Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Obesidade associada às reduzidas massa magra e massa
óssea: uma emergente e complexa relação envolvendo
alterações bioquímicas, metabólicas e funcionais**

Natasha Aparecida Grande de França

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do
título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Assoc. Lígia Araújo Martini

São Paulo

2019

Obesidade associada às reduzidas massa magra e massa óssea: uma emergente e complexa relação envolvendo alterações bioquímicas, metabólicas e funcionais

Natasha Aparecida Grande de França

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Assoc. Lúgia Araújo Martini

Versão corrigida

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

de França, Natasha

Obesidade associada às reduzidas massa magra e massa óssea: uma emergente e complexa relação envolvendo alterações bioquímicas, metabólicas e funcionais / Natasha de França, orientadora Lúcia Martini. -- São Paulo, 2019.

138 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2019.

1. Composição corporal. I. Martini, Lúcia, orient. II. Título.

A todos os voluntários que participaram desse estudo.
Sem eles, essa tese não seria possível. Sem voluntários
como eles, grande parte da pesquisa brasileira não seria
possível. A eles, dedico esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Essa tese foi fruto de muitas parcerias acadêmicas, mas também de muitos laços afetivos que se consolidaram ou que surgiram ao longo do caminho. Agradeço a tudo que me aconteceu, da forma que me aconteceu, e a todos que de alguma maneira se fizeram fundamentais para que os desafios e as dificuldades fossem superados. Aqui, listo as instituições, grupos de pesquisa e algumas pessoas que contribuíram para a realização desse trabalho e para a conclusão de meu doutoramento.

À amada orientadora, Lúgia Araújo Martini. As palavras me faltam diante do fim de um ciclo de convivência acadêmica. A Lúgia me acolheu, deu-me a oportunidade necessária, acreditou em meu potencial e me inspirou como uma mulher referência na ciência em que atua. Agradeço os conselhos, todos, mesmo aqueles que talvez eu não concordasse, a palavra amiga, a confiança e essa parceria linda que tivemos durante todos esses anos. Muito obrigada, Lúgia, por tudo!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro fundamental à realização desse trabalho e que permitiu minha dedicação exclusiva à pesquisa (processo 2014/26787-0, FAPESP). Mais do que isso, por financiarem e acreditarem na ciência.

À Faculdade de Saúde Pública e a todos os seus funcionários, principalmente aos do departamento de Nutrição, por terem sido sempre tão solícitos. Especialmente ao Eduardo Napolitano, pela descontração fundamental no dia a dia (e pelo sofrimento partilhado nas derrotas do nosso Palmeiras).

À Marcela Lima, Elena Curatella, Elizabete dos Santos e Patricia Santos pela persistência e resiliência no processo de contatação e convite aos participantes incluídos na primeira fase do estudo. À Kelly Giudici e à Mariana Lopes por auxiliarem de forma tão fundamental na etapa da administração da água duplamente marcada. E, à Barbara Peters, parceira das densitometrias, das

angústias, do cansaço, mas principalmente das conquistas. Minha segunda mentora, minha inspiração. Sem o esforço e ajuda de cada uma de vocês, esse trabalho não seria possível.

À toda equipe do Inquérito de Saúde do Município de São Paulo (ISA-Capital 2015), especialmente a equipe do ISA-Nutrição 2015, coordenado pela Profa. Regina Mara Fisberg. Agradeço a oportunidade de ter participado desse projeto grandioso e necessário.

Aos colaboradores do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE). Agradeço imensamente aos professores responsáveis, Bruno Gualano e Ana Lucia Pinto, pela oportunidade dessa parceria fundamental à realização desse trabalho. Agradeço também, à paciência e carinho do profissional de educação física Saulo Gil, ao me ensinar sobre a ergoespirometria. Agradeço também, a todos aqueles com quem tive o imenso prazer de conviver, aprender e rir ao longo do ano que frequentei o LACRE. Ana Paula, Janice, Renato, Rafael, Alexandre, Jean, Carlos, Diego e Leticia, muito obrigada.

Ao Prof. Eduardo Ferriolli, responsável pelo Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, pela parceria, mas também por todo esforço em “fazer as coisas darem certo”. À Karina Pfrimer, pela condução das análises nos espectrômetros e pelos ensinamentos, mas principalmente por toda a dedicação e tempo que disponibilizou de forma admirável a fim de que as análises fossem concluídas em tempo hábil. À Natália Alves, pela ajuda durante o tempo em que estive no laboratório, mas, principalmente, pela amizade estabelecida.

Ao Prof. Gustavo Duque, grande mentor do *Australian Institute for Musculoskeletal Science* (AIMSS) e professor na *University of Melbourne*, onde realizei meu estágio pesquisa (período sanduíche). Agradeço pela oportunidade, por acreditar em meu potencial e por ser uma inspiração para mim. Também agradeço à toda equipe com quem tive o imenso privilégio de trabalhar, conviver e aprender durante o estágio no AIMSS. Principalmente à Lavanya Murthy pela amizade e parceria tão frutífera e ao pessoal da *Falls and Fractures Clinic*, que me recebeu de braços abertos, me fez sentir em casa e que confiou piamente em mim. À Solange Bernardo, ao Steven Phu, ao Ebrahim Hassan, à Hadeer Fatlee e ao Michael McLaughlin meu muito obrigada (*thank you guys, you are awesome!*).

Aos professores membros da banca de defesa, Alex Antonio Florindo, Maysa Cendoroglo e Patrícia Chagas por contribuírem para o aperfeiçoamento desse trabalho.

À Alexandra Elbakyan, por sua luta pelo “acesso igualitário à informação científica”.

A todos os meus amigos, principalmente aqueles com quem pude partilhar essa jornada acadêmica. Aos “uspirados” Antonio Ralph, Ramon Wilk, Milessa Afonso, Nanda Maria e Ruy de Deus, pela partilha de todos os momentos e por serem tão fundamentais para mim.

À Jéssica Moraes, irmã de alma que reconheci durante aulas de estatística do Prof. Altay, na Unifesp. Creio que uma amizade que surge num meio assim, há de ser abençoada! Obrigada por ter se feito sempre tão presente, mesmo após nossos caminhos terem seguido rumos distintos.

À Gisele Schiavo, à Juliana Junqueira e à Tainá Ortega, outras irmãs que a vida me deu e que estiveram sempre presentes ao longo dessa jornada.

À minha família de mulheres incríveis. À minha vó Jacira, minha tia-avó Juraci, minha mãe Isabel e minhas irmãs Nathalia e Maria Augusta, meu muito obrigada. Vocês são a base que me sustenta, aquelas que permitem tudo ser possível. Vocês são minha referência e minha inspiração.

Ao Daniel Vendrami, meu companheiro. Mais do que parceiro pessoal, você também foi cobaia, auxiliar de laboratório e motorista. Você foi meu porto seguro, meu muro de lamentações, meu sopro de esperança. Junto a ti sou uma pessoa melhor e, juntos aos nossos filhos felinos Amora e Bolota, somos a força que preciso para continuar seguindo em frente. Obrigada por cruzarem meu caminho e por vivenciarem toda essa fase da minha vida ao meu lado.

Experiência – ato de vivenciar a realidade, abrir-se ao novo, transformando a si mesmo em interação com o experimento. Viver é praticar, experimentar a vida. Criamos a vida. Praticamos a vida. Experiências transformam pessoas.

– Monja Coen

De França NAG. Obesidade associada às reduzidas massa magra e massa óssea: uma emergente e complexa relação envolvendo alterações bioquímicas, metabólicas e funcionais [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2019.

RESUMO

Introdução – O envelhecimento traz consigo alterações da composição corporal que podem ser desencadeadas ou agravadas pelo estilo de vida. A presença simultânea da reduzida massa magra, da osteopenia (reduzida densidade óssea) e da obesidade emerge como possível fator de risco para morbimortalidade de forma mais proeminente do que quando tais parâmetros são considerados separadamente. **Objetivo** - Investigar a prevalência da presença concomitante da obesidade, da osteopenia e da reduzida massa magra em amostra de indivíduos a partir dos 50 anos; e avaliar se a presença simultânea dessas alterações está associada a menores concentrações de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], a pior perfil glicêmico e lipídico, ao reduzido gasto energético e nível de atividades físicas e à pior aptidão cardiorrespiratória. **Métodos** – Trata-se de estudo transversal com 218 indivíduos (52% do sexo feminino), de 63 (59 – 69) anos, participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015. A composição corporal foi obtida por DXA. Ajustou-se a massa gorda (kg) pela altura ao quadrado e a obesidade foi estabelecida quando $>9\text{kg/m}^2$ para homens e $>13\text{kg/m}^2$ para mulheres. A reduzida massa magra (MM) foi definida como MM apendicular/IMC $<0,789$ e $<0,512$ para homens e mulheres, respectivamente. T-score $<-1,0$ na coluna lombar e/ou colo do fêmur determinou a osteopenia. Os indivíduos foram agrupados de acordo com a presença/ausência dessas condições. Considerou-se como desfechos a força de preensão manual, as concentrações de 25(OH)D, os perfis lipídico e glicêmico e hábitos de vida (atividades físicas e ingestão alimentar). Uma subamostra de 43 indivíduos (55% sexo masculino), de 65 (62-71) anos foi selecionada para avaliação da aptidão cardiorrespiratória em esteira rolante, da taxa metabólica de repouso (TMR), por calorimetria indireta, e do gasto energético total (GET), por água duplamente marcada. **Resultados** - 50 dos 218 indivíduos (23%) apresentavam obesidade associada à reduzida MM e/ou à osteopenia, sendo que 14 (6%) destes apresentavam a combinação

dos 3 componentes. A obesidade combinada a 1 ou 2 outras alterações de composição corporal foi associada a concentrações mais reduzidas de 25(OH)D (-3 ng/ml), à pior sensibilidade à insulina, à maior gordura visceral, à menor força muscular, ao maior tempo despendido em atividades sedentárias e à reduzida ingestão proteica por quilo de peso corporal. Adicionalmente, a análise da subamostra ($N = 43$) revelou haver pior aptidão cardiorrespiratória (-5 ml/kg/min no $VO_{2\text{pico}}$), maior TMR ($+300$ kcal/dia) e GET ($+140$ kcal/dia), sem diferença, porém, quanto ao gasto energético em atividades físicas quando presença dessa condição. Esses resultados foram independentes da idade, do sexo e das concentrações de 25(OH)D. **Conclusões** – A prevalência da obesidade associada à reduzida MM e/ou à osteopenia foi de 23%. Tal condição foi associada à pior perfil de risco para manutenção dessas alterações de composição corporal, para inabilidade física, para doenças cardiovasculares e para mortalidade. Diante de um contexto de envelhecimento populacional atrelado a mudanças comportamentais desfavoráveis, esses resultados emergem a necessidade de estratégias a fim de se prevenir a evolução de um estado de alteração isolada de composição corporal para um estado de coexistência dessas alterações.

Descritores: Obesidade; Osteoporose; Sarcopenia; Composição Corporal; Vitamina D; Envelhecimento; Aptidão cardiorrespiratória

De França NAG. [Obesity associated with reduced lean mass and bone mass: an emerging and complex relationship involving biochemical, metabolic and functional changes] [thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2019. Portuguese.

ABSTRACT

Introduction – Aging is related to changes in body composition that can be driven or worsen according to the lifestyle. Given the impact of obesity, osteopenia (low bone density), and reduced lean mass, it is suggested that their concomitant presence would even increase the risk for morbimortality. **Objective** – To investigate the prevalence of the concomitant obesity, low lean mass and osteopenia in a sample of adults aged from 50 years and evaluate if simultaneous disturbances on body composition are associated with lower 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], worse lipid and glycemic profile, lower total energy expenditure and physical activity level, and poorer cardiorespiratory fitness. **Methods:** This is a cross-sectional study with 218 individuals (52% female), aged 63 (59 – 69) years recruited from the *ISA-Capital* 2015 and *ISA Nutrição* 2015. Appendicular lean mass (ALM), fat mass and bone mineral density (BMD) were measured by DXA. Obesity was defined as fat mass (kg) divided by height squared $>9 \text{ kg/m}^2$ and $>13 \text{ kg/m}^2$ for men and women, respectively. Low lean mass (LM) was defined as $\text{ALM/BMI} < 0.789$ and < 0.512 for men and women, respectively. Osteopenia was defined as T-score at lumbar spine and/or femoral neck lower < -1.0 . Subjects were then clustered into subgroups according to the presence/absence of body composition disturbances. Outcomes included grip strength, 25(OH)D concentrations, lipid and glycemic profiles, and lifestyle (physical activity and food intake). From the 218 participants we extracted a subsample of 43 (55% male), aged 65 (62-71) years to assess their cardiorespiratory fitness on a treadmill, resting energy expenditure (REE) by indirect calorimetry, and total energy expenditure (TEE) by doubly labeled water. **Results** – From the 218 individuals, 50 (23%) showed obesity associated with low LM and/or osteopenia, with 14 (6%) showing the concomitant 3 disturbances of body composition. A condition of obesity plus low LM and/or osteopenia was associated with reduced serum VD (-3 ng/ml), lower insulin sensitivity,

higher visceral adiposity, lower grip strength, longer time spent in sedentary activities, and reduced protein intake by body weight. The subsample analysis (N = 43) showed worse cardiorespiratory fitness ($\text{VO}_{2\text{peak}}$ 5 ml/kg/min lower), higher REE (+300 kcal/day) and TEE (+140 kcal/day) than those without body composition disturbances, with no difference in total amount of energy expended in physical activities. Age, sex, and VD concentrations did not change the results.

Conclusions – The prevalence of concomitant obesity and low LM and/or osteopenia was 23%. Such condition was associated with risk factors to the maintenance of these body composition disturbances, physical disabilities, cardiovascular diseases, and mortality. Considering these results in a context of population aging and lifestyle changes indicate the need to define strategies to better screening those at higher risk and avoiding that an isolated body composition disturbance state become a concurrent state.

