



Ministério da Saúde
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA ASSOCIADAS A
DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS

Rodrigo Barros Buksman

Rio de Janeiro
2017



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA ASSOCIADAS A
DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS

Rodrigo Barros Buksman

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Inácio Salles Neto, PhD
Co-orientador: Prof. Eduardo Branco, MD, MSc

Rio de Janeiro
2017



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA
JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA
ASSOCIADAS A DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS

Rodrigo Barros Buksman

Orientador: Prof. Dr. José Inácio Salles Neto, PhD
Co-orientador: Prof. Eduardo Branco, MD, MSc

Dissertação de Mestrado submetida ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovada por:

Prof. Dr. João Antonio Matheus Guimarães (Into)

Prof^a. Dr^a. Silvia Regina Mendes Pereira (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Fabio Souza (UFRJ)

Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar (Into)

Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes (Into)

Rio de Janeiro
2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de destacar o prazer e a honra de fazer parte do quadro de profissionais do Into (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia), fato que contribuiu de forma positiva e marcante para meu crescimento como médico e ser humano ao longo dos últimos anos.

Agradeço à Coordenação de Ensino e Pesquisa pelo acolhimento e suporte recebidos enquanto mestrando que muito me incentivaram descortinando caminhos para realizar o presente estudo.

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional, conselhos, carinho e compreensão sem os quais não seria possível a conclusão desse trabalho.

Ao orientador Professor Doutor José Inácio Salles Neto, meu profundo agradecimento pelos valiosos ensinamentos transmitidos e pela disponibilidade e paciência dispensadas em sua orientação. Ao meu co-orientador Professor Eduardo Branco, e ao meu amigo fraterno Professor Roberto Zagury pela ajuda preciosa.

Meus sinceros agradecimentos à equipe do Laboratório de Pesquisa Neuromuscular do Into: Eduardo Nicoliche, Ubiratã Gavilão e em especial os pesquisadores Victor Cossich e Marilena Martins, cujo auxílio foi essencial a conclusão desse trabalho. Gostaria também de fazer um agradecimento especial ao Professor Carlos de Oliveira da área de estatística da UFRJ.

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do Into, a toda sua chefia e equipe, em especial a supervisora Ana Cláudia, cuja presteza e empenho tornaram essa pesquisa viável.

Dedico o trabalho a dois grandes amigos inesquecíveis que se foram ao longo dessa trajetória, meu avô paterno Paschoal Ilic Buksman e meu sogro Carlos Alberto Portugal Goettbauer. Tenham certeza que seus valores e preciosos conselhos serão perpetuados através das minhas atitudes.

RESUMO

BUKSMAN, Rodrigo Barros. Insuficiência de vitamina D e resistência à insulina associadas a diminuição da força muscular em idosos. Rio de Janeiro, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2017.

Dinapenia é a perda de força muscular associada ao envelhecimento. Publicações recentes sugerem que a dinapenia é um fator crítico para determinar tanto incapacidade física quanto mortalidade. Apesar da importância dessa condição, suas origens ainda não foram completamente elucidadas. O objetivo desse estudo foi comparar de maneira transversal, vitamina D estimada através de níveis séricos de calcidiol (25[OH]D), resistência à insulina calculada através do índice “modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina” (HOMA-IR), e força muscular de quadríceps e isquiotibiais aferida com dinamômetro isocinético em idosos. Participaram desse estudo 42 voluntários com idade (média $\pm$ DP): $67,6 \pm 6,8$ anos internados em pré-operatório no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (Into). Os valores de 25(OH)D e HOMA-IR mensurados foram $27,8 \pm 8,92$ ng/mL e $4,9 \pm 4,73$, respectivamente. Os valores de pico de torque (PT) foram estratificados de acordo com a concentração de vitamina D em dois grupos, com ou sem hipovitaminose (D1 e D2) e o mesmo procedimento foi adotado com relação ao valor das amostras de HOMA-IR, grupos de pacientes sem resistência ou resistentes à insulina (Ho1 e Ho2). Foi encontrada diferença significativa entre o pico de torque de músculos extensores (EXT) entre os grupos D1 e D2. Não foram encontradas diferenças significativas de pico de torque entre os grupos H01 e H02. Concluiu-se que níveis séricos de 25(OH)D em idosos associaram-se positivamente de forma significativa à força muscular, enquanto que a mesma relação não foi constatada entre força e resistência à insulina.

Palavras chave: Dinapenia; Dinamômetro isocinético; Idosos; Vitamina D; Índice HOMA-IR.

ABSTRACT

BUKSMAN, Rodrigo Barros. Vitamin D insufficiency and insulin resistance associated with decreased muscle strength of the elderly. Rio de Janeiro, 2017. Rio de Janeiro, 2016. Master Thesis (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) - Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad National Institute, Ministry of Health, 2017.

Dynapenia is the strength loss associated with aging. Recent reports suggests that dynapenia is a critical factor to determine both physical disability and mortality. Despite the importance of this condition, its origins have not been completely elucidated. The aim of this study was to compare cross way, vitamin D estimated from serum calcidiol levels (25[OH]D), resistance to insulin calculated through the index "model assessment of insulin resistance homeostasis" (HOMA-IR), and quadriceps and hamstrings strength measured with isokinetic dynamometer in seniors. In this study participated 42 volunteers with age (Mean $\pm$ SD): 67.6 ± 6.8 years admitted to preoperative at the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad (Into). Values of 25(OH)D and HOMA-IR measured were 27.8 ± 8.92 ng/ml and 4.9 ± 4.83 , respectively. The values of peak torque (PT) were stratified according to vitamin D concentration in two groups (D1 and D2) and the same procedure was followed with respect to the value of HOMA-IR samples (groups HO1 and HO2). A significant difference was found between the peak torque of extensor muscles (EXT) between D1 and D2 groups. There were no significant differences of peak torque between HO1 and HO2 groups. We concluded that serum 25(OH)D in elderly was positively and significantly associated to muscle strength, while the same relation was not found between strength and resistance to insulin.

Keywords: Dynapenia; Isokinetic Dynamometer; Elderly; Vitamin D; HOMA-IR Index.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT	VIII
SUMÁRIO	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	XIII
 1 INTRODUÇÃO	 14
1.1 Perfil da perda de força muscular.....	144
1.2 Epidemiologia do envelhecimento.....	15
1.3 Síndrome da fragilidade.....	16
1.4 Força muscular.....	20
1.5 Sarcopenia.....	22
1.6 Dinapenia.....	24
1.7 Resistência à insulina	28
1.8 Vitamina D.....	31
1.9 Relação entre vitamina D e resistência à insulina.....	36
2 JUSTIFICATIVA.....	42
3 OBJETIVO.....	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivo Específico.....	43
4 MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1 Amostra	44
4.2 Avaliação da força muscular.....	45
4.3 Medida dos níveis séricos de vitamina D e cálculo do Homa-IR.....	46

4.4 Análise Estatística.....	47
5 RESULTADOS	49
6 DISCUSSÃO	53
7 CONCLUSÃO	60
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
APÊNDICES	72
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	72
ANEXO B – FICHA	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

25(OH)D	calcidiol
25(OH) Vit D	25 hidroxí-vitamina D
1,25(OH)D	calcitriol ou 1,25 dihidróxi-vitamina D
HOMA-IR	homeostatic model assessment for insulin resistance
IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IF	índice de fragilidade
Into	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad
PTH	paratormônio
PT	pico de torque
VDR	receptor nuclear de vitamina D
RDH	receptores dihidropiridínicos
RI	resistência à insulina
RSP	retículo sarcoplasmático
VitD	vitamina D
IMC	índice de massa corporal
QUA	quadríceps
ISQ	isquiotibiais
EXT	músculos extensores
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
Md	mediana
DP	desvio padrão
SM	subgrupo masculino
SF	subgrupo feminino

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo da fragilidade	19
Figura 2 - Sujeito posicionado para a realização da avaliação de força isocinética máxima	47
Figura 3 - Comparação entre pico de torque dos EXT com vitamina D.....	49
Figura 4 - Comparação entre pico de torque dos EXT com HOMA-IR	51
Figura 5 - Comparação entre pico de torque dos EXT com subgrupos feminino e masculino e vitamina D	52
Figura 6 - Comparação entre pico de torque dos EXT com subgrupos feminino e masculino e HOMA-IR	52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 - Critérios de Inclusão e exclusão.....	45
Tabela 2 - VitD, Idade, Altura, Peso e IMC encontrados para os grupos D1 e D2.	50
Tabela 3 – HOMA-IR, Idade, Altura, Peso e IMC encontrados para os grupos H1 e H2.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1. Perfil da perda de força muscular

Os mecanismos responsáveis pelo declínio no funcionamento muscular relacionado ao envelhecimento são complexos. A diminuição da força é atribuída tanto à atrofia de fibras musculares esqueléticas como à piora qualitativa do tecido muscular. Diversas hipóteses já foram formuladas para justificar essas mudanças como: as alterações bioquímicas intrínsecas ao envelhecimento (CARMELI *et al.*, 2002), a redução da estimulação neuronal (ERIM *et al.*, 1999), o dano oxidativo ao DNA (MECOCCI *et al.*, 1999), as mutações mitocondriais (MCKENZIE *et al.*, 2002), e a influência de fatores externos como nutrição e comorbidades peculiares aos idosos (BAUMGARTNER *et al.*, 1996).

Há crescente evidência de que alterações hormonais relacionadas ao envelhecimento desempenham papel importante na maioria dos processos fisiopatológicos descritos acima, e desse modo estariam implicadas na etiologia da disfunção muscular associada ao envelhecimento (BLACKMAN *et al.*, 2002). A comunidade científica tem divulgado cada vez mais trabalhos revelando associações entre força muscular aferida em dinamômetro e parâmetros como resistência à insulina (RI) e vitamina D (VitD) sérica (ABBATECOLA *et al.*, 2005).

Especialmente após a publicação de pesquisas comandadas por Fried e colaboradores nos Estados Unidos da América, os geriatras passaram a

reconhecer a síndrome da fragilidade como uma síndrome biológica caracterizada pela diminuição das reservas e resistência à agentes estressores resultando em declínio cumulativo em múltiplos sistemas fisiológicos, aumentando a vulnerabilidade dos idosos à desfechos adversos (Fried *et al.*, 2001). Essa condição é altamente prevalente conforme a idade avança, conferindo maior risco de hospitalização, institucionalização, quedas e mortalidade (WINOGRAD, 1991; ROCKWOOD *et al.*, 1999).

O modelo atual da síndrome da fragilidade propõe a sarcopenia, definida pela perda de massa muscular, como cerne dessa condição. No entanto há uma tendência cada vez maior em valorizar a dinapenia, que é a perda da força muscular, como parâmetro mais importante.

Por outro lado, os estudos acerca da origem da dinapenia não são absolutamente conclusivos. Sua relação com a resistência a hormônios como a insulina ou com a insuficiência de VitD tem recebido grande atenção por parte de pesquisadores.

1.2 Epidemiologia do envelhecimento

O processo de envelhecimento populacional é uma realidade. O número de pessoas no Brasil acima de 60 anos está crescendo: já são mais de 26,1 milhões de idosos no país, representando um aumento de 12,6% da população em 2012 para 13% em 2013 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013). A perspectiva internacional é passar de 461 milhões de

peessoas com mais de 65 anos em 2004 para aproximadamente 2 bilhões de idosos no mundo em 2050 (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2013).

O aumento do número de indivíduos nessa faixa etária e da incidência de incapacidade física associada tem gerado maior interesse científico na biologia do envelhecimento. Nos Estados Unidos da América, mais de 15 milhões de idosos entrevistados (equivalentes a 42% dos idosos desse país em 2006) relataram uma ou mais limitações para realizar atividades básicas diárias essenciais para a manutenção de sua independência funcional (FIFOARS, 2008). Apesar das diferenças entre idosos americanos e brasileiros em termos de acesso a políticas públicas de saúde, segurança e educação, esses dados são preocupantes. A comunidade médica e científica tem reconhecido que distúrbios da musculatura esquelética como fraqueza, atrofia e disfunções na coordenação motora são condições potencialmente incapacitantes e ameaçadoras à vida (MANINI e CLARK, 2012). A perda de força decorrente do envelhecimento está associada tanto a incapacidade física quanto a mortalidade (CESARI *et al.*, 2009), e a manutenção da massa muscular é fundamental também no sentido de preservar uma reserva metabólica importante para superar as adversidades de forma eficaz (TAN e FEARON, 2008).

1.3 Síndrome da fragilidade

A síndrome da fragilidade é um termo utilizado por profissionais da gerontologia e geriatria para indicar a condição de pessoas idosas que

apresentam alto risco para quedas, hospitalização, incapacidade, institucionalização e morte (FRIED *et al.*, 2001). Entretanto, não há consenso sobre o significado de fragilidade e múltiplas definições têm sido utilizadas na literatura (TEIXEIRA, 2008).

Segundo Fried e Walston (1998), a fragilidade é uma síndrome clínica que se caracteriza por redução das reservas homeostáticas e resistência diminuída aos estressores. A condição resulta do declínio cumulativo nos sistemas fisiológicos e causa vulnerabilidade às condições adversas, tais como doenças, variações ambientais e acidentes.

Estima-se que 25 a 50% das pessoas com mais de 85 anos são frágeis, e desse modo apresentam risco significativo de quedas, dependência funcional e morte (SONG *et al.*, 2010). Uma perspectiva importante no conceito de fragilidade é compreender como os complexos mecanismos que promovem o envelhecimento, simultaneamente provocam declínio em múltiplos sistemas fisiológicos, erodindo as reservas homeostáticas e aumentando a vulnerabilidade aos eventos adversos (MCMILLAN & HUBBARD, 2012).

As mudanças que constituem e influenciam o envelhecimento são complexas (KIRKWOOD, 2005). Segundo o relatório mundial de envelhecimento e saúde, no nível biológico, o envelhecimento é associado ao acúmulo de uma grande variedade de danos moleculares e celulares. Com o tempo, esse dano leva a uma perda gradual nas reservas fisiológicas, um aumento do risco de contrair diversas doenças e um declínio geral na capacidade intrínseca do indivíduo. Em última instância, resulta no falecimento

(KIRKWOOD, 2008). Desse modo, há anos o envelhecimento é considerado resultado de um acúmulo ao longo da vida de danos causados por múltiplos mecanismos sob a regulação de um complexo sistema de manutenção e reparos (WINOGRAD, 1991).

