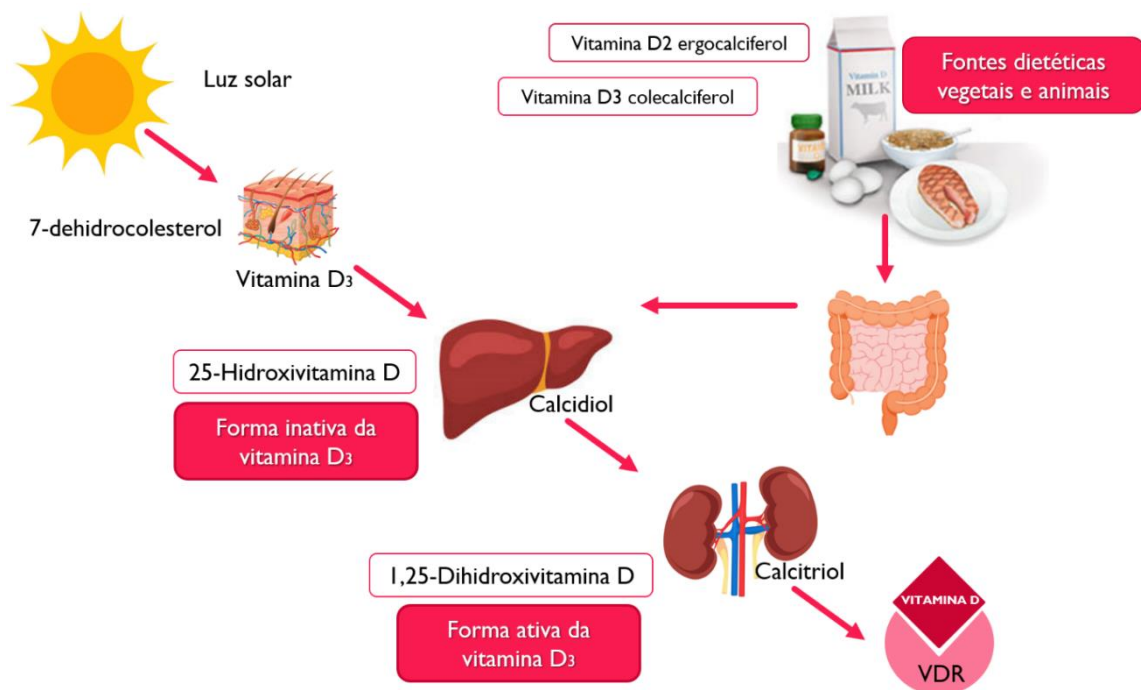


Figura 5. Representação gráfica da síntese e etapas de metabolização da vitamina D.

Fonte: Adaptado de Maeda e colaboradores (81).

Algumas condições podem influenciar a síntese de vitamina D como a latitude, altitude, sazonalidade, quantidade de melanina na pele, uso de protetor solar e hábitos de vida (82). A latitude, assim como as diferentes estações do ano podem influenciar o ângulo de incidência

dos raios UV-B na Terra, chamado de ângulo zenital solar, enquanto a altitude pode influenciar na intensidade da radiação solar. A quantidade de melanina na pele também tem uma relação com a capacidade de síntese de vitamina D, uma vez que peles mais escuras demandam maior tempo de exposição ao sol para que haja a metabolização do 7-DHC. Outros fatores que podem atenuar a capacidade de síntese de vitamina D são as condições climáticas, dado que a presença de nuvens pode atenuar a radiação UVB e o uso de protetor solar, que pode bloquear a absorção dos raios UV-B pela pele (83–85).

Quanto aos hábitos de vida, indivíduos com rotinas caracterizadas por menor tempo de exposição ao sol, tendem a uma menor síntese de vitamina D. Ademais, uma dieta rica em alimentos que sejam fontes de vitamina D também auxilia na manutenção dos níveis suficientes da vitamina D. No entanto, as fontes dietéticas como o óleo de fígado de bacalhau, fígado bovino, gema de ovo, peixes como atum, sardinha, salmão selvagem e cogumelos são capazes de fornecer somente 10 a 20% das concentrações necessárias de vitamina D para o adequado funcionamento das funções corporais (85–87).

A mensuração dos níveis séricos de 25(OH)D permitem identificar o quadro de hipovitaminose D, também chamado de deficiência de vitamina D. Na prática clínica, tal mensuração é rotineiramente feita através das dosagens da forma inativa da vitamina D, ou seja, pelos níveis séricos de 25(OH)D. Isso se deve ao fato do nível circulante da 25(OH)D ser cerca de 1.000 vezes maior que o da forma metabolicamente ativa. Ademais, a 1,25(OH)₂D tem um tempo de meia vida de aproximadamente seis horas, que é muito inferior ao da 25(OH)D, que dura em média de duas a três semanas (88).

Os valores de referência para a classificação dos níveis séricos de 25(OH)D frequentemente se baseiam nas recomendações de duas grandes instituições. A *Endocrine Society (ES)* preconiza uma classificação dos níveis séricos de 25(OH)D em “suficiência” (> 75 nmol/L ou > 30 ng/mL), “insuficiência” (> 50 e ≤ 75 nmol/L ou > 20 e ≤ 30 ng/mL) e “deficiência” (≤ 50 nmol/L ou ≤ 20 ng/mL) (89). Por sua vez, o *Institute of Medicine (IOM)* recomenda “suficiência” (> 50 nmol/L ou > 20 ng/mL), “insuficiência” (> 30 e ≤ 50 nmol/L ou > 12 ng/mL e ≤ 20 ng/mL) e “deficiência” (≤ 30 nmol/L ou ≤ 12 ng/mL) (90). Ademais níveis séricos de 25(OH)D > 250 nmol/L ou > 100 ng/mL estão associados ao risco de intoxicação, levando à hipercalcemia e suas consequências clínicas.

Estima-se que a prevalência mundial de hipovitaminose D seja de 15,7%, quando definida por níveis de 25(OH)D ≤ 30 nmol/L, ou de 47,9% quando definida por níveis de 25(OH)D ≤ 50 nmol/L (91). Especificamente na população idosa, dados recentes demonstram que a prevalência de deficiência de vitamina D, definida por 25(OH)D ≤ 50 nmol é de 59,7%

(92). Esta parcela da população é um especial grupo de risco para a deficiência de vitamina D, pois o avanço da idade impacta diretamente na capacidade de síntese de vitamina D pela pele, assim como na sua metabolização (93).

A capacidade de síntese cutânea de vitamina D de uma pele envelhecida é 40% menor do que a de uma pele mais jovem (85,94). Ademais, à medida que se envelhece, a concentração de 7-DHC é demasiadamente reduzida em até 50% e, com isso, estima-se que haja uma redução na produção de vitamina D da ordem de 13% por década no período compreendido dos 20 aos 80 anos (95). Ao considerar pessoas idosas acamadas, institucionalizadas, hospitalizadas ou aquelas que não tenham uma adequada exposição a luz solar, essas projeções podem ser ainda maiores (93). Outros fatores que contribuem para a deficiência de vitamina D nas pessoas idosas é a resistência relativa da vitamina D à estimulação da absorção de cálcio no trato gastrointestinal e a redução da função renal relacionada à idade, que pode comprometer a conversão da 25(OH)D para 1,25(OH)₂D (96).

Muitas são as complicações advindas da deficiência de vitamina D. As mais clássicas são aquelas decorrentes da quebra da homeostase osteomineral como a redução da densidade mineral óssea, que pode repercutir em osteopenia, osteoporose e fraturas (79). Ademais, os níveis de 25(OH)D são inversamente proporcionais aos do hormônio da paratireoide (PTH). Portanto, a deficiência de vitamina D pode levar ao hiperparatireoidismo secundário, que contribui para fisiopatologia da perda óssea e do risco aumentado de fraturas (93).

No que tange as complicações extraósseas da deficiência de vitamina D, pode-se destacar as doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia hipertrófica e fibrose cardíaca, diversos tipos de câncer, principalmente o de cólon, mama e próstata, declínio cognitivo, demência e doenças autoimunes.

Somado às condições supracitas, um crescente número de estudos tem elencado as complicações no sistema musculoesquelético decorrentes da deficiência de vitamina D. Devido à presença de VDR no núcleo e no citoplasma das células musculares, a vitamina D exerce, por meio de vias genômicas e não genômicas, um papel protetor ao sistema musculoesquelético (75,97,98).

Uma via genômica é representada pela ligação de um hormônio com o seu receptor, que induz à uma mudança na estrutura da proteína receptora, permitindo que ela interaja com o núcleo e o DNA da célula. A via genômica da vitamina D no sistema musculoesquelético ocorre pela ligação do calcitriol com o VDR nuclear nas células musculares, que desencadeia a transcrição do RNA mensageiro, resultando na síntese de proteínas musculares. Também

favorece a expressão de genes responsáveis pelo crescimento muscular, metabolismo e diferenciação dos mioblastos, processo conhecido como miogênese (99–105).

Uma via não genômica é representada pela ligação do hormônio com seu receptor, que induz à ativação de cascatas de sinalização. Os efeitos não genômicos da vitamina D no sistema musculoesquelético são mediados pela ligação do calcitriol com o VDR citoplasmático, que ativa as vias de sinalização celular para o rápido influxo de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático. Outra implicação não genômica inclui a liberação do ácido araquidônico, que tem o potencial de modificar a fluidez e a permeabilidade da membrana celular, possibilitando alterações na concentração de Ca^{2+} nas células musculares (99,101,104–106).

Paralelamente aos efeitos genômicos e não genômicos, também é identificada a presença de VDR nas células satélites, que ativam as vias de sinalização da reparação muscular. Sendo assim, a vitamina D também atua nos estágios de maturação das fibras musculares e no metabolismo das fibras musculares maduras (103,107).

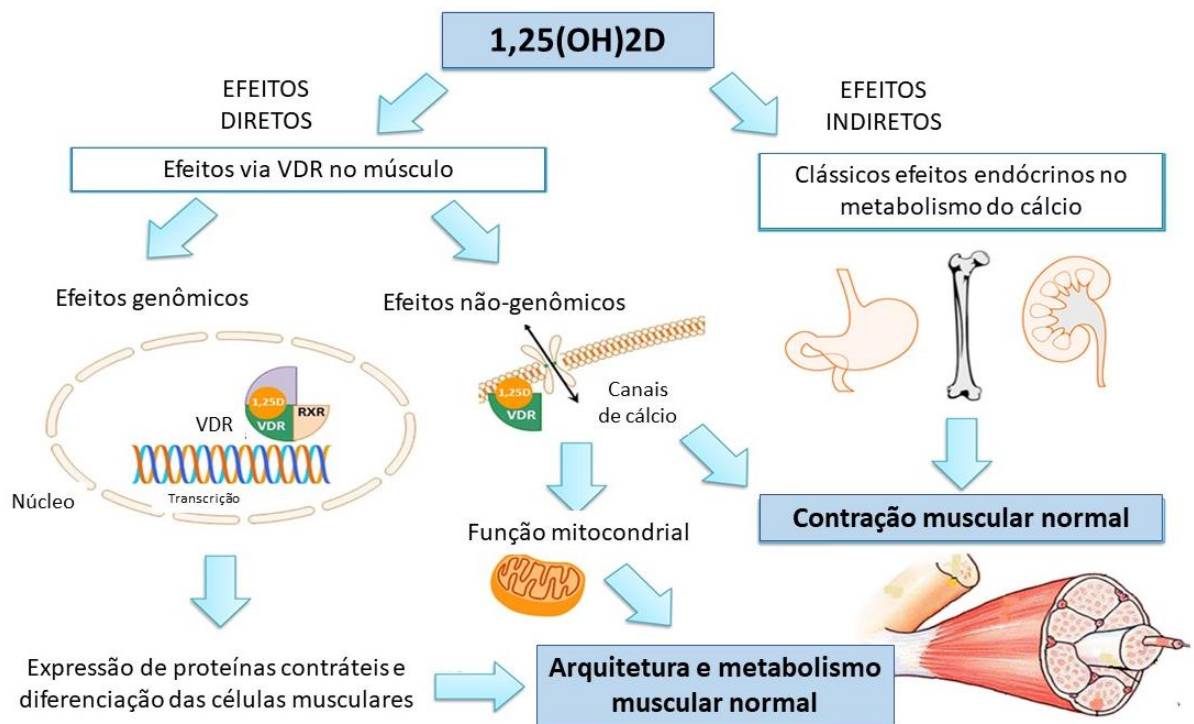


Figura 6. Representação das vias genômicas e não genômicas da vitamina D no sistema musculoesquelético.

Fonte: Adaptado e traduzido de Molina e colaboradores (108).

Nesse contexto, o avanço da idade é acompanhado de uma redução na expressão de VDR nas células musculares, repercutindo em menor ativação das vias genômicas e não

genômicas musculares (101,105). Como resultado, há o comprometimento da capacidade de regeneração muscular, diminuição da síntese de proteínas contráteis e aumento da degradação dessas mesmas proteínas. Ademais, há um menor influxo de cálcio para o retículo sarcoplasmático, o que prejudica a cinética da contração muscular (97,103,106,109,110). A via final dessa somatória de déficits é a redução da força neuromuscular e atrofia das fibras musculares, principalmente do tipo II (103,104), que repercutem no pior desempenho muscular e prejuízos funcionais como a lentidão da VC.

Neste panorama, alguns estudos identificaram que a deficiência de vitamina D é um fator associado à limitação da mobilidade e, principalmente, a menor VC (40,41,111,112). Contudo, os estudos longitudinais apresentam dados conflitantes. Por exemplo, Houston e colaboradores, em uma amostra com 988 indivíduos com idade acima de 77 anos acompanhados por três anos, não encontraram associação entre deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da VC no teste de 3 metros (113). Similarmente, outro estudo de Houston e colaboradores, com 368 indivíduos com idade entre 70 e 89 anos, demonstrou que o nível basal de 25(OH)D não foi significativamente associado à mudanças no teste de VC de 400 metros ao longo de 12 meses (114). Também foi constatado que a mudança no status de 25(OH)D ao longo do tempo não foi associada a melhorias na VC (18). Em contrapartida, ao conduzir outro estudo, com 2.641 indivíduos com idade entre 71-80 anos, Houston e colaboradores identificaram, na linha de base, uma associação entre a deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da VC nos testes de 20 metros e 400 metros. Contudo, após 4 anos de acompanhamento, tal associação permaneceu significativa somente para o declínio da VC no teste de 400 metros (39).

Diante desse panorama, os resultados da literatura não permitem concluir se existe uma associação entre a deficiência de vitamina D e o declínio da VC ao longo do tempo. Ademais, permanece inexplorado se os níveis séricos de 25(OH)D estão associados à incidência de lentidão da VC em indivíduos sem comprometimento prévio de mobilidade.

Portanto, uma vez que o diabetes é uma emergência em saúde à nível mundial e que a hiperglicemia crônica e os baixos níveis de vitamina D parecem estar associados ao comprometimento da VC, torna-se necessário investigar o impacto à longo prazo dessas condições na condição de mobilidade dos indivíduos. Ademais, tais achados podem contribuir para a tomada de decisões no manejo dessas condições clínicas, visando a prevenção e/ou redução de suas complicações sobre a capacidade funcional dos indivíduos que estão em processo de envelhecimento.

2. OBJETIVOS

A presente tese tem três objetivos:

- 1) Verificar se o estado de controle glicêmico no diabetes é fator de risco para as trajetórias de declínio da VC em pessoas idosas ao longo de oito anos de acompanhamento.
- 2) Verificar se o grau de mobilidade prévia destes indivíduos modifica essas trajetórias.
- 3) Verificar se a insuficiência e a deficiência de vitamina D são fatores de risco para incidência de lentidão da VC em pessoas idosas ao longo de seis anos de acompanhamento.

3. METODOLOGIA

3.1. *English Longitudinal Study of Ageing - ELSA*

O Estudo *ELSA* é um estudo observacional prospectivo em andamento que abrange a avaliação de indivíduos ingleses residentes na comunidade com idade ≥ 50 anos (115). O estudo *ELSA* foi iniciado em 2002/2003 (onda 1), com uma amostra composta por participantes do *Health Survey for England (HSE)*, uma pesquisa nacionalmente representativa usando uma amostra de probabilidade aleatória estratificada em diferentes estágios. Desde a onda 1 até o presente momento, o Estudo *ELSA* vem sendo conduzido através de entrevistas bianuais que compreendem a aplicação de um questionário de autopreenchimento englobando aspectos sociodemográficos, saúde física, participação social e função cognitiva. A partir de 2004/2005 (onda 2), os exames de saúde passaram a ser realizados por meio de visitas de uma equipe de enfermagem qualificada e são repetidos de forma quadrienal onde são realizadas coletas de amostras sanguíneas, mensuração da pressão arterial, da função pulmonar, antropometria e medidas de desempenho físico. A partir de 2006/2007 (onda 3), foram recrutados novos membros para garantir que a amostra continuasse representativa de indivíduos com idade acima de 50 anos. Estas amostras de reposição foram denominadas como novas coortes para diferenciá-las da coorte original (115). A **figura 7** apresenta todas as ondas e coortes do estudo *ELSA* desde seu início no ano de 2002 até o presente momento, bem como suas respectivas amostras.

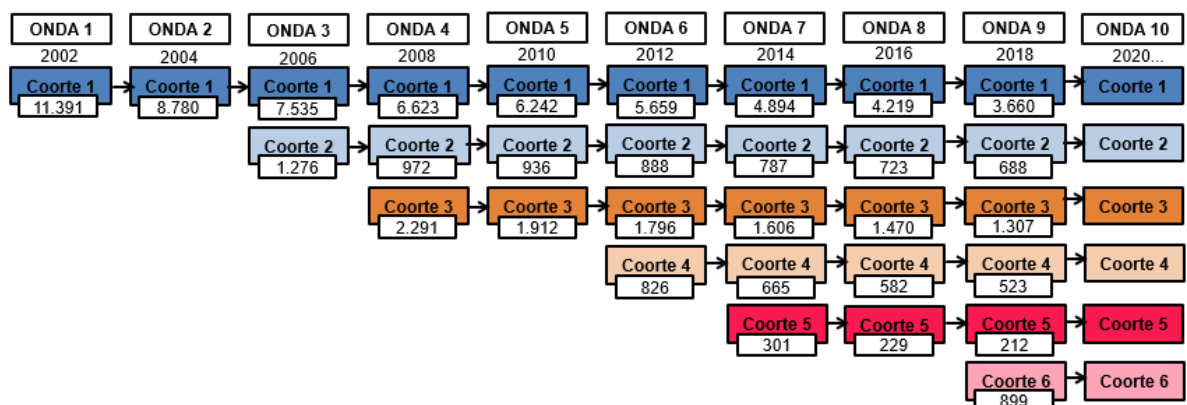


Figura 7. Representação gráfica das ondas e coortes do Estudo *ELSA* disponibilizadas ao LEPEN até o presente momento.

3.2. Delineamento do Estudo

A presente tese engloba dois estudos longitudinais, cujas amostras são provenientes do Estudo *ELSA*.