Keywords: Obesity; Osteoporosis; Sarcopenia; Body Composition; Vitamin D; Aging; Cardiorespiratory fitness

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. ADIPOSIDADE EXCESSIVA: A OBESIDADE.....	20
1.1.1. Definição e Diagnóstico	20
1.1.2. Etiologia	21
1.1.3. Impacto da Obesidade	22
1.2. REDUZIDA QUANTIDADE E QUALIDADE DA MASSA MUSCULAR: A SARCOPENIA	23
1.2.1. Definição e Diagnóstico	23
1.2.2. Etiologia e Fisiopatologia da Sarcopenia	28
1.2.3. Impacto da Sarcopenia	29
1.3. REDUZIDA DENSIDADE ÓSSEA: A OSTEOPOROSE.....	30
1.3.1. Definição e Diagnóstico	30
1.3.2. Etiologia da Osteoporose.....	30
1.3.3. Impacto da Osteoporose	31
1.4. PRESENÇA SIMULTÂNEA DAS ALTERAÇÕES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	32
1.4.1. Definição e Diagnóstico	32
1.4.2. Etiologia da Presença Simultânea da Obesidade, Sarcopenia e Osteopenia.....	34
1.4.3. Impacto de Alterações Concomitantes da Composição Corporal	41
2. JUSTIFICATIVA	46
3. HIPÓTESES DO ESTUDO	46
4. OBJETIVOS	47
4.1. OBJETIVO GERAL	47
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
5. MÉTODOS.....	48
5.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO	48
5.2. AMOSTRAGEM.....	48
5.3. DELINEAMENTO DO ESTUDO	49
5.4. ASPECTOS ÉTICOS	49
5.5. FINANCIAMENTO	50
5.6. DESENHO DO ESTUDO	50

5.7.	FASE 1.....	53
5.7.1.	População	53
5.7.3.	Desfecho Primário	59
5.7.4.	Desfechos Secundários e/ou Variáveis Descritivas e de Ajuste	59
5.8.	FASE 2.....	66
5.8.1.	População	66
5.8.2.	Desenho das Coletas Realizadas na Fase 2	66
5.8.3.	Variável de Interesse	67
5.8.4.	Desfechos	67
5.8.5.	Variáveis Descritivas e de Ajuste	71
5.9.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	73
6.	RESULTADOS	75
6.1.	RESULTADOS DA FASE 1	75
6.2.	RESULTADOS DA FASE 2	89
7.	DISCUSSÃO	95
8.	CONCLUSÕES.....	105
9.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	106
10.	REFERÊNCIAS.....	109
	ANEXOS	129
	ANEXO 1 TCLE – FASE 1: DENSITOMETRIA	130
	ANEXO 2 TCLE - FASE 2: CALORIMETRIA DE REPOUSO E APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA.....	132
	ANEXO 3 TCLE - FASE 2: CALORIMETRIA POR ÁGUA DUPLAMENTE MARCADA	134
	CURRÍCULO LATTES	136

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Figura 1 -	Resumo das vias que intermeiam a fisiopatologia da Obesidade Osteosarcopênica	41
Figura 2 -	Desenho geral do estudo	52
Figura 3 -	Agrupamentos de acordo com a composição corporal e massa óssea	58
Figura 4 -	Desenho da fase 2 da coleta para a presente tese de doutorado	67
Figura 5 -	Gráficos dos intervalos de confiança (IC95%) das médias padronizadas de 25(OH)D de acordo com os 8 grupos (A) e seu reagrupamento em 3 grupos (B). Os tamanhos amostrais são apresentados para cada grupo, acima da barra de IC95%	89
Figura 6 -	Comparação da frequência de participantes em cada grupo nas fases 1 e 2 (N = 43)	90
Figura 7 -	Correlação entre o volume de oxigênio pico (VO_{2pico}) e o índice de gordura corporal, a massa magra corrigida pelo IMC, a idade e o gasto energético em atividades físicas. A linha vertical indica o ponto de corte para homens em A e B. Em C e D linha de tendência	95
Quadro 1 -	Resumo das variáveis e seus pontos de corte utilizadas para diagnóstico da sarcopenia de acordo com os principais critérios vigentes	27
Quadro 2 -	Apresentação dos critérios para diagnóstico da Obesidade Osteosarcopênica entre os estudos disponíveis na literatura	33
Quadro 3 -	Descrição das variáveis obtidas pelos questionários aplicados no ISA-Capital 2015 e sua categorização (quando existente)	60

Quadro 4 -	Exames bioquímicos e seus derivados: finalidade, metodologia e valores de referência	65
Tabela 1 -	Resultados das análises descritivas das variáveis obtidas nas entrevistas domiciliares de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015	76
Tabela 2 -	Resultados das análises descritivas das variáveis bioquímicas obtidas via coleta de sangue de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015	79
Tabela 3 -	Resultados das análises descritivas das variáveis antropométricas e testes físicos de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015	81
Tabela 4 -	Modelos de regressão linear para avaliação da relação entre a composição corporal e a força muscular e as concentrações de 25(OH)D (ng/ml) (N=218)	84
Tabela 5 -	Comparação entre as médias $\pm$ DP dos grupos classificados de acordo com a ausência/presença de alterações da composição corporal. Resultados de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015	86
Tabela 6 -	Comparação entre a avaliação realizada na fase 1 e a avaliação $22 \pm 4,6$ meses depois (fase 2) de uma subamostra composta por 43 indivíduos	91
Tabela 7 -	Resultado da comparação das médias entre os grupos formados à partir da subamostra	94

Siglas e Símbolos Utilizados

♀ - Sexo feminino

♂ - Sexo masculino

1,25(OH)₂D – Calcitriol

25(OH)D – Calcidiol

²H – Deutério

¹⁸O – Oxigênio-18

ACR - Aptidão cardiorrespiratória

ADM - Água duplamente marcada

AG – Ácidos graxos

AWGS - *Asian Working Group for Sarcopenia*

CID-CM - Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde
– Modificação clínica

CO₂ – Dióxido de carbono

CV – Coeficiente de variação

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

DMO - Densidade mineral óssea

DP – Desvio padrão

DXA - Absorciometria de feixe duplo

EROs – Espécies reativas de oxigênio

EWGSOP - *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FAO/WHO/UNU - *Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University*

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMUSP - Faculdade de Medicina da USP

FNIH - *Foundation for the National Institutes of Health on Sarcopenia Project*

FSP - Faculdade de Saúde Pública

FVI – Fator de inflação da variância

GC - Gordura corporal

Genuin - Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação

GET - Gasto energético total

GH - Hormônio do crescimento

HDL-c - Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR- Modelo de avaliação da homeostase (índice de resistência à insulina)

HOMA- β - Modelo de avaliação da homeostase (função das células beta)

HPLC/LC-MS - Espectrometria de massa por cromatografia líquida de alta eficiência

IDECG - *International Dietary Energy Consultancy Group*

IGC - Índice de Gordura Corporal

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física

ISA-Capital - Inquérito de Saúde no Município de São Paulo

IWGS - *International Working Group on Sarcopenia*

LACRE - Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia

LAV - Limiar de anaerobiose ventilatória

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MET – Equivalente metabólico

MM – Massa magra

MMA – Massa magra apendicular

mTOR - *mammalian target of rapamycin*

NAF - Nível de atividade física

NDS-R - *Nutrition Data System for Research*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Ponto de compensação respiratória

PetCO₂ - Pressão parcial de dióxido de carbono

PetO₂ - Pressão parcial de oxigênio

PPAR γ - Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

PTH – Paratormônio

QUICKI - *Quantitative Insulin Sentivity Check Index*

R24h - Recordatório alimentar de 24 horas

SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBPC/ML - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

SPPB - *Short Physical Performance Battery*

SSCWD - *Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders*

SUS - Sistema Único de Saúde

TA – Tecido adiposo

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídios

TMR - Taxa metabólica de repouso

TNF- α – Fator de Necrose tumoral alfa

VD - Vitamina D

VDR – Receptor de vitamina D

VE/VO_2 - Equivalente ventilatório de oxigênio

VO_2 – Volume de oxigênio

$VO_{2\text{máx}}$ – Volume máximo de oxigênio consumido

$VO_{2\text{pico}}$ – Volume pico de oxigênio consumido

1. INTRODUÇÃO

A nossa população está envelhecendo rapidamente. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ¹ mostraram que no ano 2000 o Brasil apresentava uma proporção de 5% de pessoas acima dos 65 anos, a qual aumentou para 7% em 2015 e é estimada que atinja 13% em 2030. O estado de São Paulo acompanha esse crescimento de forma ainda mais pronunciada, com projeção de que essa faixa populacional represente 15% da população paulista em onze anos.

Paralelamente, vê-se mudanças de comportamento na sociedade, com o aumento do tempo despendido em atividades sedentárias e a redução de uma alimentação mais natural e de melhor qualidade nutricional. Assim, o envelhecimento e/ou as mudanças do estilo de vida podem culminar em alterações de composição corporal capazes de contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas e incapacidades funcionais ². Tais alterações de composição corporal incluem a redução das massas muscular e óssea e o maior acúmulo de gordura corporal.

1.1. ADIPOSIDADE EXCESSIVA: A OBESIDADE

1.1.1. Definição e Diagnóstico

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), trata-se do acúmulo excessivo de gordura corporal que leva ao comprometimento da saúde ³. Assim, a obesidade é reconhecida como uma doença, uma vez que implica em alteração do funcionamento normal do organismo, como observado pela insuficiente ou equivocada resposta hormonal ⁴.

Em nível populacional, usualmente é utilizado o índice de massa corporal (IMC) como *proxy* do excesso de adiposidade. De acordo com esse parâmetro, são considerados obesos adultos e idosos com valores de IMC acima de 30 kg/m² ³. Apesar de validado e bem aceito, faz-se

importante destacar que tem como principal viés o fato de não distinguir a massa gorda da massa magra, e que, apesar de boa especificidade (identificação dos “verdadeiros” não obesos), apresenta baixa sensibilidade (identificação dos “verdadeiros” obesos) quando comparado a métodos mais precisos e acurados, como a técnica de absorciometria de feixe duplo (DXA) ⁵.

De acordo com as posições oficiais da Sociedade Internacional para Densitometria Clínica ⁶ o percentual de gordura corporal (%GC) e o Índice de Gordura Corporal (IGC) são medidas de adiposidade obtidas pela DXA que representam uma boa alternativa ao IMC, principalmente para triar indivíduos com risco cardiovascular aumentado. Há na literatura uma grande variedade de pontos de corte propostos para definir o excesso de adiposidade pelo %GC ⁵. Entretanto, esse parâmetro pode ser camuflado quando o aumento da massa gorda é acompanhado de aumento de massa magra, refletindo em %GC próximo ou dentro da normalidade. Assim, uma proposta alternativa é a utilização do IGC, no qual os valores absolutos de massa gorda (kg) são corrigidos pela altura ao quadrado (m²), de forma análoga ao cálculo do IMC ⁷.

1.1.2. Etiologia

A obesidade é classicamente compreendida como resultado do desequilíbrio entre a ingestão e o dispêndio de energia a longo prazo. Entretanto, a alteração de um estado de balanço energético pode ser decorrente, mediada ou agravada por fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e psicossociais, o que denota a complexidade envolvida no desenvolvimento dessa doença.

Há constante interesse em se avaliar o efeito da composição da alimentação sobre o risco de excesso de adiposidade, entretanto, até o momento, nenhum perfil alimentar específico pode ser considerado preditor incondicional da obesidade, caso não resulte em uma dieta hipercalórica em relação ao dispêndio energético final ⁸⁻¹¹. A baixa frequência de exercícios físicos e o comportamento sedentário também são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade. Além de resultar em menor dispêndio total de energia, são usualmente associados ao consumo de alimentos hipercalóricos ¹², o que aumenta ainda mais o risco de desequilíbrio energético e consequente acúmulo excessivo de gordura corporal.

Outros aspectos apontados como importantes interlocutores etiológicos da obesidade incluem a privação do sono e o estresse, uma vez que são associados a desregulação na produção e liberação de hormônios envolvidos no controle do apetite ¹³ e na deposição e oxidação dos triglicerídios ¹⁴. O nível socioeconômico também exerce influência, uma vez que o preço dos alimentos é um dos fatores considerados no processo de escolha alimentar ¹⁵ e, normalmente, alimentos de menor custo são do tipo ultraprocessados, os quais tendem a ser altamente energéticos e a apresentar menor capacidade de promover saciedade ¹⁶⁻²⁰.

1.1.3. Impacto da Obesidade

Sabe-se que a obesidade tem atingido proporções pandêmicas, com importante crescimento nas últimas 4 décadas. Entre 1975 e 2016 a taxa de obesidade aumentou em média 4,5% em todo o mundo, resultando em meio bilhão de obesos. Se considerarmos os índices de pré-obesidade (IMC entre 25 kg/m² e 29,9 kg/m²) os números são ainda mais alarmantes, com crescimento de aproximadamente 22%, refletindo em um total de 2 bilhões de adultos com excesso de peso ²¹. No Brasil os valores do mesmo período ultrapassam a média mundial, uma vez que mais da metade dos adultos está acima da faixa de IMC ideal, e 22% apresentam obesidade ²¹.

A obesidade, principalmente em seus níveis mais extremos, é associada ao maior risco de mortalidade ²². Isso se deve principalmente pelo fato dessa doença ser fator preditor para demais situações clínicas de risco, incluindo hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e câncer (principalmente de endométrio e de esôfago) ^{23, 24}. O acúmulo excessivo de gordura corporal também é associado a menores concentrações de 25(OH)D ²⁵, afeta de forma importante a mobilidade e a capacidade de realização das atividades cotidianas ²⁶ e aumenta a chance do indivíduo apresentar apneia do sono ²⁷, depressão (principalmente entre mulheres) ²⁸ e disfunção sexual ²⁹ e reprodutiva ³⁰.