Não há certeza sobre o nível exato de dano celular requerido para causar disfunção na fisiologia dos órgãos. Todavia muitos sistemas exibem redundância considerável, ou seja, reserva fisiológica para compensar as alterações inerentes às doenças e ao envelhecimento (LIPSITZ, 2002). O conceito de envelhecimento como acúmulo de défices facilita medir o grau de fragilidade como um estado multidimensional de riscos. Com base nessa afirmativa, o modelo do Índice de Fragilidade (IF), é um instrumento com 92 variáveis (ROCKWOOD *et al.*, 1999) que usa uma metodologia para criar um índice proporcional aos défices.

Já o método diagnóstico elaborado por Fried e colaboradores (2001), identifica o idoso frágil como aquele que apresente 3 ou mais dos seguintes 5 critérios: perda ponderal, exaustão, baixa atividade física, lentidão de marcha e diminuição de força ao dinamômetro manual. Um dos maiores méritos desse grupo de pesquisadores foi sugerir uma forma de identificar a síndrome da fragilidade nos cuidados de rotina. Considerando a população estudada, o diagnóstico confirmado pela presença de 3 ou mais critérios teve até 7% de prevalência. Os demais idosos foram considerados pré frágeis (47% 1 ou 2 critérios) ou não frágeis (46%). Após 7 anos a mortalidade foi de 12%, 23% e 43%, respectivamente, nos grupos não frágeis, pré frágeis e frágeis (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2013).

O conhecimento sobre fragilidade é limitado e ainda não foi estabelecido um significado científico para a entidade. Para ampliar e integrar o conhecimento sobre o tema, HOGAN e colaboradores (2003) sugerem a troca de informações entre pesquisadores de várias disciplinas que estudam os diferentes domínios da entidade. Nesse sentido, a busca por variáveis clínicas ou laboratoriais não propriamente geriátricas-gerontológicas que se associam a sarcopenia parece campo atraente para pesquisa.

1.4 Força Muscular

A força muscular é um dos principais determinantes de um bom desempenho em atividades físicas importantes nos idosos, como por exemplo, a marcha e sua velocidade (BASSEY, 1997). Porém, a relação entre força e desempenho não é linear (BUCHNER *et al.*, 1996). Alterações fisiológicas podem interferir de forma mais substancial nos idosos portadores de síndrome da fragilidade do que nos robustos (KAUFFMAN, 2001).

A musculatura não tem papel apenas estrutural, envolve funções metabólicas e fisiológicas. Em casos de depleção muscular, além da redução das funções físicas, ocorre prejuízo em processos que demandam mais do metabolismo proteico especialmente na presença de doenças agudas ou crônicas, como produção de anticorpos, células do sangue e cicatrização de feridas. (RIBEIRO e KEHAYIAS, 2014).

Após 3 anos de estudo de um grupo de 1880 idosos submetidos a densitometria, tomografia computadorizada de membros inferiores e avaliação

da força muscular dos membros inferiores com dinamômetro isocinético, concluiu-se que o envelhecimento pode ser acompanhado por uma perda de força muscular de membros inferiores 2 a 5 vezes maior do que a perda de massa muscular, sugerindo que há piora da qualidade muscular (GOODPASTER *et al.*, 2006). O aumento da infiltração gordurosa intermuscular é relacionado a diminuição da força (DELMONICO *et al.*, 2009) e desempenho (VISSER *et al.*, 2005) indicando que essa alteração é uma das responsáveis pela piora da qualidade do músculo.

Em pesquisa realizada com a população coreana, 542 idosos foram avaliados através de exame de bioimpedância para análise da composição corporal, dinamômetro isocinético para aferição da força muscular de membros inferiores e bateria específica de exercícios físicos visando aferir desempenho físico. Os participantes foram divididos em grupos de acordo com a força dos membros inferiores. Não houve correlação entre massa muscular e desempenho físico especificamente no grupo com menor força. A análise dos resultados embasou a hipótese de que a abordagem diagnóstica e terapêutica da fraqueza nesses indivíduos deve dar enfoque a força em detrimento da massa muscular (KIM *et al.*, 2012)

O uso de dinamômetro isocinético além da força, diferentemente do dinamômetro manual, é capaz também de calcular a potência muscular. O pico de força é a magnitude da geração de força, enquanto que a potência é a relação do trabalho realizado por unidade de tempo. O uso do dinamômetro manual apesar de prático não seria o ideal, pois não seria capaz de estimar diretamente a força nos membros inferiores (BOHANNON, 2009).

Com relação a maior força dos homens em relação às mulheres idosas, já foi demonstrado que diferenças na composição corporal podem justificar esse fato, uma vez que a população feminina apresenta maior percentual de gordura (TSENG *et al.*, 2014). Vale ressaltar que considerando a importância da marcha na manutenção da independência funcional, a força de membros inferiores é mais relevante que a dos membros superiores (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

1.5 Sarcopenia

A sarcopenia é definida como uma perda involuntária de massa e força musculares, relacionada ao envelhecimento (WALSTON, 2012). Ocorre a partir da quarta década de vida e evidências sugerem que a diminuição da massa e força segue um padrão linear, com perda de até 50% na oitava década de vida (METTER *et al.*, 1997). Considerando que a massa muscular corresponde por até 60% da massa corporal, um desequilíbrio nesse importante tecido pode trazer consequências profundamente negativas, como o aumento da resistência à insulina, astenia, quedas e mortalidade (PENG *et al.*, 2012).

Pode-se dizer que a causa da sarcopenia é multifatorial envolvendo fatores ambientais como: diminuição da atividade física e/ou suporte nutricional, mediadores inflamatórios, alterações mitocondriais, gatilhos ativados por doenças, alterações hormonais, perda de junções neuromusculares e células específicas.

As alterações fisiológicas e morfológicas da musculatura esquelética relativas ao envelhecimento caracterizam-se por um declínio geral do tamanho e quantidade das fibras musculares, além de significativa infiltração de tecido fibroso e adiposo na musculatura (LEXELL, 1995). Aspectos genéticos ligados ao hormônio do crescimento (GH), seus receptores e transportadores dentre outros, podem ajudar a determinar diferenças individuais no metabolismo proteico ajudando a explicar porque alguns indivíduos seriam mais susceptíveis a desenvolver sarcopenia. O aumento de citocinas pró-inflamatórias, apoptose, disfunção mitocondrial e perda de neurônios motores também são alterações de cunho etiológico nesse cenário de mecanismos pouco compreendidos. A diminuição de atividade física, anorexia e consequente subnutrição, contribuem tanto para a redução de massa quanto atividade muscular (RIBEIRO & KEHAYIAS, 2014).

Uma definição consensual clínica para sarcopenia ainda não existe. Isso acontece em parte devido à falta de métodos padronizados de quantificação de massa muscular e pela dificuldade em avaliar o aspecto funcional do músculo (BIJLSMA et al., 2012). Diversos trabalhos já utilizaram a massa muscular, força e desempenho físico isoladamente ou em combinações como marcadores de sarcopenia (FERRUCCI et al., 2012). A Sociedade de Sarcopenia e Caquexia elaborou um consenso que utiliza como critérios definidores dessa condição, a velocidade da marcha e a massa muscular (MORLEY et al., 2011). Já o estudo de Cruz-Jentoft et al. (2010), recomenda que sejam utilizadas aferições da massa muscular associada à força ou desempenho em qualquer definição clínica de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et

al., 2010). O racional para o uso de dois critérios é que: a força muscular não depende apenas da massa e também a relação entre força e massa muscular não é linear (MORLEY *et al.*, 2011).

A sarcopenia permanece como importante condição clínica causando impacto em milhões de idosos. Apesar de sua alta prevalência, não há definição aceita de forma unânime. Mesmo com uma estimativa de prevalência conservadora, a sarcopenia já afeta 50 milhões de pessoas e afetará mais de 200 milhões nos próximos 40 anos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Sua origem envolve mecanismos moleculares que vêm sendo descobertos por novas pesquisas. As intervenções também estão em desenvolvimento e enfatizam geralmente aspectos nutricionais e exercício físico.

1.6 Dinapenia

Em estudo de Clark e Manini (2008), foi observado que a perda de força relacionada ao envelhecimento é apenas parcialmente explicada pela redução da massa muscular e que outros fatores fisiológicos explicariam a fraqueza muscular em idosos (MANINI e CLARK, 2012). Foi proposto que o termo sarcopenia fosse utilizado exclusivamente para descrever perda de massa muscular, enquanto que dinapenia seria um termo mais apropriado para caracterizar a perda de força relacionada ao envelhecimento (CLARK e MANINI, 2008). Apesar do apoio e crescente popularidade do novo termo (dinapenia), ainda há alguma resistência quanto ao seu uso, especialmente

porque poderia interferir nos esforços pela busca de um consenso nos algoritmos que definem a sarcopenia.

Há mais de três décadas sabemos que a força muscular não depende apenas do tamanho do músculo. Foi sugerido por pesquisadores americanos que a ativação muscular através do sistema nervoso é mais importante para promover ganho de força que o aumento do seu volume (MORITANI e DEVRIES, 1979). O declínio da força é muito mais rápido que o declínio da massa muscular, conforme indicam resultados do “Health ABC Study”: três mil idosos foram acompanhados por 5 anos e as alterações tomográficas na área da musculatura do quadríceps justificaram apenas 6-8% da variabilidade interpessoal na força da musculatura extensora das pernas aferida com dinamômetro isocinético (DELMONICO *et al.*, 2009). De forma semelhante, Clark *et al.* (2006) reportaram após analisar 18 voluntários usando tomografia computadorizada e dinamômetro que a perda de massa muscular secundária a 4 semanas sem usar a perna (suspensão unilateral de membro inferior), explicaria menos de 10% da perda de força muscular associada. Esses achados sugerem que a perda de força em idosos teria fraca associação com a perda de massa muscular.

Logo, manter ou ganhar massa muscular não preveniria a perda de força decorrente do envelhecimento (DELMONICO *et al.*, 2009). Além disso, a perda de força e não somente massa, seria um fator crítico para determinar tanto incapacidade física quanto mortalidade (FERRUCCI *et al.*, 2002). Xue *et al.* (2010), por exemplo, revelaram que em um grupo de 436 mulheres, declínios mais rápidos da força de preensão palmar e extensão da perna mesmo após

ajuste para fatores confundidores, foram preditores de mortalidade. Anteriormente, o estudo de Newman *et al.* (2006), já havia observado a mesma associação entre perda de força e mortalidade, mesmo após levar em consideração a área do músculo e percentual de massa magra.

Considerando que a perda de massa não é a única causa da dinapenia, as outras possíveis causas deveriam ser investigadas. Os mecanismos responsáveis pela diminuição de força podem ser atribuídos a uma combinação de fatores neurais e musculares. O funcionamento do córtex cerebral, medula espinhal e junção neuromuscular influenciam a ativação voluntária de fibras musculares (GANDEVIA, 2001). É questionável o quanto a capacidade de ativação central da musculatura esquelética fica prejudicada no processo de envelhecimento (KLASS *et al.*, 2007).

Alguns trabalhos sugerem inclusive que haja associação entre fraqueza e distúrbios cognitivos e que essa correlação seria independente da massa muscular e grau de atividade física (AUYEUNG *et al.*, 2008). Trabalhos concluídos há mais de dez anos já constataram que conforme envelhecemos, ocorre redução volumétrica significativa do corpo celular de neurônios do córtex pré motor (HAUG & EGGERS, 1991), atrofia cortical de áreas próximas ao córtex motor primário (SALAT *et al.*, 2004) e redução do comprimento de fibras mielinizadas (MARNER *et al.*, 2003). O envelhecimento proporcionaria um estado de “hipoexcitabilidade” cortical (MCGINLEY *et al.*, 2010) e espinhal (CLARK *et al.*, 2010). Já foi descrita também redução do tamanho e número de unidades motoras (MCNEIL *et al.*, 2005). Coletivamente esses achados

contribuiriam para o declínio do desempenho motor, mas a relação exata com dinapenia permanece obscura.

Quanto aos fatores musculares, existe uma série de eventos cruciais envolvidos no complexo processo fisiológico de converter um sinal neural de ativação muscular em contração muscular efetiva com geração de força (MACINTOSH *et al.*, 2006). O estímulo eletromecânico requer que um receptor dihidropiridínico (RDH) no túbulo transverso dentro da célula muscular esquelética ative a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RSP). O cálcio liberado no mioplasma interage com troponinas e há em seguida o deslizamento entre filamentos de actina e miosina proporcionando a contração das fibras musculares. Falhas em qualquer ponto do processo ocasionariam redução da capacidade intrínseca de gerar força resultando na dinapenia.

O envelhecimento pode estar associado a redução do número de RDH nos túbulos transversos, resultando em menor percentual de cálcio liberado pelos canais do RSP (DELBONO *et al.*, 2000). Foi demonstrado em camundongos que a deleção de um gene que codifica a proteína JP45 do RSP resulta na diminuição de sua força muscular, sugerindo que proteínas específicas do RSP podem estar envolvidas na manutenção da força muscular desses animais (DELBONO *et al.*, 2007). Outras publicações reportaram especificamente nos idosos, redução da qualidade contráctil da estrutura muscular (D'ANTONA *et al.*, 2007; YU *et al.*, 2007).

Indubitavelmente agrava-se a atrofia muscular à medida que envelhecemos. Mais especificamente, homens idosos perdem cerca de 1% e

mulheres 0,65% da área muscular da coxa por ano (DELMONICO *et al.*, 2009). Desse modo, as evidências apontam para a redução da capacidade intrínseca de gerar força da musculatura esquelética de idosos, mas as causas ainda não foram completamente determinadas.