O Estudo 1, que visa atender ao primeiro e ao segundo objetivos, é um estudo de trajetória da VC em função dos estados de controle do diabetes. O Estudo 2, que visa atender ao terceiro objetivo, é um estudo de incidência de lentidão da VC em função dos níveis séricos de 25(OH)D.

3.3. Amostra do Estudo 1

Para atender ao primeiro objetivo, a linha de base selecionada foi a onda 2 (2004/2005) do Estudo *ELSA*, composta por 8.780 participantes. Dado que o teste de VC foi coletado em pessoas com idade a partir dos 60 anos, 6.183 participantes foram elegíveis para a realização do teste. Dentre eles, 684 foram excluídos por falta de dados válidos da VC, 1.810 foram excluídos por falta de dados nos níveis de HbA1c e outros 487 foram excluídos por falta de dados nas variáveis de controle selecionadas e que serão descritas a seguir. Portanto, a amostra final foi composta por 3.202 participantes.

Para atender ao segundo objetivo, o mesmo processo de seleção supracitado foi adotado. Contudo, a mostra foi reduzida de 3.202 para 2.126 participantes após a exclusão de 1.076 indivíduos que apresentavam $VC \leq 0,8$ m/s na linha de base, o que é clinicamente indicativo de lentidão.

Tanto no primeiro quanto no segundo objetivos, os participantes foram acompanhados nas ondas 4 (2008/2009) e 6 (2012/2013), totalizando oito anos de acompanhamento.

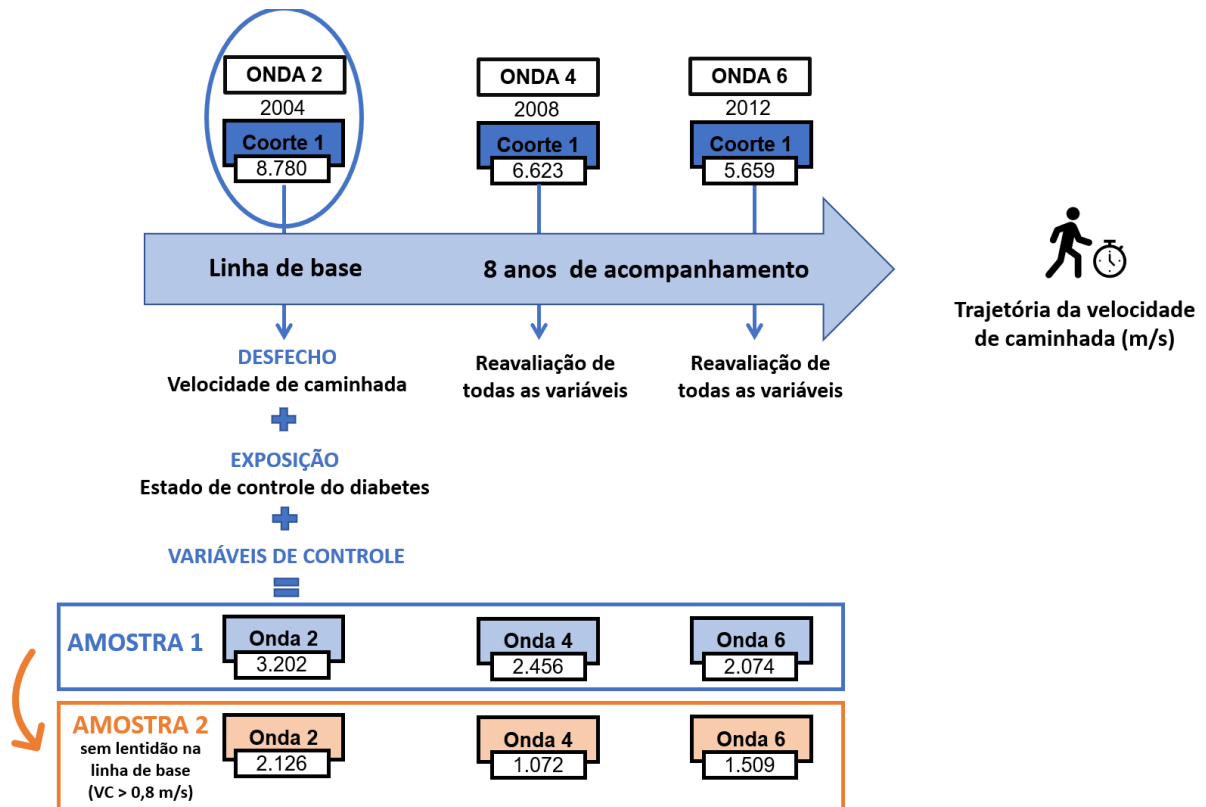


Figura 8. Representação gráfica da seleção das amostras para atender o primeiro e o segundo objetivos.

3.4. Amostra do Estudo 2

Para atender ao terceiro objetivo, a linha de base selecionada foi a onda 6 (2012/2013), período no qual os níveis séricos de 25(OH)D foram coletadas pela primeira vez no Estudo *ELSA*. A onda 6 é composta por 9.169 participantes, dos quais 6.048 foram elegíveis para o teste de VC. Dentre estes, 2.001 foram excluídos por já apresentarem lentidão na linha de base ($VC \leq 0,8$ m/s). Outros 1.129 foram excluídos por falta de dados dos níveis séricos de 25(OH)D e outros 103 foram excluídos por falta de dados nas variáveis de controle selecionadas. Portanto, a amostra final foi composta por 2.815 indivíduos, que foram acompanhados nas ondas 8 (2016/2017) e 9 (2018/2019), totalizando seis anos de acompanhamento.

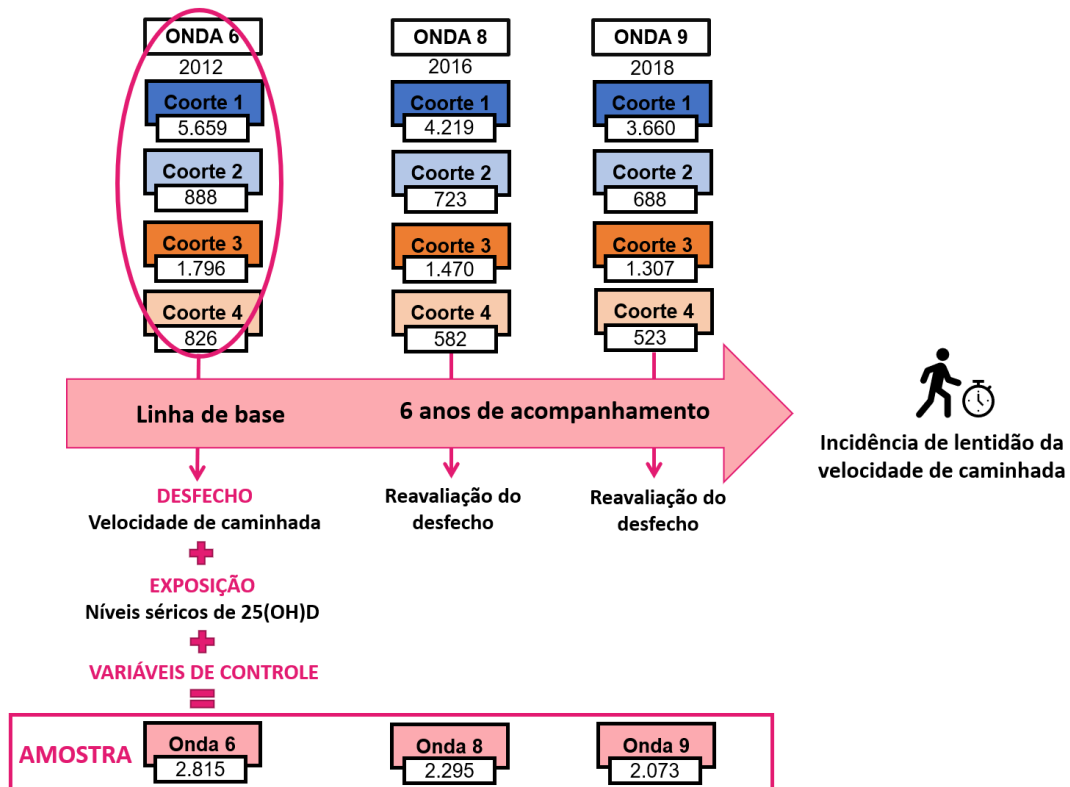


Figura 9. Representação gráfica da seleção da amostra para atender ao terceiro objetivo.

3.5. Variável Dependente

3.5.1. Velocidade de caminhada (VC)

A VC no Estudo *ELSA* foi determinada pelo tempo gasto para percorrer em velocidade usual a distância de 2,4 metros em superfície plana, com ou sem dispositivo de auxílio à marcha. Foram realizadas duas mensurações, nas quais a distância total em metros foi dividida pelo tempo gasto em segundos (m/s).

Para atender ao primeiro e segundo objetivos, o menor dos dois tempos foi utilizado como variável quantitativa contínua nas análises de trajetória (116).

Para atender ao terceiro objetivo, foram selecionados somente os indivíduos que na linha de base tinham como menor dos dois tempos uma VC > 0,8 m/s (sem lentidão). Aos quatro e seis anos de acompanhamento a VC foi reavaliada e os indivíduos foram categorizados como: **(0) “sem lentidão”** se ao longo do seguimento permaneceram com velocidade de caminhada > 0,8 m/s, e **(1) “caso incidente de lentidão”** se ao longo do seguimento desenvolveram velocidade de caminhada \leq 0,8 m/s.

3.6. Variável de Interesse do Estudo 1

3.6.1. Estado de controle do diabetes

O estado de controle do diabetes foi baseado nas informações sobre o autorrelato de diagnóstico clínico de diabetes, níveis séricos de HbA1c e uso de medicamentos orais ou insulina.

Para cumprir o primeiro e o segundo objetivos desta tese, os participantes foram classificados quanto aos estados de controle do diabetes em: (0) Sem diabetes (SD): indivíduos sem autorrelato de diagnóstico de diabetes, sem uso de medicamentos e com valores de HbA1c $< 6,5\%$; (1) Adequado controle glicêmico (ACG): indivíduos com autorrelato de diagnóstico de diabetes e com valores de HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 7,0\%$; e (2) Pior controle glicêmico (PCG): indivíduos com autorrelato de diagnóstico de diabetes e com valores de HbA1c $\geq 7,0\%$. A categoria 0 foi considerada a categoria de referência para as comparações (43).

3.7. Variável de Interesse do Estudo 2

3.7.1. Vitamina D

A vitamina D foi avaliada por meio dos níveis séricos de 25(OH)D, tendo o sangue sido coletado por um profissional de enfermagem nas ondas 6, 8 e 9. As amostras de sangue foram analisadas no *Royal Victoria Infirmary*, em Newcastle, na Inglaterra, através de imunoensaio por quimiluminescência em analisador *Liaison*, que possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L, com coeficiente de variação de 8,7% a 9,4%. Todos os ensaios foram realizados em duplicata e o laboratório que realizou as análises faz parte do *Vitamin D External Quality Assessment Schemes (DEQAS)* (117).

Para cumprir o objetivo 3 desta tese, os indivíduos foram classificados quanto aos níveis séricos de 25(OH)D em: (0) 25(OH)D suficiente: > 50 nmol/L; (1) 25(OH)D insuficiente: > 30 nmol/L e ≤ 50 nmol/L e (2) 25(OH)D deficiente: ≤ 30 nmol/L (90). A categoria 0 foi considerada a categoria de referência para as comparações.

3.8. Variáveis de controle

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram a relação do diabetes, do controle glicêmico e da vitamina D com o declínio da VC.

3.8.1. Sociodemográficas

Foram considerados o sexo (masculino e feminino), a cor da pele (branca ou não-branca), a idade, o estado civil, a renda e a escolaridade. A idade foi categorizada de 10 em 10 anos, a partir dos 60 anos (60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos ou mais). O estado civil foi considerado como com vida conjugal (indivíduos casados ou em um relacionamento estável) e sem vida conjugal (indivíduos solteiros, divorciados, separados ou viúvos). A renda foi categorizada em quintis, baseada no valor acumulado em poupança e investimentos, no valor de qualquer casa (exceto hipoteca) ou outros bens, no valor de qualquer negócio ativo e na riqueza física livre de dívidas (obras de arte e joias). O nível educacional foi categorizado de acordo com o sistema de classificação educacional da Inglaterra (> 13 anos ou mais, 12-13 anos, e \leq 11 anos) (118).

3.8.2. Hábitos de Vida

Os hábitos de vida avaliados foram o tabagismo, a frequência de consumo de álcool e o nível de atividade física. Quanto ao tabagismo, os indivíduos foram classificados como não fumantes, ex-fumantes (para aqueles que pararam de fumar há pelo menos 1 ano) e fumantes. A frequência de consumo de álcool foi classificada em raramente ou nunca (nenhuma ou uma vez na semana), frequentemente (duas a seis vezes na semana), diariamente ou não declarado (118).

A prática de atividade física foi investigada por meio do *Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire (PASBAQ)*, um instrumento validado para a população inglesa e utilizado no HSE (119,120). Os participantes informaram a frequência (uma vez por semana, mais de uma vez por semana, uma a três vezes por mês e quase nunca ou nunca) e a intensidade da atividade praticada, podendo ser vigorosa (corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação ou escavação), moderada (jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar ou alongamentos) ou leve (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares). A partir dessas informações, os participantes foram classificados como

estilo de vida ativo (prática de atividade física vigorosa ou moderada mais de uma vez por semana) ou sedentário (prática de atividade física vigorosa ou moderada uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca ou qualquer atividade física leve) (121).

3.8.3. Condições Clínicas

As condições clínicas consideradas foram o autorrelato de diagnóstico médico de câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, osteoartrite e osteoporose. Também foi verificada a ocorrência e frequência de quedas no último ano (sem quedas, queda única ou quedas recorrentes), bem como a ocorrência de fratura de quadril (sim ou não).

As percepções visual e auditiva também foram consideradas separadamente, e classificadas como excelente/muito boa, boa e regular/ruim (122). De acordo com uma escala de dor de 0-10, a dor nos membros inferiores ao caminhar (dor nos quadris, joelhos ou pés,) e a dor nas costas ao caminhar foram classificadas em “sem dor” (0), “leve a moderada” (1 a 5) e “intensa a severa” (6 a 10) (122).

3.8.4. Condições Neuropsiquiátricas

Foi considerada a presença de demência através do autorrelato de diagnóstico médico e a presença de sintomas depressivos quando a pontuação na versão curta de 8 itens do *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi ≥ 4 (82).

O desempenho da memória foi avaliado pelas memórias imediata e tardia. Após lerem uma lista com 10 palavras, os participantes repetiram todas as palavras que conseguiram recordar, para avaliação da memória imediata. Passados 5 minutos os participantes repetiram as palavras de que ainda se lembravam para avaliar a memória tardia (123). O número de palavras proferidas corretamente (0 a 20) foi usado como variável quantitativa discreta, sendo o melhor escore indicativo de melhor desempenho de memória.

3.8.5. Antropometria

Foram consideradas a força de prensão manual, o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência de cintura. A força de prensão manual foi mensurada por um dinamômetro da marca *Smedley's* com escala de 0 a 100 kg, ajustado ao tamanho da mão de cada participante

(115). O teste foi realizado três vezes, com um intervalo de 1 minuto entre uma aplicação e outra, e foi utilizado o maior valor da mão dominante. Para atender ao primeiro e segundo objetivos, o maior valor da força de preensão manual da mão dominante foi empregado nas análises como variável quantitativa contínua. Para atender ao terceiro objetivo, foi considerada a presença de fraqueza muscular (dinapenia), quando o maior valor da mão dominante foi < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres (124):

O IMC foi calculado dividindo o peso em quilogramas pela altura em metros quadrados (kg/m^2). A mensuração do peso corporal foi realizada através de uma balança de precisão portátil e eletrônica. A mensuração da altura foi realizada através de um estadiômetro portátil com uma placa frontal deslizante, uma placa como base e três hastes de ligação marcadas com uma escala métrica. Para ambas as mensurações o indivíduo deveria estar descalço e trajando roupas leves. Para atender ao primeiro e segundo objetivos, o IMC foi empregado nas análises como variável quantitativa contínua.

A circunferência de cintura foi mensurada duas vezes com uma fita métrica inextensível posicionada no ponto médio entre a última costela e a margem superior da crista ilíaca, com o participante em pé, braços ao longo do corpo, tronco despido e durante a fase expiratória. Para atender ao terceiro objetivo, a média das duas medidas foi utilizada para identificar a presença de obesidade abdominal, quando a circunferência de cintura foi > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres.

3.8.6. *Demais variáveis de controle*

Algumas variáveis foram particulares para cada objetivo. Para atender ao primeiro e segundo objetivos foram incluídas como variáveis de controle a presença de hipertrigliceridemia (triglicédeos em jejum ≥ 150 mg/dl); colesterol HDL baixo (< 50 mg/dl para mulheres e < 40 mg/dl para homens) e hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica em repouso ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica em repouso ≥ 90 mmHg). Ademais, foi levado em consideração o tempo de diagnóstico do diabetes (sem diabetes, duração < 5 anos, duração de 5 a 9 anos ou duração ≥ 10 anos) (125).

Ainda para atender ao primeiro e segundo objetivos, foi avaliada a capacidade funcional através das ABVD e AIVD. A incapacidade nas ABVD foi considerada pelo autorrelato de dificuldade em realizar uma ou mais das atividades do índice modificado de Katz (andar, transferir-se, ir ao banheiro, tomar banho, vestir-se e comer) (126). A incapacidade em AIVD foi considerada pelo autorrelato de dificuldade em realizar uma ou mais das atividades do índice

de Lawton adaptado (preparar refeições, fazer compras, utilizar transporte, cuidar da casa, usar o telefone, administrar as próprias finanças e tomar medicamentos) (127).

Para atender ao terceiro objetivo, foram incluídas como variáveis de controle o autorrelato de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes. A sazonalidade, que corresponde a estação do ano em que foi realizada a coleta de sangue para dosagem dos níveis séricos de 25(OH)D foi classificada como primavera (Março a Maio), verão (Junho a Agosto) outono (Setembro a Novembro) e inverno (Dezembro a Fevereiro) (117). Também foi verificado o uso de suplementação de vitamina D e uso de carbamazepina - um medicamento anticonvulsivante com potencial de reduzir os níveis séricos de 25(OH)D (89).

3.9. Análise Estatística

3.9.1. Análise Estatística do Estudo 1

A análise descritiva das características dos participantes na linha de base foi expressa por médias e desvios padrão para as variáveis contínuas e por proporções para as variáveis categóricas. As diferenças nas características dos participantes de acordo com os estados de controle glicêmico no diabetes (SD, ACG e PCG) foram analisadas usando o teste qui-quadrado e ANOVA com teste post hoc de Tukey. As diferenças entre os indivíduos incluídos e excluídos na linha de base (por falta de informações na VC, nos níveis séricos de HbA1c e nas covariáveis), foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado e o teste t de *Student*. Em ambas as análises, foi adotado um valor de $p < 0,05$ para indicar significância estatística.