Dada a ampla gama de alterações metabólicas envolvidas, outra importante consequência é o impacto financeiro. Em 2011 a obesidade e doenças associadas custaram US\$270 milhões ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 59% desse valor resultante de internações hospitalares e 41% de atendimentos ambulatoriais. Seguindo o incremento da prevalência da obesidade, houve

aumento também de cirurgias bariátricas e, conseqüentemente, dos custos gerados, saltando de US\$9 milhões em 2008 (n=3.139) para US\$17 milhões em 2011 (n=5.227) ³¹. Ao fazer uma projeção da evolução do IMC no Brasil, RTVELADZE et al. (2013) ³² estimam que 46% dos homens e 20% das mulheres serão obesos em 2050, totalizando um gasto de US\$330 bilhões em 40 anos (2010-2050) ³². Além disso, também é importante contabilizar o impacto social gerado. Uma vez que há maior chance de um indivíduo obeso apresentar limitações físicas, morte prematura e afastamentos por complicações das doenças associadas, há estigmatização e discriminação no mercado de trabalho ²³, o que pode resultar em maior taxa de desemprego nessa população.

1.2. REDUZIDA QUANTIDADE E QUALIDADE DA MASSA MUSCULAR: A SARCOPENIA

1.2.1. Definição e Diagnóstico

O termo “sarcopenia” provém da junção de duas palavras gregas, *sarx* (carne) e *penia* (perda), uma vez que foi inicialmente definida por ROSENBERG (1989) ³³ como a perda da massa muscular decorrente do envelhecimento. Entretanto, com a realização de novos estudos sua definição passou a incluir também aspectos qualitativos, representados pela redução da força e/ou da função muscular (desempenho físico) ^{34, 35}. Assim como a obesidade, a sarcopenia também é atualmente reconhecida como uma doença (CID-10-CM: M62.84) ³⁶, sendo caracterizada por desordem muscular progressiva e generalizada que leva ao maior risco para desfechos indesejados como quedas, fraturas e mortalidade ³⁷.

Diferentes critérios e pontos de corte foram propostos (e tem sido constantemente revisados) para classificação da sarcopenia, o que dificulta seu diagnóstico e determinação de sua prevalência entre as diferentes populações ³⁸. Os critérios mais utilizados e com maior respaldo na literatura até o momento são o europeu (*European Working Group on Sarcopenia in Older People* - EWGSOP) ^{35, 37}, o norte-americano (*Foundation for the National Institutes of Health on*

Sarcopenia Project - FNIH)³⁹, o internacional (*International Working Group on Sarcopenia* - IWGS)⁴⁰, os critérios propostos pela *Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders* (SSCWD) e o critério desenvolvido para população asiática (*Asian Working Group for Sarcopenia* - AWGS)⁴¹. Tais critérios se assemelham ao incluir a avaliação da massa muscular e da força e/ou função para determinação da sarcopenia, mas divergem quanto ao algoritmo para diagnóstico, ajuste da massa muscular e pontos de corte adotados.

As variáveis e pontos de corte aplicados em cada critério estão resumidas no quadro 1 e a descrição e avaliação dos principais componentes são apresentadas a seguir.

1.2.1.1. Massa Muscular

A massa muscular inclui o músculo esquelético, o maior órgão do corpo humano (corresponde a aproximadamente 40% da massa corporal total), cuja preservação é fundamental para a manutenção da movimentação corporal, da postura e do metabolismo energético⁴². Há uma série de técnicas para mensuração da massa muscular, contudo a mais amplamente utilizada e recomendada nos principais critérios de sarcopenia é a DXA. Trata-se de uma técnica capaz de diferenciar massa magra, massa gorda e conteúdo mineral ósseo, e que apresenta forte correlação com as medidas obtidas pela ressonância magnética e pela tomografia computadorizada, técnicas consideradas padrão ouro para avaliação da composição corporal. Tem-se como boa alternativa às últimas por apresentar menor custo, baixo teor de radiação³⁵ e ser mais facilmente aplicada na rotina clínica⁴³. Usualmente, utiliza-se para avaliação a massa magra apendicular (MMA), a qual representa o somatório da massa magra dos braços e das pernas, uma vez ser essa a melhor preditora do músculo esquelético⁴⁴. Contudo, propõe-se que a MMA deva ser ajustada, dada sua correlação com a altura e a gordura corporal⁴⁵. Há, até o momento, dois principais métodos de ajuste empregados, um pela altura ao quadrado ($MMA/altura^2$; kg/m²) e outro pelo IMC (MMA/IMC).

A maioria dos critérios para sarcopenia adota o ajuste pela altura ao quadrado, proposta por BAUMGARTNER et al. (1998)⁴⁵. Segundo os autores da proposta original, tal método matemático proporciona maior atenuação da correlação da massa magra com a altura em ambos os sexos e nas mais diversas etnias e grupos etários, minimizando o impacto das diferenças de biótipos. O único

critério que diverge nesse quesito é o proposto pelo FNIH ³⁹, o qual prevê o ajuste da MMA pelo IMC. Esse ajuste foi definido em um dos trabalhos que compõe a série de publicações do FNIH sobre sarcopenia, onde se observou que o uso da MMA sem ajuste ou ajustada pelo IMC proviam os melhores resultados para discriminar a redução da força ⁴⁶. De forma semelhante, estudos recentes com diferentes desfechos também sugerem que a MMA/altura² apresenta menor capacidade preditiva para desfechos indesejáveis do que a MMA não ajustada ^{47, 48} e ajustada pelo IMC ⁴⁸.

1.2.1.2. Força Muscular

A inclusão da avaliação da força no diagnóstico da sarcopenia é justificada pelo fato de seu declínio ser normalmente primário ao da massa muscular e de se mostrar melhor preditora da limitação funcional, do tempo de hospitalização e da mortalidade ^{37, 40}. Além disso, músculo e força não apresentam uma relação linear consistente, visto que ganhos de massa muscular nem sempre refletem em aumento de força, e o aumento da força via treinamento resistido demora em resultar em hipertrofia ³⁸. Assim, sugere-se uma possível dissociação entre o aumento da fibra muscular e o ganho de força ⁴⁹. Com o envelhecimento essa relação fica ainda mais complexa, uma vez que há aumento do conteúdo intramuscular de tecido não contrátil, incluindo colágeno e gordura. KENT-BRAUN et al. (2000) ⁵⁰ demonstraram haver 2,5 vezes mais infiltração desses tecidos em idosos (~ 75 anos) comparado a adultos jovens (~ 30 anos).

Recomenda-se que a mensuração da força seja feita pelo teste de preensão manual por se tratar de um método facilmente aplicável em diversas situações, como em pacientes hospitalizados ou institucionalizados, e que apresenta boa correlação com a força dos membros inferiores ^{35, 37}. Apesar das divergências, observa-se uma tendência à uniformização entre os pontos de corte, uma vez que na atualização do grupo europeu (EWGSOP) ³⁷, adotou-se valores semelhantes aos propostos pelo FNIH. Os pontos de corte definidos pelo FNIH advém da capacidade discriminatória para a reduzida velocidade de marcha ⁵¹. Segundo tal critério valores inferiores a 26 kg para homens e 16 kg para mulheres implicam em 5 vezes mais chance de velocidade de marcha reduzida ⁵¹.

1.2.1.3. Função Muscular

Há uma série de testes físicos para avaliar a função muscular, mas sugere-se a avaliação da velocidade de marcha como melhor indicadora, uma vez que alterações de mobilidade são capazes de prever a incapacidade funcional de forma quase tão eficaz quanto uma bateria de testes ⁵². O caminhar resulta da interação dos sistemas visual, vestibular e proprioceptivo ⁵³ e requer a manutenção da força muscular dos membros inferiores, da adequada resposta neuromuscular e funcionamento articular, do controle postural e da capacidade aeróbia ⁵⁴.

Usualmente, avalia-se a velocidade de marcha em uma distância de 4 ou 6 metros, o que facilita sua aplicação. Uma velocidade de marcha inferior a 1 m/s (ponto de corte sugerido pelo IWGS e pela SSCWD) é capaz de prever um declínio cognitivo em 5 anos e, quando menor que 0,8 m/s, aumenta o risco para fragilidade e mortalidade ⁵³. A maioria dos critérios sugerem a redução da velocidade de marcha como indicativo de sarcopenia ^{35, 38, 40, 41}. Divergem os critérios do FNIH, que considera a lenta velocidade de marcha como desfecho da sarcopenia e não como variável para diagnóstico ³⁹, e o consenso europeu revisado, no qual a avaliação do desempenho muscular é recomendada para averiguar a severidade da sarcopenia existente ³⁷.

Quadro 1 Resumo das variáveis e seus pontos de corte utilizadas para diagnóstico da sarcopenia de acordo com os principais critérios vigentes

Critério	Componentes para diagnóstico	Pontos de corte
EWGSOP	Velocidade de marcha	$< 0,8 \text{ m/s}$
	MMA/altura ²	$F \leq 5,50 \text{ kg/m}^2$ $M \leq 7,26 \text{ kg/m}^2$
	Força	$F < 20 \text{ kg}$ $M < 30 \text{ kg}$
EWGSOP II	Velocidade de marcha	$\leq 0,8 \text{ m/s}$
	MMA/altura ²	$F \leq 6,0 \text{ kg/m}^2$ $M \leq 7,0 \text{ kg/m}^2$
	Força	$F < 16 \text{ kg}$ $M < 27 \text{ kg}$
FNIH	MMA/IMC	$F < 0,512$ $M < 0,789$
	Força	$F < 16 \text{ kg}$ $M < 26 \text{ kg}$
IWGS	Velocidade de marcha	$< 1,0 \text{ m/s}$
	MMA/altura ²	$F \leq 5,67 \text{ kg/m}^2$ $M \leq 7,23 \text{ kg/m}^2$
SSCWD	Velocidade de marcha	$< 1,0 \text{ m/s}$
	MMA/altura ²	- 1SD para população de referência
AWGS	Velocidade de marcha	$\leq 0,8 \text{ m/s}$
	Músculo esquelético/altura ²	$F < 5,4 \text{ kg/m}^2$ $M < 7,0 \text{ kg/m}^2$
	Força	$F < 18 \text{ kg}$ $M < 26 \text{ kg}$

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People; IWGS: International Working Group on Sarcopenia; SSCWD: Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, FNIH: Foundation for the National Institutes of Health on Sarcopenia Project; MMA: Massa Magra Apendicular; IMC: Índice de Massa Corporal; F: feminino; M: masculino.

1.2.2. Etiologia e Fisiopatologia da Sarcopenia

Quando decorrente do envelhecimento, o declínio da massa muscular e de sua força e desempenho é um processo fisiológico natural, normalmente lento, cujo grau de comprometimento apresenta variação interindividual ⁵⁵. Tanto a massa muscular quanto a força apresentam um trajeto fisiológico similar, caracterizado por um pico entre 30 e 40 anos, seguido de um período de estabilização e declínio progressivo. Estima-se que o declínio anual ocorra na ordem de 1-2% para o músculo e 1,5-5% para a força a partir dos 50 anos de idade ⁵⁶.

Considerando aspectos quantitativos, a redução da massa muscular não é somente absoluta, mas também compreende o declínio de sua área transversal e mudança de seu perfil celular ^{40, 55, 57}, com redução predominante das fibras tipo II (glicolíticas, de contração rápida), o que pode impactar negativamente a força e a capacidade de pronta resposta a estímulos externos que precedem a queda.⁵⁵ Adicionalmente, há redução da capilarização da fibra muscular idosa, reduzindo também sua capacidade oxidativa ⁵⁵.

O desequilíbrio entre síntese e degradação de proteínas miofibrilares é um dos pilares do desenvolvimento de um estado de sarcopenia. Atividades físicas levam à “degradação” de proteínas musculares, promovendo estímulo para a subsequente síntese ⁵⁸. Quanto mais intensa a atividade, maior o estímulo, e quando a recuperação é acompanhada de adequada ingestão proteica, mais eficiente é a síntese. Assim, o sedentarismo e a reduzida ingestão energético-proteica emergem como importantes fatores etiológicos. Ressalta-se ainda haver menor eficiência de síntese proteica em idosos ⁵⁵.

Demais fatores associados à fisiopatologia da sarcopenia incluem a redução de hormônios anabólicos [ex. testosterona, estrógeno, hormônio do crescimento (GH), e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)], a manutenção de um estado pró-inflamatório (caráter proteolítico), o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo levando a danos ao DNA), a deficiência de vitamina D, a resistência à insulina, a deficiência de micronutrientes e o aumento da massa gorda (principalmente na região visceral e/ou infiltrada no músculo) ^{40 55, 57}. Situações clínicas como imobilidade prolongada (acamados, cadeirantes), presença de doenças crônicas e tratamentos medicamentosos também são apontados como fatores de risco ³⁷.

1.2.3. Impacto da Sarcopenia

O músculo esquelético é fundamental para a movimentação corporal, manutenção da postura, respiração, comunicação, regulação térmica, sensibilidade à insulina e metabolismo de aminoácidos, além de expressar citocinas e peptídeos, com ação autócrina e parácrina ⁵⁹. Trata-se do maior determinante da taxa metabólica de repouso (TMR) ⁶⁰ e é considerado o principal “captador” da glicose e dos ácidos graxos no organismo ⁶¹. O declínio da massa muscular impacta profundamente a qualidade de vida e o grau de dependência, uma vez que aumenta em 3 vezes a chance de comprometimento de habilidades fundamentais à realização de atividades do cotidiano ⁶² e de quedas ⁶³. Injúrias decorrentes de quedas são os principais motivos de hospitalização e morte entre indivíduos acima dos 65 anos ⁶⁴.