1.7 Resistência à insulina

A RI é descrita como uma resposta inadequada da musculatura esquelética, fígado e tecido adiposo à secreção endógena de insulina (BADAWI *et al.*, 2014). As síndromes relacionadas ao aumento da RI abrangem amplo espectro clínico, incluindo obesidade, intolerância à glicose, diabetes e síndrome metabólica, termo que descreve um conjunto de fatores de risco metabólico que se manifestam num indivíduo aumentando suas chances de desenvolver doença aterosclerótica cardio e cerebrovascular e *diabetes mellitus* (PENALVA, 2008).

A heterogeneidade das manifestações clínicas associadas a RI pode ser parcialmente justificada por aspectos bioquímicos. A insulina se liga e age predominantemente em receptores de insulina, mas também age via receptor de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). As ações da insulina na célula envolvem grande variedade de efeitos de acordo com as vias de sinalização pós-receptor nas células alvo. Os níveis de insulina no ambiente, drogas e variados estados fisiológicos e patológicos influenciam a concentração e afinidade do hormônio pelos receptores (GARWOOD *et al.*, 2015).

A sensibilidade e secreção de insulina estão ligadas reciprocamente. Desse modo, a resistência ao hormônio resulta num aumento de sua liberação visando manter o equilíbrio dos níveis glicêmicos. A relação matemática entre a sensibilidade e secreção é hiperbólica ou curvilínea. Diversos mediadores sinalizam as células B do pâncreas (responsáveis pela produção de insulina) para que respondam a resistência ao hormônio aumentando sua liberação. A falha na sinalização ou na resposta das células B no sentido de compensar a diminuição de sensibilidade resultam em intolerância à glicose e diabetes mellitus (AHRÉN e PACINI, 2005; MARI et al., 2005).

Os mecanismos responsáveis por síndromes que envolvem o aumento da RI são inúmeros: genéticos, defeitos primários em células alvo, anticorpos contra insulina, degradação acelerada de insulina, dentre outros (REAVEN, 1995). A obesidade aumenta a RI uma vez que a adiposidade se associa à diminuição do número de receptores e às falhas de ativação de enzimas pós-receptor. Na musculatura esquelética, problemas como defeito do transportador de glicose 4 (GLUT-4) podem causar aumento da RI. À medida que envelhecemos também há diminuição da produção de GLUT-4. O metabolismo de glicose e lipídeos depende da geração de energia nas células pelas mitocôndrias, disfunções dessas organelas também podem ter papel importante no desenvolvimento de RI (KIM et al., 2008).

Os principais mecanismos para justificar como a RI afeta negativamente a força seriam primeiramente a dificuldade de captação de glicose pelos tecidos, comprometendo a produção intracelular de energia e resultando em pior contração muscular. Em segundo lugar, um ciclo vicioso engloba a ação da

insulina e o declínio da atividade física ligado ao envelhecimento, que promove mais RI. Além disso, enquanto estudos *in vitro* mostram que a insulina regula o metabolismo de proteínas no tecido muscular estimulando sua produção (FULKS *et al.*, 1975) estudos *in vivo* sugerem que o efeito da insulina no músculo seria prevenir a destruição de proteínas (GELFAND e BARRET, 1987). Pessoas diabéticas apresentam perda de massa muscular de forma mais acelerada ao longo do tempo. Após avaliação da força, massa magra e hemoglobina glicada de 984 participantes do *Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore*, foi constatado em publicação de janeiro de 2015 que tanto a força quanto a qualidade musculares foram significativamente associadas ao aumento da hemoglobina glicada. O papel da hiperglicemia no declínio da função muscular ainda não está completamente estabelecido, mas seu efeito pode ser mediado em parte pela neuropatia periférica (KALYANI *et al.*, 2015).

Existem diversos métodos disponíveis que variam de índices simples a técnicas complexas, usados para estimar a RI. Um índice de resistência à insulina pode ser definido como uma medida quantitativa do efeito biológico de insulina endógena ou exógena em relação ao nível de glicose no sangue. As principais formas para estimar RI podem ser classificadas em 3 categorias: testes dinâmicos, índices simples e marcadores bioquímicos. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, teste dinâmico no qual amostras de sangue são obtidas de forma seriada, é considerado o “padrão-ouro”. Os marcadores bioquímicos como a proteína-1 ligante de fator de crescimento tipo insulina (IGFBP-1), a adiponectina, a resistina e a interleucina 6 (IL-6), podem prover

informação útil. Já o HOMA-IR foi proposto como uma técnica alternativa aos testes dinâmicos uma vez que é muito mais simples e menos invasivo (BORAI *et al.*, 2011) pois não requer administração intravenosa de insulina exógena ou glicose. Foi comparado aos outros testes, inclusive ao *clamp* euglicêmico apresentando excelente correlação com o padrão-ouro (WALLACE *et al.*, 2004).

O índice HOMA-IR foi primeiramente descrito no estudo de Matthews *et al.* (1985) e avalia a RI a partir das concentrações séricas basais de insulina e glicose em jejum. Foi mencionado em mais de 6000 publicações, tornando-se uma ferramenta clínica e epidemiológica amplamente aceita (WALLACE *et al.*, 2004). Devido a variação fisiológica nos níveis de insulina em jejum, os resultados de índices baseados nesse parâmetro são mais confiáveis em indivíduos com tolerância a glicose normal do que em diabéticos tipo 2.

Há pouco consenso quanto aos pontos de corte para a classificação de RI. Logo, um aspecto importante a ser observado na aplicação do HOMA-IR é a presença de pontos de corte específicos para a raça ou a faixa etária apresentada pela população estudada ou pontos de corte para populações que se assemelhem ao máximo àquela em estudo (VASQUES, 2008). Em sua publicação original, o modelo foi ajustado de forma que um indivíduo saudável, com idade inferior a 35 anos apresentasse valor de HOMA-IR igual a 1 (MATTHEWS *et al.*, 1985). Em amostra de 2264 brasileiros residentes na cidade do Rio de Janeiro, foi estabelecido corte de $3,20 \pm 3,56$ de HOMA-IR para indivíduos com 18 anos ou mais (POZZAN *et al.*, 2003).

1.8 Vitamina D

O termo genérico vitamina D surgiu para designar um grupo de compostos químicos de estrutura molecular esteroideal. A vitamina D é um composto responsável pela manutenção da homeostase mineral (WRANICZ e SZOSTAK-WEGIEREK, 2014). No nosso organismo a vitamina D₂, ergocalciferol de origem vegetal e a vitamina D₃, colecalciferol são transformadas em calcitriol após metabolização hepática e renal, e seu transporte ocorre pelo fluxo sanguíneo para vários tecidos e órgãos alvo (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al*, 2010). A vitamina D₃ (colecalciferol) é formada na pele através da conversão de 7-deidrocolesterol, um metabólito do colesterol presente na membrana plasmática de derme e epiderme sob influência de raios ultravioleta (HOLICK, 2005). A síntese cutânea é a maior fonte de vitamina D, sendo responsável por cerca de 90% do suprimento total que também pode ser adquirido por meio de alimentos e suplementos específicos.

Nas células hepáticas, após hidroxilação, o colecalciferol transforma-se em caldiol (25[OH]D), ou 25 hidróxi-vitamina D. A concentração sérica de 25(OH)D é o melhor indicador do “status” da vitamina D e sua meia-vida no plasma é de aproximadamente 2-3 semanas (PEREZ-LÓPES *et al.*, 2011). De volta a corrente sanguínea, o caldiol liga-se a uma proteína de transporte e alcança os rins onde sofre novo processo enzimático originando sua forma hormonal metabolicamente ativa, o calcitriol ou 1,25 dihidróxi-vitamina D (1,25[OH]D). O excesso de vitamina D pode ser armazenado especialmente no

fígado e tecido adiposo (CHRISTAKOS *et al.*, 2010). As concentrações dos metabólitos da vitamina D são determinadas não apenas pela síntese, mas também pelos processos de catabolismo hepático e excreção, através da urina e predominantemente fezes com auxílio de sais biliares.

A vitamina D afeta o metabolismo e absorção de cálcio e fósforo regulando sua concentração. Através da sua forma hormonal metabolicamente ativa calcitriol, a vitamina D age predominantemente nos rins, intestino e osso. No duodeno, aumenta a absorção de cálcio e nas células ósseas, o mobiliza. Então a absorção ativa de cálcio pelo intestino depende da formação adequada do metabólito ativo da vitamina D e de um receptor intacto. A produção de 1,25(OH)D é estimulada pelo paratormônio (PTH), e diminuída pelo cálcio. A concentração de cálcio no meio influencia diretamente a mineralização óssea (LIPS, 2006). Sua deficiência pode resultar em doenças ósseas como raquitismo em crianças, osteomalácia e osteoporose em adultos (HOLICK, 2012). São considerados fatores de risco para deficiência de vitamina D: prematuridade, hiperpigmentação da pele, obesidade, síndrome disabsortiva, baixa exposição a luz solar e idade avançada (LIPS, 2006).

O calcitriol pode agir também em sítios menos clássicos, entrando nas células principalmente por difusão e ligando-se a receptores nucleares de vitamina D (VDR), alterando a expressão proteica e resultando na ativação e regulação de até 5% da atividade genômica humana, interferindo em distúrbios autoimunes e diversas doenças como câncer, diabetes, dentre outras (AGMON-LEVIN e SHOENFELD, 2012). Através da ação genômica direta e outros mecanismos, a vitamina D exerce efeito anti-proliferativo e pode

potencializar o efeito de drogas anticâncer (PENG *et al.*, 2010). O potencial de atividade anti-carcinogênica de vitamina D tem evidências clínicas e experimentais (CHUNG *et al.*, 2009). A ativação de linfócitos T também é influenciada pela vitamina D que promove alterações específicas no sistema imune promovendo a regulação de diversas citocinas e modulando a função dos macrófagos (CANTORNA *et al.*, 2004). Os efeitos mais rápidos não genômicos são exemplificados principalmente pela ativação de enzimas e alterações dos níveis de cálcio no meio intracelular (ROJAS-RIVERA *et al.*, 2010).

A longevidade é um fenômeno complexo relacionado a fatores ambientais e biológicos. Evidências mostram que a vitamina D está envolvida com processos fisiológicos que devem sustentar aspectos da longevidade como prevenção de dano oxidativo, reparo ao DNA e regulação genética da imunidade. Em 2008 foi descrito efeito protetor da 1,25(OH)D contra o estresse oxidativo em células epiteliais humanas (BAO *et al.*, 2008). No âmbito cardiovascular, níveis baixos de vitamina D tem sido relacionados a aumento de complicações e mortalidade (PILZ *et al.*, 2010). Provavelmente a hipovitaminose D pode preceder o desenvolvimento de condições como hipertensão, RI e diabetes. Sua deficiência pode afetar o endotélio vascular e sistema renina-angiotensina enquanto seu efeito na musculatura lisa vascular pode induzir a proliferação celular, inflamação e trombose (FOROUHI *et al.*, 2008).

Inúmeros trabalhos sugerem a hipótese de que níveis baixos de vitamina D prejudicam a função muscular aumentando o risco de quedas, sarcopenia e

fragilidade (PEREZ-LOPEZ, 2007). Receptores musculares de vitamina D iniciariam a resposta nuclear necessária para a síntese proteica. Além disso, receptores no hipocampo teriam papel na função neuromuscular (CLARK e MANINI, 2012). Os efeitos genômicos mediados pelos VDR no núcleo celular tem início a partir de sua ligação com a 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)D), resultando em alteração na transcrição genética do RNA mensageiro e consequentemente na síntese de proteínas. O VDR então é um fator de transcrição ligante-dependente que resulta em transcrição e síntese proteica. Desse modo, alguns dos efeitos genômicos incluem diferenciação e proliferação de células musculares. Polimorfismos no VDR tem sido associados a prejuízo na função muscular (PFEIFER *et al.*, 2002). Outra justificativa plausível para a associação entre VitD e força muscular seria o fato da hipovitaminose D afetar fibras musculares esqueléticas tipo II produzindo miopatia. A atrofia dessas fibras já foi relatada em casos de pacientes com miopatia osteomalácica e vitamina D < 30ng/mL (YOSHIKAWA *et al.*, 1979).

A definição de hipovitaminose varia e para alguns autores, deficiência é o nível em que pode ocorrer osteomalácia (CHAPUY *et al.*, 1997). Os cortes de vitamina D em nanogramas por mililitros, (>30, 15-29 e <15 ng/ml), são usados comumente e já mostraram ter consequências biológicas previamente. Pacientes com vitamina D abaixo de 30ng/ml apresentam insuficiência de vitamina D, enquanto que aqueles com níveis abaixo de 15ng/ml apresentam deficiência de vitamina D (DANZIGER *et al.*, 2013).

Diferenças nas definições podem justificar resultados conflitantes uma vez que a magnitude da deficiência varia e alterações sazonais também podem

ocorrer (HALFON *et al.*, 2015). A hipovitaminose D pode consistir em um marcador de saúde ruim ou a saúde ruim pode resultar em menor exposição solar, dieta inadequada e baixos níveis de vitamina D. As recomendações atuais de ingestão de vitamina D diárias são 400 unidades até os 18 anos, 600 unidades dos 19 aos 70 anos e 800 unidades para indivíduos com mais de 70 anos (RADLOVIC *et al.*, 2012).

1.9 Relação entre vitamina D e resistência à insulina

Desde 1989 quando Lind e colaboradores demonstraram em uma pequena coorte que havia correlação positiva entre sensibilidade insulínica e 25(OH)D (LIND *et al.*, 1989), estudos epidemiológicos têm sugerido associações entre o nível sérico dessa vitamina e a síndrome metabólica (AGARWAL *et al.*, 2014). A literatura atual sustenta a ideia de que há correlação inversa entre 25(OH)D e componentes da síndrome metabólica (MARTIN e WOOD, 2006), que tem como base a RI.

Apesar de extensivamente estudado, o papel da vitamina D na secreção de insulina e RI permanece obscuro. Os efeitos pleiotrópicos da vitamina D e a alta prevalência dessa hipovitaminose despertaram o interesse em trabalhos que visam compreender sua importância biológica. Uma ampla meta-análise de 2012 demonstrou associação inversa entre vitamina D e início de diabetes (FOROUHI *et al.*, 2012). Trabalhos sugerem que a deficiência dessa vitamina pode prejudicar a secreção pancreática de insulina (NORMAN *et al.*, 1980). Por outro lado, estudos randomizados controlados não tem conseguido provar de

forma consistente que a reposição de vitamina D melhoraria a RI (NAGPAL *et al.*, 2009; MITRI *et al.*, 2011).