Para estimar as trajetórias da VC em função do estado de controle do diabetes ao longo dos oito anos de acompanhamento, foram utilizados Modelos Mistos Lineares Generalizados (MMLG). Essa modelagem permite descrever o curso da uma variável desfecho medida sobre o tempo e verificar como as covariáveis podem influenciar essas trajetórias. Ademais, essa modelagem é aplicável em amostras que tenham grupos com características distintas, permitindo verificar as diferentes trajetórias subjacentes intergrupos, identificar progressões similares de algum fenômeno ao longo do tempo e estimar os efeitos de covariáveis não somente na forma da trajetória, mas também de forma intragrupo (128).

No MMLG o intercepto representa diferenças na média da VC na linha de base entre cada um dos grupos em função do controle do diabetes (ACG e PCG) em comparação com o grupo de referência (SD). O tempo representa o declínio da VC como se o tempo *per si* fosse determinante deste declínio, mesmo os indivíduos estando na categoria de referência de todas

as variáveis do modelo, incluindo, exposição (SD) e variáveis de controle. O *slope* representa a interação entre o tempo e cada um dos grupos de estado de controle do diabetes (ACG e PCG), e corresponde a taxa anual de declínio da VC em cada um dos grupos em comparação com o grupo de referência (SD). Os resultados dos MMLG foram reportados por meio de coeficientes β e intervalos de confiança de 95% (IC).

Além disso, também foram estimados os valores preditivos anuais médios (média marginal) da VC a partir das previsões dos modelos ajustados para cada um dos grupos de estado de controle do diabetes (SD, ACG, PCG).

Para compensar as perdas inevitáveis características de estudos longitudinais, foi utilizado o método *Inverse Probability Weighting (IPW)* que consiste na ponderação de diferentes pesos para os participantes, que foram estimados por modelos de regressão logística para determinar suas probabilidades de participação e de sobrevivência no estudo. Os pesos equivalem ao inverso da probabilidade de participação e sobrevivência e foram atribuídos de acordo com o tempo de permanência no estudo (129).

Os modelos foram ajustados pelas covariáveis específicas para atender ao primeiro e segundo objetivos, apresentadas na sessão de metodologia da presente tese.

3.9.2. Análise Estatística do Estudo 2

A análise descritiva das características dos participantes na linha de base foi expressa por médias e desvios padrão para as variáveis contínuas e por proporções para as variáveis categóricas. As diferenças nas características dos indivíduos na linha de base de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D (suficiente, insuficiência e deficiente) foram analisadas usando o teste qui-quadrado e ANOVA com teste post hoc de Tukey. Foi adotado um valor de $p < 0,05$ para indicar significância estatística.

Para verificar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D com o risco de incidência de lentidão da VC ao longo de seis anos de acompanhamento, foi realizado um modelo de regressão de Poisson. Essa modelagem é mais recomendada por oferecer melhor consistência e eficiência do que a regressão logística para estimar o risco relativo em estudos longitudinais (130).

Os modelos foram ajustados pelas covariáveis específicas para atender ao terceiro objetivo, apresentadas na sessão de metodologia da presente tese. As variáveis com p valor $< 0,05$ no modelo final foram consideradas significativamente associadas ao risco de incidência

de lentidão da VC. Em todas as análises, a suficiência sérica de 25(OH)D (> 50 nmol/L) foi considerada a categoria de referência para as comparações.

Também foram calculadas as densidades de incidência de lentidão da VC para cada um dos estados dos níveis séricos de 25(OH)D. Para tanto, o numerador foi o número de indivíduos que desenvolveram lentidão durante o período analisado e o denominador foi a soma do período de observação da população em questão. Para os indivíduos que morreram, o período de acompanhamento foi computado entre a data da primeira entrevista e a data da morte. Para os indivíduos que não desenvolveram lentidão, o período de acompanhamento foi computado entre as datas da primeira e da última entrevista. Para os indivíduos que desenvolveram lentidão, o período de acompanhamento foi computado como a metade do período entre as datas da primeira e última entrevista.

3.9 Aspectos Éticos

A aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* foi concedida pelo *London Multicenter 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 estão apresentados na forma de dois artigos.

O primeiro artigo, que atendeu ao primeiro e segundo objetivo da presente tese, foi publicado na *Diabetes Obesity and Metabolism*, uma das revistas mais importantes do mundo na área de Tratamento do Diabetes, com **fator de impacto 5.4** e Qualis A1:

Luiz MM, Máximo RO, de Oliveira DC, Ramírez PC, de Souza AF, Delinocente MLB, Cochar-Soares N, Steptoe A, de Oliveira C, Alexandre TDS. *Could poor glycaemic control be a predictor of walking speed decline in older adults? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. Diabetes Obes Metab.* 2024 Jun;26(6):2349-2358. doi: 10.1111/dom.15549.

O segundo artigo, que atendeu ao terceiro objetivo da presente tese, foi submetido no *International Journal of Epidemiology* e aguarda o processo de revisão por pares.

4.1. Artigo 1


TÍTULO: O pior controle glicêmico pode ser um preditor do declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas? Evidências do *English Longitudinal Study of Ageing*.

Received: 8 January 2024 | Revised: 13 February 2024 | Accepted: 22 February 2024
DOI: 10.1111/dom.15549

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Could poor glycaemic control be a predictor of walking speed decline in older adults? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing

Mariane M. Luiz MSc¹ | Roberta de O. Máximo PhD¹ | Dayane C. de Oliveira PhD¹ |
Paula C. Ramirez PhD^{1,2} | Aline F. de Souza MSc¹ | Maicon L. B. Delinocente MSc³ |
Natália Cochar-Soares MSc³ | Andrew Steptoe PhD⁴ | Cesar de Oliveira PhD⁵ |
Tiago da S. Alexandre PhD^{1,3,5,6} 

¹Postgraduate Program in Physical Therapy, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, Brazil

²School of Physical Therapy, Santander Industrial University, Bucaramanga, Colombia

³Postgraduate Program in Gerontology, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, Brazil

⁴Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, UK

⁵Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

⁶Gerontology Department, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, Brazil

Correspondence

Tiago da S. Alexandre, Gerontology Department, Rodovia Washington Luiz, Sao Paulo, Brazil
Email: tiagoalexandre@ufscar.br; t.alexandre@ucl.ac.uk

Funding Information

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Grant/Award Numbers: 001, 88887.570076/2020-00, 88887.717097/2022-00; National Institute on Aging, Grant/Award Number: R01AG017644; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Grant/Award Numbers: 303577/2020-7, 303981/2017-2; Economic and Social Research Council, Grant/Award Number: ES/T008822/11; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Grant/Award Number: 18/13917-3

Abstract

Aim: Although diabetes is a risk factor for walking speed decline in older adults, it remains unclear how glycaemic control (assessed by glycated haemoglobin (HbA1c)) might affect the long-term trajectories of walking speed. We investigated whether the glycaemic control status accelerates the walking speed decline and whether this decline differs depending on previous mobility conditions.

Materials and Methods: In total, 3202 individuals aged ≥ 60 years from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) were classified at baseline and after 4 and 8 years of follow-up according to glycaemic control status as 'without diabetes' (no self-reported diabetes and HbA1c $< 6.5\%$), 'good glycaemic control' (self-reported diabetes and HbA1c $\geq 6.5\%$ and $< 7.0\%$) and 'poor glycaemic control' (PGC) (self-reported diabetes and HbA1c $\geq 7.0\%$). The generalized linear mixed models verified the walking speed trajectories in m/s. A second analysis was performed, including only participants without slowness at baseline (> 0.8 m/s).

Results: Compared with the status 'without diabetes', the annual walking speed decline was -0.015 m/s for PGC and -0.011 m/s for good glycaemic control, totalling -0.160 and -0.130 m/s, respectively, over 8 years. Among those without slowness at baseline, only PGC had a significant walking speed decline, corresponding to -0.014 m/s per year and -0.222 m/s over 8 years.

Conclusions: Poor glycaemic control is a discriminator of walking speed decline in older adults, regardless of previous mobility conditions. It may serve as an early screening tool for those at risk of decreased functional performance later in life.

KEYWORDS

diabetes, glycaemic control, slowness, trajectory, walking speed

RESUMO:

Objetivo: Embora o diabetes seja um fator de risco para o declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas, ainda não está claro como o controle glicêmico, avaliado pela hemoglobina glicada (HbA1c), pode afetar as trajetórias da velocidade de caminhada à longo prazo. Para tanto, investigamos se o estado de controle glicêmico acelera o declínio da velocidade de caminhada e se tal declínio difere dependendo das condições prévias de mobilidade. **Métodos:** No total, 3202 indivíduos com idade ≥ 60 anos do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* foram classificados no início e após quatro e oito anos de acompanhamento de acordo com o estado de controle glicêmico como “sem diabetes” (sem autorrelato de diabetes e HbA1c $< 6,5\%$), “adequado controle glicêmico” (ACG) (autorrelato de diabetes e HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 7,0\%$) e “pior controle glicêmico” (PCG) (autorrelato de diabetes e HbA1c $\geq 7,0\%$). Modelos mistos lineares generalizados verificaram as trajetórias de velocidade de caminhada em m/s. Uma segunda análise foi realizada, incluindo apenas participantes sem lentidão na linha de base ($> 0,8$ m/s). **Resultados:** Comparado ao grupo SD, o declínio anual da velocidade de caminhada foi de $-0,015$ m/s para aqueles com ACG e $-0,011$ m/s para aqueles com PCG, totalizando $-0,160$ e $-0,130$ m/s, respectivamente, ao longo de oito anos. Entre aqueles sem lentidão na linha de base, apenas aqueles com PCG tiveram uma diminuição significativa na velocidade de caminhada, correspondendo a $-0,014$ m/s por ano e $-0,222$ m/s ao longo de oito anos de acompanhamento. **Conclusões:** O pior controle glicêmico é um discriminador do declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas, independentemente das condições de mobilidade anteriores, e pode servir como uma ferramenta de triagem precoce para aqueles que estão em risco de diminuição do desempenho funcional ao longo da vida.

PALAVRAS-CHAVE: diabetes, controle glicêmico, lentidão, trajetória, velocidade de caminhada.

INTRODUÇÃO

O declínio da mobilidade representa a primeira manifestação do comprometimento funcional em pessoas idosas (1) e é usualmente identificado através da velocidade de caminhada (VC) (2). Considerada o sexto sinal vital na avaliação dessa população, a VC quando $\leq 0,8$ m/s indica a presença de lentidão (3), um importante preditor de desfechos adversos como incapacidade e morte (4–6).

Embora multifatorial, o declínio da VC pode ser influenciado pelo diabetes (7). As repercussões sistêmicas da hiperglicemia, de natureza micro e macrovasculares, perturbam o sinergismo entre os mecanismos que controlam a marcha (8,9). Ademais, promovem um quadro de estresse oxidativo que danificam as estruturas neuromusculares, prejudicam o desempenho muscular e favorecem a redução da VC (10).

Estudos prévios sugerem uma associação entre o diabetes e a redução da VC em pessoas idosas (11,12,13). Contudo, como esse declínio ocorre ao longo do tempo de acordo com o estado de controle glicêmico permanece pouco explorada. Por exemplo, um estudo transversal envolvendo 835 italianos com idade ≥ 65 anos constatou que a associação entre diabetes (glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl) e o pior desempenho na VC teve maior tamanho de efeito entre os participantes que não usavam medicamentos hipoglicemiantes quando comparados aos que usavam (11). Contudo, o uso de medicamentos é um *proxy* fraco do controle glicêmico no diabetes frente aos valores da hemoglobina glicada (HbA1c).

Um estudo longitudinal de nove anos de acompanhamento identificou que níveis de HbA1c $\geq 8,0\%$ estavam associados a incidência de lentidão da VC em 329 mulheres americanas com idade entre 70 e 79 anos e sem lentidão no início do estudo. Entretanto, os resultados são restritos à população feminina, e uma análise de risco não é suficiente para verificar a taxa anual de declínio da VC entre os estratos de HbA1c (14). Outro estudo com 1.337 brasileiros, canadenses e colombianos com idade entre 65 e 75 anos acompanhados por quatro anos constatou que apenas nos homens o aumento dos níveis de HbA1c estava associado ao declínio do desempenho físico, mensurado pelo *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, que inclui o teste de VC (15). Todavia, não é possível analisar como o declínio da VC se comporta em função do controle glicêmico, dado que ao invés de estratos, a HbA1c foi avaliada como

variável contínua. Além disso, permanece desconhecido se as condições de mobilidade anteriores podem modificar a trajetória da VC em diferentes estados de controle glicêmico.

Frente a isso, o objetivo do presente estudo foi testar as seguintes hipóteses: (a) o pior controle glicêmico acentua mais o declínio da VC em pessoas idosas do que o adequado controle glicêmico; (b) entre os indivíduos sem lentidão na linha de base, somente o pior controle glicêmico está associado ao declínio da VC devido ao comprometimento mais intenso do sistema neuromuscular.

MATERIAIS E MÉTODOS

População de Estudo

Foram utilizados dados provenientes do *English Longitudinal Study of Aging (ELSA)*, um estudo de coorte em painel envolvendo indivíduos ingleses da comunidade com idade ≥ 50 anos. O *ELSA* teve início em 2002 e é composto por indivíduos que participaram anteriormente do *Health Survey for England (HSE)*, uma pesquisa nacionalmente representativa usando uma amostra probabilística aleatória estratificada em diferentes estágios (16). As entrevistas de acompanhamento do *ELSA* ocorrem a cada dois anos e, quadrienalmente, são realizados exames de saúde e testes de desempenho através das visitas de enfermagem. Uma descrição detalhada do estudo pode ser encontrada em uma publicação anterior (17).

A amostra foi composta por 3.202 participantes com 60 anos ou mais, com informações completas para diabetes, VC e variáveis de controle. A linha de base foi a onda 2 (2004/5), quando a VC foi coletada pela primeira vez, e os participantes foram reavaliados em quatro (onda 4 – 2008/9) e oito anos (onda 6 – 2012/13) de acompanhamento.

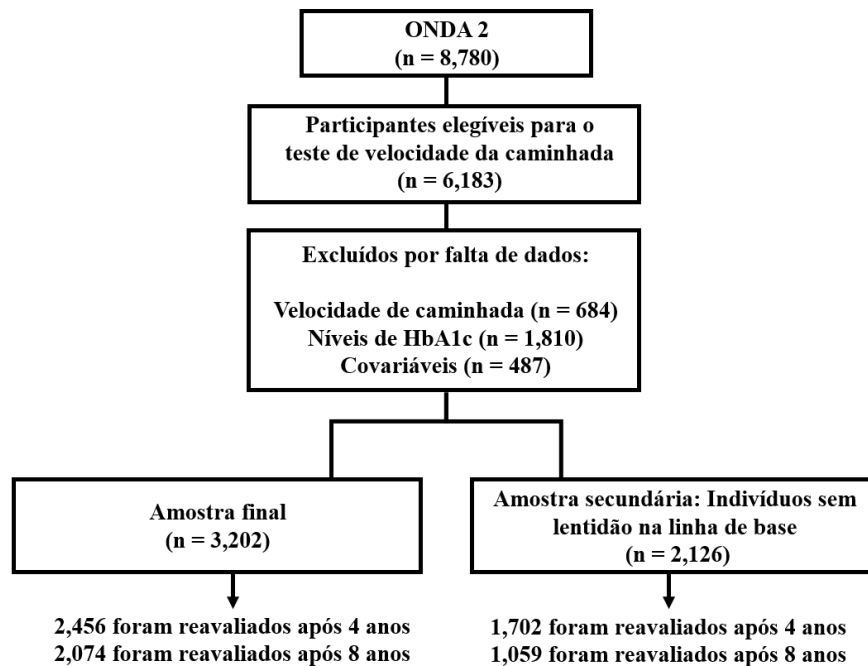


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos participantes.

O *ELSA* recebeu aprovação do *National Research Ethics Service (London Multicenter Research Ethics Committee [MREC/01/2/91])* e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Velocidade de caminhada (VC)

A VC foi determinada pelo tempo gasto para percorrer, em velocidade usual, uma distância de 2,4 metros em superfície plana, com ou sem uso de dispositivo de auxílio à marcha. Essa distância é amplamente utilizada sendo validada por estudos prévios (18,19). A distância total percorrida em metros foi dividida pelo tempo de execução em segundos (m/s) e foi utilizada como variável quantitativa contínua nas análises de trajetórias.

Estado de controle glicêmico

A HbA1c total nas amostras de sangue foi mensurada pelo departamento de hematologia do *Royal Victoria Infirmary* usando um analisador Tosoh G7 (Tosoh, Tóquio, Japão). Os métodos analíticos usados para a medição de HbA1c no Reino Unido seguem as diretrizes do *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* do Programa Nacional de Padronização de Glicohemoglobina dos Estados Unidos (20).

Foram utilizados os critérios da *American Diabetes Association (ADA)* para classificar os participantes quanto ao estado de controle glicêmico em: sem diabetes (SD) (sem autorrelato de diagnóstico clínico de diabetes e HbA1c < 6,5%); adequado controle glicêmico (ACG) (com autorrelato de diagnóstico clínico de diabetes e HbA1c \geq 6,5% e < 7,0%), e pior controle glicêmico (PCG) (com autorrelato de diagnóstico clínico de diabetes e HbA1c \geq 7,0%) (21,22).

Covariáveis

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram a associação entre diabetes, controle glicêmico e diminuição da VC (11-13).

As características sociodemográficas consideradas foram idade (60-69, 70-79 e \geq 80 anos), sexo, cor da pele (branca ou não branca), estado civil (com vida conjugal para indivíduos casados ou em um relacionamento estável, e sem vida conjugal para indivíduos divorciados, separados ou viúvos). A riqueza familiar foi considerada pelo valor acumulado em poupança e investimentos, valor de qualquer casa e outros bens (exceto hipoteca), valor de qualquer ativo de negócios e riqueza física livre de dívidas (obras de arte e joias), e foi classificada em quintis. A escolaridade foi avaliada de acordo com o sistema de classificação educacional na Inglaterra (0-11 anos, 12-13 anos e >13 anos) (23).

Hábitos de vida incluíram a classificação dos participantes em não fumantes, ex-fumantes (aqueles que pararam de fumar há pelo menos um ano) e fumantes. A frequência de consumo de álcool foi classificada em raramente/nunca (se uma vez na semana); frequentemente (se até seis vezes na semana), diariamente e não declarado (23). A prática de atividade física foi avaliada através do *Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire (PASBAQ)*, utilizado no *HSE* (24). Nele, 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) e a intensidade da atividade praticada (vigorosa, moderada e leve) (16). Para tanto, os participantes foram classificados quanto ao estilo de vida em ativo (prática de atividade física vigorosa ou moderada mais de uma vez por semana) ou sedentário (prática de atividade física vigorosa ou moderada uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca; qualquer atividade física leve) (23).