Tanto o impacto quanto a prevalência da reduzida massa magra e força parecem ser mais evidentes entre idosos mais velhos e institucionalizados e/ou hospitalizados. Em residentes do município de São Paulo, ALEXANDRE et al. (2019) ⁶⁵ observaram uma prevalência 1,2% (IC95%: 0,3%-4,5%) e 1,5% (IC95%: 0,7%-3,3%) de sarcopenia (no estudo descrita como sarcodinapenia) entre homens e mulheres, respectivamente, com idade entre 60 e 69 anos. Tal prevalência saltou para 31,1% (IC95%: 21,5%-42,6%) e 33,2% (IC95%: 26,5%-40,6%) quando idade $\geq$ 80 anos. No estudo de DIZ et al. (2017) ⁶⁶, a prevalência de sarcopenia foi de 14% (IC95%: 12%–18%) entre idosos da comunidade, enquanto entre os hospitalizados essa condição se fez presente em 50% (IC95%: 19% - 81%). Apesar das divergências de definição e diagnóstico, estima-se que a sarcopenia atinja 50 milhões de pessoas em todo o mundo, com previsão de elevado crescimento para a próxima metade do século, em que poderá atingir a marca de 200 milhões ³⁵.

1.3. REDUZIDA DENSIDADE ÓSSEA: A OSTEOPOROSE

1.3.1. Definição e Diagnóstico

A osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura do osso e consequente aumento de sua fragilidade e do risco de fraturas ⁶⁷. Entretanto, diferentemente da sarcopenia, seus sintomas são menos evidentes ou mesmo inexistentes até o momento em que ocorre uma fratura ⁶⁸.

Para avaliar o estado da DMO, e assim inferir um diagnóstico, utilizam-se normalmente os valores de T-score obtidos por exame de densitometria (DXA) da coluna (vértebras L1 à L4) e do colo do fêmur. T-score representa o número de desvios padrões do valor médio de DMO de mulheres jovens (padrão). Tem-se osteopenia quando T-score entre -1,01 e -2,49, e osteoporose quando menor que -2,5 ⁶⁹.

1.3.2. Etiologia da Osteoporose

A manutenção da massa óssea requer o equilíbrio e a sintonia tempo-espacial entre a reabsorção e a formação de osso, a qual é orquestrada pelas células ósseas em comunicação com outras células da medula ⁷⁰. Osteoblastos são células de origem mesenquimal responsáveis pela formação óssea, já a remoção (ou reabsorção) de osso para manutenção da homeostase é de responsabilidade dos osteoclastos (células de origem hematopoiética). Os osteoclastos agem principalmente sobre o osso trabecular, encontrado no esqueleto axial (cabeça, tórax e coluna vertebral) e nas extremidades de ossos longos. A fração trabecular apresenta uma estrutura rígida porém esponjosa, com maior área de superfície de contato ⁷⁰ e, portanto, mais susceptível à fraturas (o que justifica os sítios adotados para investigação da osteoporose).

Dessa forma, fatores que afetam direta ou indiretamente um desses pilares da remodelação óssea contribuem para a fisiopatologia da osteopenia/osteoporose. Tais fatores podem ser inerentes,

como o envelhecimento, o sexo feminino (principalmente devido à menopausa), o histórico familiar de osteoporose, a ocorrência prévia de fratura e de quedas frequentes, a etnia caucasiana e a ocorrência de mutações em proteínas transcricionais; ou modificáveis, dos quais se destacam o reduzido IMC, o hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas em demasia, a ingestão insuficiente de cálcio, a deficiência de vitamina D, o baixo nível de atividade física e o estresse. Além disso, o comprometimento da força óssea também pode ser secundária à artrite reumatoide, ao hiperparatireoidismo, à histerectomia em mulheres e ao hipogonadismo em homens, a condições clínicas em que há comprometimento da capacidade de absorção (ex. doença celíaca), a transtornos alimentares (ex. anorexia nervosa) e ao uso de algumas classes medicamentosas, principalmente glicocorticoides e quimioterápicos ^{67, 71, 72}.

1.3.3. Impacto da Osteoporose

A principal e mais grave consequência da osteoporose é a ocorrência de fraturas. Os locais mais comumente acometidos são o antebraço, as vértebras e o colo do fêmur, visto que apresentam maior proporção de osso trabecular ⁷³. Dentre estas, a fratura de colo de fêmur (fratura de quadril) se destaca pelo drástico impacto sobre a morbidade, a incapacidade funcional, a mortalidade e a qualidade de vida ⁷⁴, uma vez que mais que 50% daqueles que sobrevivem à esse tipo de fratura não conseguem retomar a independência funcional ⁷¹. Além disso, os custos gerados durante hospitalização e com a necessidade de cuidado domiciliar representam importante ônus financeiro aos sistemas de saúde e ao indivíduo ⁷⁵, superando muitas vezes gastos com internação por doenças infecciosas, doenças cardiovasculares ou neoplasias ⁷⁶.

Apesar de menos letais, fraturas vertebrais são importante fator causal para dores de coluna. Com isso, há comprometimento importante da capacidade de realizar atividades do cotidiano, da qualidade de vida e da saúde emocional. Assim como as fraturas de quadril, o risco de vivenciar uma fratura vertebral aumenta exponencialmente com o passar dos anos, e o risco de morte é proporcional ao número de vértebras acometidas ⁷³.

Estima-se que a osteoporose esteja presente em mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por uma incidência de 9 milhões de fraturas/ano ⁷⁷. No Brasil, o estudo

epidemiológico *Brazilian Osteoporosis Study* ⁷⁸ revelou uma prevalência auto referida de 15% e 12% de fraturas em decorrência de traumas de baixo impacto entre mulheres e homens, respectivamente. Prevalência essa semelhante a encontrada no município de São Paulo entre idosos participantes do estudo *Sao Paulo Aging & Health Study* entre 2005 e 2007 (13,2%; IC95%: 11,3% -15,5%), sendo esta também superior entre as mulheres (17% vs 7%, $p < 0,001$) ⁷⁹.

1.4. PRESENÇA SIMULTÂNEA DAS ALTERAÇÕES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

1.4.1. Definição e Diagnóstico

A proposta da coexistência da osteopenia/osteoporose, da sarcopenia e de um excesso de tecido adiposo data de 2014, sendo definida como uma síndrome e denominada como obesidade osteosarcopênica ⁸⁰. Ou seja, trata-se de um recente objeto de pesquisa que traz um olhar mais amplo sobre alterações corporais associadas ao envelhecimento e ao estilo de vida. Seu diagnóstico é atrelado ao diagnóstico de cada um de seus componentes e, por isso, está sujeita a ausência de consenso da definição destes, o que triplica a dificuldade em se estabelecer dados de prevalência e a comparação entre os estudos. No trabalho que introduz o conceito da obesidade osteosarcopênica, ILICH et al. (2014) ⁸⁰ propõe as seguintes classificações:

- Obesidade: % GC total > 30% para homens e > 40% para mulheres
- Osteopenia: T-score $\leq -1,0$
- Sarcopenia: valor de percentil 20 da MMA, obtidos a partir dos resíduos da fórmula de DOMICIANO et al. (2013) ⁸¹ ou $MMA/altura^2 \leq 5,45 \text{ kg/m}^2$ para homens e $\leq 7,26 \text{ kg/m}^2$ para mulheres.

Dessa forma, apesar de incorporar o termo “sarcopenia” ao nome da síndrome, os autores que a propuseram não incluíram medidas de força e/ou função muscular em seu diagnóstico, o que implica em certa ressalva ao termo sugerido. Demais critérios aplicados desde então estão apresentados no quadro 2. Observa-se grande variação quanto à definição da sarcopenia, com grande parte dos trabalhos desconsiderando aspectos qualitativos da massa magra, e da obesidade,

com emprego de diferentes critérios e pontos de corte. Apenas o diagnóstico da osteopenia se mostra constante. Outro fator homogêneo é a preferência pela utilização da DXA para avaliação da composição corporal, uma vez que não requer medições adicionais ou tecnologias diversas ⁸²⁻⁸⁴.

Quadro 2 Apresentação dos critérios para diagnóstico da Obesidade Osteosarcopênica entre os estudos disponíveis na literatura

Estudo	População avaliada	Diagnóstico Obesidade	Diagnóstico Sarcopenia	Diagnóstico Osteopenia
ILICH et al. (2015) ⁸⁵	Mulheres pós menopausa (EUA)	F: >35%	p20 da MMA ⁸¹	T-score ≤ -1,0
ILICH et al. (2016) ⁸²	Geral	F: > 32% ⁸⁶	p20 da MMA ⁸¹ +SPPB +força manual	T-score ≤ -1,0
KIM et al. (2017) ⁸⁷	Coreanos, ambos os sexos (>50 anos)	>40%	<1DP da MMA/peso	T-score ≤ -1,0
JAFARINASABIAN et al. (2017) ⁸⁸	Geral	F: > 32% ⁸⁶	p20 MMA ⁸¹	T-score ≤ -1,0
SZLEJF et al. (2017) ⁸⁹	Mulheres mexicanas (>50 anos)	F (<60 anos): >35% ⁹⁰ F: (≥60 anos): >40% ⁹¹	FNIH	T-score ≤ -1,0
DOS SANTOS et al. (2018) ⁹²	Brasileiros, ambos os sexos (>80 anos)	>p60 F: > 43,6% M: > 33,9%	EWGSOP	T-score ≤ -1,0
PARK et al. (2018) ⁹³	Mulheres coreanas (>50 anos)	IMC > 25 kg/m ²	<1 DP MMA	T-score ≤ -1,0
MO et al. (2018) ⁹⁴	Indígenas chinesas (20-95 anos)	%GC >4 ^o quintil	<2DP MMA/altura ²	T-score ≤ -1,0

F: feminino; M: masculino; MMA: massa magra appendicular; DP: desvio padrão; SSPB: Short Physical Performance Battery; p: percentile; FNIH: Foundation for the National Institutes of Health on Sarcopenia Project; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

1.4.2. Etiologia da Presença Simultânea da Obesidade, Sarcopenia e Osteopenia

Menos recente que a proposta da obesidade osteosarcopênica, já havia sido observada na prática clínica uma maior frequência de osteopenia entre idosos com sarcopenia e vice-versa. O músculo esquelético e sua força, bem como a DMO apresentam um trajeto similar. O pico ocorre em torno dos 25 e 30 anos, sendo seguido por um período de estabilidade e, posteriormente, por um desequilíbrio na remodelação óssea e na relação síntese/degradação proteica. Assim, estima-se que há uma redução da massa óssea e muscular na ordem de 30% ao se atingir os 75 anos de idade, comparando ao músculo e osso jovens (pico) ⁹⁵. Dessa forma, não surpreende a existência da osteosarcopenia (ou sarco-osteopenia) ⁸³.

Um pouco menos esperada é a presença simultânea de obesidade e reduzida massa muscular (obesidade sarcopênica), uma vez que o aumento do peso é normalmente reflexo do aumento da massa gorda, mas também da massa magra ⁹⁶. Outra possibilidade é a associação da obesidade com a osteopenia. Ao avaliar uma população de adultos asiáticos, KIM et al. (2013) ⁹⁷ observaram associação positiva entre a DMO e a massa muscular em toda a população estudada, enquanto a gordura corporal somente se mostrou positivamente relacionada à DMO entre os eutróficos (IMC < 25 kg/m²), sugerindo que o efeito protetor não se estende a valores excessivos de IMC (obesidade mais extrema).

A obesidade muitas vezes acompanha uma redistribuição da gordura corporal, com aumento dos depósitos na região abdominal e infiltração no tecido musculoesquelético. Com isso há um impacto sobre a qualidade tanto do osso quanto do músculo, o que pode levar ao maior risco de fraturas e de perdas funcionais ^{98,99}. Somando-se a isso, tem-se que a redução da massa muscular e de seu desempenho são associadas ao menor nível de atividade física e, consequentemente, ao menor gasto energético. O reduzido dispêndio combinado ao consumo calórico excessivo (balanço energético positivo) favorece a presença simultânea da sarcopenia e da obesidade ⁵⁹.

Assim, tanto o sedentarismo quanto uma alimentação desequilibrada são considerados fatores extrínsecos importantes para avaliação do risco da presença simultânea de distúrbios da composição e corporal. Sugere-se ainda que a baixa ingestão proteica (comumente associada ao idoso), de gorduras insaturadas (principalmente ômega 3), de cálcio e de vitamina D intermeiam

obesidade, sarcopenia e osteopenia, sendo considerados potenciais componentes alimentares para o desenvolvimento/manutenção da síndrome ^{100, 101}.

Além do exposto, tem-se que tanto o tecido adiposo, quanto músculo esquelético e o osso apresentam funções endócrinas, com liberação de citocinas e expressão de receptores para ação destas e de hormônios sintetizados uns pelos outros ⁸⁰. A seguir são apresentados os principais fatores fisiológicos propostos que intermeiam a fisiopatologia da obesidade osteosarcopênica e o resumo das vias está apresentado na figura 1.

1.4.2.1. Diferenciação das Células Mesenquimais

Adipócitos, miócitos e osteoblastos apresentam uma origem comum, uma vez que são formados a partir de células mesenquimais. Células mesenquimais são células tronco encontradas principalmente na medula óssea cujo principal papel é possibilitar a regeneração e reparo de tecidos adultos, garantindo a manutenção de suas funções. Contudo, com o envelhecimento há uma redução quantitativa e funcional das células mesenquimais, comprometendo também a diferenciação celular ¹⁰².