A base da divergência de resultados em inúmeros trabalhos não é clara, mas é sabido que importantes fatores nem sempre contemplados estão associados a maior RI, tais como obesidade, inatividade física, variação sazonal de níveis séricos de vitamina D, dentre outros. Em 2013, com o objetivo de correlacionar as concentrações séricas de 25(OH)D com RI através do índice HOMA-IR, 2134 idosos foram analisados (DANZIGER *et al.*, 2013). Altos níveis de vitamina D foram associados a menor RI na análise transversal, mas não de forma longitudinal. Também não houve associação entre 25(OH)D e secreção de insulina.

Também em 2013, pesquisadores chineses publicaram trabalho que analisou diversos parâmetros laboratoriais de 1382 mulheres saudáveis entre 20 e 85 anos. Concluiu-se que a RI estimada pelo índice HOMA-IR foi inversamente proporcional aos níveis séricos de 25(OH)D independentemente de fatores confundidores (TAO *et al.*, 2013).

Um estudo canadense publicado em 2014 comparou os mesmos parâmetros numa população de 1928 homens e mulheres entre 16 e 79 anos. Os resultados contribuíram para o crescente corpo de evidências que defende a ideia da vitamina D como fator de risco para diabetes tipo 2, uma vez que foi observada uma associação inversa entre 25(OH)D e RI (BADAWI *et al.*, 2014).

Ainda em 2014, foi publicado trabalho de origem chinesa com 897 participantes que também tiveram 25(OH)D sérico comparado ao HOMA-IR

(DING *et al.*, 2014). Foi observada correlação negativa mesmo após ajuste para possíveis fatores confundidores, concluindo-se que a 25(OH)D é uma possível preditora independente de RI em pessoas chinesas não diabéticas. Em 2012, estudo semelhante com 494 adultos japoneses mostrou resultados similares (PHAM *et al.*, 2012). Já em 2015 foi publicado estudo que envolveu 73 mulheres brasileiras pré-menopausa, e mesmo após ajuste para fatores confundidores as participantes com deficiência de vitamina D tiveram níveis maiores de HOMA-IR (WRANICZ e SZOSTAK-WEGIEREK, 2014).

No entanto, enquanto alguns estudos evidenciaram associação significativa entre hipovitaminose D e RI (PHAM *et al.*, 2012; RHEE *et al.*, 2012), outros mostraram o contrário (HUSEMOEN *et al.* 2012; PILZ *et al.*, 2012). Em 2013, pesquisadores coreanos compararam a 25(OH)D sérica com HOMA-IR de 324 homens e 483 mulheres. Os 807 participantes do estudo tinham média de idade de 61.2 anos. Concluiu-se que os níveis de VitD tiveram associação significativa com RI antes do ajuste para fatores confundidores. Após o ajuste para sexo, idade, IMC, alcoolismo, sedentarismo e tabagismo, a associação não se confirmou (SONG *et al.*, 2014).

Um grupo de 510 canadenses não diabéticos maiores de 18 anos teve níveis séricos de 25(OH)D inversamente associados ao índice HOMA-IR em trabalho publicado em 2011, no entanto, após o ajuste para IMC a associação deixou de ser significativa (GOBBO *et al.*, 2011). Em 2014, foi publicado trabalho indiano visando avaliar a relação entre o nível de VitD e RI através do parâmetro HOMA-IR em um grupo de 71 mulheres asiáticas pós menopausa (AGARWAL *et al.*, 2014). Não houve correlação significativa, uma vez que essa

foi perdida após o ajuste para IMC. A obesidade foi inicialmente um fator confundidor provavelmente devido ao aspecto lipossolúvel da vitamina.

Níveis baixos de 25(OH)D em indivíduos obesos podem ser secundários a uma alteração na distribuição tecidual resultante do aumento da massa adiposa. À medida que a VitD lipossolúvel se acumula no tecido adiposo, uma quantidade menor fica biodisponível para agir em outros sítios. Logo, é difícil concluir se níveis séricos de 25(OH)D refletem de forma fidedigna a quantidade real da vitamina em obesos, e desse modo, a associação entre VitD e RI pode ser diluída pelo intenso vínculo desta com a obesidade (GAO *et al.*, 2015). Além disso, para alcançar níveis adequados de VitD é necessária exposição solar, e um estilo de vida sedentário pode influenciar esse aspecto. Eventualmente a hipovitaminose pode ser um reflexo de hábitos pouco saudáveis e do sedentarismo (BLUM *et al.*, 2008; SHETH *et al.*, 2015).

Outros fatores considerados determinantes na associação entre VitD e RI são raça e etnia. Já foi demonstrado em trabalho de grande porte, maior prevalência de hipovitaminose D em hispânicos e afro-americanos que por sua vez também apresentam risco maior para obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares do que caucasianos (GARCIA-BAILO *et al.*, 2013). Por outro lado, o mesmo trabalho não encontrou correlação relevante entre 25(OH)D e RI em afro-americanos, mas essa associação foi significativa nos hispano-americanos e caucasianos.

A relação entre 25(OH)D e parâmetros de homeostase da glicose geralmente sofrem interferência de outros fatores além da adiposidade, como a

ação do hormônio da paratireoide (PTH). O hiperparatireoidismo secundário pode ser o principal mediador da RI associada a hipovitaminose D (ROISLIEN *et al.*, 2011). O PTH pode aumentar as concentrações de cálcio livre intracelular em tecidos-alvo da insulina, como nos adipócitos e musculatura esquelética (FULEIHAN e DEEB, 1999). O aumento das concentrações de PTH já foi associado em estudos prévios a intolerância à glicose e diminuição da sensibilidade à insulina. Não podemos afirmar até o momento se baixos níveis séricos de 25(OH)D estão associados diretamente a RI independentemente de outros fatores de risco.

Alguns mecanismos têm sido sugeridos como responsáveis pelo possível papel da deficiência da vitamina D no aumento da RI (BADAWI *et al.*, 2014). O primeiro seria a participação da hipovitaminose na mediação de um estado inflamatório leve com liberação de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda (GARCIA-BAILO *et al.*, 2012). Esse processo estaria ligado a gênese de diversos distúrbios crônicos, incluindo obesidade, RI e posteriormente diabetes tipo 2 (GARCIA-BAILO., 2011).

Outro mecanismo envolve polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo, transporte e ação da vitamina D, que prejudicariam a liberação de insulina (GARCIA-BAILO *et al.*, 2013). Pesquisadores têm estudado a relação entre vitamina D e células beta pancreáticas. As células beta expressam receptores para vitamina D que após ativação pela 1,25-dihidroxitamina D, podem promover a síntese e secreção de insulina (GAO *et al.*, 2015). Além disso, a deficiência de vitamina D geralmente associa-se a hipocalcemia que diminui a secreção insulínica estimulada por glicose

(BEAULIEU *et al.*, 1993), e associa-se também a elevação do hormônio da paratireoide (PTH), diminuindo a captação de glicose pelo fígado, músculos e células adiposas (TEEGARDEN e DONKIN, 2009).

Em 2014 foi publicado estudo com 10629 participantes sugerindo que aumentar a 25(OH)D pode ser uma boa estratégia complementar no intuito de reduzir o risco de RI em indivíduos sem aumento da glicemia de jejum, especialmente na população obesa asiática (LEE *et al.*, 2014). Considerando que a RI é um fator de risco independente para doença coronariana e mortalidade, intervenções que tenham como alvo fatores de risco modificáveis para essa condição podem ter grande importância clínica. A vitamina D é um potencial alvo terapêutico uma vez que tem efeitos pleiotrópicos e evidências revelam papel benéfico em relação ao desenvolvimento da RI. Por outro lado, estudos controlados mostram relação causal entre suplementação com vitamina D e diminuição da RI apenas em grupos limitados, sugerindo que para resultados ótimos deva haver uma meticulosa seleção dos candidatos a suplementação.

2 JUSTIFICATIVA

O aumento exponencial do número de idosos nas últimas décadas e a crescente demanda desse grupo por cuidados específicos justificam a importância a trabalhos que contribuam com o esclarecimento de condições clínicas ainda pouco compreendidas.

A dinapenia representa uma condição crítica, capaz de determinar tanto incapacidade física quanto mortalidade. No entanto, há poucos estudos que avaliem a força muscular através do dinamômetro isocinético e a compare com outros parâmetros, visando estabelecer possíveis relações.

Desse modo, considerando as evidências de que a hipovitaminose D associa-se a um declínio na função muscular, optou-se por incluir níveis séricos de vitamina D na pesquisa. Já a avaliação da RI foi escolhida como objeto de estudo devido a grande controvérsia na literatura a respeito de sua relação com força muscular, que carece de maior embasamento científico por causa da escassez de dados.

Assim, a pesquisa justifica-se pela sua originalidade na tentativa de comparar os parâmetros propostos (força, VitD e RI), contribuindo para a elucidação etiológica da dinapenia em idosos, condição responsável por consequências tão negativas como dependência funcional e morte.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

O objetivo do presente estudo foi comparar a força muscular do quadríceps entre grupos de idosos pacientes do Into em pré-operatório com concentração de VitD < 30 ng/mL (grupo D1) e > 30 ng/mL (grupo D2) e com o índice de HOMA-IR < 3,2 (grupo Ho1) e > 3,2 (grupo Ho2).

3.2. Objetivos Específicos

a) Determinar se insuficiência de vitamina D se associa a menor força muscular extensora do joelho.

b) Avaliar se maior resistência à insulina se associa a menor força muscular extensora do joelho.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Amostra

Os quarenta e dois participantes da pesquisa foram pacientes voluntários do Into, que aguardavam cirurgias ortopédicas eletivas e foram selecionados após a confirmação da liberação do risco cirúrgico no momento da internação. Diariamente chegam ao setor de internação do hospital pacientes convocados pelos grupos da ortopedia que são obrigatoriamente entrevistados pelo clínico de plantão visando confirmar a liberação do risco cirúrgico para que possam ser alocados nas enfermarias e serem submetidos à cirurgia proposta, em geral no dia subsequente. Para a seleção dos participantes, utilizou-se a amostragem de conveniência. Assim, a amostra foi composta pelos idosos abordados no setor de internação, que atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se listados na tabela 1. Todos os participantes leram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (**TCLE – ANEXO A**) no qual estavam descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e condições da avaliação. Durante a entrevista com os participantes foram coletados e inseridos em ficha própria do estudo (**FICHA – ANEXO B**) os seguintes dados: nome completo, endereço, idade, peso, altura, IMC, comorbidades e medicação atual. Após a assinatura do TCLE e preenchimento da ficha própria do estudo, os pacientes foram imediatamente encaminhados ao Laboratório de Pesquisa Neuromuscular do Into, para aferirem a força muscular. No dia seguinte em jejum, os participantes foram submetidos a coleta de sangue para

dosagem de glicemia, insulina e vitamina D. Após os resultados laboratoriais, a amostra foi dividida em 4 grupos: grupo D1 (hipovitaminose D), grupo D2 (vitamina D normal), grupo Ho1 (HOMA-IR < 3,2), grupo Ho2 (HOMA-IR > 3,2). Foi realizada comparação da força muscular entre os grupos. Todos os procedimentos foram anteriormente aprovados pelo comitê de ética do Into, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012. Número de Inscrição do projeto: **CAAE** 8857514.1.0000.5273.

Tabela 1: critérios de inclusão (coluna da esquerda) e exclusão (coluna da direita).

Crítérios de Inclusão	Crítérios de exclusão
Idade igual a 60 anos ou superior	Diabetes mellitus
Pacientes internados no Into em Pré-operatório de cirurgias eletivas	Outras comorbidades clínicas caso não estejam bem compensadas, especialmente cardiopatias
	Uso regular de hipoglicemiante oral.
	Uso regular de vitamina D
	Uso regular de glicocorticoides.
	Doença psiquiátrica que impossibilite a compreensão de comandos verbais simples.
	Doença neurológica que impossibilite a compreensão de comandos verbais simples
	Doenças osteomusculares que comprometam a avaliação da força muscular de membros inferiores através do dinamômetro isocinético

4.2. Avaliação da força muscular

Foi utilizado um dinamômetro isocinético (CSMI®, HUMAC NORM®, MA, EUA) para realização das avaliações da força muscular da musculatura extensora (EXT) de membros inferiores. Todos os sujeitos foram posicionados sentados, com o côndilo lateral do fêmur alinhado ao eixo de rotação do dinamômetro e o tornozelo fixado a haste do acessório de avaliação do joelho por uma tira de velcro **(Figura 2)**. Foi realizado teste concêntrico-concêntrico para extensão e flexão do joelho, com velocidade fixada a 60°/s e cinco repetições (DVIRR, 2002). Primeiramente os voluntários passaram por uma rotina de aquecimento e familiarização com o equipamento e a contração isocinética através de repetições com a mesma velocidade utilizada no teste. O maior torque instantâneo encontrado para os grupamentos do quadríceps (QUA) e isquiotibiais (ISQ) foi considerado o pico de torque.

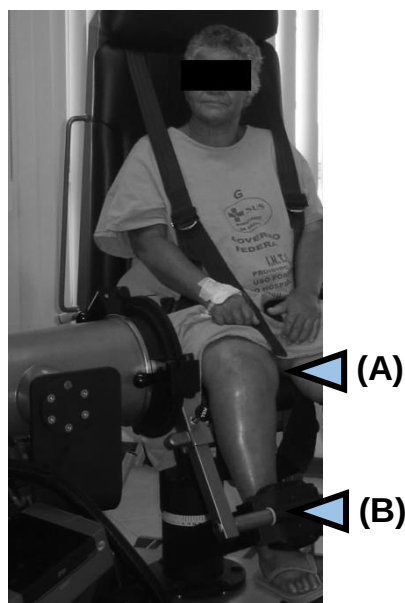


Figura 2 - Sujeito posicionado para a realização da avaliação de força isocinética máxima. (A): côndilo lateral do fêmur alinhado ao eixo de rotação do aparelho; **(B):** tornozelo fixado a haste do acessório de avaliação do joelho por uma tira de velcro.