As condições clínicas foram consideradas pelo autorrelato de diagnóstico clínico de doença cardíaca, doença pulmonar, câncer, acidente vascular encefálico, osteoporose, osteoartrite e demência. Também foram considerados a hipertrigliceridemia (triglicérides em jejum ≥ 150 mg/dl), o baixo colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (< 50 mg/dl para mulheres e < 40 mg/dl para homens) e a hipertensão arterial (pressão sistólica em repouso ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica em repouso ≥ 90 mmHg). Foi verificada a frequência de quedas no último ano (sem quedas, queda única e quedas recorrentes), assim como a ocorrência de fratura de quadril. As percepções visual e auditiva foram classificadas em “excelente ou muito boa”, “boa” e “regular ou ruim” (25). De acordo com uma escala de dor de 0-10, a dor nos membros inferiores ao caminhar (quadril, joelho e/ou pé,) e a dor nas costas ao caminhar foram classificadas em “sem dor” (0), “dor leve a moderada” (1 a 5) e “dor intensa a severa” (6 a 10) (25). Também foi levado em consideração o tempo de duração do diabetes, categorizado como: sem diabetes, < 5 anos, ≥ 5 a < 10 anos ou ≥ 10 anos (26).

A função cognitiva foi medida por um teste de memória composto por 10 palavras selecionadas aleatoriamente. Após o conhecimento das palavras, foi solicitado que o participante repetisse imediatamente as palavras de que se lembrava e, cinco minutos depois, o teste foi repetido. Utilizou-se o número total de palavras evocadas corretamente (0-20) como marcador de desempenho de memória (27). Uma pontuação ≥ 4 na versão curta de 8 itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi indicativo de presença de sintomas depressivos (28).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado usando a fórmula padrão (kg/m^2) e a força de preensão medida usando um dinamômetro de preensão manual (Smedley's for Hand de 0 a 100 kg) também foram considerados e utilizados na forma quantitativa contínua.

A capacidade funcional foi considerada através das atividades básicas de vida diária (ABVD) e atividades instrumentais de vida diária (AIVD). Foi considerado comprometimento funcional em ABVD, o autorrelato de dificuldade em uma ou mais das atividades do índice modificado de Katz (dificuldade em andar, transferir-se, ir ao banheiro, tomar banho, vestir-se e comer) (29). Foi considerado comprometimento funcional em AIVD, o autorrelato de dificuldade em uma ou mais das atividades do índice de Lawton adaptado (preparar refeições, fazer compras, utilizar transporte, cuidar da casa, usar o telefone, administrar as próprias finanças e tomar medicamentos) (30).

Análise Estatística

As diferenças nas características da amostra na linha de base de acordo com os estados de controle glicêmico foram analisadas através do teste qui-quadrado, para variáveis categóricas, e por análise de variância e teste post hoc de Tukey para variáveis contínuas. As diferenças entre os indivíduos incluídos e excluídos (devido à falta de dados sobre velocidade de caminhada, níveis de HbA1c e covariáveis) foram analisadas usando o teste qui-quadrado e o teste t de Student. O nível de significância estatística estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

Para atender a primeira hipótese, foram estimadas as trajetórias da VC em função do estado de controle glicêmico (SD, ACG e PCG) ao longo dos oito anos de acompanhamento. Foram utilizados modelos mistos lineares generalizados (MMLG) através do comando XT MIXED no programa Stata 16 SE (Stata Corp, *College Station, TX, USA*). Tais modelos permitem descrever o curso da variável de desfecho sobre o tempo e a forma como a variável de exposição e as covariáveis podem influenciar essas trajetórias. Também permitem um melhor tratamento dos dados não balanceados que são característicos de grandes estudos com medidas repetidas ao longo do tempo (31).

No modelo final, o intercepto representa diferenças na média da VC entre os grupos com ACG e PCG em comparação com o grupo de referência (SD) na linha de base. No *slope*, o tempo (em anos) indica a magnitude da trajetória do declínio da VC independentemente das covariáveis (como se o tempo *per se* fosse determinante do declínio). A interação entre o tempo e os grupos com ACG e PCG representa a taxa anual de declínio da VC nos grupos com ACG e PCG em comparação com o grupo de referência (SD). As taxas de declínio da VC foram comparadas por meio de coeficientes β e intervalos de confiança de 95% (IC). Para atender a segunda hipótese, as mesmas trajetórias foram estimadas somente para participantes sem lentidão da VC na linha de base ($VC > 0,8$ m/s) ($n = 2.126$).

Para corrigir o viés de sobrevivência e amenizar o impacto das perdas de seguimento, comuns em estudos longitudinais, foi utilizada a ponderação pela probabilidade inversa que calcula a probabilidade de participação e de sobrevivência dos indivíduos durante o acompanhamento do estudo e incorporando-as às análises (32).

RESULTADOS

Entre os 3.202 participantes, 2.456 e 2.074 foram reavaliados após 4 e 8 anos. Portanto, aproximadamente 77% da amostra inicial participaram de duas ondas, e 65% participaram de todas as ondas. A prevalência de ACG e PCG foi de 6,3% e 4,1%, respectivamente. As características dos participantes no início de acordo com o status de controle glicêmico estão apresentadas na **Tabela 1**.

Em comparação com o grupo SD, os participantes com ACG e PCG eram predominantemente homens, com menor quintil de renda, bebiam menos e eram mais fisicamente inativos. Esses indivíduos também tinham uma frequência maior de hipertensão arterial, doença cardíaca, hipertrigliceridemia, percepção visual mais pobre, dor intensa a grave nos membros inferiores durante a caminhada, maior incapacidade nas ABVD, pior desempenho de memória, menor média de velocidade de caminhada, uma proporção maior de lentidão e uma média mais alta de HbA1c e IMC (**Tabela 1**).

Em comparação com SD, os participantes com ACG eram mais velhos, tinham mais cor da pele não branca, maior frequência de dor intensa a severa nas costas mais grave durante a caminhada e tinham maior comprometimento funcional em AIVD, enquanto os participantes com PCG tinham um menor quintil de renda, um nível educacional mais baixo, eram menos não fumantes e tinham uma proporção menor de boa percepção visual.

Em comparação com ACG, aqueles com PCG tinham uma menor prevalência de dor intensa a severa nas costas durante a caminhada, uma maior prevalência de lentidão e uma média mais alta de níveis de HbA1c (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características dos 3,202 participantes na linha de base de acordo com o estado de controle glicêmico do diabetes. Estudo *ELSA* (2004).

Variáveis	Total (n = 3.202)	Estado de controle glicêmico		
		SD (n = 2.867)	ACG (n = 203)	PCG (n = 132)
Características sociodemográficas				
Idade, anos (média ± DP)	70,3 ± 7,5	70,2 ± 7,5	71,6 ± 6,7*	70,4 ± 7,1
Sexo (feminino), (%)	54,4	55,9	42,9*	40,2*
Cor da pele (não-branca), (%)	1,2	0,9	4,9*	-
Renda, (%)				
Maior quintil	22,8	23,8	16,8	11,4*
4° quintil	22,2	22,6	18,2	20,5
3° quintil	21,0	21,3	19,7	15,1
2° quintil	18,5	17,7	23,1*	26,5
Menor quintil	14,5	13,5	20,7*	26,5*
Não declarado	1,0	1,1	1,5	-
Nível Educacional, (%)				
>13 anos	22,9	23,3	18,7	20,4
12 – 13 anos	21,5	21,9	22,7	12,9*
0 – 11 anos	55,6	54,8	58,6	66,7*
Estado civil (sem vida conjugal), (%)	34,2	34,2	34,5	34,1
Hábitos de vida				
Tabagismo, (%)				
Não-fumantes	37,8	38,6	33,5	28,0*
Ex-fumantes	52,6	51,9	58,6	59,1
Fumantes	9,6	9,5	7,9	12,9
Consumo de álcool, (%)				
Raramente/nunca	18,2	17,4	25,1*	25,0
Frequentemente	41,7	41,8	40,9	40,9
Diariamente	31,5	32,6	22,7*	21,2*
Não declarado	8,6	8,2	11,3	12,9
Atividade física (inativo), (%)	34,3	33,0	47,3*	43,9*
Condições clínicas, %				
Osteoartrite, (sim)	39,4	39,1	42,7	40,9
Osteoporose, (sim)	7,8	7,8	8,9	5,3
Acidente vascular encefálico, (sim)	4,4	4,1	6,9	6,8
Hipertrigliceridemia, (sim)	41,7	39,4	59,1*	63,6*
HDL baixo, (sim)	14,33	12,0	34,0	34,8
Hipertensão arterial, (sim)	42,8	42,4	45,3*	48,5*
Doença cardíaca, (sim)	22,7	21,4	33,5*	33,3*
Doença pulmonar, (sim)	18,1	18,0	20,2	18,9
Câncer, (sim)	8,4	8,5	6,9	9,1
Demência, (sim)	0,5	0,5	-	1,5
Fratura de quadril, (sim)	0,4	0,5	0,5	-
Quedas, (%)				
Sem quedas	70,0	70,0	70,9	67,4
Queda única	16,9	17,1	14,3	17,4

Quedas recorrentes	13,1	12,9	14,8	15,2
Percepção visual, (%)				
Excelente/Muito boa	48,1	49,2	40,9	37,2*
Boa	40,1	39,7	42,4	43,9
Regular/Ruim	11,8	11,1	16,7*	18,9*
Percepção auditiva, (%)				
Excelente/Muito boa	44,1	44,6	39,4	40,2
Boa	33,1	33,1	34,0	31,8
Regular/Ruim	22,8	22,3	26,6	28,0
Dor nas costas, (%)				
Sem dor	78,8	79,8	68,5*	73,5
Leve a moderada	13,7	13,3	15,3	20,4
Intensa a severa	7,5	6,9	16,2*	6,1†
Dor nos membros inferiores, (%)				
Sem dor	72,8	73,8	63,6*	64,4*
Leve a moderada	14,1	14,2	12,8	13,6
Intensa a severa	13,1	12,0	23,6*	22,0*
Sintomas depressivos, (sim) (%)	12,0	11,4	15,8	18,2
Duração do diabetes, (%)				
Sem diabetes	91,7	100,0	20,2	20,4
< 5 anos	3,4	-	38,9	22,7
5 a 9 anos	2,5	-	23,2	25,8
≥ 10 anos	2,4	-	17,7	31,1
HbA1c, (%) (média ± DP)	5,6 ± 0,69	5,5 ± 0,34	6,3 ± 0,46*	8,1 ± 1,16**†
Antropometria				
IMC, kg/m ² (média ± DP)	27,6 ± 4,5	27,3 ± 4,4	29,6 ± 4,8*	30,5 ± 5,0*
Força muscular, kg (média ± DP)	29,6 ± 10,7	29,6 ± 10,8	29,1 ± 10,0	30,0 ± 10,2
Funcionalidade e medidas de desempenho				
Incapacidade em ABVD, (%)	18,1	16,7	34,0*	25,8*
Incapacidade em AIVD, (%)	18,3	17,5	25,6*	24,2
Memória, <i>score</i> (média ± DP)	9,6 ± 3,4	9,7 ± 3,7	9,0 ± 3,3*	8,6 ± 3,1*
VC, m/s (média ± DP)	0,92 ± 0,3	0,93 ± 0,3	0,82 ± 0,3*	0,85 ± 0,3*
Lentidão (VC ≤ 0,8 m/s), (%)	33,6	32,2	47,8*	42,4*†

Nota: SD: sem diabetes; ACG: adequado controle glicêmico; PCG: pior controle glicêmico, ABVD: atividades básicas de vida diária; AIVD: atividades instrumentais de vida diária. IMC: índice de massa corporal; VC: velocidade de caminhada. Dado expressos como porcentagens, medias e desvios padrões (DP). * Estatisticamente diferente de SD. † Estatisticamente diferente de ACG ($p < 0,05$).

As comparações entre os indivíduos incluídos e excluídos mostraram que os participantes excluídos eram mais velhos, tinham uma proporção maior de cor da pele não branca, não tinham vida conjugal, tinham uma renda e nível educacional mais baixos, eram mais fisicamente inativos e consumiam menos álcool diariamente. Os participantes excluídos também tinham uma prevalência mais alta de osteoartrite, osteoporose, acidente vascular cerebral, hipertrigliceridemia, doença cardíaca, demência, fraturas de quadril, quedas recorrentes, percepção visual e auditiva ruim, dor intensa a severa nas costas e membros inferiores durante

a caminhada, sintomas depressivos e lentidão do que os participantes incluídos. Médias mais altas para HbA1c e IMC, pior desempenho de memória, médias mais baixas de força de preensão manual e velocidade de caminhada também foram encontradas nos participantes excluídos em comparação com os incluídos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Característica dos indivíduos incluídos e excluídos devido a falta de informações na velocidade de caminhada, níveis de HbA1c e covariáveis. Estudo *ELSA* (2004).

Variáveis	Incluídos (n = 3.202)	Excluídos (n = 2.981)
Características sociodemográficas		
Idade, anos (média ± DP)	70,3 ± 7,5	72,6 ± 8,3*
Sexo (feminino), (%)	54,4	56,7
Cor da pele (não-branca), (%)	1,2	3,2*
Renda, (%)		
Maior quintil	22,8	7,0*
4º quintil	22,2	16,8*
3º quintil	21,0	18,7
2º quintil	18,5	21,6*
Menor quintil	14,5	25,0*
Não declarado	1,0	0,9
Nível Educacional, (%)		
>13 anos	22,9	18,0*
12 – 13 anos	21,5	16,8*
0 – 11 anos	55,6	65,1*
Estado civil (sem vida conjugal), (%)	34,2	42,0*
Hábitos de vida		
Tabagismo, (%)		
Não-fumantes	37,8	33,9
Ex-fumantes	52,6	49,7
Fumantes	9,6	16,4
Consumo de álcool, (%)		
Raramente/nunca	18,2	20,8
Frequentemente	41,7	32,1*
Diariamente	31,5	25,3*
Não declarado	8,6	21,7*
Atividade física (inativo), (%)	34,3	50,8*
Condições clínicas, (%)		
Osteoartrite, (sim)	39,4	46,0*
Osteoporose, (sim)	7,8	9,8*
Acidente vascular encefálico, (sim)	4,4	9,5*
Hipertrigliceridemia, (sim)	41,7	45,5*
HDL baixo, (sim)	14,3	17,3
Hipertensão arterial, (sim)	42,8	41,5
Doença cardíaca, (sim)	22,7	31,6*
Doença pulmonar, (sim)	18,1	19,5
Câncer, (sim)	8,4	9,9
Demência, (sim)	0,5	1,4*
Fratura de quadril, (sim)	0,4	1,17*
Quedas, (%)		
Sem quedas	70,0	62,0*
Queda única	16,9	17,2
Quedas recorrentes	13,1	18,0*

Percepção visual, (%)		
Excelente/Muito boa	48,1	39,6*
Boa	40,1	38,6
Regular/Ruim	11,8	21,8*
Percepção auditiva, (%)		
Excelente/Muito boa	44,1	40,5
Boa	33,1	31,6
Regular/Ruim	22,8	27,9*
Dor nas costas, (%)		
Sem dor	78,8	74,8*
Leve a moderada	13,7	13,7
Intensa a severa	7,5	11,5*
Dor nos membros inferiores, (%)		
Sem dor	72,8	68,2*
Leve a moderada	14,1	13,4
Intensa a severa	13,1	18,4*
Sintomas depressivos, (%)	12,0	19,2*
Duração do diabetes, (%)		
Sem diabetes	91,7	87,8*
< 5 anos	3,4	4,6
5 a 9 anos	2,5	2,9
≥ 10 anos	2,4	4,7*
HbA1c, (%) (média ± DP)	5,6 ± 0,69	5,7 ± 0,89*
Estado de controle glicêmico, (%)		
Sem diabetes	89,5	96,5*
Adequado controle glicêmico	6,4	1,9*
Pior controle glicêmico	4,1	1,6*
Antropometria		
IMC, kg/m ² (média ± DP)	27,6 ± 4,5	28,1 ± 5,0*
Força muscular, kg (média ± DP)	29,6 ± 10,7	27,2 ± 11,3*
Funcionalidade e medidas de desempenho		
Incapacidade em ABVD, (%)	18,1	31,9*
Incapacidade em AIVD, (%)	18,3	35,9*
Memória, <i>score</i> (média ± DP)	9,6 ± 3,4	8,6 ± 3,8*
VC, m/s (média ± DP)	0,92 ± 0,3	0,82 ± 0,3*
Lentidão (VC ≤ 0,8 m/s), (%)	33,6	46,1*

Nota: ABVD: atividades instrumentais de vida diária; AIVD: atividades instrumentais de vida diária; IMC: índice de massa corporal. Dados expressos em porcentagem, médias e desvios padrões (DP). * Estatisticamente diferente de SD ($p < 0,05$).

Os parâmetros estimados para a trajetória da VC como função do status de controle glicêmico são mostrados na **Tabela 3**. No intercepto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na média da VC entre SD e os grupos com ACG e PCG. Além disso, o tempo por si só não foi um preditor independente da diminuição da VC. Os participantes com PCG tiveram maior declínio da VC (-0,015 m/s por ano, IC 95%: -0,026 a -0,004) comparado aos do grupo SD. Os participantes com ACG também apresentaram um declínio da VC (-0,011 m/s por ano,

IC 95%: -0,020 a -0,002) em comparação ao grupo SD. Ao final de oito anos, o declínio total na VC foi de maior magnitude para aqueles com PCG (-0,160 m/s) do que com ACG (-0,130 m/s) (**Tabela 4**).

Tabela 3. Estimativas do modelo misto linear generalizado para o declínio da velocidade de caminhada em função do estado de controle glicêmico ao longo de oito anos de seguimento para os 3,202 participantes. Estudo *ELSA* (2004–2012).

Estado de controle glicêmico	β estimado	IC 95 %
Tempo, anos	0,008	(-0,019 a 0,034)
Intercepto		
SD	Referência	
ACG	-0,030	(-0,082 a 0,022)
PCG	-0,017	(-0,075 a 0,042)
Slope		
Tempo x SD	Referência	
Tempo x ACG	-0,011	(-0,020 a -0,002)*
Tempo x PCG	-0,015	(-0,026 a -0,004)*

Nota: SD: sem diabetes; ACG: adequado controle glicêmico; PCG: pior controle glicêmico. Modelo ajustado para sexo, idade, cor da pele, estado civil, nível educacional, tabagismo, nível de atividade física, duração do diabetes, osteoartrite, osteoporose, dor nas costas ao andar, dor nos membros inferiores ao andar, quedas, fratura de quadril, percepção visual, acidente vascular encefálico, hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo HDL, doença pulmonar, presença de sintomas depressivos, desempenho de memória, capacidade funcional força neuromuscular e índice de massa corporal. * $p < 0,05$.

Tabela 4. Predição do declínio anual para a velocidade de caminhada em função do estado de controle glicêmico em oito anos de acompanhamento (2004-2012) nos 3.202 participantes. Estudo *ELSA* (2004–2012).