Não somente o envelhecimento, mas a obesidade e outras situações clínicas são caracterizadas por promover um micro e/ou sistêmico ambiente inflamatório crônico e um maior acúmulo de espécies reativas de oxigênio. Um ambiente desfavorável estimula cascatas de ativação e inibição de mediadores moleculares envolvidos na diferenciação das linhagens celulares, resultando em priorização da adipogênese em relação à osteoblastogênese e à miogênese ⁸⁰. Resumidamente, há uma inibição dos fatores de transcrição MyoD e RUNX2, fundamentais à diferenciação de miócitos e osteoblastos, respectivamente, e um estímulo à expressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), o principal mediador da adipogênese ⁸⁰.

1.4.2.2. Aspectos Endócrinos: Citocinas

As citocinas de caráter pró-inflamatório (IL-1, IL-6, TNF- α) se destacam por apresentar clara relação com as 3 alterações da composição corporal. O tecido adiposo (principalmente visceral) é conhecidamente um importante secretor de citocinas inflamatórias, as quais são associadas à: 1) manutenção da obesidade, por promover resistência à leptina nos tecidos periféricos e hipotálamo ¹⁰³ e estimular a adipogênese à partir das células mesenquimais ⁸⁰; 2) à sarcopenia, por estimular a via proteolítica ubiquitina-proteassoma ⁵⁵; 3) e à osteopenia uma vez que estimula a formação, sobrevivência e atividade de osteoclastos ¹⁰⁴. Assim, um estado pró-inflamatório sistêmico parece desempenhar papel central no desenvolvimento e/ou manutenção de distúrbios concomitantes da composição corporal. Ressalta-se, ainda, que esse estado é intensificado com o envelhecimento e hábitos de comportamento sedentário e de inadequado consumo alimentar.

Outras citocinas produzidas pelo tecido adiposo que parecem exercer ação sobre o músculo esquelético e o osso, são a leptina e a adiponectina. Faz-se importante mencionar que, apesar de tais citocinas serem preferencialmente secretadas pelo tecido adiposo, tanto o músculo esquelético quanto o osso também são capazes produzi-las ¹⁰⁵.

A ação da leptina sobre o tecido musculoesquelético é, em geral, apontada como positiva, uma vez que estimula a miogênese à partir das células mesenquimais, e atua como fator de crescimento tanto para o músculo quanto para o osso, ao estimular a IGF-1 ¹⁰⁶. Assim, sua deficiência é associada à atrofia muscular e à redução da DMO (principalmente no osso cortical) ¹⁰⁶. Contudo, a resistência à leptina associada à obesidade, também parece ocorrer nos demais tecidos alvo, o que explica os resultados contraditórios descritos na literatura. MANOY et al. (2017) ¹⁰⁷, por exemplo, observaram haver elevadas concentrações de leptina em indivíduos com obesidade sarcopênica.

O músculo esquelético é um dos principais tecidos-alvo da adiponectina, onde estimula a oxidação de ácidos graxos, promove maior captação de glicose e sensibilidade à insulina e regula a proliferação e diferenciação de miócitos ¹⁰⁸. Porém, seu efeito também não é claro, visto já ter sido descrita atrofia muscular associada à maior presença de adiponectina em regiões de predominância de fibras glicolíticas ¹⁰⁹. Sugere-se, portanto que sua ação varia conforme o fenótipo

muscular e pela possível ocorrência de resistência à adiponectina no músculo esquelético ¹¹⁰. No osso, os efeitos também parecem ser contraditórios, uma vez que estudos *in vitro* revelaram potencial estímulo à osteoblastogênese ¹¹¹, enquanto estudos em humanos mostram haver uma relação inversa entre as concentrações dessa citocina e a DMO em mulheres, independente do estado menopausal ¹¹². Essa relação seria consequência de estímulo à atividade de osteoclastos.

Ao estimular a atividade de osteoclastos a adiponectina influencia, indiretamente, na descarboxilação da osteocalcina ¹¹³. A osteocalcina descarboxilada é a forma ativa dessa citocina e é formada na matriz óssea pela acidez resultante da reabsorção. Suas ações nos tecidos adjacentes incluem a melhora da sensibilidade à insulina nos tecidos adiposo e muscular, e o estímulo à oxidação de ácido graxos no músculo esquelético, revelando papel na regulação do metabolismo energético ¹¹³ e na adaptação ao exercício físico ¹¹⁴. Além disso, a osteocalcina bioativa também promove a manutenção da massa muscular por estimular a via da mTOR e, consequentemente, a síntese proteica nos miotubos ¹¹⁵. O músculo, por sua vez, quando exercitado, libera IL-6 que, por possuir caráter osteoclastogênico, também estimula a descarboxilação da osteocalcina, revelando a via dupla dessa relação. Estudos com ratos mostram que as concentrações de osteocalcina aumentam exponencialmente com o exercício, mas que tal incremento é prejudicado com o envelhecimento ¹¹⁴.

O músculo esquelético também promove a liberação de miocinas, destacando-se a irisina. Trata-se de uma miocina semelhante a hormônio cuja produção é estimulada pela realização de exercícios físicos ¹¹⁶. Possui ação local positiva, mas também sobre os tecidos adiposo e ósseo. No tecido adiposo a irisina estimula a diferenciação de adipócitos de um fenótipo branco para marrom ¹¹⁶, o qual contribui para maior dispêndio de energia. No osso, a irisina é associada ao aumento da DMO e à melhoria da microarquitetura, principalmente da fração cortical, a qual parece ser mais responsiva à ação de miocinas ¹¹⁷. Outro fator de importância secretado pelo músculo esquelético é a mioestatina (também conhecida como fator de crescimento 8), a qual tem sua secreção aumentada com o sedentarismo prolongado. Concentrações elevadas dessa miocina são associadas à atrofia muscular ¹¹⁸⁻¹²⁰ e ao comprometimento da captação de glicose e da oxidação lipídica. Adicionalmente, a mioestatina é inversamente associada à irisina, exercendo assim um efeito indireto sobre o tecido adiposo e ósseo ¹²⁰.

1.4.2.3. Aspectos Endócrinos: Hormônios

Tanto a obesidade pode inferir em alterações hormonais, como mudanças nas concentrações de hormônios influenciam no fenótipo da obesidade, principalmente quando se trata dos esteroides sexuais. Em mulheres, a redução do estrógeno é associada à redistribuição da gordura corporal, com diminuição dos depósitos subcutâneos e incremento da deposição na região abdominal e visceral ^{121, 122}. Como resultado, tem-se todos os problemas adversos relacionados ao maior teor de tecido adiposo nessa região. Adicionalmente, com a redução do estrógeno há um comprometimento da oxidação de ácidos graxos intramusculares e do processo de reparo muscular ¹²³, além de maior estímulo à formação e ação de osteoclastos, estimulando a reabsorção de osso ¹⁰⁴.

Entre homens, observa-se uma inibição da produção da testosterona quando o aumento do tecido adiposo é associado à resistência à insulina e à inflamação sistêmica. Um estado de baixa testosterona facilita a deposição de triglicerídios nos adipócitos por estimular a lipase lipoproteica e a diferenciação das células mesenquimais em adipócitos ¹²⁴. Como consequência, há maior deposição de gordura, principalmente na região abdominal e intramuscular e menor formação de células musculares ¹²⁵ e osteoblastos ¹²⁶.

A resistência à leptina na hipófise, associada à obesidade abdominal, compromete também a secreção de GH, sendo descrita uma maior taxa de remoção do GH plasmático entre obesos ^{127, 128}. A hiperinsulinemia é outra inibidora da síntese de GH, porém uma estimuladora da síntese de IGF-1 ¹²⁸. Apesar de não haver comprometimento das concentrações de IGF-1 na obesidade (ao contrário do GH), a resistência à insulina comumente observada entre obesos resulta em menor proporção de IGF-1 ligado à insulina ¹²⁹. Com a redução do GH e o comprometimento da via insulina/IGF-1, reduz-se a capacidade de oxidação lipídica durante o jejum e exercício, bem como a sinalização para a osteoblastogênese e para a síntese proteica, respectivamente ¹²⁹.

1.4.2.3.1. Vitamina D: Muito Além do Osso

A vitamina D (VD) emerge nesse contexto uma vez que, além de ter se mostrado relacionada à composição corporal e força muscular, também apresenta dados alarmantes quanto à prevalência de insuficiência/deficiência entre as mais diversas populações ¹³⁰⁻¹³². No Brasil, 30% dos adultos e 40% dos idosos apresentam reduzidas concentrações desse pró-hormônio ¹³³.

Apesar da VD ser encontrada em alimentos tanto de origem vegetal (cogumelos irradiados), quanto de origem animal (peixes gordurosos, gema de ovo), sua principal forma de obtenção é por meio da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) ¹³⁴. Como resultado final (após duas hidroxilações), tem-se a formação do metabólito ativo, o hormônio calcitriol [1,25(OH)₂D], o qual para realizar as funções a que se destina, liga-se ao seu receptor (VDR) no núcleo das células alvo ^{134, 135}.

Dessa forma, idosos são considerados importante população de risco para deficiência de VD, uma vez que o envelhecimento é muitas vezes acompanhando por mudanças de comportamento, como redução de atividades em ambientes externos e uso de roupas que expõe menos partes do corpo aos raios solares. Além disso, há alterações fisiológicas que implicam em comprometimento da absorção intestinal e na redução da capacidade de síntese endógena de VD ¹³⁴. Demais fatores de risco incluem maior quantidade de melanina na pele, pessoas cuja rotina é restrita à ambientes fechados, uso excessivo de bloqueadores solares, as estações primavera e inverno, ambientes com elevado nível de poluição, uso de alguns medicamentos, como glicocorticoides, gestação, e obesidade ¹³⁴.

A prevalência de hipovitaminose D é 35% maior em obesos em comparação a indivíduos eutróficos ²⁵. Há duas principais hipóteses descritas na literatura visando explicar o porquê desses resultados. Inicialmente, WORTSMAN et al. (2000) ¹³⁶ propuseram haver um “sequestro” da VD pelo tecido adiposo, reduzindo sua biodisponibilidade para hidroxilação à 1,25(OH)₂D. Posteriormente, essa teoria foi refutada por DRINCIC et al. (2012) ¹³⁷ que, ao ajustar a obesidade pela área corporal, não observaram diferenças significativas nas concentrações de VD entre obesos e eutróficos. Assim, propõe-se que haja uma “diluição volumétrica”, sem qualquer evidência de aprisionamento da VD. Adicionalmente, foram encontradas no tecido adiposo enzimas envolvidas

tanto nas hidroxilações da VD, quanto em sua degradação, o que possibilitaria ações autócrinas e parácrinas ¹³⁸.

O papel da 1,25(OH)₂D sobre o metabolismo ósseo já bem estabelecido, uma vez que participa da regulação da homeostase do cálcio e do fósforo (principais constituintes da fração inorgânica do osso). Mas além do osso, a VD também se mostra importante para a preservação do músculo esquelético e de sua força, uma vez que sua deficiência é constantemente associada à fraqueza muscular, hipotonia e retardo do tempo de pico de contração ^{139, 140} e à dificuldade em caminhar, sentar, permanecer em pé e subir escadas ¹⁴¹.

Biopsias musculares de pacientes com osteomalácia (deficiência severa de VD) revelaram atrofia das fibras musculares do tipo II, com maior espaçamento entre estas e maior infiltração de gordura e presença de fibrose e grânulos de glicogênio ^{139, 140}. Visto que tais fibras são inicialmente recrutadas em movimentos rápidos e de força, tal relação negativa poderia explicar a maior tendência a quedas entre idosos com deficiência de VD ^{139, 140}. OLSSON et al. (2016) ¹⁴² propõe ainda uma ação direta da VD sobre células satélites musculares, as quais no período pós-natal são responsáveis por promover a hipertrofia e regeneração da fibra muscular pré-existente. Ao se ligar ao VDR no núcleo dessas células, a 1,25(OH)₂D estimula a transcrição de genes responsáveis por promover maior captação de cálcio, modulando a contração muscular ^{142, 143}.

Diante do exposto, sugere-se uma relação próxima entre a VD e as alterações de composição corporal e força, uma vez que suas concentrações sanguíneas em geral tem sido negativamente associadas à obesidade e positivamente à massa/força muscular e à DMO/risco de fraturas. O que faz emergir o questionamento sobre sua relação quando presença simultânea de tais distúrbios.

Figura 1 Resumo das vias que intermeiam a fisiopatologia de alterações simultâneas da composição corporal

As setas indicam a direção da ação. EROs: espécies reativas de oxigênio; Insulina/IGF-1: IGF-1 ligado à insulina; TA: tecido adiposo; TMR: taxa metabólica de repouso; GET: gasto energético total.

1.4.3. Impacto de Alterações Concomitantes da Composição Corporal

Sugere-se que a combinação da obesidade com a reduzida massa e força muscular e osteopenia possa expandir ou amplificar o risco para desfechos indesejáveis, dentre os quais, destacam-se as quedas^{88, 144}. Apesar da sarcopenia ser considerada um dos principais fatores preditores, tanto a obesidade central^{145, 146}, quanto a obesidade generalizada¹⁴⁷, também tem sido associadas a maior chance e frequência de quedas, aumentando em 14% o risco¹⁴⁸. Soma-se a esse quadro, ossos mais frágeis e suscetíveis à fratura (osteopenia), o que sugere agravamento das consequentes injúrias. Além disso, a obesidade é associada a complicações cirúrgicas e maior

tempo de internação ¹⁴⁹. Dessa forma, o indivíduo acometido pela obesidade osteosarcopênica apresentaria maior chance de cair, sofrer uma fratura e passar mais tempo internado, implicando em elevados gastos e maior chance de falecer ¹⁵⁰.

Adicionalmente, uma vez que a composição corporal está intimamente envolvida no metabolismo energético e no adequado funcionamento de demais sistemas fisiológicos, acredita-se que a combinação de alterações em seus componentes possa exercer impacto ainda mais amplo sobre a condição geral de saúde.