4.3 Medida dos níveis séricos de vitamina D e cálculo do índice HOMA-IR

Na manhã seguinte à aferição da força muscular, amostras de sangue em jejum foram obtidas por punção de veia basílica ou cubital média com seringa hipodérmica não reutilizável para dosar o nível sérico de (1) 25 hidróxi-vitamina D, (2) insulina e (3) glicose.

Utilizando o equipamento BT 3000 Plus (Biotecnica), a glicemia venosa em plasma foi aferida, de acordo com as especificações do fabricante, por método enzimático de rotina. A insulina foi determinada pelo método de eletroquimioluminescência com uso do equipamento COBAS E (Roche). A 25 hidróxi-vitamina D foi mensurada através do sistema ARQUITECT (Abbott).

Após a liberação dos resultados da glicose e insulina, foi realizado pelo pesquisador o cálculo do parâmetro HOMA-IR através da fórmula:

$$HOMA - IR = \frac{insulina\ jejum [\mu UI.L^{-1}] \times glicose\ jejum [mmol.L^{-1}]}{22,5}$$

O valor de concentração glicose foi convertido de mg.dL⁻¹ para mmol.L⁻¹ através da multiplicação da constante 0,0555 conforme proposto por MATTHEWS *et al.*, 1985.

4.4. Análise Estatística

Primeiramente todos os valores de pico de torque (PT) obtidos para EXT foram normalizados pela estatura dos indivíduos. Os valores de PT foram estratificados de acordo com a concentração de VitD em dois grupos de acordo com o corte formal para hipovitaminose, (1) D1 = VitD < 30 ng/mL e (2) D2 = VitD > 30 ng/mL. O mesmo procedimento foi adotado para o HOMA-IR, (1) H1 = HOMA-IR < 3,2 e H2 = HOMA-IR > 3,2 respeitando o corte formal para resistência à insulina. Foram realizados separados testes t para medidas independentes para comparar as variáveis entre (1) D1 e D2 e (2) H1 e H2 para a amostra completa, assim como estratificado por gênero (Masc = subgrupo masculino e Fem = subgrupo feminino). A significância estatística estabelecida foi de $p \leq 0,05$ e todos os cálculos foram conduzidos no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc. Chigago, IL, EUA) e gráficos gerados através do *Graphpad Prism* (EUA).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 42 voluntários (29 mulheres e 13 homens) com idade (média $\pm$ DP): $67,6 \pm 6,8$ anos; estatura: $160,3 \pm 10,5$ cm; peso: $73,6 \pm 19,6$ kg e IMC: $28,6 \pm 5,22$ kg/m². Os valores de VitD e HOMA-IR mensurados foram $27,8 \pm 8,92$ ng/mL e $4,9 \pm 4,73$, respectivamente.

O subgrupo D1 (n = 29 – 21 mulheres e 8 homens) apresentou concentração de VitD de $23,0 \pm 4,41$ ng/mL, enquanto D2 (n = 13 – 8 mulheres e 5 homens) apresentou valor de $37,7 \pm 8,27$ ng/mL, valores significativamente diferentes ($p < 0,001$). Foi encontrada diferença significativa entre o PT EXT entre os grupos D1 e D2 (**Figura 3**). Não foram observadas diferenças entre idade, altura, peso e IMC (**Tabela 2**).

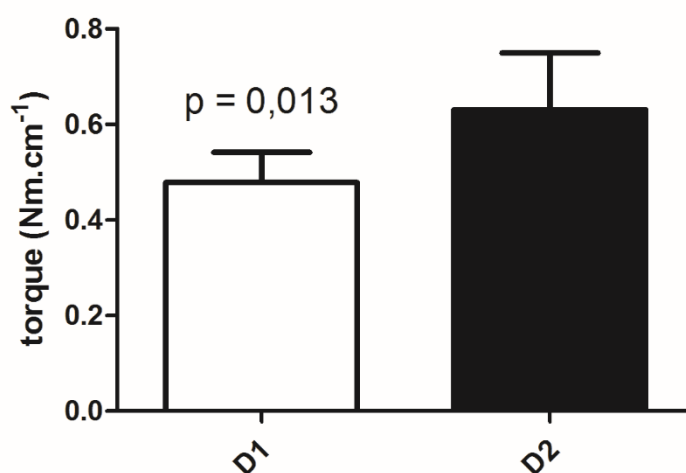


Figura 3 – Valor médio e intervalo de confiança de 95% do pico de torque normalizado em relação à altura do indivíduo dos extensores (EXT) para os grupos com contagem de vitamina D abaixo (D1) e acima (D2) de 30 ng/ml. Os valores p correspondem à significância estatística da comparação entre os grupos.

Tabela 2: VitD, Idade, Altura, Peso e IMC encontrados para os grupos D1 e D2.

Variável	Grupo	Média ± DP	Valor p
VitD (ng/mL)	D1	23,0 ± 4,41	< 0,001
	D2	37,7 ± 8,27	
Idade (anos)	D1	68,3 ± 7,37	0,336
	D2	66,1 ± 5,07	
Altura (cm)	D1	159,1 ± 11,06	0,256
	D2	163,1 ± 8,69	
Peso (kg)	D1	72,2 ± 21,81	0,493
	D2	76,8 ± 13,72	
IMC (kg/m ²)	D1	28,4 ± 5,60	0,737
	D2	29,0 ± 4,43	

VitD = concentração de vitamina D, IMC = índice de massa corporal, grupos com contagem de vitamina D abaixo (D1) e acima (D2) de 30 ng/ml.

O subgrupo H1 (n = 21 – 14 mulheres e 7 homens) demonstrou HOMA-IR de $2,0 \pm 1,01$, enquanto H2 (n = 21 – 15 mulheres e 6 homens) apresentou $7,8 \pm 5,24$, valores significativamente diferentes ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significativas entre os H1 e H2 para o PT EXT (**Figura 4**). Assim como para as demais variáveis observadas (**Tabela 3**).

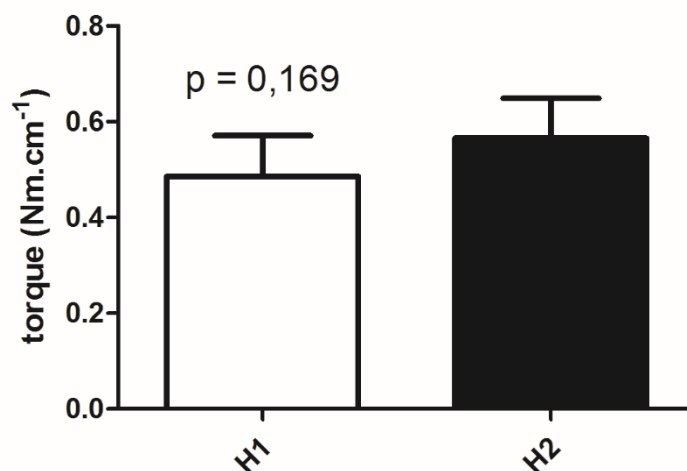


Figura 4 – Valor médio e intervalo de confiança de 95% do pico de torque normalizado em relação à altura do indivíduo dos extensores (EXT) para os grupos com contagem de HOMA-IR abaixo (H1) e acima (H2) de 3,2. Os valores p correspondem à significância estatística da comparação entre os grupos.

Tabela 3: HOMA-IR, Idade, Altura, Peso e IMC encontrados para os grupos H1 e H2.

Variável	Grupo	Média $\pm$ DP	Valor p
HOMA-IR	H1	2,0 $\pm$ 1,01	< 0,001
	H2	7,8 $\pm$ 5,24	
Idade (anos)	H1	68,8 $\pm$ 7,95	0,269
	H2	66,4 $\pm$ 5,26	
Altura (cm)	H1	158,2 $\pm$ 9,92	0,203
	H2	162,4 $\pm$ 10,82	
Peso (kg)	H1	69,1 $\pm$ 11,78	0,141
	H2	78,1 $\pm$ 24,66	
IMC (kg/m²)	H1	27,7 $\pm$ 3,74	0,281
	H2	29,4 $\pm$ 6,35	

IMC = índice de massa corporal, grupos com contagem de HOMA-IR abaixo (H1) e acima (H2) de 3,2.

Quando os grupos foram estratificados por sexo, diferenças significativas no PT EXT entre D1 e D2 foram observadas-para as mulheres ($p = 0,016$), mas

não para os homens ($p = 0,288$) (ambos, **Figura 5**). Com relação ao HOMA-IR não foram encontradas diferenças para nenhum dos sexos (**Figura 6**).

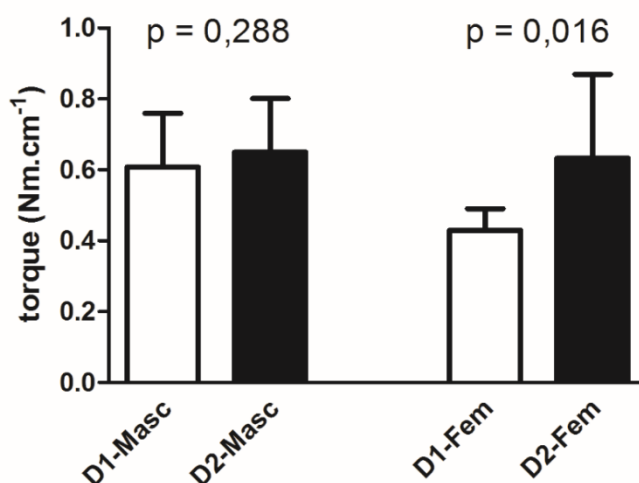


Figura 5 – Valor médio e intervalo de confiança de 95% do pico de torque normalizado em relação à altura do indivíduo dos extensores (EXT) dos indivíduos do sexo masculino (Masc) e feminino (Fem), divididos nos grupos para os grupos com contagem de vitamina D abaixo (D1) e acima (D2) de 30ng/ml. Os valores p correspondem à significância estatística da comparação entre os grupos.

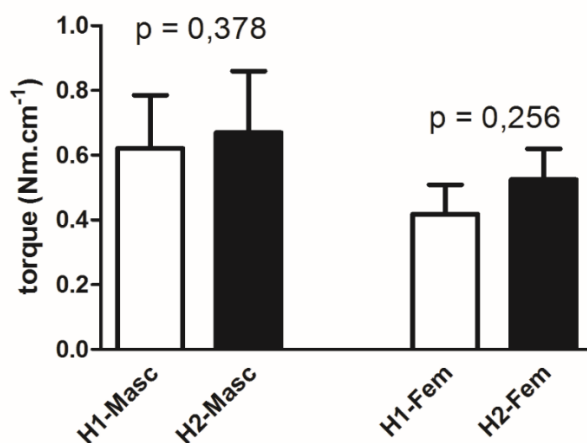


Figura 6 – Valor médio e intervalo de confiança de 95% do pico de torque normalizado em relação à altura do indivíduo dos extensores (EXT) dos indivíduos do sexo masculino (Masc) e feminino (Fem), para os grupos com contagem de HOMA-IR abaixo (H1) e acima (H2) de 3,2. Os valores p correspondem à significância estatística da comparação entre os grupos.

Nosso trabalho avaliou através de dinamômetro isocinético (padrão-ouro) a força da musculatura extensora do joelho, grupamento muscular fundamental para a manutenção da autonomia do idoso. Revelamos associação entre hipovitaminose D e diminuição da força muscular de membros inferiores em idosos, enquanto que a associação entre RI e força não foi constatada. Esses resultados encontram-se de acordo com associações semelhantes encontradas em estudos internacionais, no entanto a maioria dos trabalhos não envolve o uso de dinamômetro isocinético. Mastaglia (MASTAGLIA *et al.*, 2011) utilizou dinamômetro isocinético assim como no presente estudo e constatou em 54 idosas com idade superior a sessenta e cinco anos que níveis de vitamina D acima de 20ng/mL foram associados a maior força muscular de membros inferiores. No projeto InCHIANTI (HOUSTON *et al.*, 2007), 966 indivíduos com média de idade de setenta e cinco anos e hipovitaminose D tiveram baixa força e performance ruim em teste físico, mas foi utilizado dinamômetro manual. Zamboni (ZAMBONI *et al.*, 2002) também sem dispor de dinamômetro isocinético, encontrou associação negativa entre vitamina D e incapacidade física aferida por questionários em 175 mulheres e 94 homens. Essa informação foi confirmada pelo estudo prospectivo LASA, (*Longitudinal Aging Study Amsterdam*), que acompanhou 1200 idosos de ambos os sexos durante 3 anos. A força não foi aferida, mas após esse período foi realizada avaliação física e indivíduos que apresentaram

vitamina D abaixo de 10ng/mL tiveram maior chance de declínio na capacidade física quando comparados aos indivíduos com níveis séricos acima de 30ng/mL (WICHERTS *et al.*, 2007). Apesar do grande número de participantes, um ponto questionável desse trabalho oriundo do LASA foi justamente a ausência da aferição da força muscular. Visser e colaboradores aferiram a força de preensão palmar e também demonstraram num período de 3 anos que idosos com vitamina D menor que 10ng/mL apresentam menos força e massa muscular em relação àqueles com níveis maiores que 20ng/mL (VISSER *et al.*, 2003). No entanto, os resultados produzidos pelos cortes de VitD utilizados nesse estudo (10ng/mL e 20ng/mL) não provocam impacto significativo fora do ambiente de pesquisa pois ambos se referem a pacientes com hipovitaminose. No nosso trabalho optamos por dividir os pacientes utilizando o corte formal de 30ng/mL, que divide o normal do patológico, gerando resultados mais úteis na prática clínica.