	SD		ACG		PCG	
	Predição	IC 95%	Predição	IC 95%	Predição	IC 95%
Linha de base	0,922	0,912 a 0,932	0,892	0,845 a 0,939	0,905	0,851 a 0,959
1º ano	0,917	0,907 a 0,926	0,876	0,833 a 0,918	0,885	0,837 a 0,933
2º ano	0,912	0,903 a 0,921	0,859	0,820 a 0,899	0,865	0,821 a 0,909
3º ano	0,907	0,898 a 0,915	0,843	0,805 a 0,881	0,845	0,803 a 0,887
4º ano	0,902	0,892 a 0,911	0,827	0,789 a 0,865	0,825	0,826 a 0,868
5º ano	0,897	0,886 a 0,907	0,811	0,771 a 0,851	0,805	0,760 a 0,850
6º ano	0,892	0,880 a 0,903	0,794	0,751 a 0,838	0,785	0,736 a 0,835
7º ano	0,886	0,873 a 0,899	0,778	0,730 a 0,826	0,765	0,710 a 0,821
8º ano	0,881	0,867 a 0,896	0,762	0,709 a 0,815	0,745	0,683 a 0,808

Nota: SD: sem diabetes; ACG: adequado controle glicêmico; PCG: pior controle glicêmico. Modelo ajustado para sexo, idade, cor da pele, estado civil, nível educacional, tabagismo, nível de atividade física, duração do diabetes, osteoartrite, osteoporose, dor nas costas ao andar, dor nos membros inferiores ao andar, quedas, fratura de quadril, percepção visual, acidente vascular encefálico, hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo HDL, doença pulmonar, presença de sintomas depressivos, desempenho de memória, capacidade funcional força muscular e índice de massa corporal.

Os modelos foram ajustados para características socioeconômicas, estilo de vida, condições clínicas, características antropométricas e funcionalidade. Para os participantes sem lentidão no início, não houve diferença significativa no intercepto nas médias da VC em função do estado de controle glicêmico. Além disso, o tempo por si só não foi um preditor independente do declínio da VC. No *slope*, apenas aqueles com PCG apresentaram um declínio significativo na VC em comparação ao grupo SD (-0,014 m/s por ano, IC 95%: -0,028 a -0,003), o que resultou em um declínio de -0,222 m/s ao longo de oito anos de acompanhamento (**Tabelas 5 e 6**). As trajetórias de declínio da VC em função do estado de controle glicêmico em ambas as análises são mostradas na **Figura 2**.

Tabela 5. Estimativas do modelo misto linear generalizado para o declínio da velocidade de caminhada em função do estado de controle glicêmico ao longo de oito anos de seguimento para os 2.126 participantes sem lentidão na linha de base. Estudo *ELSA* (2004–2012).

Estado de controle glicêmico	β estimado	IC 95%
Tempo, anos	0.022	(-0.009 a 0.053)
Intercepto		
SD	Referência	
ACG	-0.030	(-0.097 a 0.037)
PCG	-0.019	(-0.089 a 0.051)
<i>Slope</i>		
Tempo x SD	Referência	
Tempo x ACG	-0.010	(-0.023 a 0.002)
Tempo x PCG	-0.014	(-0.028 a -0.003)*

Nota: SD: sem diabetes; ACG: adequado controle glicêmico; PCG: pior controle glicêmico. Modelo ajustado para sexo, idade, cor da pele, estado civil, nível educacional, tabagismo, nível de atividade física, duração do diabetes, osteoartrite, osteoporose, dor nas costas ao andar, dor nos membros inferiores ao andar, quedas, fratura de quadril, percepção visual, acidente vascular encefálico, hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo HDL, doença pulmonar, presença de sintomas depressivos, desempenho de memória, capacidade funcional força neuromuscular e índice de massa corporal. * $p < 0,05$.

Tabela 6. Predição do declínio anual para a velocidade de caminhada em função do estado de controle glicêmico em oito anos de acompanhamento (2004-2012) nos 2,126 participantes sem lentidão na linha de base. Estudo *ELSA* (2004–2012).

	SD		PCG		ACG	
	Predição	IC 95%	Predição	IC 95%	Predição	IC 95%
Linha de base	1,071	1,061 a 1,082	1,042	0,980 a 1,103	1,053	0,988 a 1,117
1º ano	1,058	1,048 a 1,068	1,017	0,962 a 1,073	1,025	0,968 a 1,082
2º ano	1,044	1,035 a 1,054	0,99,3	0,942 a 1,045	0,997	0,945 a 1,049
3º ano	1,030	1,021 a 1,040	0,969	0,919 a 1,019	0,969	0,920 a 1,019
4º ano	1,017	1,007 a 1,027	0,945	0,894 a 1,001	0,942	0,892 a 0,992
5º ano	1,004	0,992 a 1,015	0,921	0,866 a 0,996	0,914	0,860 a 0,968
6º ano	0,990	0,977 a 1,002	0,897	0,836 a 0,958	0,886	0,826 a 0,947
7º ano	0,976	0,962 a 0,991	0,873	0,804 a 0,941	0,859	0,790 a 0,927
8º ano	0,965	0,947 a 0,979	0,849	0,772 a 0,926	0,831	0,753 a 0,909

Nota: SD: sem diabetes; ACG: adequado controle glicêmico; PCG: pior controle glicêmico. Modelo ajustado para sexo, idade, cor da pele, estado civil, nível educacional, tabagismo, nível de atividade física, duração do diabetes, osteoartrite, osteoporose, dor nas costas ao andar, dor nos membros inferiores ao andar, quedas, fratura de quadril, percepção visual, acidente vascular encefálico, hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo HDL, doença pulmonar, presença de sintomas depressivos, desempenho de memória, capacidade funcional força muscular e índice de massa corporal. * p <0,05.

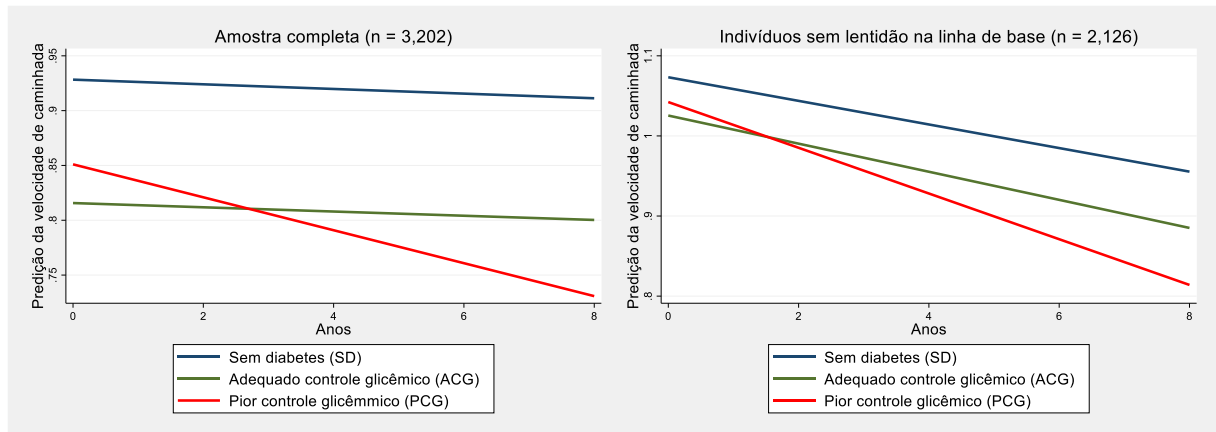


Figura 2. Trajetória da VC de acordo com o estado de controle glicêmico, analisada separadamente para a amostra completa e para os indivíduos sem lentidão na linha de base. Os modelos foram ajustados por sexo, idade, cor da pele, estado civil, nível educacional, tabagismo, nível de atividade física, duração do diabetes, osteoartrite, osteoporose, dor nas costas ao andar, dor nos membros inferiores ao andar, quedas, fratura de quadril, percepção visual, acidente vascular encefálico, hipertensão, hipertrigliceridemia, baixo HDL, doença pulmonar, presença de sintomas depressivos, desempenho de memória, capacidade funcional força muscular e índice de massa corporal. *Estudo ELSA (2004-2012).*

DISCUSSÃO

Nesta grande amostra de pessoas idosas da Inglaterra, o pior controle glicêmico no diabetes é um preditor de declínio da VC, mesmo em participantes sem lentidão no início do estudo. Além disso, o adequado controle glicêmico também foi associado a tal declínio, mas em menor magnitude.

Embora estudos anteriores tenham mostrado evidências da associação entre diabetes e declínio da VC (11-13), a forma como o controle glicêmico, mensurado pelos níveis de HbA1c, afeta a trajetória da VC ainda é desconhecido. Em um estudo transversal envolvendo 835 italianos com idade ≥ 65 anos, Volpato e colaboradores encontraram uma associação entre diabetes (glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl) e uma redução na velocidade de caminhada ($-0,067$, $p < 0,001$) (11). Além disso, tal associação foi maior entre os participantes que não usavam agentes hipoglicemiantes ($-0,078$, $p < 0,016$) do que entre aqueles que usavam ($-0,060$, $p < 0,022$). No entanto, neste estudo, o estado de controle glicêmico, usando os níveis de HbA1c, não foi apresentado e os participantes sem tratamento medicamentoso para diabetes poderiam ter um pior controle glicêmico e, conseqüentemente, um maior declínio da VC.

Em um estudo longitudinal com 329 mulheres americanas com idade entre 70 e 79 anos e sem lentidão na linha de base, Kalyani e colaboradores investigaram quais níveis de HbA1c (5,5%, 5,5%-5,9%, 6,0%-6,4%, 6,5%-7,9% e 8,0%) estavam associados à incidência de lentidão (VC

< 0,8 m/s). Após nove anos de acompanhamento, essa associação foi encontrada apenas para níveis de HbA1c $\geq 8,0\%$ (razão de risco: 2,82; IC 95%: 1,19-6,71) (14). Apesar de mostrar uma relação temporal entre a exposição à hiperglicemia e a incidência de lentidão da VC, os resultados não podem ser extrapolados para a população masculina, e o desenho do estudo não permite analisar e comparar as trajetórias da VC entre os diferentes estratos de HbA1c.

Em outro estudo longitudinal, com quatro anos de acompanhamento envolvendo 1.337 brasileiros, canadenses e colombianos de ambos os sexos com idade entre 65 e 75 anos, Neto e colaboradores descobriram que, somente nos homens, o aumento nos níveis de HbA1c estava associado a uma diminuição no desempenho físico, medido pelo *SPPB* (15). Embora a VC seja um dos componentes avaliados no *SPPB*, as análises não foram realizadas separadamente para este componente. Além disso, essas análises usaram os níveis de HbA1c como uma variável contínua. Essa abordagem não permite a avaliação do declínio da VC de acordo com o estado de controle glicêmico.

Portanto, o presente estudo avança ao estimar e comparar as trajetórias da VC em pessoas idosas em função do estado de controle glicêmico.

A associação entre diabetes e diminuição da velocidade de caminhada pode ser explicada pelas complicações micro e macrovasculares relacionadas à doença. Tais complicações comprometem a ação sinérgica entre os sistemas nervoso central e periférico, musculoesquelético, visual e vestibular, que estão envolvidos no controle da marcha (8,9). Isso resulta em um comprimento de passo menor, uma fase de suporte mais longa, uma base mais ampla, maior instabilidade e distribuição inadequada de pressão sob os pés, impactando diretamente na redução da VC (33).

Além disso, a exposição prolongada à hiperglicemia promove disfunção mitocondrial e um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante endógena (34). O estresse oxidativo resultante promove a desmielinização do axônio motor das fibras musculares e disfunção nos nervos periféricos, o que diminui e retarda a condução dos impulsos nervosos e promove a perda de fibras nervosas (35). Também há um aumento no fluxo da via do poli-ol, formação acelerada de produtos finais de glicação avançada e ativação de hexosamina e proteína quinase C, o que leva à atrofia muscular. Juntos, esses mecanismos

intensificam e aceleram a redução da força neuromuscular, especialmente nos membros inferiores (36).

Os achados atuais também mostram que a trajetória da VC entre os diferentes estados de controle glicêmico do diabetes está intimamente relacionada ao desempenho prévio da VC. De acordo com o primeiro gráfico, a média da VC entre os participantes com ACC e PCG na linha de base era ligeiramente superior a 0,8 m/s, o que clinicamente é muito próximo da lentidão (19). Após excluir aqueles com lentidão na linha de base, apenas o grupo com PCG foi associado ao declínio da VC. Portanto, pode-se inferir que embora os níveis de HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 7,0\%$ possam exacerbar uma limitação de mobilidade pré-existente, os níveis de HbA1c $\geq 7,0\%$ aceleram o declínio da VC mesmo entre os participantes inicialmente sem limitações de mobilidade.

Portanto, estabelecer uma meta glicêmica é uma estratégia para monitorar o diabetes e a qualidade do tratamento empregado (37). Várias metas glicêmicas em pessoas idosas com diabetes têm sido discutidas, como HbA1c $\leq 8,0\%$ ou entre 8,0% e 9,0% (38-39). Atualmente, a ADA recomenda HbA1c $< 7,0\%$ -7,5% para pessoas idosas saudáveis e $< 8,0\%$ para aqueles com múltiplas doenças crônicas, comprometimento cognitivo ou dependência funcional (40). No entanto, nossas análises mostraram que os níveis de HbA1c $\geq 6,5\%$ estavam associados à diminuição da VC.

Como o controle glicêmico rigoroso em pessoas idosas pode levar a danos cardiovasculares resultantes de hipoglicemia, idealmente, a meta glicêmica nesses indivíduos deve ser definida individualmente (37,40). Além disso, com base em nossos achados, quando não há riscos para a saúde cardiovascular desses indivíduos, os níveis de HbA1c próximos a 6,5% podem ser uma estratégia para prevenir o acelerado declínio da VC.

O presente estudo possui vários pontos fortes. O primeiro é a grande amostra representativa de pessoas idosas residentes na comunidade na Inglaterra. Em segundo lugar, utilizamos dados em três ondas, possibilitando análises de trajetória, o que fornece evidências longitudinais mais assertivas sobre a relação causal entre o estado de controle glicêmico no diabetes e o declínio da VC. Em terceiro lugar, a combinação de diabetes e níveis de HbA1c torna nossa variável de exposição mais robusta. Por fim, nossos modelos foram controlados por uma ampla gama de covariáveis associadas ao diabetes e a lentidão da VC.

No entanto, este estudo também possui algumas limitações que devem ser reconhecidas. Os dados de insulina em jejum não foram coletados no Estudo *ELSA*, o que impede o cálculo de HOMA-IR e HOMA-BETA. Além disso, não foram coletadas informações sobre a presença de neuropatias, que comprometem a marcha e favorecem a lentidão em indivíduos com diabetes. A exclusão dos indivíduos com dados faltantes nas variáveis do estudo pode representar outra fonte potencial de viés, pois aqueles excluídos podem ter fatores de risco mais importantes para a lentidão. No entanto, essa exclusão não impediu que encontrássemos resultados significativos.

CONCLUSÃO

O pior controle glicêmico foi associado ao acelerado declínio da VC em pessoas idosas, independentemente das condições de mobilidade anteriores. Utilizar o estado de controle glicêmico do diabetes como indicador para identificação precoce de lentidão é importante devido à sua associação com dependência funcional. Como o diabetes é uma emergência em saúde a nível mundial, é essencial implementar estratégias de prevenção da doença e estabelecer metas glicêmicas personalizadas para pessoas idosas. Essas medidas ajudarão a minimizar o impacto negativo dos níveis elevados de açúcar no sangue na capacidade funcional e no desempenho da marcha nas idades mais avançadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda a equipe e participantes do Estudo *ELSA*. O Estudo *ELSA* é financiado pelo *National Institute on Aging (NIA-USA)* (grant: R01AG017644) e departamentos governamentais do Reino Unido coordenados pelo *National Institute for Health and Care Research (NIHR)*. O presente estudo contou com o apoio do *Economic and Social Research Council* (grant: ES/T008822/11), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Código de Financiamento: 00 para MML), do Programa Institucional de Internacionalização da CAPES (CAPES-PrInt) (processo número: 88887.717097/2022-00 para MML e 88887.570076/2020-00 para TSA), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processos número 303981/2017-2 e 303577/2020-7 para TSA), e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo número: 18/13917-3 para TSA) Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, e preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Rantakokko M, Mänty M, Rantanen T. Mobility Decline in Old Age: Exercise and Sport Sciences Reviews. 2013 Jan;41(1):19–25.
2. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking Speed: The Functional Vital Sign. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2015 Apr;23(2):314–22.
3. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014 May;69(5):547–58.
4. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009 Dec;13(10):881–9.
5. Oliveira DC, Máximo R, Ramírez PC, Souza AF, Luiz MM, Delinocente MLB, et al. Is slowness a better discriminator of disability than frailty in older adults? *J cachexia sarcopenia muscle*. 2021 Dec;12(6):2069–78.
6. White DK, Neogi T, Nevitt MC, Peloquin CE, Zhu Y, Boudreau RM, et al. Trajectories of Gait Speed Predict Mortality in Well-Functioning Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013 Apr 1;68(4):456–64.
7. Volpato S, Blaum C, Resnick H, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Comorbidities and Impairments Explaining the Association Between Diabetes and Lower Extremity Disability: The Women’s Health and Aging Study. *Diabetes Care*. 2002 Apr 1;25(4):678–83.
8. Petrofsky J, Lee S, Bweir S. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Mar;93(5–6):640–7.
9. Maksimovic A, Hanewinckel R, Verlinden VJA, Ligthart S, Hofman A, Franco OH, et al. Gait characteristics in older adults with diabetes and impaired fasting glucose: The Rotterdam Study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016 Jan;30(1):61–6.
10. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia Predicts Persistently Lower Muscle Strength With Aging. *Dia Care*. 2015 Jan;38(1):82–90.

11. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of Muscle Mass and Muscle Quality in the Association Between Diabetes and Gait Speed. *Diabetes Care*. 2012 Aug 1;35(8):1672–9.
12. Kalyani RR, Tra Y, Yeh HC, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps Strength, Quadriceps Power, and Gait Speed in Older U.S. Adults with Diabetes Mellitus: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Am Geriatr Soc*. 2013 May;61(5):769–75.
13. Al Snih S, Fisher MN, Raji MA, Markides KS, Ostir GV, Goodwin JS. Diabetes Mellitus and Incidence of Lower Body Disability Among Older Mexican Americans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005 Sep 1;60(9):1152–6
14. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, Walston J, Cappola AR, Fried LP, et al. Hyperglycemia and Incidence of Frailty and Lower Extremity Mobility Limitations in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Sep;60(9):1701–7.
15. Neto NJ, Gomes C dos S, Sousa ACP de A, Barbosa JF de S, Ahmed TIS, Borrero CLC, et al. HbA1c and physical performance in older adults from different aging epidemiological contexts: Longitudinal findings of the International Mobility in Aging Study (IMIAS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2023 Jan;104:104823.
16. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *International Journal of Epidemiology*. 2012 Dec 1;41(6):1585–93.
17. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *International Journal of Epidemiology*. 2013 Dec 1;42(6):1640–8.
18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*. 1994 Mar 1;49(2):M85–94.
19. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000 Apr 1;55(4):M221–31.