1.4.3.1. O Papel do Gasto Energético em Repouso e Total

Há um declínio da taxa metabólica de repouso (TMR) na ordem de 2 a 3% por década a partir dos 50 anos de idade. Essa redução coincide com o declínio da massa muscular e aumento de tecido menos metabolicamente ativo (tecido adiposo branco) observado com o envelhecimento ^{151, 152}. Uma vez que a massa magra é capaz de predizer até 60% das variações da TMR ¹⁵³, sugere-se que sua redução seja resultado do processo de sarcopenia. Entretanto, BASTONE et al. (2017) ¹⁵⁴ não encontraram diferenças significativas da TMR de idosos frágeis com sarcopenia comparados a idosos sem essas condições. Possíveis explicações incluem a redução da massa de outros órgãos metabolicamente ativos, como o osso, o cérebro, os rins, o fígado e o baço ¹⁵³ condições associadas à fisiologia normal do envelhecimento e que, portanto, poderiam implicar em redução do gasto em repouso independentemente da massa magra.

Em contrapartida, indivíduos com obesidade tendem a ter maior TMR por apresentarem um também aumento da massa magra. Contudo, a presença de obesidade sarcopênica ou obesidade osteosarcopênica, configuram situações cujo impacto sobre o dispêndio energético em repouso precisa ser elucidado. Isso porque, quando desconsiderada a possibilidade da presença concomitante de tais alterações de composição corporal, corre-se o risco de se superestimar a necessidade energética do indivíduo, favorecendo o ciclo vicioso de estímulo à obesidade ¹⁵⁵. Em um estudo com uma coorte de mulheres adultas (20-45 anos) não foi observada diferença na TMR entre as que apresentavam obesidade e as com eutrofia, segundo o IMC. Contudo, aquelas com peso normal, porém alto percentual de gordura corporal, apresentaram menor TMR ¹⁵⁶.

A TMR corresponde até 80% do gasto energético total (GET) de adultos e idosos ¹⁵³, como reflexo, observa-se um também declínio do GET com o envelhecimento ¹⁵². Os demais contribuintes do GET incluem o efeito térmico dos alimentos (~10%) e, principalmente, o nível de atividade física (NAF). Há uma redução no dispêndio de energia em atividades físicas na ordem de 9% após os 60 anos, sendo ainda mais proeminente após os 75 (25% menor). Faz-se importante salientar que isso não representa apenas atividades físicas programadas (exercícios físicos), mas também atividades do cotidiano, as quais parecem ser as principais determinantes do GET em idosos ^{153, 157}. Maior NAF e, conseqüentemente, maior GET, são associados à redução do risco de DCV, da incidência de câncer, de quedas, de alterações de mobilidade ¹⁵⁸, da melhor capacidade de realização de atividades do dia a dia ¹⁵⁹ e de menor taxa de mortalidade ¹⁶⁰.

Entretanto, a determinação do NAF pode ser enviesada quando sua estimação é feita por meio de questionários, os quais tendem a superestimar o tempo dispendido em atividades físicas ¹⁶¹, uma vez que estão sujeitos a capacidade de memória. Adicionalmente, não provém dados absolutos sobre a quantidade energética (kcal/dia) necessária para impacto sobre os diferentes desfechos ¹⁶⁰. Dessa forma, a metodologia de maior acurácia em indivíduos fora de confinamento, capaz de capturar qualquer atividade física (desde o exercício intencional até a simples inquietação), é a calorimetria indireta por água duplamente marcada (ADM). Por meio desta técnica, administra-se ao indivíduo uma dose de água marcada com os isótopos estáveis deutério (²H) e oxigênio-18 (¹⁸O) e a diferença de eliminação na urina entre ambos reflete a produção e eliminação de dióxido de carbono (CO₂) via expiração. O volume de CO₂ é então empregado em equações para determinação do GET ¹⁶², e o NAF é derivado a partir da razão entre o GET e a TMR ¹⁵¹.

Uma das possíveis e mais plausíveis explicações do efeito positivo do NAF sobre o estado geral de saúde compreende, além de seu impacto sobre o GET, sua capacidade de predizer a aptidão cardiorrespiratória (ACR) ¹⁶³.

1.4.3.2. A Aptidão Cardiorrespiratória no Contexto de Alterações de Composição Corporal

A ACR reflete a habilidade dos sistemas respiratório e cardiovascular em absorver e transportar o oxigênio ao tecido muscular esquelético, e a capacidade deste de utilizar o oxigênio durante a realização do exercício ^{164, 165}. O volume de oxigênio (VO₂) consumido pode ser diretamente mensurado por meio de testes ergoespirométricos (normalmente em esteira rolante ou bicicleta) e a avaliação se baseia em sua relação linear com a frequência cardíaca ¹⁶⁶.

Durante a avaliação, há um aumento do débito cardíaco e da ventilação por minuto, bem como da dilatação arterial e do VO₂ consumido no músculo ¹⁶⁵. Assim, a aptidão é usualmente mensurada pelos valores máximos de oxigênio atingidos durante o teste (valor em que o VO₂ atinge um platô mesmo com o acréscimo da intensidade do exercício) ¹⁶⁶ e quanto maior o VO_{2máx}, melhor a aptidão. Porém, algumas condições fisiológicas ou a presença de determinadas doenças podem implicar em menor aproveitamento do oxigênio e consequente pior aptidão, as quais incluem o envelhecimento ¹⁶⁷ a obesidade ¹⁶⁵, a sarcopenia ¹⁶⁸ e até mesmo à osteoporose ¹⁶⁹.

Com o envelhecimento, tanto homens quanto mulheres, sofrem um declínio na capacidade de transporte e aproveitamento do oxigênio e consequente redução da ACR. No trabalho de ROSSI NETO et al. (2019) ¹⁷⁰, com uma amostra de mais de 18 mil munícipes de São Paulo, o VO_{2máx} obtido entre adultos jovens (30-39 anos) foi de 36 ± 7 ml/kg/min, enquanto entre idosos de 60-69 anos, igual a $26,5 \pm 5,7$ ml/kg/min.

A obesidade é associada a um comprometimento da musculatura respiratória ¹⁶⁵, à hipertrofia da massa ventricular e consequente comprometimento do controle do débito cardíaco, à alteração da capacidade ventilatória por minuto, à disfunção endotelial (comprometimento do fluxo sanguíneo) e à disfunção mitocondrial (ineficiência energética). Soma-se a tais alterações o desafio biomecânico do organismo para suporte da massa corporal excessiva em movimento ¹⁶⁵. Dessa forma, a presença de obesidade se mostra como um dos principais fatores com impacto negativo sobre a ACR.

Em estudo que contemplou população adulta de países desenvolvidos e em desenvolvimento, LAMOUREX et al. (2019) ¹⁷¹ observaram uma importante relação inversa entre as tendências de ACR e de obesidade entre 1967 e 2016, reflexo das alterações comportamentais e

da transição do estado nutricional populacional ao longo das últimas décadas. Entre adultos e idosos não obesos, uma menor aptidão se mostrou importante fator de risco para maior acúmulo de gordura na região abdominal e desenvolvimento de obesidade ¹⁷².

A massa muscular já se mostrou preditora independente do VO_2 no pico do exercício. Uma vez que o sistema muscular esquelético é um dos componentes da tríade de sistemas envolvidos no exercício aeróbio, sugere-se que a presença de sarcopenia implica em menor ACR ^{168, 173}. Além de questões mecânicas, SCHWARZ et al. (2014) ¹⁷⁴ também observaram durante o exercício menor capacidade de perfusão de oxigênio no músculo esquelético de indivíduos com sarcopenia. Ou seja, menor capacidade de aproveitamento do oxigênio e, conseqüentemente, pior desempenho (menor capacidade oxidativa) ¹⁶⁸.

Uma pior ACR também já foi associada à menor DMO de homens adultos ¹⁷⁴ e idosos ¹⁶⁹. Contudo, tal relação não está muito bem estabelecida, uma vez que ter uma melhor ACR não resultou em menor perda óssea entre mulheres na pré-menopausa (41 ± 3 anos) após 6 anos de seguimento ¹⁷⁵.

A ACR é uma variável com alta capacidade em predizer o risco cardiovascular ^{164, 176} e de mortalidade geral ¹⁷⁷ de forma igual ou até mais significativa do que fatores clássicos, como tabagismo e hipertensão. Isso porque apresenta relação inversa com o tecido adiposo, a inflamação, e a pressão arterial, e é associada à melhora do metabolismo glicêmico e lipídico e da função vascular ¹⁷⁸. Uma pior ACR também é associada à declínio cognitivo mais acelerado com o envelhecimento ¹⁷⁹. Assim, indivíduos com alterações importantes de composição corporal, principalmente com obesidade osteosarcopênica, seriam beneficiados em mensurar sua ACR, uma vez que por meio dessa avaliação, tem-se melhor diagnóstico da magnitude que a combinação de alterações corporais podem exercer sobre o risco geral de saúde. Com isso, define-se melhor o prognóstico da condição apresentada e são traçadas estratégias mais bem direcionadas ¹⁶⁵.

2. JUSTIFICATIVA

A redução da massa muscular, a elevada adiposidade e a reduzida massa óssea são situações clínicas atreladas não somente à fisiologia do envelhecimento, mas também a um contexto de mudanças de hábitos de vida. Uma vez que a ocorrência de um destes eventos já é capaz de comprometer a capacidade de trabalho de adultos, e o grau de dependência e risco de morte entre idosos, acredita-se que a associação de tais parâmetros possa elevar ainda mais o grau de periculosidade à saúde, visto se tratar de um processo cíclico e sinergicamente prejudicial.

Entretanto, trata-se de um recente objeto de estudo que, apesar de apresentar plausibilidade biológica, há necessidade de se avaliar se de fato está presente entre diferentes populações e em situações clínicas diversas. Além de investigar sua prevalência, faz-se fundamental definir suas características (fisiológicas, metabólicas) a fim de se determinar suas peculiaridades e traçar estratégias mais efetivas para sua prevenção e tratamento à nível individual e populacional. E, por último, também é importante estimar seu impacto, para que assim seja possível ter real dimensão da magnitude dessa síndrome em um contexto de saúde pública.

3. HIPÓTESES DO ESTUDO

Diante da problemática levantada, tem-se como hipóteses que a presença simultânea da obesidade e da reduzida massa magra e densidade mineral óssea está associada à/ao:

- 1) Menores concentrações de 25(OH)D de forma mais proeminente que seus parâmetros isolados;
- 2) Pior perfil glicêmico e lipídico;
- 3) Menor gasto energético total e nível de atividades físicas em relação a presença isolada de cada condição;
- 4) Comprometimento do desempenho funcional e cardiorrespiratório, de forma dependente das concentrações de 25(OH)D e independente da idade.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a prevalência da presença concomitante da obesidade, da osteopenia e da reduzida massa magra em amostra de indivíduos a partir dos 50 anos; e avaliar se a presença simultânea dessas alterações está associada a menores concentrações de 25(OH)D, a pior perfil glicêmico e lipídico, ao reduzido gasto energético e nível de atividades físicas e à pior aptidão cardiorrespiratória

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os perfis bioquímicos, funcionais e de hábitos de vida de acordo com a presença de cada alteração da composição corporal e suas combinações;
- Analisar a relação das combinadas alterações da composição corporal com o metabolismo energético e a aptidão cardiorrespiratória.
- Avaliar se a possível relação com o metabolismo energético e a capacidade funcional sofre influência da idade e das concentrações de 25(OH)D.

5. MÉTODOS

5.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo foi conduzido com uma amostra de participantes do Inquérito de Saúde no Município de São Paulo 2015 (ISA-Capital 2015), um estudo transversal domiciliar de base populacional conduzido a cada 5 anos com munícipes de São Paulo. O ISA-Capital visa conhecer e monitorar aspectos de condições de saúde da população paulistana ao longo do tempo e contribuir para avaliação do impacto das políticas de saúde nesse contexto ¹⁸⁰.

5.2. AMOSTRAGEM

A população do ISA-Capital 2015 foi composta por indivíduos à partir de 12 anos de idade, residentes em áreas urbanas da cidade. A amostragem foi estratificada por sorteio de conglomerados em setores censitários e domicílios, sendo considerados estratos as cinco Coordenadorias de Saúde do Município de São Paulo: Norte, Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Leste. Além do sexo, os seguintes grupos etários também foram considerados domínios: adolescentes (12 a 19 anos), adultos (20 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais). Considerou-se um tamanho amostral total de 4.250 indivíduos ¹⁸¹.

Uma subamostra do ISA-Capital 2015 foi aleatoriamente selecionada para participar da segunda etapa do inquérito, o ISA-Nutrição 2015. O ISA-Nutrição 2015 é também um estudo transversal de base populacional, que considerou os mesmos domínios de sexo e grupos etários do ISA-Capital 2015. O objetivo desse inquérito foi identificar associações entre fatores ambientais e do estilo de vida e marcadores bioquímicos e moleculares, a fim de aprofundar a abordagem sobre o desenvolvimento de doenças não transmissíveis. Estimou-se um tamanho amostral de 300 indivíduos por domínio etário para essa etapa ¹⁸².

A presente pesquisa de doutorado foi composta por 2 fases. Para cálculo amostral da primeira fase foi considerada a realização de teste de ANOVA de uma via para investigação da hipótese principal, um poder do estudo ($\beta - 1$) de pelo menos 80% e um nível de confiança de 95%, chegando-se a um tamanho amostral estimado em 240 indivíduos. Para a segunda fase, priorizou-se o tamanho de efeito, o qual foi estipulado em 0,25 (considerando a realização de ANCOVA). O tamanho amostral estimado para essa fase foi de no mínimo 38 indivíduos. Ambos os cálculos foram realizados no programa estatístico G*Power¹⁸³. Ressalta-se, contudo, que apesar do cálculo amostral reduzir o risco de interpretações estatísticas equivocadas, esse não foi conduzido de forma a garantir representatividade populacional. Tratam-se, portanto, de amostras de conveniência.