Neste estudo, a maioria dos participantes (69%) apresentou hipovitaminose D, refletindo um problema de saúde pública altamente prevalente. Dependendo da população estudada, a deficiência dessa vitamina pode acometer mais de 90% dos indivíduos (MITHAL *et al.*, 2009). Em 2013 foi publicado importante estudo transversal abrangendo larga faixa etária (20-76 anos) de 419 norte americanos saudáveis submetidos a avaliação de força com dinamômetro isocinético e níveis séricos de vitamina D, visando investigar a relação entre esses parâmetros (GRIMALDI *et al.*, 2013). Diferentemente do nosso trabalho, a maioria dos participantes (65%) apresentou níveis acima de 30ng/mL, 27% apresentaram níveis entre 20-30ng/mL, 7% entre 10-20ng/mL e

1% níveis menores que 10ng/mL. Logo, tais resultados não devem ser extrapolados para a população brasileira, especialmente o subgrupo idoso. Ainda assim os dados de Grimaldi (2013) demonstraram que níveis de vitamina D são diretamente associados a força muscular.

Considerando que a perda de força muscular acarreta impactos tão negativos na população idosa como maior propensão à quedas, dependência funcional, Síndrome da Fragilidade e outros, a busca por estratégias que visem a preservar a força é incessante. A associação encontrada sistematicamente entre hipovitaminose D e menor força estimula a comunidade científica a investigar potenciais benéficos da reposição dessa vitamina no sentido de manter e ou aumentar a força muscular. Em estudo randomizado controlado com 96 idosas deficientes de vitamina D, houve 96.5% de aumento do diâmetro das fibras musculares tipo II do vasto lateral após reposição de 1000UI de vitamina D durante 2 anos, além de 59% de redução do risco de quedas (SATO *et al.*, 2005). Por outro lado, é possível encontrar estudos que não confirmam a associação positiva entre vitamina D sérica e desempenho em atividade física: em idosos com mais de 80 anos, um trabalho com 367 participantes não encontrou tal associação ao comparar VitD e desempenho físico estimado com o uso de dinamômetro manual e velocidade de marcha, sugerindo que há diminuição da expressão do VDR em pessoas muito idosas (MATHEI *et al.*, 2013).

Com relação a ausência de associação entre RI e força muscular revelada no nosso estudo, há também respaldo científico embasando tal resultado. Em 2009 por exemplo, foi publicado trabalho pioneiro realizado ao

longo de 3 anos com a participação de 1168 homens e mulheres não diabéticos maiores de 50 anos (KUO *et al.*, 2009). Todos tiveram avaliação da velocidade de marcha através de teste padronizado, força da perna com dinamômetro isocinético e aferição da RI com índice HOMA-IR. O desempenho muscular, representado pela velocidade da marcha foi inversamente associado a RI nos homens mesmo após o ajuste para potenciais fatores confundidores (IMC, tabagismo, consumo de álcool, aspectos demográficos, fatores de risco nutricionais e cardiovasculares). No entanto tal associação não se repetiu quando a RI foi comparada ao pico de força da perna.

Apesar disso, a insulina pode ser um importante determinante da força uma vez que a captação de glicose é pré-requisito para a contração muscular adequada. Outro papel da insulina seria a capacidade de reprimir a proteólise, direcionando o metabolismo corporal para um estado anabólico (FUKAGAWA *et al.*, 1988). A redução de sua atividade periférica levaria o tecido muscular a um estado catabólico. Assim, é plausível inferir que a RI pode ser um determinante de baixa força muscular em idosos. Acreditamos que o subgrupo do nosso estudo com aumento da RI apresentou valores de força aquém do esperado, denotando uma ineficácia relativa da musculatura da coxa. Mais pesquisas são necessárias para confirmar essa hipótese.

Seguindo esse raciocínio, pesquisadores americanos utilizaram uma coorte de mais de 2 mil idosos não diabéticos do *Health, Aging and Body Composition* (Health ABC) Study para avaliar força, qualidade muscular e RI respectivamente através de dinamômetro isocinético, absorciometria por raio-x com dupla energia e índice HOMA-IR. Sujeitos com maior RI foram os mais

pesados e com maior massa de gordura. Não houve associação significativa entre a força do quadríceps e HOMA-IR, no entanto, quanto maior foi o índice, maior a massa muscular. Foi constatado que a diminuição discreta da força muscular por quilo de músculo associou-se ao aumento do HOMA-IR nos idosos não diabéticos (GOODPASTER *et al.*, 2001).

Outro trabalho mais recente analisou a força e massa magra de 358 homens belgas jovens e saudáveis divididos em grupos de acordo com a sensibilidade à insulina definida pelo índice HOMA-IR (GYSEL *et al.*, 2014). Indivíduos com maior RI tiveram maior IMC, maior percentual de gordura e massa muscular. Obesos geralmente têm mais massa muscular absoluta e mais força que seus pares não obesos (RUAN *et al.*, 2007). Como justificativa, alguns pesquisadores sugerem que o peso extra carregado cronicamente serviria de estímulo para o aumento da massa muscular (DUCHE *et al.*, 2002). Surpreendentemente nesse estudo apesar da maior massa muscular, o grupo com maior RI não apresentou força maior durante a extensão da perna. Dessa forma, a ineficácia relativa da musculatura da coxa foi confirmada. Isso ocorre uma vez que a força é determinada pelo conjunto da massa muscular, densidade, fluxo sanguíneo para o músculo, capacidade das fibras musculares e ativação nervosa da função muscular. Logo, é provável que a força aferida aquém do esperado no grupo com maior massa muscular mas resistente à insulina, possa ter sido justificada por uma falha num dos componentes desse conjunto acima descrito. Uma analogia pode ser traçada com o nosso estudo: constatamos que a maioria dos participantes resistentes à insulina apresentou IMC elevado ($29,4 \pm 6,35 \text{ kg/m}^2$). Então no nosso trabalho é possível

desenvolver o mesmo raciocínio, no qual a força aferida no grupo resistente à insulina é na verdade menor do que esperaríamos encontrar.

Por outro lado, outros trabalhos mostram resultados diferentes, mantendo a polêmica sobre o tema. Um estudo italiano populacional prospectivo selecionou 968 participantes não diabéticos entre 22 e 104 anos e dentre outros parâmetros, avaliou RI através do índice HOMA-IR e força muscular usando dinamômetro manual (ABBATECOLA *et al.*, 2005). O objetivo foi testar a hipótese de que a RI está associada a redução da força muscular esquelética em homens e mulheres idosas. Após análise estratificada por sexo, concluiu-se que graus mais elevados de RI se associaram significativamente à diminuição da força aferida por dinamômetro manual em mulheres, mas não nos homens. Nesse caso o uso do dinamômetro manual, mais prático porém menos fidedigno permitiu a captação de um número tão expressivo de participantes.

Já em trabalho realizado no Japão com diabéticos, 40 participantes tiveram a força de extensão de membros inferiores comparada com IMC, HOMA-IR e outros parâmetros (NOMURA *et al.*, 2007). Houve associação significativa entre a força e IMC em mulheres, e associação inversa entre força e HOMA-IR em ambos os sexos, sugerindo que menor força muscular pode ser um marcador de indisponibilidade de captação de glicose pela musculatura esquelética, associada a aumento da RI. Diferentemente desse trabalho, optamos por não incluir pacientes diabéticos visando produzir resultados mais fidedignos.

Quando analisamos especificamente nosso subgrupo masculino, não encontramos associação entre perda de força e hipovitaminose D. Uma justificativa plausível para esse resultado é também considerada como limitação do nosso estudo: houve dificuldade em captar pacientes do sexo masculino que se encaixassem nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

7 CONCLUSÕES

Comparamos a força muscular de idosos do Into com hipovitaminose D com a força de idosos sem hipovitaminose D. Comparamos também a força de idosos resistentes à insulina com a força de idosos sem resistência à insulina.

Os níveis séricos de VitD se associaram positivamente à força muscular de extensão da perna em idosos, uma vez que o grupo de pacientes com concentração sérica de VitD maior que 30 ng/mL obteve maior força aferida através de dinamômetro isocinético.

Não houve associação entre força muscular extensora de membros inferiores e resistência à insulina em idosos calculada através do índice HOMA-IR. Trabalhos futuros serão necessários para melhorar a compreensão sobre os mecanismos que levam a perda de força muscular, e para o desenvolvimento de estratégias de intervenção, visando a prevenção e tratamento da dinapenia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBATECOLA A.M.; FERRUCCI L.; CEDA G.P.; RUSSO C.R.; LAURETANI F.; BANDINELLI S.; BARBIERI M.; VALENTI G.; PAOLISSO G. Insulin Resistance and Muscle Strength in Older Persons. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, vol. 60A, n. 10, p. 1278-1282, 2005.

AGARWAL N.; MITHAL A.; KAUR P.; DHINGRA V.; GODBOLE M.M.; SHUKLA M. Vitamin D and insulin resistance in postmenopausal Indian women. **Indian J Endocrinol Metab**, vol. 18, n. 1, p. 89-9, 2014.

AGMON-LEVIN N.; SHOENFELD Y. From a vitamin to hormone and eventually to immunomodulatory. **Booklet Vitamin D**, p. 1-2, 2012.

AHRÉN B.; PACINI G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. **Diabetes Obes Metab**, vol 7, n. 1, p. 2-8, 2005.

AUYEUNG T.W.; KWOK T.; LEE J.; LEUNG P.C.; LEUNG J.; WOO J. Functional decline in cognitive impairment- the relationship between physical and cognitive function. **Neuroepidemiology**, vol. 31, p. 167-173, 2008.

BADAWI A.; SAYEGH S.; SADOUN E.; AL-THANI M.; ARORA P.; HADDAD P.S. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, vol. 7, p. 297-303, 2014.

BAO B.Y.; TING H.J.; HSU J.W.; LEE Y.F. Protective role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. **Int J Cancer**, vol. 122, p. 706-2699, 2008.

BASSEY E.J. Physical capabilities, exercise and aging. **Rev Clin Gerontol.**, vol. 7, n. 4, p. 97-289, 1997.

BAUMGARTNER R.; KOEHLER K.; ROMERO L.; GARRY P. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. **Am J Clin Nutr**, vol. 64, p. 552-558, 1996.

BEAUDART C.; BUCKINX F.; RABENDA V.; GILLAIN S.; CAVALIER E.; SLOMIAN J.; PETERMANS J.; REGINSTER J.Y.; BRUYÈRE O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Endocrinol Metab**, vol. 99, n. 11, p. 45-4336, 2014.

BEAULIEU C.; KESTEKIAN R.; HAVRANKOVA J.; GASCON-BARRE M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. **Diabetes**, vol. 42, n. 1, p. 35-43, 1993.

BIJLSMA A.Y.; MESKERS C.G.; LING C.H., *et al.* Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. **Age (Dordr)**, 2012.

BIJLSMA A.Y.; MESKERS C.G.M.; VAN HEEMST D.; WESTENDORP R.G.J.; DE CRAEN A.J.M.; MAIER A.B. Diagnostic criteria for sarcopenia relate differently to insulin resistance. **AGE**, vol. 35, p. 2367-2375, 2013.

BLACKMAN M.R.; STORKIN J.D.; MUNZER T. *et al.* Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged men and women: a randomized controlled trial. **JAMA**, vol. 288, p. 2282-2292, 2002.

BLUM M.; DOLNIKOWSKI G.; SEYOUM E.; HARRIS S.S.; BOOTH S.L.; PETERSON J., *et al.* Vitamin D3 in fat tissue. **Endocrine**, vol. 33, p. 4-90, 2008.

BOHANNON R.W. Dynamometer measurements of grip and knee extension strength: are they indicative of overall limb and trunk muscle strength? **Percept Mot Skills**, vol. 108, p. 339-342, 2009.

BORAI A.; LIVINGSTONE C.; KADDAM I.E.; FERNS G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. **BMC Medical Research Methodology**, vol.11, p. 158, 2011.

BUCHNER D.M.; LARSON E.B.; WAGNER E.H.; KOEPESELL T.D.; DE LATEUR B.J. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. **Age Ageing**, vol. 25, p. 91-386, 1996.

CANTORNA M.T.; ZHU Y.; FROICU M.; WITTKE A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxivitamin D3, and the immune system. **Am J Clin Nutr**, vol. 80, p. 1717S-20S, 2004.

CARMELI E.; COLEMAN R.; REZNICK A.Z. The biochemistry of aging muscle. **Exp Gerontol**, vol. 37, p. 477-489, 2002.

CESARI M.; PAHOR M.; LAURETANI F.; ZAMBONI V.; BANDINELLI S.; BERNABEI R., *et al.* Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 64, p. 377-384, 2009.

CHAPUY M.C.; PREZIOSI P.; MAAMER M. *et al.* "Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population". **Osteoporosis International**, vol. 7, n. 5, p. 439-443, 1997.

CHRISTAKOS S.; AJIBADE D.; DHAWAN P.; FECHNER A.J.; MADY L.J. Vitamin D: Metabolism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, vol. 39, n. 2, p. 243-253, 2010.

CHUNG I.; HAN G.; SESHADRI M. *et al.* Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. **Cancer Res**, vol. 69, p. 75-967, 2009.

CLARK B.C.; FERNHALL B.; PLOUTZ-SNYDER L.L. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. **J Appl Physiol**, vol. 101, p. 63-256, 2006.

CLARK B.C.; MANINI T.M. Functional Consequences of Sarcopenia and Dynapenia in the Elderly. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, vol. 13, n. 3, p. 271-276, 2010.

CLARK B.C.; MANINI T.M. Sarcopenia ≠ Dynapenia. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, vol. 63A, n. 8, p. 829-834, 2008.

CLARK B.C.; MANINI T.M. What is dynapenia? **Nutrition**, vol. 28, n. 5, p. 495-503, 2012.

CLARK B.C.; MCGINLEY M.P.; HOFFMAN R.L.; THOMAS J.S.; RUSS D.W. Age related differences in cortical excitability. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 42, n. 5, p. S1-S10, 2010.

COLLARD R.M.; BOTER H.; SCHOEVEERS R.A.; OUDE VOSHAAR R.C. Prevalence of frailty in a community-dwelling older persons: a systematic review. **J Am Geriatr Soc**, vol. 60, n. 8, p. 92-1487, 2012.

CRUZ-JENTOFT A.J.; BAEYENS J.P.; BAUER J.M.; BOIRIE Y., *et al.* Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, vol. 39, p. 412-423, 2010.

D'ANTONA G.; PELLEGRINO M.A.; CARLIZZI C.N.; BOTTINELLI R. Deterioration of contractile properties of muscle fibers in elderly subjects is modulated by the level of physical activity. **Eur J Appl Physiol**, vol. 100, p. 603-611, 2007.