20. Craig R, Deverill C, Pickering K. Quality control of blood, saliva and urine analytes. In: Spronston K, Mindell J, eds. *Health Survey for England 2004, Methodology and Documentation*. Vol 2. The Information Centre; 2006:34-41.
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Edward J Boyko, Dianna J Magliano Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte, Phil Riley Pouya Saeedi, Hong Sun; 2021.
22. American Diabetes Association. *Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018*. *Dia Care*. 2018 Jan;41(Supplement 1):S55–64.
23. Nebuloni CC, Máximo R de O, de Oliveira C, Alexandre T da S. Uncontrolled Diabetes as an Associated Factor with Dynapenia in Adults Aged 50 Years or Older: Sex Differences. Newman A, editor. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020 May 22;75(6):1191–7.
24. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands AV, 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. *American Journal of Epidemiology*. 2014 Jun 15;179(12):1493–502.
25. Melzer D, Gardener E, Guralnik JM. Mobility disability in the middle-aged: cross-sectional associations in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and Ageing*. 2005 Nov 1;34(6):594–602.
26. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of Diabetes, Comorbidities, and A1C With Functional Disability in Older Adults. *Diabetes Care*. 2010 May 1;33(5):1055–60.
27. Ofstedal MB, Fisher G. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study [Internet]. Institute for Social Research, University of Michigan; 2005 [cited 2020 Jul 29]. Available from: <http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/userg/dr-006.pdf>.
28. Steffick D. Documentation of Affective Functioning Measures in the Health and Retirement Study [Internet]. Institute for Social Research, University of Michigan; 2000 [cited 2022 Sep 7]. Available from: <http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/userg/dr-005.pdf>
29. Katz S. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185(12):914.
30. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 1969;9(179):8.

31. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73:13-22.
32. Cole SR, Hernan MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Jul 15;168(6):656–64.
33. Brach JS, Talkowski JB, Strotmeyer ES, Newman AB. Diabetes Mellitus and Gait Dysfunction: Possible Explanatory Factors. *Physical Therapy*. 2008 Nov 1;88(11):1365–74.
34. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of Mitochondria in Human Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002 Oct 1;51(10):2944–50.
35. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Progress in Neurobiology*. 2003 Mar;69(4):229–85.
36. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care*. 2007 Jun 1;30(6):1507–12.
37. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes. *Curr Geri Rep*. 2017 Sep;6(3):175–86.
38. Pogach LM, Brietzke SA, Cowan, Jr. CL, Conlin P, Walder DJ, Sawin CT, et al. Development of Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(suppl_2):b82–9.
39. California Healthcare FoundationAme C. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003 May;51(5s):265–80.
40. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Older adults: standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S216-S229. doi:10.2337/dc23-S013

4.2. Artigo 2

TÍTULO: Deficiência sérica de 25(OH)D é fator de risco para incidência de lentidão da velocidade de caminhada em pessoas idosas? Evidências do Estudo ELSA

RESUMO

Introdução: Estudos transversais demonstram uma associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e menor velocidade de caminhada em pessoas idosas. Contudo, os estudos longitudinais não sustentam tais achados. Para tanto, nosso objetivo foi investigar se a deficiência e insuficiência de vitamina D são fatores de risco para incidência de lentidão.

Metodologia: 2.815 indivíduos sem lentidão (velocidade de caminhada > 0,8 m/s), com idade ≥ 60 anos e participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, foram acompanhados por seis anos. A vitamina D foi mensurada pelos níveis séricos de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] na linha de base, e os participantes foram classificados quanto a suficiência (>50nmol/L), insuficiência (> 30 a ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L) sérica de 25(OH)D. Com quatro e seis anos de acompanhamento a velocidade de caminhada foi reavaliada para identificar os casos incidentes de lentidão (velocidade de caminhada $\leq 0,8$ m/s). Modelo de Poisson controlado por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas da linha de base foi realizado para verificar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e o risco de incidência de lentidão. **Resultados:** As densidades de incidência de lentidão foram de 67,4/1000 pessoas/ano (IC 95% 60,93–74,64), 76,7/1000 pessoas/ano (IC 95% 68,30–86,22) e 90,7/1000 (IC 95% 78,46–104,92) pessoas/ano naqueles com suficiência, insuficiência e deficiência sérica de 25(OH)D, respectivamente. A deficiência sérica de 25(OH)D aumentou em 22% o risco de lentidão (IRR: 1,22; IC 95%: 1,01-1,49) em comparação com a suficiência. Nenhuma associação significativa foi encontrada para insuficiência sérica de 25(OH)D sérica. **Conclusões:** A deficiência sérica de 25(OH)D é fator de risco para incidência de lentidão da velocidade de caminhada em pessoas idosas, sugerindo que a manutenção da suficiência sérica de 25(OH)D é uma possível estratégia para à longo prazo minimizar o comprometimento da mobilidade nesses indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: 25(OH)D, incidência, lentidão, velocidade de caminhada, Vitamina D.

INTRODUÇÃO

A mobilidade refere-se à capacidade que um indivíduo tem de mover-se de maneira independente no ambiente, sendo a deambulação uma das atividades que melhor refletem tal capacidade (1,2). A limitação da mobilidade, identificada através do pior desempenho na marcha e pela lentidão da velocidade de caminhada, representa o estágio inicial do comprometimento funcional e pode evoluir para uma espiral descendente e progressiva de incapacidade funcional, principalmente em adultos mais velhos (3–5).

Embora o declínio da velocidade de caminhada à medida que a idade avança seja multifatorial, alguns fatores associados já foram identificados como dor, sintomas depressivos, quedas, osteoartrite, baixa força muscular, comprometimento visual, baixo nível de atividade física, obesidade e altas concentrações séricas de proteína C reativa (6). Ademais, um crescente número de estudos tem investigado se a deficiência de vitamina D [25-hidroxivitamina D - 25(OH)D] está associada ao declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas devido ao seu potencial de diminuir as reservas fisiológicas de importantes sistemas como o imunológico, cardiovascular, respiratório e neural, o que favorece condições clínicas altamente incapacitantes (7–9).

A deficiência de vitamina D, acomete cerca de 15% da população idosa mundial (10). Devido a menor biodisponibilidade da substância precursora da vitamina D (7-deidrocolesterol) decorrente da diminuição da espessura da pele, bem como a redução do número de receptores de vitamina D (VDR) nas células durante o envelhecimento, pessoas idosas apresentam menor capacidade de síntese e distribuição da vitamina D nos tecidos (8).

Devido a presença de VDR nas células musculares, a vitamina D exerce por meio de vias genômicas e não genômicas um papel protetor sobre a massa, força e função muscular (11). Dado que a integridade musculoesquelética é fundamental para a manutenção da mobilidade, e principalmente do componente marcha (12), é plausível que a deficiência de vitamina D possa mediar a instalação do quadro de lentidão durante o envelhecimento. Frente a isso, estudos transversais parecem confirmar uma associação significativa entre deficiência sérica de 25(OH)D e menor velocidade de caminhada em pessoas mais velhas (13–16). Contudo, os estudos longitudinais apresentam dados conflitantes.

Por exemplo, em 988 indivíduos com idade ≥ 77 anos, não foi identificada associação entre deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da velocidade de caminhada no teste de 3-m após 3 anos de follow-up (17). Similarmente, em 368 indivíduos com idade entre 70 e 89 anos, foi verificado que o nível basal de 25(OH)D não foi significativamente associado à mudança no teste de velocidade de caminhada de 400-m ao longo de 12 meses (18). Ademais, a mudança no estado de 25(OH)D ao longo do tempo não foi associada a melhorias na velocidade de caminhada (18). Em contrapartida, em 2.641 indivíduos com idade entre 71-80 anos, foi identificada uma associação na linha de base entre deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da velocidade de caminhada nos testes de 20-m e 400m. Após 4 anos de follow-up, tal associação permaneceu significativa somente para o declínio da velocidade de caminhada no teste de 400-m (19).

Somado aos resultados inconclusivos dos estudos prévios, permanece inexplorado se os níveis séricos de 25(OH)D estão associados à incidência de lentidão da velocidade de caminhada em indivíduos sem comprometimento prévio de mobilidade. Para tanto, nosso objetivo foi investigar se existe associação entre insuficiência e deficiência sérica de 25(OH)D e o risco de incidência de lentidão da velocidade de caminhada em pessoas idosas.

MATERIAIS E MÉTODOS

População de Estudo

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo prospectivo em painel, que abrange indivíduos Ingleses da comunidade com 50 anos ou mais (20). O Estudo *ELSA* foi iniciado em 2002 e sua amostra é composta por indivíduos que em 1998, 1999 e 2001 participaram do *Health Survey for England (HSE)*, uma pesquisa anual de saúde, que recruta uma amostra nacionalmente representativa usando uma amostra probabilística aleatória e estratificada em vários estágios (21). As entrevistas do *ELSA* ocorrem a cada dois anos por meio da aplicação de questionários e a cada quatro anos ocorrem as visitas adicionais da equipe de enfermagem para coleta e avaliação de biomarcadores, testes de desempenho e exames de saúde. Descrições detalhadas do desenho do estudo e dos procedimentos de amostragem foram previamente publicados (20).

A linha de base do presente estudo foi a onda 6 (2012/2013), quando os níveis séricos de 25(OH)D foram coletados pela primeira vez, e o acompanhamento longitudinal foi realizado nas ondas 8 (2016/2017) e 9 (2018/2019), totalizando seis anos. A onda 6 era composta por 9.169 participantes, dos quais 6.048 foram elegíveis para o teste de velocidade de caminhada, que foi aplicado somente em pessoas com idade ≥ 60 anos. Dentre eles, 2.001 foram excluídos da presente análise por já apresentarem lentidão, 1.129 foram excluídos por falta de dados em vitamina D e outros 103 por falta de dados nas covariáveis. Portanto, a amostra final analítica foi composta por 2.815 indivíduos.

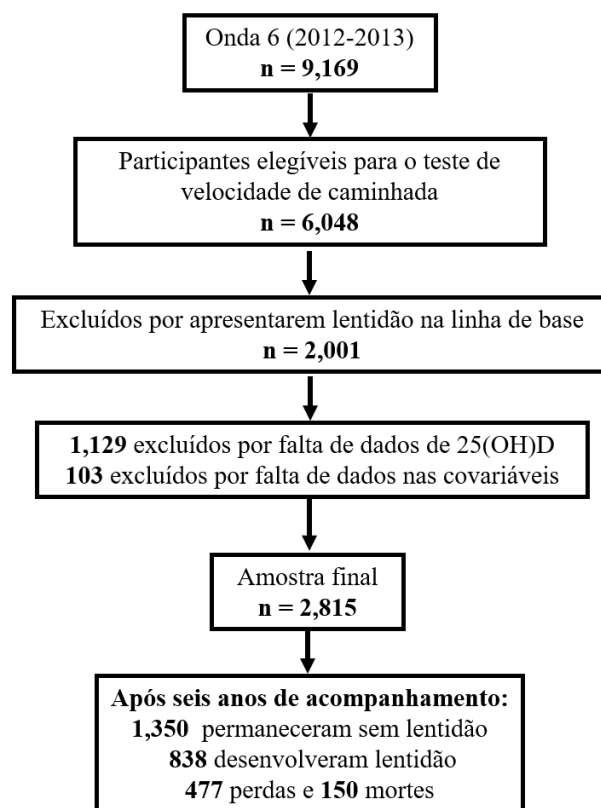


Figura 1. Representação esquemática da seleção da amostra.

Velocidade de caminhada

A velocidade de caminhada foi determinada pelo tempo gasto para percorrer, em velocidade usual, uma distância de 2,4 metros em superfície plana, com ou sem uso de dispositivo de auxílio à marcha. Essa distância é amplamente utilizada sendo validada por estudos prévios (3,22). A velocidade de caminhada foi avaliada na linha de base para identificar e excluir indivíduos com lentidão (velocidade de caminhada $\leq 0,8$ m/s) (23). Após quatro e seis anos de

acompanhamento a velocidade de caminhada foi reavaliada e foram considerados casos incidentes de lentidão os indivíduos que desenvolveram velocidade de caminhada $\leq 0,8$ m/s.

Níveis séricos de Vitamina D - 25(OH)D

Os níveis séricos de 25(OH)D foram obtidos de amostras sanguíneas na linha de base e analisadas no *Royal Victoria Infirmary*, no Reino Unido, medidas pelo método *Diasorin Liaison Immunoassay*, que possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L e coeficiente de variação de 8,7% a 9,4%. Todos os ensaios foram realizados em duplicata, e o laboratório que realizou as análises de 25(OH)D participou dos Esquemas de Avaliação Externa de Qualidade de Vitamina D (24). Os níveis séricos de 25(OH)D foram classificados de acordo com as recomendações do *Institute of Medicine* em: suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L) (25).

Variáveis de Controle

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram os fatores associados à deficiência de 25(OH)D e ao declínio da velocidade de caminhada (3,26). Todas as variáveis de controle foram coletadas na linha de base.

As variáveis sociodemográficas incluídas foram idade (60-69; 70-79; ≥ 80), sexo, cor da pele (branca e não branca), estado civil classificado em com vida conjugal (indivíduos casados ou em um relacionamento estável) ou sem vida conjugal (indivíduos solteiros, divorciados, separados ou viúvos), escolaridade e renda familiar. A escolaridade foi baseada no sistema educacional da Inglaterra (>13 anos, 12-13 anos, e ≤ 11 anos) e renda foi baseada no valor acumulado em poupanças e investimentos, no valor de qualquer casa (exceto hipoteca) ou outros bens, no valor de qualquer negócio ativo e na riqueza física livre de dívidas (obras de arte e joias), sendo classificada em quintis (24).

As condições comportamentais avaliadas foram tabagismo (não fumantes, ex-fumantes e fumantes), frequência de consumo de álcool (raramente/nunca, frequentemente, diariamente ou não respondeu) e prática de atividade física. A prática de atividade física foi investigada por meio do *Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire (PASBAQ)* utilizado no *HSE* (27). Os participantes forneceram informações sobre a frequência (uma vez

por semana, mais de uma vez por semana, uma a três vezes por mês e quase nunca ou nunca) e a intensidade da atividade praticada (vigorosa, moderada e leve). (20) Os participantes foram, então, categorizados em estilo de vida ativo (prática de atividade física vigorosa ou moderada mais de uma vez por semana) ou sedentário (prática de atividade física vigorosa ou moderada uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca, e qualquer atividade física leve) (28).

As condições clínicas foram consideradas pelo autorrelato de diagnóstico clínico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, osteoporose, osteoartrite e demência.

Foi verificada a frequência de quedas no último ano (sem quedas, queda única e quedas recorrentes), assim como a ocorrência de fratura de quadril. A percepção visual foi classificada em “excelente ou muito boa”, “boa” e “regular ou ruim” (28). De acordo com uma escala de dor de 0-10, a dor nos membros inferiores ao caminhar (dor quadril, joelho ou pé,) e a dor nas costas ao caminhar foram classificadas em “sem dor” (0), “leve a moderada” (1 a 5) e “intensa a severa” (6 a 10)” (29).

O desempenho da memória foi medido por uma lista composta por 10 palavras selecionadas aleatoriamente. Após o conhecimento das palavras, foi solicitado que o participante repetisse imediatamente as palavras de que se lembrava e, cinco minutos depois, o teste foi repetido. Utilizou-se o número total de palavras evocadas corretamente (0-20) como marcador de desempenho de memória, sendo maior score indicativo de melhor desempenho (30). Uma pontuação ≥ 4 na versão de 8 itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi indicativo de presença de sintomas depressivos (31).

A circunferência de cintura foi utilizada para identificar a presença de obesidade abdominal (> 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres) (32). A força de prensão manual foi utilizada para definir dinapenia (< 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres) (33).

A estação do ano em que foi realizada a coleta de sangue para dosagem de 25(OH)D foi registrada e utilizada como variável de controle como segue: primavera (Março a Maio), verão (Junho a Agosto), outono (Setembro a Novembro) e inverno (Dezembro a Fevereiro) (24). Utilizou-se também como variável de controle a suplementação de vitamina D e o uso de

carbamazepina - um medicamento anticonvulsivante com potencial de reduzir os níveis séricos de 25(OH)D (34).

Análise Estatística

As características da amostra por níveis séricos de 25(OH)D no início do estudo foram expressas como médias, desvios padrões e proporções. Diferenças de acordo com o estado sérico de 25(OH)D em indivíduos sem lentidão no início do estudo foram analisadas por meio do teste qui-quadrado e ANOVA com teste post hoc de *Tukey*.

Para o cálculo das densidades de incidência de lentidão da velocidade de caminhada entre aqueles com suficiência, insuficiência e deficiência sérica de 25(OH)D, considerou-se como numerador o número de participantes que desenvolveram lentidão no período analisado e como denominador a soma do tempo de observação dessa população em cada um dos grupos. As densidades de incidência por 1000 pessoas/ano foram apresentadas juntamente com os intervalos de confiança de 95%.

Para analisar a associação dos níveis séricos de 25(OH)D com a incidência de lentidão, foi utilizado o Modelo de regressão de Poisson. Considerou-se como desfecho a lentidão (velocidade de caminhada $\geq 0,8$ m/s). Em todas as análises a categoria de referência adotada foi a suficiência sérica de 25(OH)D (>50 nmol/L). Todas essas análises foram realizadas no programa estatístico Stata 16® (*Stata Corp, College Station, TX*).

RESULTADOS

Nessa população com idosos ingleses as prevalências de suficiência, insuficiência e deficiência sérica de 25(OH)D foram de 47,9%, 32,5% e 19,6%, respectivamente. As características dos participantes no início do estudo de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D são apresentadas na **Tabela 1**. A média de idade da amostra foi de 68 anos, sendo uma amostra de maioria do sexo feminino (52,2%), com cor da pele branca (98,4%), com vida conjugal (72,9%), maior nível de escolaridade (37,2%) e com maior quintil de renda (29%), ex-fumantes (52,8%), com consumo frequente de álcool (41,2%) e estilo de vida ativo (78,3%). Dentre as condições clínicas mais prevalentes estavam a obesidade abdominal (46,8%), osteoartrite (35,8%), hipertensão arterial sistêmica (35,1%), doença cardíaca (13,7%) e doença pulmonar (11,9%).

Em comparação aos indivíduos com suficiência sérica de 25(OH)D, aqueles com insuficiência e deficiência tinham mais vida conjugal, menor quintil de renda, estilo de vida mais sedentário, menor prevalência de osteoporose e maior prevalência de obesidade abdominal, maior proporção de coleta de amostras sanguíneas no período do inverno, e menor uso de suplementação de vitamina D. Ademais, aqueles com deficiência sérica de 25(OH)D tinham mais cor da pele não branca, mais fumantes, bebiam menos e apresentavam mais sintomas depressivos. Em comparação aos indivíduos com insuficiência sérica de 25(OH)D, aqueles com deficiência sérica de 25(OH)D eram mais da cor da pele não-branca, apresentavam menor quintil de renda, eram mais fumantes, e tinham maior proporção de coleta de amostras sanguíneas no período do inverno.