5.3. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional do tipo transversal, com adultos à partir dos 50 anos de idade que aceitaram participar do ISA-Capital 2015 e ISA-Nutrição 2015.

5.4. ASPECTOS ÉTICOS

Foram obtidas aprovações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública para o ISA-Capital 2015 (CAAE: 32344014.3.3001.0086), para o ISA-Nutrição 2015 (CAAE: 30848914.7.0000.5421) e para a fase 1 (CAAE: 44552815.0.0000.5421) e fase 2 (CAAE: 59199616.9.0000.5421) da presente tese.

A participação em cada etapa se dava após leitura seguida de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os TCLE aplicados nas etapas referentes à tese estão disponíveis na seção de anexos (anexos 1, 2 e 3).

5.5. FINANCIAMENTO

A agência de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) financiou o presente estudo (processo nº 2015/07971-7), bem como proveu bolsa de estudos à aluna (processo nº 2014/26787-0).

5.6. DESENHO DO ESTUDO

O desenho geral do estudo e número de participantes final de cada etapa está apresentado na figura 2. Ao longo de 2015, o ISA-Capital aplicou inquéritos nos domicílios sorteados para participação, considerando o processo de amostragem previamente calculado. Os questionários incluíam conjuntos temáticos sobre informações demográficas, socioeconômicas e condições gerais de saúde. Nessa etapa foi aplicado um recordatório alimentar de 24 horas (R24h) em uma subamostra aleatoriamente selecionada para participar do ISA-Nutrição 2015.

Aqueles que aceitaram participar das etapas seguintes do ISA-Nutrição 2015 foram contatados para agendamento da segunda visita domiciliar, quando seria realizada coleta de sangue. Nesse momento os indivíduos eram devidamente instruídos a se manter em jejum de 12h até o momento da coleta, não ingerir bebidas alcoólicas 72h antes e não realizar atividades físicas intensas no dia anterior. A segunda visita ocorreu aproximadamente 48 dias após a primeira, de fevereiro de 2015 a fevereiro de 2016, e foi realizada por profissionais de enfermagem¹⁸². O sangue coletado era transportado em recipientes térmicos de acondicionamento até o Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação (Genuin) da Faculdade de Saúde Pública da USP para processamento e armazenamento. O 2º R24h era aplicado posteriormente via telefone.

Todos os indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos, que completaram as avaliações contempladas no ISA-Capital 2015 e no ISA-Nutrição 2015, receberam novo contato telefônico no qual foram convidados a participar da 1ª fase do presente estudo de doutorado. Nessa fase foram realizadas as avaliações antropométricas, o exame de densitometria óssea e de corpo total e

aplicados os testes de força e de velocidade de marcha para avaliação do desempenho muscular. As avaliações ocorreram de fevereiro de 2015 a maio de 2016 nas dependências da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP/USP). As recusas em participar dessa etapa se deram principalmente por falta de interesse em realizar o exame ou por indisponibilidade de comparecer ao local.

Após o encerramento das avaliações densitométricas (fase 1 da tese), os indivíduos foram classificados e agrupados de acordo com a presença/ausência de alterações da composição corporal e uma subamostra foi aleatoriamente selecionada para participar da fase seguinte. Por meio de novo contato telefônico, os indivíduos eram convidados a realizar exame cardiorrespiratório em esteira rolante. A avaliação era realizada no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), por profissional de educação física e de medicina. Todos os indivíduos que conseguiram concluir o teste cardiorrespiratório foram convidados a ter seu gasto de energia (em repouso e total) mensurado.

Figura 2 Desenho geral do estudo

Adaptado de FISBERG et al. (2018) ¹⁸²

*Nessa fase foram repetidas as avaliações densitométricas, o teste de força, aplicado novo R24h e coletada nova amostra de sangue para avaliação das concentrações de VD.

Visando facilitar a compreensão da metodologia empregada, o detalhamento da população e variáveis analisadas será apresentado de acordo com a fase da presente tese (1 ou 2).

5.7. FASE 1

5.7.1. População

Para inclusão nessa fase do estudo, as pessoas do sexo feminino não deveriam estar grávidas e/ou amamentando e os indivíduos deveriam ser capazes de se locomover até o local da coleta (FSP/USP).

Considerando que as principais variáveis de interesse são associadas ao envelhecimento, excluiu-se aqueles com idade inferior à 50 anos. Outro critério para exclusão foi o auto relato de diagnóstico atual de câncer, uma vez que esta doença pode desencadear um estado de caquexia, levando a um falso diagnóstico de sarcopenia. Optou-se por não excluir indivíduos com diagnóstico de outras doenças crônicas não transmissíveis uma vez que, além de altamente prevalentes na população avaliada, tais doenças são comumente tidas como consequência da obesidade (objeto de estudo).

O uso de medicamentos com possível ação direta sobre os componentes da composição corporal, tais como corticosteroides, antineoplásicos e inibidores hormonais, também foi considerado critério de exclusão. Optou-se pela não exclusão de indivíduos que relataram o uso de suplementos que continham vitamina D, dada a baixa prevalência (7%). A descrição dos casos excluídos está apresentada na figura 2. Dos 298 indivíduos submetidos à avaliação densitométrica, chegou-se a uma amostra final igual a 218.

5.7.2. Variável de Interesse

Para avaliação dos componentes da composição corporal, realizou-se antropometria e densitometria óssea e de corpo total. Também aplicou-se os testes de força e de velocidade de marcha para investigação de aspectos qualitativos da massa muscular. Todas as mensurações foram conduzidos por duas avaliadoras previamente treinadas.

5.7.2.1. Antropometria

Mensurou-se o peso corporal (kg) e a altura (cm) dos participantes de forma padronizada. O peso foi aferido em balança digital portátil, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e a altura em estadiômetro de parede da marca Seca®, com precisão 0,1 cm. A medição foi realizada com os indivíduos descalços, trajando roupas leves e sem o uso de acessórios, como relógio ou chapéu. As medidas foram realizadas em duplicata, de forma não consecutiva, e quando a diferença foi superior a 0,1 kg e 0,5 cm entre o 1º e o 2º valor de peso e altura, respectivamente, tomou-se uma terceira medida. Posteriormente, calculou-se o IMC (kg/m^2), dividindo-se o peso pela altura elevada ao quadrado. Ressalta-se que o IMC não implicou em diagnóstico, sendo somente utilizado para ajuste da massa magra (detalhado na seção 5.7.2.2.2).

5.7.2.2. Densitometria

A investigação quantitativa das massas óssea, magra e gorda foi conduzida por DXA, modelo iDXA Advance (GE Healthcare, Madison, WI, EUA). Para tal, as avaliadoras realizaram curso de densitometria e avaliação da composição corporal certificados pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Ressalta-se ainda, que os exames foram conduzidos apenas para critérios de pesquisa, não sendo, portanto, laudados. Contudo, os participantes eram devidamente informados sobre os resultados e, no caso de presença de osteopenia/osteoporose, eram orientados a procurar profissional de medicina.

Previamente à realização da DXA, os participantes eram orientados à:

- Não ser submetido a exames com contraste 6 dias antes da avaliação (por causar interferência na imagem);
- No caso de uso de suplementação cálcio, evitá-la nas 2 horas prévias ao exame (por possível interferência na imagem);
- Não trajar roupas e/ou acessórios com qualquer tipo de metal, tais como: fivelas (cinto), botões, sutiãs com aro metálico e/ou fecho, roupas com zíperes, colchetes, etc. Contudo,

era informado ao participante que havia no local um provador onde o indivíduo poderia trocar de roupa, caso preferisse. No caso do participante não possuir vestimentas adequadas ou esquecer-se de trazê-las, ofertava-se um avental descartável para utilização durante o exame;

- Trazer ou estar calçando sapato fechado, sem salto, de preferência tênis. Evitando chinelo, rasteirinha, sandálias abertas ou qualquer tipo de calçado que pudesse prejudicar o teste de velocidade de marcha (para a densitometria o calçado era removido);
- Não ingerir álcool no dia anterior à realização do exame.

5.7.2.2.1. Determinação da Osteopenia/Osteoporose

Para diagnóstico, considerou-se a DMO do colo do fêmur (preconizou-se o fêmur direito) e da coluna lombar (entre L1-L4). A avaliação foi conduzida de acordo com os procedimentos técnicos padrões, com controle de qualidade diário (para o osso) e semanal (calibração para avaliação dos tecidos moles). A classificação foi realizada de acordo com os valores de T-score ⁶⁹:

- **Normal:** quando até -1,00;
- **Osteopenia:** quando entre -1,01 e -2,49;
- **Osteoporose:** igual ou inferior à -2,50.

A presença de alteração em pelo menos um dos sítios avaliados inferia resultado (ex.: osteopenia no colo do fêmur e valores normais na coluna classificavam o indivíduo com osteopenia).

5.7.2.2.2. Determinação da Reduzida Massa Magra

A avaliação foi realizada por meio de densitometria de corpo total, com os indivíduos posicionados supinamente sobre a mesa da DXA. Para diagnóstico quantitativo da massa magra, utilizou-se os valores de massa magra apendicular corrigidos pelo IMC (MMA/IMC). A

classificação se deu de acordo com pontos de corte preconizados pelo FNIH ³⁹, em que há reduzida massa magra quando:

- **Homens:** MMA/IMC < 0,789;
- **Mulheres:** MMA/IMC < 0,512.

5.7.2.2.3. Determinação da Obesidade

Os resultados da massa gorda também foram extraídos da densitometria de corpo total. Para diagnóstico, os valores absolutos de massa gorda total (kg) foram corrigidos pela altura ao quadrado (m²), segundo o Índice de Gordura Corporal (IGC) ⁷. De acordo com o IGC, tem-se:

- **Deficiência de gordura corporal:** < 3 kg/m² (♂) e < 5 kg/m² (♀)
- **Níveis normais de gordura corporal:** 3 – 6 kg/m² (♂) e 5 – 9 kg/m² (♀)
- **Excesso de adiposidade (pré obesidade):** 6,1 – 9 kg/m² (♂) e 9,1 – 13 kg/m² (♀)
- **Obesidade:** > 9 kg/m² (♂) e > 13 kg/m² (♀)

Uma vez que a densitometria de corpo total também provém a gordura corporal segmentada, foi possível calcular a relação entre a deposição de gordura na porção androide e na porção ginoide do corpo. Apesar de não inferir em diagnóstico para a presente tese, considerou-se que valores superiores a 1 são indicativos de maior deposição de gordura abdominal. Adicionalmente, considerou-se a massa de tecido adiposo na região visceral (em valores absolutos).

5.7.2.3. Avaliação da Força e Desempenho Muscular

A força muscular foi avaliada pelo teste de preensão manual. O teste foi conduzido utilizando-se dinamômetro hidráulico (Jamar®, Jackson, MI, EUA), com a alça padronizada na segunda posição. Os indivíduos eram instruídos a pressionar a alça do aparelho com sua máxima

força ao longo de 3 segundos. Foram realizadas 3 repetições, com intervalo de 60 segundos, em ambas as mãos (iniciando-se sempre pela mão dominante), com o indivíduo sentado e o cotovelo flexionado à 90°¹⁸⁴.

O maior valor obtido entre as 6 medidas foi classificado de acordo com os pontos de corte preconizados pelo FNIH^{39, 51}:

- **Perda intermediária da força:** < 32 kg (♂) e < 20 kg (♀)
- **Perda acentuada da força:** < 26 kg (♂) e < 16 kg (♀)

O desempenho foi avaliado pelo teste de velocidade de marcha. O teste consistiu na caminhada ao longo da distância de 4 metros na velocidade usual do participante. Tomou-se duas medidas, registradas da seguinte forma: “segundos/milésimos de segundos”. Como a classificação se dá com valores absolutos em segundos, estipulou-se que quando os milésimos de segundos ultrapassavam o valor de 50, acrescentava-se 1 segundo ao resultado obtido. Assim, a média foi calculada e dividida pela distância percorrida (4 m). Valores inferiores a 0,8 m/s indicam reduzida velocidade de marcha^{35, 39}.

Faz-se importante mencionar, que houve casos em que o participante se recusou realizar o teste devido dificuldades e/ou insegurança em caminhar sem assistência. Era permitido, contudo, o uso de bengala mediante necessidade.

5.7.2.4. Determinação dos Agrupamentos de Acordo com Distúrbios da Composição Corporal

A classificação dos indivíduos foi realizada de acordo com a presença/ausência de alterações na composição corporal. Contudo, alguns esclarecimentos são necessários.

Para a massa óssea, a presença de osteopenia ou osteoporose foram considerados como alteração. Por conveniência terminológica, tratar-se-á apenas como osteopenia.

Para a massa gorda, considerou-se para classificação somente a presença de obesidade de acordo com o IGC. Não foi considerado, portanto, pessoas com valores de IGC classificados como pré-obesidade.

Apesar dos critérios atuais considerarem para classificação da sarcopenia a combinação da reduzida massa magra e da força muscular, observou-se em nossa amostra uma baixa prevalência de indivíduos com diagnóstico de sarcopenia (4%). Dessa forma, optou-se por utilizar somente aspectos quantitativos da massa magra para classificação. As variáveis de força e velocidade de marcha foram tratadas, desse modo, como variáveis desfecho. Assim, preferiu-se não utilizar o termo “sarcopenia” e, conseqüentemente, obesidade osteosarcopênica, a fim de se evitar interpretações equivocadas. A caracterização e pontos de corte utilizados para diagnóstico estão apresentados na figura 3.