DANZIGER J.; BIGGS M.L.; NIEMI M.; IX J.H.; KIZER J.R.; DJOUSSE L.; DE BOER I.H.; SISCOVICK D.S.; KESTENBAUM B. MUKAMAL K.J. Circulating 25-hydroxyvitamin D and insulin resistance in older adults: The Cardiovascular Health Study. **Metabolism**, vol. 62, n. 12, p. 1788-1794, Dec. 2013.

DELBONO O. Regulation of excitation contraction coupling by insulin-like growth factor-1 in aging skeletal muscle. **J Nutr Health Aging**, vol. 4, p. 162-164, 2000.

DELBONO O.; XIA J.; TREVES S.; WANG Z.M.; JIMENEZ-MORENO R.; PAYNE A.M., *et al.* Loss of skeletal muscle strength by ablation of the sarcoplasmic reticulum protein JP45. **Proc Natl Acad Sci USA**, vol. 104, 20108-20113, 2007.

DELMONICO M.J.; HARRIS T.B.; VISSER M. *et al.* Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **Am J Clin Nutr**, vol. 90, p. 85-1579, 2009.

DELMONICO M.J.; HARRIS T.B.; VISSER M.; PARK S.W.; CONROY M.B.; VELASQUEZ-MIEYER P., *et al.* Longitudinal study of muscle strength, quality and adipose tissue infiltration. **Am J Clin Nutr**, vol 90, p. 1579-1585, 2009.

DING L.; WANG C.; MA H.; TIAN Y.; LU Y.; PANG S. The Study of Serum Vitamin D and Insulin Resistance in Chinese Populations with Normal Glucose Tolerance. **International Journal of Endocrinology**, p. 1-4, 2014.

DUCHE P.; DUCHER G.; LAZZER S.; DORE E.; TAILHARDAT M.; BEDU M. Peak power in obese and nonobese adolescents: effects of gender and braking force. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 34, p. 2072-2078, 2002.

ERIM Z.; BEG M.F.; BURKE D.T.; DE LUCA C.J. Effects of aging on motor-unit control properties. **Am Physiol Soc**, vol. 82, p. 2080-2091, 1999.

EUROPE PMC FUNDERS GROUP. Frailty in Older People. **Lancet**, p. 381, n. 9868, p. 752-762, 2013.

FERREIRA T.S.; ROCHA T.M.; KLEIN M.R.S.T.; SANJULIANI A.F. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium,

dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women. **Nutr Hosp**, vol. 31, n. 4, p. 1491-1498, 2015.

FERRUCCI L.; DE CABO F.R.; KNUTH N.D.; STUDENSKI S. Of Greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. This review study highlights important current insights into the epidemiology, causes, and diagnostic dilemmas that accompany sarcopenia research **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 67, p. 13-16, 2012.

FERRUCCI L.; PENNINX B.W.; VOLPATO S.; HARRIS T.B.; BANDEEN-ROCHE K.; BALFOUR J., *et al.* Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. **J Am Geriatr Soc**, vol. 50, p. 54-1947, 2002.

FIFOARS, FEDERAL INTERAGENCY FORUM ON AGING-RELATED STATISTICS. Older americans 2008: Key indicators of Well-being; Washington, DC: U.S. **Government Printing Office**, 2008.

FOROUHI N.G.; LUAN J.; COOPER A.; BOUCHER B.J.; WAREHAM N.J. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. **Diabetes**, vol. 57, p. 25-2619, 2008.

FOROUHI N.G.; YE Z.; RICKARD A.P., *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. **Diabetologia**, vol. 55, p. 2173-2182, 2012.

FRIED L.P.; TANGEN C.M.; WALSTON J.; NEWMAN A.B.; HIRSCH C.; GOTTDIENER J.; SEEMAN T.; TRACY R.; KOP W.J.; BURKE G.; MCBURNIE M.A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES**, vol. 56A, n. 3, p. M146-M156, 2001.

FRIED L.P.; WALSTON J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard W, Reubin A, editors. **Principles of geriatric medicine and gerontology**. New York: McGraw-Hill, p. 1387-1402, 1998.

FUKAGAWA N.K.; MINAKER K.L.; ROWE J.W.; MATTHEWS D.E.; BIER D.M.; YOUNG V.R. Glucose and amino acid metabolism in aging man: differential effects of insulin. **Metabolism**, vol. 37, p. 371-377, 1988.

FULEIHAN GE, DEEB M. Hypovitaminosis D in a sunny country. **N Engl J Med**, vol. 340, p. 1-1840, 1999.

FULKS R.M.; LI J.B.; GOLDBERG A.L. Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. **J Biol Chem**, vol. 250, p. 290-298, 1975.

GANDEVIA S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. **Physiol Rev**, vol. 81, p. 1725-1789, 2001.

GAO Y.; WU X.; FU Q.; LI Y.; YANG T.; TANG W. The Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Insulin Sensitivity and B-Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. **Journal of Diabetes Research Volume**, p. 1-5, 2015.

GARCIA-BAILO B.; EL-SOHEMY A.; HADDAD P.; ARORA P.; BENZAIED F.; KARMALI M.; BADAWI A. VITAMINS D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. **Biologics**, vol. 5, p. 7-19, 2011.

GARCIA-BAILO B.; JAMNIK J.; DA COSTA L.A.; BADAWI A.; EL-SOHEMY A. Genetic variation in the vitamin D receptor, plasma 25-hydroxyvitamin D, and biomarkers of cardiometabolic disease in Caucasian young adults. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, vol. 6, n. 5, p. 256-267, 2013.

GARCIA-BAILO B.; ROKE K.; MUTCH D.M.; EL-SOHEMY A.; BADAWI A. Association between circulating ascorbic acid, alfa-tocopherol, 25-hydroxyvitamin D, and plasma cytokine concentrations in young adults: a cross-sectional study. **Nutr Metab (Lond)**, vol. 9, n. 1, p. 102, 2012.

GARWOOD C.J.; RATCLIFFE L.E.; MORGAN S.V.; SIMPSON J.E.; OWENS H.; VAZQUEZ-VILLASEÑOR I.; HEATH P.R.; ROMERO I.A.; INCE P.G.; WHARTON S.B. Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. **Mol Brain**, vol. 8, p. 1-51, 2015.

GELFAND R.A.; BARRET E.J. Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. **J Clin Invest**, vol. 80, p. 1-6, 1987.

GOBBO L.C.D.; SONG Y.; DANNENBAUM D.A.; DEWAILLY E.; EGELAND G.M. Serum 25-Hydroxyvitamin D Is not Associated with Insulin Resistance or Beta Cell Function in Canadian Cree. **The Journal of Nutrition**, vol. 141, p. 290-295, 2011.

GOODPASTER B.H.; CARLSON C.L.; VISSER M.; KELLEY D.E.; SCHERZINGER A.; HARRIS T.B.; STAMM E.; NEWMAN A.B. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. **J Appl Physiol**, vol. 90, p. 2157-2165, 2001.

GOODPASTER B.H.; PARK S.W.; HARRIS T.B. *et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 61, p. 64-1059, 2006.

GRIMALDI A.S.; PARKER B.A.; CAPIZZI J.A.; CLARKSON P.M.; PESCATELLO L.S.; WHITE C.M.; THOMPSON P.D. 25(OH) Vitamin D is Associated with Greater Muscle Strength in Healthy Men and Women. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 45, n. 1, p. 157-162, Jan. 2013.

GYSEL T.; CALDERS P.; CAMBIER D.; DE METTELINGE R.T.; KAUFMAN J.M.; TAES Y.; ZMIERCZAK H.G.; GOEMAERE S. Association between insulin resistance, lean mass and muscle torque/force in proximal versus distal body parts in healthy young men. **J Musculoskelet Neuronal Interact**, vol. 14, n. 1, p. 41-49, 2014.

HALFON M.; PHAN O.E.; TETA D. VITAMIN D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. **BioMed Research International**, 2015.

HAUG H.; EGGERS R. Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. **Neurobiol Aging**, vol. 12, p. 336-355, 1991.

HOGAN D.; MACKNIGHT C.; BERGMAN H. Models, definitions, and criteria of frailty. **Aging Clin Exp Res**, vol. 15, n. 3, p. 2-29, 2003.

HOLICK M. The Vitamin D epidemic and its health consequences. **American Society for Nutrition**, p. 2739-2748, 2005.

HOLICK M. Vitamin D: Sources and health benefits. *Standardy Medyczne. Pediatria*, vol. 9, p. 705-715, 2012.

HOUSTON D.K.; CESARI M.; FERRUCCI L. *et al.* "Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study". **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, vol. 62, n. 4, p. 440-446, 2007.

HUBBARD R.E.; LANG I.A.; LLEWELLYN D.J.; ROCKWOOD K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 65, p. 81-377, 2010.

HUSEMOEN L.L.; THUESEN B.H.; FENGER M.; JORGENSEN T.; GLUMER C.; SVENSSON J., *et al.* Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study. **Diabetes Care**, vol. 35, p. 700-1696, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil**. Rio de Janeiro, 2013.

KALYANI R.R.; METTER E.J.; EGAN J.; GOLDEN S.H.; FERRUCCI L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. **Diabetes Care**, vol. 38, n. 1, p. 82-90, Jan. 2015.

KANG J.H.; KIM S.S.; MOON S.S.; KIM W.J.; BAE M.J.; CHOI B.G.; JEON Y.K.; KIM B.H.; KIM Y.K.; KIM I.J. Adiposity in the Relationship between Serum Vitamin D Level and Insulin Resistance in Middle-Aged and Elderly Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008. **Endocrinol Metab**, vol. 28, p. 96-102, 2013.

KAUFFMAN T.L. Manual de Reabilitação Geriátrica. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2001.

KIM J.A.; WEI Y.; SOWERS J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. **Circ Res**, vol. 102, n. 4, p. 14-401, 2008.

KIM K.E.; JANG S.N.; LIM S.; PARK Y.J.; PAIK N.J.; KIM W.; JANG H.C.; LIM J.Y. Relationship between muscle mass and physical performance: is it the same in older adults with weak muscle strength? **Age and Ageing**, vol. 41, p. 799-803, 2012.

KIRKWOOD T.B. A systematic look at an old problem. **Nature**, vol. 451, n. 7179, p. 7-644, 2008.

KIRKWOOD T.B. Understanding the odd science of aging. **Cell**, vol. 120, n. 4, p. 47-437, 2005.

KLASS M.; BAUDRY S.; DUCHATEAU J. Voluntary activation during maximal contraction with advancing age: a brief review. **Eur J Appl Physiol**, vol. 100, p. 543-551, 2007.

KUO C.K.; LIN L.Y.; YU Y.H.; WU K.H.; KUO H.K. Inverse association between insulin resistance and gait speed in nondiabetic older men: results from the U.S. National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. **BMC Geriatrics**, vol. 9, p. 1-49, 2009.

LEE S.W.; KIM M.; KIM H.; HAN S.S.; LEE H.; LEE J.P.; KIM D.K.; LIM C.S.; KIM Y.S.; PARK A.K.; JOO K.W. Obesity Modifies the Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance in Korean General Population without Increased Fasting Glucose Levels. **Tohoku J. Exp. Med.**, vol. 234, p. 89-97, 2014.

LEXELL J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 50, p. 11-16, 1995.

LIND L.; POLLARE T.; HVARFNER A.; LITHELL H.; SORENSEN O.H.; LJUNGHALL S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. **Diabetes Res**, vol. 11, p. 7-141, 1989.

LIPS P. Vitamin D physiology. **Prog Biophys Mol Biol**, vol. 92, n. 1, p. 4-8, 2006.

LIPSITZ L.A. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 57, n. 3, p. 25-115, 2002.

MACINTOSH B.R.; GARDINER P.F.; MCCOMAS A.J. Skeletal Muscle: Form and Function. **Champaign, IL: Human Kinetics**, 2006.

MANINI T.M.; CLARK B.C. Dynapenia and Aging: An Update. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 67A, n. 1, p. 28-40, 2012.

MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E.; WALICKA M.; TALALAJ M.; HORST-SIKORSKA W.; IGNASZAK-SZCZEPANIAK M.; SEWERYNEK E. Vitamin D supplementation in adults – guidelines. **Postepy Nauk Medycznych**, vol. 2, p. 160-166, 2010.

MARI A.; AHRÉN B.; PACINI G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, vol. 8, n. 5, p. 33-529, 2005.

MARNER L.; NYENGAARD J.R.; TANG Y.; PAKKENBERG B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. **J Comp Neurol**, vol. 462, p. 144-152, 2003.

MARTINI L.A.; WOOD R.J. Vitamin D status and metabolic syndrome. **Nutr Rev**, vol. 64, p. 86-479, 2006.

MASTAGLIA S.R.; SEIJO M.; MUZIO D.; SOMOZA J.; NUÑEZ M.; OLIVERI B. "Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years". **Journal of Nutrition, Health and Aging**, vol. 15, n. 5, p. 349-354, 2011.

MATHEI C.; VAN POTTENBERGH G.; VAES B.; ADRIAENSEN W.; GRUSON D.; DEGRYSE J.M. "No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the belfrail study". **Age and Ageing**, vol. 42, n. 2, p. 186-190, 2013.

MATTHEWS D.R.; HOSKER J.P.; RUDENSKI A.S.; NAYLOR B.A.; TREACHER D.F.; TURNER R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, vol. 28, p. 412-419, 1985.

MCGINLEY M.; HOFFMAN R.L.; RUSS D.W.; THOMAS J.S.; CLARK B.C. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. **Exp Gerontol**, vol. 45, n. 9, p. 671-678, 2010.

MCKENZIE D.; BUA E.; MCKIERNAN S.; CAO Z.; AIKEN J.M.; WANAGAT J. Mitochondrial DNA deletion mutations: a causal role in sarcopenia. **Eur J Biochem**, vol 269, p. 2010-2015, 2002.

MCMILLAN G.J.; HUBBARD R.E. Frailty in older inpatients: what physicians need to know. **Q J Med**, vol. 105, p. 1059-1065, 2012.