Tabela 1. Características dos 2.815 participantes na linha de base de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D, Estudo *ELSA* (2012).

Variáveis	Total (n = 2815)	Níveis séricos de 25(OH)D		
		Suficiente > 50 nmol/L (n = 1348)	Insuficiente > 30 a ≤ 50 nmol/L (n = 915)	Deficiente ≤ 30 nmol/L (n = 552)
Características sociodemográficas				
Idade, anos (média ± DP)	68,3 ± 6,2	68,2 ± 5,8	68,3 ± 6,3	68,4 ± 6,7
Idade, (%)				
60 – 69 anos	62,8	63,3	62,2	62,3
70 – 79 anos	31,7	32,0	32,0	30,8
80 – 89 anos	5,5	4,7	5,8	6,9
Sexo (feminino), (%)	52,2	51,5	49,9	57,6
Cor da pele (não-branca), (%)	1,6	0,7	1,4	4,2*†
Renda, (%)				
Maior quintil	29,0	32,3	27,8	22,6*
4º quintil	25,6	27,4	25,6	21,0*
3º quintil	21,8	22,2	20,5	23,2
2º quintil	14,3	12,0	15,2	18,5*
Menor quintil	7,4	4,5	8,2*	13,1*†
Não declarado	1,9	1,6	2,7	1,6
Nível Educacional, (%)				
> 13 anos	37,2	38,0	37,5	34,8
12 – 13 anos	28,0	28,7	28,1	25,9
0 – 11 anos	34,8	33,3	34,4	39,3
Estado civil, (sem vida conjugal), (%)	27,1	22,1	30,6*	33,5*
Hábitos de vida				
Tabagismo, (%)				
Não fumantes	38,8	40,7	38,7	34,4
Ex-fumantes	52,8	53,7	52,9	50,7
Fumantes	8,4	5,6	8,4	14,9*†
Consumo de álcool, (%)				
Raramente/nunca	14,8	11,8	15,7	20,8*
Frequentemente	41,2	41,8	41,4	39,1
Diariamente	38,7	42,7	37,6	31,0*
Não declarado	5,3	3,7	5,3	9,1*†
Atividade física (inativo), (%)	21,7	18,5	24,0*	25,9*
Condições Clínicas, (%)				
Hipertensão arterial, (sim)	35,1	33,	35,3	38,8
Diabetes, (sim)	7,7	7,0	7,9	9,2
Câncer, (sim)	4,8	5,4	4,2	4,2
Doença cardíaca, (sim)	13,7	13,7	13,7	13,2
Doença pulmonar, (sim)	11,9	11,2	12,7	12,5
Acidente vascular encefálico, (sim)	2,5	2,1	2,3	3,6
Osteoporose, (sim)	6,4	9,2	3,8*	4,0*
Osteoartrite, (sim)	35,8	35,5	35,6	37,1
Demência, (sim)	0,4	0,4	0,2	0,4
Quedas, (%)				
Sem quedas	76,9	76,7	75,4	79,9
Queda única	15,7	15,5	16,8	14,5
Quedas recorrentes	7,4	7,8	7,8	5,6
Fratura de quadril, (sim)	0,2	0,2	0,3	0,2
Sintomas depressivos, (sim)	6,3	5,0	6,3	9,2*
Percepção visual, (%)				
Excelente/Muito boa	54,6	56,2	53,7	52,4
Boa	37,2	36,5	38,2	37,0
Regular/Ruim	8,2	7,3	8,1	10,6

Dor nas costas, (%)				
Sem dor	88,8	89,5	87,2	89,7
Leve a moderada	8,8	8,3	10,1	8,0
Intense a severa	2,4	2,2	2,7	2,3
Dor nos membros inferiores, (%)				
Sem dor	82,3	83,2	81,0	82,1
Leve a moderada	12,5	12,0	13,2	12,7
Intense a severa	5,2	4,8	5,8	5,2
Antropometria				
Circunferência de cintura, cm (média ± DP)	94,8 ± 12,8	93,0 ± 11,9	96,0 ± 13,1*	97,0 ± 13,7*
Obesidade abdominal, (sim)	46,8	40,9	49,5*	56,5*
Medidas de desempenho				
Força muscular, kg (média ± DP)	31,6 ± 10,4	31,8 ± 10,3	32,0 ± 10,5	30,5 ± 10,5
Dinapenia, (sim)	5,5	4,7	5,3	7,8
Memória, <i>score</i> (média ± DP)	11,4 ± 3,2	11,5 ± 3,1	11,3 ± 3,2	11,2 ± 3,4
Velocidade de caminhada, m/s (média ± DP)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Demais variáveis				
Sazonalidade, (%)				
Primavera	6,8	4,6	7,1	11,8*†
Verão	22,6	30,6	19,1*	8,9*†
Outono	43,4	46,1	44,8	34,2*†
Inverno	27,2	18,7	29,0*	45,1*†
Suplementação de vitamina D, (sim)	3,9	6,9	1,1*	1,3*
Carbamazepina, (sim)	0,8	0,7	1,0	0,7

Dados expressos em porcentagem, médias e desvios padrões (DP). * Estatisticamente diferente de 25(OH)D Suficiente, † Estatisticamente diferente de 25(OH)D Insuficiente (p < 0,05).

A densidade de incidência de lentidão da velocidade de caminhada nos seis anos de acompanhamento foi de 67,4/1000 pessoas/ano (IC 95% 60,9 – 74,6) para aqueles com suficiência sérica de 25(OH)D, de 76,7/1000 pessoas/ano (IC 95% 68,3 – 86,2) para aqueles com insuficiência sérica de 25(OH)D, e de 90,7/1000 pessoas/ano (IC 95% 78,5 – 104,9) para aqueles com deficiência sérica de 25(OH)D (**Tabela 2**).

Tabela 2. Densidade de Incidência de lentidão da velocidade de caminhada de acordo com os estratos de níveis séricos de Vitamina D após seis anos de acompanhamento - Estudo *ELSA* (2012 – 2018).

Níveis Séricos de 25(OH)D	Densidade de incidência e IC 95%
Suficiente (> 50 nmol/L)	67,4 (60,93-74,64)
Insuficiente (> 30 a ≤ 50 nmol/L)	76,7 (68,30-86,22)
Deficiente (≤ 30 nmol/L)	90,7 (78,46-104,92)*

Densidades de incidência de lentidão da velocidade de caminhada por 1.000 pessoas/ano. * Diferença significativa comparado à suficiência sérica de 25(OH)D de acordo com o IC95%.

A **Tabela 3** resume os resultados do modelo de Poisson que testou a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a incidência de lentidão. Indivíduos com deficiência de 25(OH)D apresentaram 22% mais risco de desenvolver lentidão, quando comparados aos indivíduos com suficiência de 25(OH)D IRR = 1,22 (IC95% 1,01-1,49). Não houve associação entre insuficiência sérica de 25(OH)D e incidência de lentidão (IRR = 1,10 e IC95% 0,94-1,29).

Tabela 3. Modelo Final de Regressão de Poisson ajustado para incidência de lentidão da velocidade de caminhada durante seis anos de acompanhamento de acordo com os níveis séricos 25(OH)D em 2815 participantes do Estudo *ELSA* (2012 - 2018).

Níveis Séricos de 25(OH)D	IRR	IC 95%
Suficiência (> 50 nmol/L)	1,00	
Insuficiência (> 30 a ≤ 50 nmol/L)	1,10	(0,94-1,29)
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	1,22	(1,01-1,49)*

Modelo controlado por sexo, idade, raça, escolaridade, nível de atividade física, tabagismo, diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar, osteoporose, osteoartrose, acidente vascular cerebral, desempenho de memória, demência, câncer obesidade abdominal, dinapenia, sintomas depressivos, percepção visual, dor nos membros inferiores ao andar, dor nas costas ao andar, quedas, fratura de quadril, sazonalidade, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D

DISCUSSÃO

Nessa grande amostra com pessoas idosas nós identificamos que a deficiência sérica de 25(OH)D (≤ 30nmol/L) é um fator de risco para incidência de lentidão.

Estudos transversais demonstraram uma associação entre baixos níveis séricos de 25(OH)D e menor velocidade de caminhada em pessoas idosas (13–16). No entanto, tais achados não se repetiram nos estudos longitudinais. Houston e colaboradores, ao avaliar 988 indivíduos com idade ≥ 77 anos, não identificaram uma associação entre deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da velocidade de caminhada no teste de 3-m após 3 anos de follow-up (17). No mesmo sentido, Houston e colaboradores, ao acompanhar 368 indivíduos com idade entre 70 a 89 anos, não verificaram associação entre os níveis séricos 25(OH)D na linha de base com mudanças na velocidade de caminhada no teste de 400-m ao longo de 12 meses. Ademais, a mudança no status de 25(OH)D ao longo do tempo não foi associada a melhorias na velocidade de caminhada (18). Entretanto, Houston e colaboradores analisando 2.641 indivíduos com idade entre 71 e 80 anos, apesar de encontrarem uma associação na linha de base entre deficiência sérica de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e declínio da velocidade de caminhada nos testes de 20-m e

400-m, verificaram que após quatro anos de follow-up, o declínio da velocidade de caminhada permaneceu significativo somente para o teste de 400-m (19).

Algumas diferenças metodológicas entre os estudos supracitados e o nosso podem explicar os resultados conflitantes. Os pontos de corte adotados para níveis séricos de 25(OH)D (<50 nmol/L) nos estudos prévios diferem dos nossos (≤ 30 nmol/L). É possível que pontos de corte mais elevados não sejam sensíveis a desfechos funcionais como limitação de mobilidade. Da mesma forma, as distâncias percorridas nos testes de velocidade de caminhada foram diferentes. O teste de velocidade de caminhada de 400-m, apesar de avaliar limitação de mobilidade, é de maior complexidade dado que também avalia o desempenho cardiorrespiratório (35,36). Além disso, os estudos eram compostos por indivíduos mais velhos e os períodos de acompanhamento eram inferiores ao nosso. Por fim, em nenhum dos estudos houve a exclusão dos indivíduos com lentidão na linha de base, o que impede verificar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a incidência de lentidão.

Um dos possíveis mecanismos que justificam nossos achados é o papel extraósseo da vitamina D no sistema musculoesquelético, por meio de vias genômica e não genômica. Mediante a deficiência sérica de 25(OH)D, ocorre um desarranjo no metabolismo das fibras musculares maduras que pode induzir a atrofia muscular, levando à redução da força neuromuscular (37,38). Também há a diminuição da captação de íons cálcio (Ca^{2+}) nos miócitos, prejudicando a cinética da contração muscular. Em conjunto, esses fatores prejudicam o desempenho muscular na marcha, e quando persistentes, podem induzir a limitação de mobilidade causando lentidão (39).

A deficiência sérica de 25(OH)D também possui outros potenciais efeitos extra esqueléticos como o aumento do risco de quedas, diabetes, câncer e doenças cardiovasculares, condições essas já apontadas como estreitamente relacionadas com o declínio da velocidade de caminhada em pessoas idosas (8,40,41).

Nosso estudo tem vários pontos fortes e limitações que precisam ser considerados. Dentre os pontos fortes destacam-se a ampla amostra representativa de pessoas idosas residentes na comunidade e a grande gama de variáveis socioeconômicas, comportamentais e clínicas que permitem um ajuste mais robusto dos modelos de regressão. Ademais, a inclusão de três ondas do Estudo *ELSA* permitiu um longo tempo de acompanhamento.

Como limitações, o estudo *ELSA* inclui somente indivíduos residentes da comunidade, o que impossibilita extrapolar os resultados encontrados para indivíduos institucionalizados, que podem apresentar maior limitação de mobilidade. Há também as perdas de seguimento, que apesar de pequenas, são um viés inevitável em estudos longitudinais. O estudo *ELSA* não possui algumas variáveis de controle importantes para nossos modelos: o paratormônio (PTH) e a creatinina. O PTH apresenta-se elevado na deficiência de 25(OH)D, caracterizando o hiperparatireoidismo secundário, uma condição associada à redução da força que pode comprometer a funcionalidade. Já a creatinina, quando elevada, indica insuficiência renal que pode interferir na metabolização da 25(OH)D e contribuir para a diminuição dos seus níveis. A falta de dados nutricionais não permite investigar a ingestão dietética de fontes de vitamina D que podem contribuir para a manutenção das concentrações séricas de 25(OH)D. Por fim, as coletas das amostras sanguíneas foram mais frequentes no período de inverno, podendo aumentar a proporção de indivíduos com níveis séricos mais baixos de 25(OH)D.

Por fim, concluímos que a deficiência de 25(OH)D ($\leq 30\text{nmol/L}$) é um fator de risco para incidência de lentidão da velocidade de caminhada e que manter níveis suficientes podem ser uma estratégia de prevenção de limitações de mobilidade futuras e suas complicações em pessoas idosas. Ainda são necessários estudos longitudinais que verifiquem como se dá a trajetória de declínio da velocidade de caminhada a longo prazo em função dos níveis séricos de 25(OH)D.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos a toda a equipe e participantes do Estudo *ELSA*. O Estudo *ELSA* é financiado pelo *National Institute on Aging (NIA-USA)* (grant: R01AG017644) e departamentos governamentais do Reino Unido coordenados pelo *National Institute for Health and Care Research (NIHR)*. O presente estudo contou com o apoio do *Economic and Social Research Council* (grant: ES/T008822/11), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Código de Financiamento: 00 para MML), do Programa Institucional de Internacionalização da CAPES (CAPES-PrInt) (processo número: 88887.717097/2022-00 para MML), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processos número 303577/2020-7 e 305338/2023-4 para TSA), e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo número: 18/13917-3 para TSA) Os

financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, e preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Miller ME, Magaziner J, Marsh AP, et al. Gait Speed and Mobility Disability: Revisiting Meaningful Levels in Diverse Clinical Populations. *J American Geriatrics Society*. 2018;66(5):954-961. doi:10.1111/jgs.15331
2. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2013;68(1):39-46. doi:10.1093/gerona/gls174
3. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(4):M221-M231. doi:10.1093/gerona/55.4.M221
4. Cavanaugh EJ, Richardson J, McCallum CA, Wilhelm M. The Predictive Validity of Physical Performance Measures in Determining Markers of Preclinical Disability in Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review. *Physical Therapy*. 2018;98(12):1010-1021. doi:10.1093/ptj/pzy109
5. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556-562. doi:10.1056/NEJM199503023320902
6. Figgins E, Pieruccini-Faria F, Speechley M, Montero-Odasso M. Potentially modifiable risk factors for slow gait in community-dwelling older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 2021;66:101253. doi:10.1016/j.arr.2020.101253
7. Inzitari M, Doets E, Bartali B, et al. Nutrition in the age-related disablement process. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(8):599-604. doi:10.1007/s12603-011-0053-1
8. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2022;79(1):31-44. doi:10.1007/s12020-022-03208-3
9. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(2):80-90. doi:10.1038/ncpendmet0716
10. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*. 2023;10:1070808. doi:10.3389/fnut.2023.1070808
11. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The

- Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5766-5772. doi:10.1210/jc.2003-030604
12. Riviati N, Indra B. Relationship between muscle mass and muscle strength with physical performance in older adults: A systematic review. *SAGE Open Medicine*. 2023;11:20503121231214650. doi:10.1177/20503121231214650
 13. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, et al. Association of Low Vitamin D Levels With the Frailty Syndrome in Men and Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64A(1):69-75. doi:10.1093/gerona/gln007
 14. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, et al. Associations Between Frailty and Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations in Older Australian Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(9):1112-1121. doi:10.1093/gerona/glt059
 15. Mendes J, Santos A, Borges N, et al. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. Zmijewski M, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201840. doi:10.1371/journal.pone.0201840
 16. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr*. 2019;58(3):1173-1181. doi:10.1007/s00394-018-1634-0
 17. Houston DK, Tooze JA, Davis CC, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Function in Older Adults: The Cardiovascular Health Study All Stars. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(10):1793-1801. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03601.x
 18. Houston DK, Tooze JA, Hausman DB, et al. Change in 25-Hydroxyvitamin D and Physical Performance in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2011;66A(4):430-436. doi:10.1093/gerona/glq235
 19. Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, et al. 25-Hydroxyvitamin D Status and Change in Physical Performance and Strength in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *American Journal of Epidemiology*. 2012;176(11):1025-1034. doi:10.1093/aje/kws147
 20. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(6):1640-1648. doi:10.1093/ije/dys168

21. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(6):1585-1593. doi:10.1093/ije/dyr199
22. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*. 1994;49(2):M85-M94. doi:10.1093/geronj/49.2.M85
23. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69(5):547-558. doi:10.1093/gerona/glu010
24. Luiz MM, Máximo R, Oliveira DC, et al. 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. *The Journal of Nutrition*. 2020;150(11):2977-2984. doi:10.1093/jn/nxaa258
25. Ross AC, Institute of Medicine (U. S.), eds. *Dietary Reference Intakes: Calcium, Vitamin D*. National Academies Press; 2011.
26. Laird E, O'Halloran AM, Carey D, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Newman A, ed. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(4):519-525. doi:10.1093/gerona/glx168
27. Luiz MM, Máximo R de O, de Oliveira DC, et al. Sex Differences in Vitamin D Status as a Risk Factor for Incidence of Disability in Instrumental Activities of Daily Living: Evidence from the ELSA Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(10):2012. doi:10.3390/nu14102012
28. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, 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. *American Journal of Epidemiology*. 2014;179(12):1493-1502. doi:10.1093/aje/kwu087
29. Melzer D, Gardener E, Guralnik JM. Mobility disability in the middle-aged: cross-sectional associations in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and Ageing*. 2005;34(6):594-602. doi:10.1093/ageing/afi188
30. Ofstedal MB, Fisher G. *Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study*. Institute for Social Research, University of Michigan; 2005. doi:10.7826/ISR-UM.06.585031.001.05.0010.2005

31. Steffick D. *Documentation of Affective Functioning Measures in the Health and Retirement Study*. Institute for Social Research, University of Michigan; 2000. doi:10.7826/ISR-UM.06.585031.001.05.0005.2000
32. World Health Organization, ed. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*. World Health Organization; 2000.
33. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(5):559-566. doi:10.1093/gerona/glu011
34. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-Endocrinology*. 2012;4(2):158-166. doi:10.4161/derm.20731
35. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of Long-Distance Corridor Walk Performance With Mortality, Cardiovascular Disease, Mobility Limitation, and Disability. *JAMA*. 2006;295(17):2018. doi:10.1001/jama.295.17.2018
36. Pober DM, Freedson PS, Kline GM, Mcinnis KJ, Rippe JM. Development and Validation of a One-Mile Treadmill Walk Test to Predict Peak Oxygen Uptake in Healthy Adults Ages 40 to 79 Years. *Can J Appl Physiol*. 2002;27(6):575-588. doi:10.1139/h02-033
37. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, et al. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging and disease*. 2018;9(6):952. doi:10.14336/AD.2018.0215
38. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-13. doi:10.1155/2014/121254
39. Houston DK, Neiberg RH, Tooze JA, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Predicts the Onset of Mobility Limitation and Disability in Community-Dwelling Older Adults: The Health ABC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(2):181-187. doi:10.1093/gerona/gls136
40. Boucher BJ. The Problems of Vitamin D Insufficiency in Older People. *Aging and Disease*. 2012;3(4):17.
41. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O pior controle glicêmico no diabetes ($HbA1c \geq 7,0\%$) acelera o declínio da VC em pessoas idosas, independentemente de suas condições de mobilidade prévia. Ademais, a deficiência de vitamina D ($25(OH)D \leq 30nmol/L$) é um fator de risco para incidência de lentidão da VC em pessoas idosas. Tais achados realçam que dentre as inúmeras complicações do diabetes, a hiperglicemia também exerce danos à condição de mobilidade de pessoas idosas, podendo afetar diretamente a capacidade locomotora e a funcionalidade. Também reforçam os efeitos extraósseos da vitamina D e as repercussões negativas da sua deficiência na VC e mobilidade de pessoas idosas.