MCNEIL C.J.; DOHERTY T.J.; STASHUK D.W.; RICE C.L. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. **Muscle Nerve**, vol. 31, p. 461-467, 2005.

MECOCCI P.; FANO G.; FULLE S. *et al.* Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids and proteins in human skeletal muscle. **Free Radio Biol Med**, vol. 26, p. 303-308, 1999.

METTER E.J.; CONWIT R.; TOBIN J.; FOZARD J.L. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 52, p. B267-B276, 1997.

MITHAL A.; WAHL D.A.; BONJOUR J.P.; BURCKHARDT P.; DAWSON-HUGHES B.; EISMAN J.A. *et al.* IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporos Int**, vol. 20, n. 11, p. 20-1807, 2009.

MITRI J.; DAWSON-HUGHES B.; HU F.B.; PITTAS A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, vol. 94, p. 486-494, 2011.

MORITANI T.; DEVRIES H.A. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. **Am J Phys Med**, vol. 58, p. 115-130, 1979.

MORLEY J.E.; ABBATECOLA A.M.; ARGILES J.M., *et al.* Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. **J Am Med Dir Assoc**, vol. 12, p. 403-409, 2011.

MUIRS.W.; MONTERO-ODASSO M. "Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis". **Journal of the American Geriatrics Society**, vol. 59, n. 12, p. 2291-2300, 2011.

NAGPAL J.; PANDE J.N.; BHARTIA A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. **Diabet Med**, vol. 26, p. 19-27, 2009.

NEWMAN A.B.; KUPELIAN V.; VISSER M.; SIMONSICK E.M.; GOODPASTER B.H.; KRITCHEVSKY S.B., *et al.* Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 61, p. 7-72, 2006.

NOMURA T.; IKEDA Y.; NAKAO S.; ITO K.; ISHIDA K.; SUEHIRO T.E.; HASHIMOTO K. Muscle Strength is a Marker of Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: A Pilot Study. **Endocrine Journal**, vol. 54, n. 5, p. 791-796 2007.

NORMAN A.W.; FRANKEL J.B.; HELDT A.M.; GRODSKY G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. **Science**, vol. 209, p. 823-825, 1980.

PASCHALIS V.; NIKOLAIDIS M.G.; THEODOROU A.A.; PANAYIOTOU G.; FATOUROS I.G.; KOUTEDAKIS Y.; JAMURTAS A.Z. A weekly bout of eccentric exercise is sufficient to induce health-promoting effects. **Med Sci Sports Exerc**, vol. 43, n. 1, p. 64-73, 2011.

PENALVA D.Q.F. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento (Metabolic syndrome: diagnosis and treatment). **Rev Med**, vol. 87, n. 4, p. 50-245, Out./Dez., 2008.

PENG P.; HYDER O.; FIROOZMAND A., *et al.* Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. **J Gastrointest Surg**, vol. 16, p. 1478-1486, 2012.

PENG X.; VAISHNAV A.; MURILLO G.; ALIMIRAH F.; TORRES K.E.; MEHTA R.G. Protection against cellular stress by 25-hydroxyvitamin D3 in breast epithelial cells. **J Cell Biochem**, vol. 110, p. 33-1324, 2010.

PÉREZ-LÓPES F.R.; CHEDRAUI P.; FERNÁNDEZ-ALONSO A.M. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. **Maturitas**, vol. 69, p. 27-36, 2011.

PEREZ-LOPEZ F.R. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. **Maturitas**, vol. 52, p. 37-117, 2007.

PFEIFER M.; BEGEROW B.; MINNE H.W. Vitamin D and muscle function. **Osteoporos Int**, vol. 13, n. 3, p. 94-187, Mar. 2002.

PHAM N.M.; AKTER S.; KUROTANI K.; NANRI A.; SATO M.; HAYABUCHI H., *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and markers of insulin resistance I a Japanese working population. **Eur J Clin Nutr**, vol. 66, p. 8-1323, 2012.

PHAM N.M.; AKTER S.; KUROTANI K.; NANRI A.; SATO M.; HAYABUCHI H.; YASUDA K.E.; MIZOUE T. Serum 25-hydroxyvitamin D and markers of insulin resistance in a Japanese working population. **Eur J Clin Nutr**, vol. 66, n. 12, p. 8-1328, 2012.

PILZ S.; TOMASCHITZ A.; DRECHSLER C.; DEKKER J.M.; MARZ W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. **Mol Nutr Food Res**, vol. 54, p. 13-1103, 2010.

PILZ S.; VAN DEN HURK K.; NIJPELS G.; STEHOUWER C.D.; VAN'T RIET E.; KIENREICH K., *et al.* Vitamin D status, incident diabetes and prospective changes in glucose metabolism in older subjects: the Hoom study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, vol. 22, p. 9-883, 2012.

POZZAN R.; POZZAN R.; BRANDÃO A.A.; MAGALHÃES M.E.C.; BRANDÃO A.P. Níveis de insulina e HOMA em uma amostra da cidade do Rio de Janeiro. Estudo do Rio de Janeiro. **Rev Socerj**, vol. 16, p. 5-75, 2003.

RADLOVIC N.; MLADENOVIC M.; SIMIC D.; RADLOVIC P. Vitamin D in the light of current knowledge. **Srp Arh Celok Lek**, vol. 140, n.2, p. 4-110, 2012.

REAVEN G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. **Physiol Rev.**, vol. 75, n. 3, p. 86-473, 1995.

RHEE S.Y.; HWANG Y.C.; CHUNG H.Y.; WOO J.T. Vitamin D and diabetes in Koreans: analyses based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009. **Diabet Med**, vol. 29, p. 10-1003, 2012.

RIBEIRO S.M.L.; KEHAYIAS J.J. Sarcopenia and the Analysis of Body Composition. **Adv. Nutr**, vol. 5, p. 260-267, 2014.

ROCKWOOD K.; HUBBARD R. Frailty and the geriatrician. **Age Ageing**, vol. 33, n. 5, p. 30-429, 2004.

ROCKWOOD K.; STADNYK K.; MACKNIGHT C.; MCDOWELL I.; HEBERT R.; HOGAN D.B. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. **Lancet**, vol. 353, p. 205-206, 1999.

ROISLIEN J.; VAN CALSTER B.; HJELMESAETH J. Parathyroid hormone is a plausible mediator for the metabolic syndrome in the morbidly obese: a cross-sectional study. **Cardiovasc Diabetol**, p. 10-17, 2011.

ROJAS-RIVERA J.; DE LA PIEDRA C.; RAMOS A.; ORTIZ A.; EGIDO J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. **Nephrol Dial Transplant**, vol. 25, p. 65-2850, 2010.

RUAN X.Y.; GALLAGHER D.; HARRIS T.; ALBU J.; HEYMSFIELD S.; KUZNIA P.; HESHKA S. Estimating whole body intermuscular adipose tissue from single cross-sectional magnetic resonance images. **J Appl Physiol**, vol. 102, p. 748-754, 2007.

SALAT D.H.; BUCKNER R.L.; SNYDER A.Z.; GREVE D.N.; DESIKAN R.S.; BUSA E., *et al.* Thinning of the cerebral cortex in aging. **Cereb Cortex**, vol. 14, p. 721-730, 2004.

SATO Y.; IWAMOTO J.; KANOKO T.; SATOH K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. **Cerebrovasc Dis**, vol. 20, n. 3, p. 92-187, 2005.

SHETH J.J.; SHAH A.; SHET F.J.; TRIVEDI S.; LELE M.; SHAH N.; THAKOR P.; VAIDYA R. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? **BMC Endocrine Disorders**, vol. 15, p. 5, 2015.

SONG B.M.; KIM H.C.; CHOI D.P.; OH S.M.; SUH I. Association between Serum 25-Hydroxivitamin D Level and Insulin Resistance in a Rural Population. **Yonsei Med J**, vol. 55, n. 4, p. 1036-1041, 2014.

SONG X.; MITNITSKI A.; ROCKWOOD K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. **J Am Geriatr Soc**, vol. 58, n. 4, p. 7-681, 2010.

STOCKTON K.A.; Mengersen K.; PARATZ J.D.; KANDIAH D.; BENNELL K.L. "Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis". **Osteoporosis International**, vol. 22, n. 3, p. 859-871, 2011.

STOCKTON K.A.; Mengersen K.; PARATZ J.D.; KANDIAH D.; BENNELL K.L. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, vol. 22, n. 3, p. 859-871, 2011.

TAN B.H.; FEARON K.C. Cachexia: prevalence and impact in medicine. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, vol. 11, p. 400-407, .

TAO M.; ZHANG Z.; KE Y.; HE J.; FU W.; ZHANG C.; ZHANG Z. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with insulin resistance and B-cell function in a healthy Chinese female population. **Acta Pharmacologica Sinica**, vol. 34, p. 1070-1074, 2013.

TEEGARDEN D.; DONKIN S.S. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. **Nutr Res Rev**, vol. 22, n. 1, p. 82-92, 2009.

TEIXEIRA I.N.D.O. Percepções de profissionais de saúde sobre duas definições de fragilidade no idoso. **Ciênc. saúde coletiva**, vol. 13 n.4, July/Aug., 2008.

TSENG L.A.; DELMONICO M.J.; VISSER M.; BOUDREAU R.M.; GOODPASTER B.H.; SCHWARTZ A.V.; SIMONSICK E.M.; SATTERFIELD S.; HARRIS T.; NEWMAN A.B. Body composition explains sex differential in physical performance among older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 69, n.1, p. 93-100, 2014.

TURNER R.C.; HOLMAN R.R.; MATTHEWS D.; HOCKADAY T.D.; PETO J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**, vol. 28, p. 1086-1096, 1979.

VASQUES A.C.J. *et al.* Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 52, n. 1, p. 32-39, Fev. 2008.

VISSER M.; DEEG D.J.H.; 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". **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 88, n. 12, p. 5766-5772, 2003.

VISSER M.; GOODPASTER B.H.; KRITCHEVSKY S.B. *et al.* Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 60, p. 33-324, 2005.

VISVANATHAN R, CHAPMAN I. Preventing sarcopaenia in older people. *Maturitas* 66 (2010) 383-388.

WALLACE T.M.; LEVY J.C.; MATTHEWS D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care**, vol. 27, p. 1487-1495, 2004.

WALSTON J.D. Sarcopenia in older adults. **Curr Opin Rheumatol**, vol. 24, n. 6, p. 623-627, 2012.

WICHERTS I.S.; VAN SCHOOR N.M.; BOEKE A.J.P. *et al.* "Vitamin D status predicts physical performance, and its decline in older persons". **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 92, n. 6, p. 2058-2065, 2007.

WINOGRAD C.H. Targeting strategies:an overview of criteria and outcomes. **J Am Geriatr Soc**, vol. 39, p. 25S-35S, 1991.

WRANICZ J.; SZOSTAK-WEGIEREK D. Health outcomes of Vitamin D. Part I. Characteristics and Classic Role. **Rocz Panstw Zakl Hig**, vol. 65, n. 3, p. 179-184, 2014.

XUE Q.L.; BEAMER B.A.; CHAVES P.H.; GURALNIK J.M.; FRIED L.P. Heterogeneity in rate of decline in grip, hip, and knee strength and the risk of all-cause mortality: the women's health and aging study II. **J Am Geriatr Soc**, vol. 58, p. 84-2076, 2010.

YOSHIKAWA S.; NAKAMURA T.; TANABE H.; IMAMURA T. Osteomalacic myopathy. **Endocrinol Jpn**, vol. 26, p. 65-72, 1979.

YU F.; HEDSTROM M.; CRISTEA A.; DALEN N.; LARSSON L. Effects of ageing and gender on contractile properties in human skeletal muscle and single fibers. **Acta Physiol (Oxf)**, vol. 190, p. 229-241, 2007.

ZAMBONI M.; ZOICO E.; TOSONI P. *et al.* "Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons". **Journals of Gerontology A – Biological Sciences and Medical Sciences**, vol. 57, n. 1, p. M7-M11, 2002.

APÊNDICES

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Dinapenia no idoso: Revisão e correlação com parâmetros laboratoriais”. Você foi selecionado aleatoriamente pelo pesquisador e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Os objetivos deste estudo são investigar as causas de perda de força muscular, revisando o tema “dinapenia” e correlacionando a sua força muscular aferida através de dinamômetro com parâmetros laboratoriais. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder ao questionário formulado pelo pesquisador e submeter-se à aferição de força no Laboratório de Pesquisa Neuromuscular e à coleta de exames laboratoriais específicos durante a internação. Os riscos relacionados com sua participação são mínimos e inerentes a qualquer punção venosa para coleta de sangue, como por exemplo, hematomas. Os benefícios relacionados com a sua participação são contribuir ativamente para a Ciência, fornecendo dados fundamentais para a realização de uma pesquisa que investiga a etiologia da perda de força muscular. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação, uma vez que os resultados serão vinculados a informações genéricas como idade, sexo e número de

identificação. Este Termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Pesquisador responsável: Rodrigo Buksman

Contato com o pesquisador responsável: Endereço: Avenida Brasil 500, andar 7 – sala ARMIN Telefone: (21) 2134-5209 e-mail: rodrigobuks@hotmail.com

Assinatura do pesquisador responsável

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Into. Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20940-070

Telefone: (21) 2134-5000 e-mail: cep.into@into.saude.gov.br.

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante da pesquisa:

Assinatura do participante da pesquisa

APÊNDICES

ANEXO B - FICHA

FICHA - PROJETO DINAPENIA

1) Nome: _____

2) Nº Prontuário: _____

3) Idade: _____

4) Sexo ☐ M ☐ F

5) Estado Civil ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Viúvo ☐ Divorciado ☐ Separado

6) Cor da pele ☐ Branca ☐ Preta ☐ Parda ☐ Amarela ☐ Indígena

7) Município: _____

8) Bairro: _____

9) Peso: _____

10) Altura: _____

11) IMC: _____

12) Data de internação: ____/____/____

13) Grupo responsável: _____

14) Comorbidades: _____

15) Medicamentos: _____

16) Tabagismo (atualmente) ☐ Sim ☐ Não

17) 25 OH Vitamina D: _____

18) HOMA-IR: _____

19) Força Muscular: _____