A constatação dessas associações são fundamentais para a compreensão dos mecanismos intrínsecos ao processo de declínio de mobilidade, permitindo que as medidas preventivas para a instalação do quadro de lentidão sejam mais assertivas, e que a reabilitação funcional seja bem direcionada para as necessidades de cada indivíduo, a partir de um plano terapêutico singular traçado pela equipe multiprofissional.

Dado que a lentidão em pessoas idosas é um sinal de alerta para dependência funcional e um indicador do risco de desfechos adversos à saúde, os resultados da presente tese reforçam que o adequado controle glicêmico, bem como a manutenção dos níveis suficientes de vitamina D devem ser priorizados nos diferentes contextos clínicos e de serviços de saúde para evitar que as complicações do diabetes e da deficiência de vitamina D exerçam repercussões negativas na mobilidade desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. World population prospects 2022: summary of results. New York: United Nations; 2022.
2. He W, Goodkind D, Kowal P. International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016.
3. World Health Organization. Decade of Healthy Ageing: Plan of Action. 2020.
4. World Health Organization. World report on ageing and health. 2015.
5. Freiburger E, de Vreede P, Schoene D, Rydwik E, Mueller V, Frändin K, et al. Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age Ageing*. 1º de novembro de 2012;41(6):712–21.
6. Tinetti ME. Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc*. fevereiro de 1986;34(2):119–26.
7. Rush KL, Ouellet LL. Mobility: a concept analysis. *J Adv Nurs*. março de 1993;18(3):486–92.
8. Patla AE, Shumway-Cook A. Dimensions of Mobility: Defining the Complexity and Difficulty Associated with Community Mobility. *J Aging Phys Act*. 1999;7(1):7–19.
9. Guralnik J. Assessing the building blocks of function Utilizing measures of functional limitation. *Am J Prev Med*. outubro de 2003;25(3):112–21.
10. Webber SC, Porter MM, Menec VH. Mobility in Older Adults: A Comprehensive Framework. *The Gerontologist*. 1º de agosto de 2010;50(4):443–50.
11. Moulton E, Wilson R, Deluzio K. Movement and Mobility: A Concept Analysis. *Adv Nurs Sci*. outubro de 2019;42(4):E11–23.
12. Cuignet T, Perchoux C, Caruso G, Klein O, Klein S, Chaix B, et al. Mobility among older adults: Deconstructing the effects of motility and movement on wellbeing. *Urban Stud*. fevereiro de 2020;57(2):383–401.
13. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *J Gerontol Ser A*. janeiro de 2013;68(1):39–46.
14. Freiburger E, Sieber CC, Kob R. Mobility in Older Community-Dwelling Persons: A Narrative Review. *Front Physiol*. 15 de setembro de 2020;11:881.
15. Brahms CM, Hortobágyi T, Kressig RW, Granacher U. The Interaction between Mobility Status and Exercise Specificity in Older Adults. *Exerc Sport Sci Rev*. janeiro de 2021;49(1):15–22.

16. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N Engl J Med.* 2 de março de 1995;332(9):556–62.
17. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de abril de 2000;55(4):M221–31.
18. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, et al. Physical Performance Measures in the Clinical Setting. *J Am Geriatr Soc.* março de 2003;51(3):314–22.
19. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the Reliability and Validity of a Shorter Walk Test Compared With the 10-Meter Walk Test for Measurements of Gait Speed in Healthy, Older Adults. *J Geriatr Phys Ther.* janeiro de 2013;36(1):24–30.
20. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking Speed: The Functional Vital Sign. *J Aging Phys Act.* abril de 2015;23(2):314–22.
21. Rantakokko M, Mänty M, Rantanen T. Mobility Decline in Old Age. *Exerc Sport Sci Rev.* janeiro de 2013;41(1):19–25.
22. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* dezembro de 2009;13(10):881–9.
23. Ostir GV, Markides KS, Black SA, Goodwin JS. Lower Body Functioning as a Predictor of Subsequent Disability Among Older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de novembro de 1998;53A(6):M491–5.
24. Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of Lower Body Function and Risk of Mortality over 7 Years of Follow-up. *Am J Epidemiol.* 21 de junho de 2007;166(5):599–605.
25. Graham JE, Ostir GV, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Assessing walking speed in clinical research: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* agosto de 2008;14(4):552–62.
26. Shinkai S. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age Ageing.* 1º de setembro de 2000;29(5):441–6.
27. Rivera JA, Fried LP, Weiss CO, Simonsick EM. At the Tipping Point: Predicting Severe Mobility Difficulty in Vulnerable Older Women: Predicting Severe Mobility Difficulty in Vulnerable Older Women. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2008;56(8):1417–23.

28. Hardy SE, Kang Y, Studenski SA, Degenholtz HB. Ability to Walk 1/4 Mile Predicts Subsequent Disability, Mortality, and Health Care Costs. *J Gen Intern Med.* fevereiro de 2011;26(2):130–5.
29. Dunlop DD, Hughes SL, Manheim LM. Disability in activities of daily living: patterns of change and a hierarchy of disability. *Am J Public Health.* março de 1997;87(3):378–83.
30. Gill TM, Williams CS, Tinetti ME. Assessing Risk for the Onset of Functional Dependence Among Older Adults: The Role of Physical Performance. *J Am Geriatr Soc.* junho de 1995;43(6):603–9.
31. Cavanaugh EJ, Richardson J, McCallum CA, Wilhelm M. The Predictive Validity of Physical Performance Measures in Determining Markers of Preclinical Disability in Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review. *Phys Ther.* 1º de dezembro de 2018;98(12):1010–21.
32. Ferrucci L, Bandinelli S, Benvenuti E, Di Iorio A, Macchi C, Harris TB, et al. Subsystems Contributing to the Decline in Ability to Walk: Bridging the Gap Between Epidemiology and Geriatric Practice in the InCHIANTI Study. *J Am Geriatr Soc.* dezembro de 2000;48(12):1618–25.
33. Verghese J, Wang C, Allali G, Holtzer R, Ayers E. Modifiable Risk Factors for New-Onset Slow Gait in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* maio de 2016;17(5):421–5.
34. Figgins E, Pieruccini-Faria F, Speechley M, Montero-Odasso M. Potentially modifiable risk factors for slow gait in community-dwelling older adults: A systematic review. *Ageing Res Rev.* março de 2021;66:101253.
35. Al Snih S, Fisher MN, Raji MA, Markides KS, Ostir GV, Goodwin JS. Diabetes Mellitus and Incidence of Lower Body Disability Among Older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de setembro de 2005;60(9):1152–6.
36. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of Muscle Mass and Muscle Quality in the Association Between Diabetes and Gait Speed. *Diabetes Care.* 1º de agosto de 2012;35(8):1672–9.
37. Kalyani RR, Tra Y, Yeh HC, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps Strength, Quadriceps Power, and Gait Speed in Older U.S. Adults with Diabetes Mellitus: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc.* maio de 2013;61(5):769–75.
38. Ying Shang, Laura Fratiglioni, Davide Liborio Vetrano, Abigail Dove, Anna-Karin Welmer, Weili Xu. Not Only Diabetes but Also Prediabetes Leads to Functional Decline and Disability in Older Adults. 2021;44.

39. Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, et al. 25-Hydroxyvitamin D Status and Change in Physical Performance and Strength in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2012;176(11):1025–34.
40. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations Between Frailty and Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations in Older Australian Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de setembro de 2013;68(9):1112–21.
41. Mendes J, Santos A, Borges N, Afonso C, Moreira P, Padrão P, et al. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. Zmijewski M, organizador. *PLOS ONE*. 21 de agosto de 2018;13(8):e0201840.
42. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, de Regt M, Tieland M, van Loon LJC, et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr*. abril de 2019;58(3):1173–81.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 11 de dezembro de 2023;47(Supplement_1):S20–42.
44. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC de. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciênc Saúde [Internet]*. 20 de dezembro de 2011; 36(3):182-188.
45. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
46. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2023.
47. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 3 de julho de 2006;116(7):1793–801.
48. World Health Organization & International Diabetes Federation. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization
49. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. setembro de 2011;93(3):299–309.
50. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*. janeiro de 2018;41(Supplement 1):S55–64.

51. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari LEP, Noronha RM, Valerio C, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2022^o ed Conectando Pessoas; 2022 [citado 12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>
52. Joong-Yeol Park, Noriko Takahara, Annarita Gabriele, Eva Chou, Keiko Naruse, Kiyoshi Suzuma, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. 2000;49.
53. Aguiar LGK de, Villela NR, Bouskela E. A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. Arq Bras Endocrinol Metabol. março de 2007;51(2):204–11.
54. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin Diabetes. 2008;26(2).
55. Triches C, Schaan BD, Gross JL, Azevedo MJ de. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. Arq Bras Endocrinol Metabol. agosto de 2009;53(6):698–708.
56. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. JAMA. 15 de maio de 2002;287(19):2570.
57. Silva D da C, Cerchiaro G, Honório KM. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. Quím Nova. 2011;34(2):300–5.
58. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. Eur J Prev Cardiol. dezembro de 2019;26(2_suppl):15–24.
59. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes. Curr Geriatr Rep. setembro de 2017;6(3):175–86.
60. Moura F, Salles JEN, Valente F, Almeida-Pititto B de, Fonseca RMC, Cavalcanti S, et al. Abordagem do paciente idoso com diabetes mellitus. Em: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. 2023^o ed Conectando Pessoas; 2023 [citado 12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/abordagem-do-paciente-idoso-com-diabetes-mellitus/>
61. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 13. Older Adults: *Standards of Care in Diabetes—2023*. Diabetes Care. 1^o de janeiro de 2023;46(Supplement_1):S216–29.

62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 11 de dezembro de 2023;47(Supplement_1):S244–57.
63. Petrofsky J, Lee S, Bweir S. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol*. março de 2005;93(5–6):640–7.
64. Maksimovic A, Hanewinkel R, Verlinden VJA, Ligthart S, Hofman A, Franco OH, et al. Gait characteristics in older adults with diabetes and impaired fasting glucose: The Rotterdam Study. *J Diabetes Complications*. janeiro de 2016;30(1):61–6.
65. Brach JS, Talkowski JB, Strotmeyer ES, Newman AB. Diabetes Mellitus and Gait Dysfunction: Possible Explanatory Factors. *Phys Ther*. 1º de novembro de 2008;88(11):1365–74.
66. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. abril de 2006;212(2):167–78.
67. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. junho de 2011;12(4pt1):345–64.
68. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol*. março de 2003;69(4):229–85.
69. Mori H, Kuroda A, Araki M, Suzuki R, Taniguchi S, Tamaki M, et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. maio de 2017;8(3):377–82.
70. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. outubro de 2008;52(7):1096–105.
71. Bruce DG, Davis WA, Davis TME. Longitudinal Predictors of Reduced Mobility and Physical Disability in Patients With Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1º de outubro de 2005;28(10):2441–7.
72. Donoghue OA, Leahy S, Kenny RA. Longitudinal Associations Between Gait, Falls, and Disability in Community-Dwelling Older Adults With Type II Diabetes Mellitus: Findings From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *J Gerontol*. 2021;76(5):8.
73. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, Walston J, Cappola AR, Fried LP, et al. Hyperglycemia and Incidence of Frailty and Lower Extremity Mobility Limitations in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. setembro de 2012;60(9):1701–7.

74. Neto NJ, Gomes C dos S, Sousa ACP de A, Barbosa JF de S, Ahmed TIS, Borrero CLC, et al. HbA1c and physical performance in older adults from different aging epidemiological contexts: Longitudinal findings of the International Mobility in Aging Study (IMIAS). *Arch Gerontol Geriatr.* janeiro de 2023;104:104823.
75. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* novembro de 2011;55(8):566–75.
76. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med.* setembro de 2010;235(9):1034–45.
77. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* março de 2014;21(3):319–29.
78. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junho de 2010;39(2):243–53.
79. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* janeiro de 2016;96(1):365–408.
80. Islam T, Peiris P, Copeland RJ, El Zoghby M, Peiris AN. Vitamin D: Lessons from the Veterans Population. *J Am Med Dir Assoc.* maio de 2011;12(4):257–62.
81. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* julho de 2014;58(5):411–33.
82. Aspell N, Laird E, Healy M, Shannon T, Lawlor B, O’Sullivan M. The Prevalence and Determinants of Vitamin D Status in Community-Dwelling Older Adults: Results from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Nutrients.* 1º de junho de 2019;11(6):1253.
83. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D₃: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D₃ Synthesis in Human Skin*. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1988;67(2):373–8.
84. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Miner Res.* 1º de dezembro de 2007;22(S2):V28–33.
85. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful Solution for Health. *J Investig Med.* 1º de agosto de 2011;59(6):872–80.
86. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* setembro de 2006;92(1):4–8.

87. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 27 de abril de 2018;10(5):546.
88. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 1º de agosto de 2008;88(2):491S-499S.
89. Shah S, Chiang C, Sikaris K, Lu Z, Bui M, Zebaze R, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de julho de 2017;102(7):2321–8.
90. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
91. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*. 17 de março de 2023;10:1070808.
92. Meshkin A, Badiie F, Salari N, Hassanabadi M, Khaleghi AA, Mohammadi M. The Global Prevalence of Vitamin D Deficiency in the Elderly: A Meta-analysis. *Indian J Orthop*. março de 2024;58(3):223–30.
93. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 26 de outubro de 2022;79(1):31–44.
94. MacLaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-8.
95. Chalcraft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM, et al. Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women. *Nutrients*. 27 de julho de 2020;12(8):2237.
96. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Mol Cell Endocrinol*. setembro de 2017;453:144–50.
97. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. março de 2010;54(2):110–7.
98. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In Situ Detection of 1,25-dihydroxyvitamin D Receptor In human Skeletal Muscle Tissue. *Histochem J*. 2001 Jan;33(1):19-24.

99. McCarthy EK, Kiely M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. *J Hum Nutr Diet.* dezembro de 2015;28(6):636–45.
100. Freedman LP. Transcriptional Targets of the Vitamin D3 Receptor—Mediating Cell Cycle Arrest and Differentiation. *J Nutr.* 1º de fevereiro de 1999;129(2):581S-586S.
101. Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* março de 1992;41(3–8):231–40.
102. Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y, Shawber CJ, Castrillon DH, Kollipara R, et al. A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *J Clin Invest.* 4 de setembro de 2007;117(9):2477–85.
103. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–13.
104. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. *Calcif Tissue Int.* fevereiro de 2013;92(2):151–62.
105. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2011;25(4):543–59.
106. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* julho de 2011;125(3–5):159–68.
107. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of Vitamin D Receptor Gene in Mice Results in Abnormal Skeletal Muscle Development with Deregulated Expression of Myoregulatory Transcription Factors. *Endocrinology.* dezembro de 2003;144(12):5138–44.
108. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease: Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* outubro de 2017;8(5):686–701.
109. Braga M, Simmons Z, Norris KC, Ferrini MG, Artaza JN. Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect.* abril de 2017;6(3):139–50.
110. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* abril de 2019;60:66–9.

111. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of Low Vitamin D Levels With the Frailty Syndrome in Men and Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de janeiro de 2009;64A(1):69–75.
112. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, de Regt M, Tieland M, van Loon LJC, et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr*. abril de 2019;58(3):1173–81.
113. Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Function in Older Adults: The Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc*. outubro de 2011;59(10):1793–801.
114. Houston DK, Tooze JA, Hausman DB, Johnson MA, Nicklas BJ, Miller ME, et al. Change in 25-Hydroxyvitamin D and Physical Performance in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de abril de 2011;66A(4):430–6.
115. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2013;42(6):1640–8.
116. Melzer D, Gardener E, Lang I, McWilliams B, Guralnik JM. Measured physical performance. In: Retirement, health and relationships of the older population in England: the 2004 English Longitudinal Study of Ageing (wave 2). Edited by Banks J, Breeze E, Lessof C, Nazroo J. The Institute for Fiscal Studies, London, 2006; p165-178.
117. Luiz MM, Máximo R, Oliveira DC, Ramírez PC, de Souza AF, Delinocente MLB, et al. 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. *J Nutr*. 19 de novembro de 2020;150(11):2977–84.
118. Nebuloni CC, Máximo R de O, de Oliveira C, Alexandre T da S. Uncontrolled Diabetes as an Associated Factor with Dynapenia in Adults Aged 50 Years or Older: Sex Differences. Newman A, organizador. *J Gerontol Ser A*. 22 de maio de 2020;75(6):1191–7.
119. Scholes S, Coombs N, Pedisic Z, Mindell JS, Bauman A, Rowlands AV, 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*. 15 de junho de 2014;179(12):1493–502.
120. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2012;41(6):1585–93.

121. de Oliveira Máximo R, de Oliveira DC, Ramírez PC, Luiz MM, de Souza AF, Delinocente MLB, et al. Dynapenia, abdominal obesity or both: which accelerates the gait speed decline most? *Age Ageing*. 11 de setembro de 2021;50(5):1616–25.
122. Melzer D, Gardener E, Guralnik JM. Mobility disability in the middle-aged: cross-sectional associations in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. 1º de novembro de 2005;34(6):594–602.
123. Ofstedal MB, Fisher G. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study [Internet]. Institute for Social Research, University of Michigan; 2005 [citado 29 de julho de 2020]. Disponível em: <http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/userg/dr-006.pdf>
124. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de maio de 2014;69(5):559–66.
125. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of Diabetes, Comorbidities, and A1C With Functional Disability in Older Adults. *Diabetes Care*. 1º de maio de 2010;33(5):1055–60.
126. Katz S. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 21 de setembro de 1963;185(12):914.
127. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 1969;9(179):8.
128. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. 1986;10.
129. Seaman SR, White IR. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res*. junho de 2013;22(3):278–95.
130. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*. 1º de abril de 2004;159(7):702–6.