Figura 3 Agrupamentos de acordo com a composição corporal e massa óssea

MM: Massa magra; MMA/IMC: Massa magra apendicular/Índice de massa corporal; IGC: Índice de gordura corporal

5.7.3. Desfecho Primário

O principal desfecho dessa fase do estudo foram as concentrações de 25(OH)D. Para sua mensuração, extraiu-se uma alíquota de 500 µl de soro à partir de sangue coletado de cada participante em tubo seco durante o ISA-Nutrição 2015. O soro foi acondicionado em microtubos âmbar e armazenado à -80°C até o momento da análise. A quantificação das concentrações de 25(OH)D foi feita no laboratório terceirizado Cura® por imunoensaio de quimioluminescência em sistema ADVIA Centaur XP® (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, USA) (intervalo do ensaio 4,2 – 150 ng/ml; CV: 11,1%).

A classificação se deu com base nos valores de referência recomendados pelas Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) ¹⁸⁵:

- **Suficiência:** ≥ 30 ng/ml
- **Insuficiência:** 20 - 29 ng/ml
- **Deficiência:** < 20 ng/ml

5.7.4. Desfechos Secundários e/ou Variáveis Descritivas e de Ajuste

5.7.4.1. Variáveis Obtidas via Inquéritos

Os questionários aplicados nas entrevistas domiciliares realizadas pelo ISA-Capital 2015 incluíram conjuntos temáticos utilizados para identificar os critérios de exclusão, caracterizar a população estudada e controlar as análises estatísticas. As variáveis coletadas utilizadas para tais fins estão apresentadas e detalhadas no quadro 3. Sexo e idade foram coletadas e averiguadas em todas as etapas.

Todas as informações foram autorrelatadas, incluindo o diagnóstico de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e uso de medicamentos nos 15 dias prévios à visita. A avaliação dos

hábitos de atividades físicas foi realizada pela aplicação da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), o qual avalia o tempo semanal dispendido em atividades com duração mínima de 10 minutos na última semana, em intensidade moderada ou vigorosa, considerando-se 4 domínios: trabalho, transporte, atividades domésticas e lazer. O IPAQ avalia também o tempo dispendido em posição sentada. Para classificação, utilizou-se o escore de atividade física global (somatória dos 4 domínios) com base na soma de minutos em atividades moderadas, mais duas vezes o número de minutos dispendidos em atividades vigorosas ¹⁸⁶. A classificação se deu segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para adultos e idosos, a qual preconiza um acúmulo de no mínimo 150 minutos semanais de atividades físicas ¹⁸⁷. Os questionários aplicados no ISA-Capital 2015 estão disponibilizados no portal da Secretaria da Saúde do município de São Paulo ¹⁸⁰.

Quadro 3 Descrição das variáveis obtidas pelos questionários aplicados no ISA-Capital 2015 e sua categorização (quando existente)

Categoria: variáveis sócio econômicas e de estilo de vida		
Variável	Uso da variável	Significado dos valores que assume
Etnia/cor da pele	Caracterização Ajuste estatístico	0- branca 1- preta 2- amarela 3- parda 4- outras
Diagnóstico de DCNT - Diabetes - Hipertensão Arterial Sistêmica - Infarto do miocárdio - Câncer (pregresso ou atual) - Artrite/Artrose - Acidente Vascular Encefálico	Critério de exclusão	0 – não 1 - sim

Continua

Quadro 3 Descrição das variáveis obtidas pelos questionários aplicados no ISA-Capital 2015 e sua categorização (quando existente)

Continuação

Categoria: variáveis sócio econômicas e de estilo de vida		
Variável	Uso da variável	Significado dos valores que assume
Medicamentos utilizados nos últimos 15 dias	Critério de exclusão	-
Atividade física (AF) - AF global total (min/sem)	Caracterização Ajuste estatístico	-
Classificação da atividade física		0- cumpre a recomendação 1- não cumpre a recomendação
Inatividade física -Tempo sentado na semana (min/sem)	Caracterização	-
Hábito de fumar	Caracterização	0- nunca teve o hábito de fumar 1- sim, mas não fuma mais 2- sim, tem o hábito de fumar
Hábito de consumo de álcool	Caracterização	0- nunca teve o hábito de beber 1- sim, mas não bebe mais 2- sim, tem o hábito de beber
Situação conjugal	Caracterização	0- Solteiro (a) 1- Casado (a) 2- União estável 3- Separado (a) 4- Divorciado (a) 5- Viúvo (a)

Continua

Quadro 3 Descrição das variáveis obtidas pelos questionários aplicados no ISA-Capital 2015 e sua categorização (quando existente)

Continuação

Categoria: variáveis sócio econômicas e de estilo de vida		
Variável	Uso da variável	Significado dos valores que assume
Escolaridade	Caracterização	0- $\leq$ 4 anos 1- 5 a 9 anos 2- 10 a 12 anos 3- >12 anos
Renda familiar per capita de acordo com o salário mínimo no período (R\$724,00)	Caracterização	0- $\leq$ 1 salário mínimo (SM) 1- >1 SM e <3 SM 2- >3 SM

Variáveis da ingestão alimentar foram considerada tanto para caracterização dos grupos, quanto para ajuste estatístico. A coleta dessas informações foi realizada pelo ISA-Nutrição 2015 por meio da aplicação de dois R24h. O 1º R24h foi coletado pelos entrevistadores durante a 1ª visita domiciliar, enquanto o 2º R24h foi coletado via telefone por estudantes de nutrição. O tempo transcorrido entre o 1º e o 2º recordatório foi de 185 dias (mediana). Tanto as entrevistas físicas quanto por telefone seguiram a metodologia de múltiplos passos (*Automated Multiple Pass Method*)¹⁸⁸. Todos os alimentos e bebidas ingeridas foram digitados em valores de massa e volume no programa *Nutrition Data System for Research* (NDS-R, versão 2014, Universidade de Minnesota, EUA)¹⁸⁹.

Uma vez que o NDS-R utiliza como base de dados a tabela norte americana de composição dos alimentos, os valores de energia, dos macronutrientes e dos micronutrientes de interesse foram comparados aos valores contidos nas tabelas brasileiras (quando possível) e, caso não atendessem a faixa de 80-120% de concordância, foram submetidos à correção via rotina em programa estatístico. A ingestão habitual foi estimada por técnica de modelagem estatística incorporada à plataforma online *Multiple Source Method*¹⁹⁰.

As variáveis dietéticas consideradas para esse estudo foram:

- Valor energético total da dieta (kcal);

- Carboidratos (g);
- Proteínas (g);
 - Aminoácidos de cadeia ramificada: leucina (g), isoleucina (g) e valina (g);
- Lipídios (g);
 - Ácidos graxos saturados, insaturados e poli-insaturados (g);
- Cálcio (mg);
- Vitamina D (D2 + D3) (mcg);

Os valores de carboidratos, proteínas e lipídios totais e suas frações tiveram seu percentual de contribuição energética calculados. Também foi calculado o valor de proteína por quilo de peso corporal (g/kg).

5.7.4.2. Variáveis Obtidas na Coleta de Sangue

Além da 25(OH)D, outras variáveis bioquímicas foram selecionadas para descrição geral do perfil fisiológico da amostra total e dos grupos formados de acordo com a classificação da composição corporal. Assumiu-se a hipótese de que aqueles com a presença simultânea de obesidade, osteopenia e reduzida massa magra apresentariam pior perfil lipídico e maior resistência à insulina, sendo essas variáveis consideradas, portanto, desfecho secundário. As variáveis bioquímicas, bem como a descrição da metodologia e pontos de corte empregados para classificação estão descritos no quadro 5.

Tanto os lipídios quanto a insulina foram extraídos à partir do plasma aliquoteado após centrifugação dos tubos de sangue com solução de EDTA. Ambas as amostras foram mantidas refrigeradas à -80°C até análise em laboratório terceirizado Vitae®. A glicose foi extraída a partir do plasma proveniente de tubos com solução de fluoreto de sódio, e enviadas para análise no mesmo dia em que foi realizada a coleta, a fim de se evitar perdas decorrentes do armazenamento¹⁹¹. As análises também foram conduzidas no laboratório Vitae®.

Com base nos valores de glicemia (mg/dl) e insulinemia de jejum (μ UI/ml), calculou-se a resistência à insulina por Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA-IR) e seu inverso, o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), indicador da sensibilidade à insulina.

Calculou-se também a função das células beta (HOMA-β). Os cálculos utilizados estão apresentados abaixo:

HOMA-IR ¹⁹²

$$\frac{[(\text{glicemia de jejum (mg/dl)} \cdot 0,0555) \cdot \text{insulina de jejum (}\mu\text{UI/ml)}]}{22,5}$$

HOMA-β (%) ¹⁹²

$$\frac{20 \cdot \text{insulina de jejum (}\mu\text{UI/ml)}}{(\text{glicemia de jejum (mg/dl)} \cdot 0,0555) - 3,5}$$

Obs.: Multiplicou-se a glicemia de jejum por 0,0555 para conversão a valores de mmol/L.

QUICKI ¹⁹³

$$\frac{1}{\text{Log (insulina de jejum (}\mu\text{UI/ml))} + \text{Log (glicemia de jejum (mg/dl))}}$$

Quadro 4 Exames bioquímicos e seus derivados: finalidade, metodologia e valores de referência

Exame	Objetivo	Método	Valores de referência
Insulinemia de jejum (uUI/ml)	Resistência e sensibilidade à insulina e da função das células β -pancreáticas	Imunoensaio Multiplex (LINCOplex®; Linco Research Inc., St. Charles, MO, EUA)	-
Glicemia de jejum (mg/dl)	Metabolismo da glicose. Resistência e sensibilidade à insulina e da função das células β -pancreáticas	Ensaio enzimático colorimétrico (Trinder) (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha)	Normal:<100 mg/dl Intolerância à glicose: 100-125 mg/dl Diabetes: $\geq$ 126 mg/dl ¹⁹⁴
Colesterol total (mg/dl)	Metabolismo de lipídios	Colorimétrico (enzimático de Trinder) (colesterol oxidase) (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha)	Desejável: <190 mg/dl ¹⁹⁵
HDL-c (mg/dl)	Metabolismo de lipídios	Ensaio homogêneo colorimétrico enzimático (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha)	Desejável: >40 mg/dl ¹⁹⁵
LDL-c (mg/dl)	Metabolismo de lipídios	Ensaio homogêneo colorimétrico enzimático (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha)	Mínimo desejável (risco intermediário) ¹⁹⁵ : <100mg/dl
Triglicerídeos (mg/dl)	Metabolismo de lipídios	Ensaio enzimático colorimétrico (glicerol-fosfato peroxidase) (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha)	Desejável: <150mg/dl ¹⁹⁵

5.8. FASE 2

5.8.1. População

Para participação na segunda fase do estudo que contempla essa tese, os indivíduos recrutados deveriam ter participado de todas as etapas anteriores. Deveriam também apresentar uma das seguintes condições: “sem alterações”, “osteopenia exclusiva”, “reduzida massa magra exclusiva”, “obesidade exclusiva” ou “obesidade associada à osteopenia e reduzida massa magra”.

Como essa fase contemplava a avaliação cardiorrespiratória, os indivíduos deveriam ser capazes de caminhar sem auxílio, não deveriam ter sofrido infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses, nem estar em estado de hipertensão arterial não controlada. Aqueles incapazes de realizar ou finalizar o teste ergoespirométrico não foram convidados a participar da etapa de avaliação do gasto energético em repouso e total. Entre os indivíduos remanescentes, além de disponibilidade e consentimento, esses não deveriam apresentar incontinência urinária ou insuficiência renal (aguda ou crônica). Assim, dos 58 indivíduos que realizaram o exame ergométrico, 43 tiveram também seu gasto de energia avaliado.

5.8.2. Desenho das Coletas Realizadas na Fase 2

Uma vez que o tempo médio transcorrido desde a coleta de sangue e avaliação densitométrica foi de 22 meses, além da avaliação da aptidão cardiorrespiratória e do gasto energético, os indivíduos que aceitaram participar dessa fase foram submetidos a nova avaliação da composição corporal e da DMO, da força, da ingestão alimentar (3º R24h) e tiveram amostra de sangue coletado para nova dosagem das concentrações de 25(OH)D e também do paratormônio (PTH). O desenho das coletas realizadas nessa fase está apresentado na figura 4. Esclarece-se que as avaliações realizadas no 7º e no 14º dia poderiam ser invertidas, com a calorimetria de repouso ou a densitometria sendo realizadas em quaisquer um desses dois momentos.

Figura 4 Desenho da fase 2 da coleta para a presente tese de doutorado

5.8.3. Variável de Interesse

A variável de interesse dessa fase permaneceu sendo a combinação de alterações da composição corporal, as quais foram mensuradas e classificadas utilizando-se da mesma metodologia aplicada na fase 1.

5.8.4. Desfechos

Os desfechos de interesse nessa fase foram a aptidão cardiorrespiratória, avaliada por teste ergoespiométrico em esteira rolante, e o gasto total de energia, obtido por meio de técnica de água duplamente marcada.

5.8.4.1. Avaliação Cardiorrespiratória

A aptidão aeróbia foi determinada por meio de teste ergoespirométrico em esteira rolante (Centurion 200, Micromed), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. Anteriormente à avaliação, o participante era instruído a comparecer ao LACRE-FMUSP no dia agendado, sem ter ingerido qualquer bebida cafeinada nas 24h anteriores e sem ter realizado exercícios físicos intensos durante o mesmo período. Além disso, reforçava-se que o mesmo não deveria realizar o teste em jejum.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular era continuamente monitorado via eletrocardiógrafo, com as 12 derivações simultâneas (Ergo PC Elite, Inc. Micromed, Brasil). A frequência cardíaca e pressão arterial eram registradas em repouso, ao final de cada minuto do teste de esforço e nos 2 primeiros minutos de recuperação.

O volume de oxigênio (O_2) inspirado e de dióxido de carbono (CO_2) expelido era obtido a cada inspiração/expiração (*breath-by-breath*) e expressos em médias de 30 segundos por meio de sistema de sensor de calorimetria indireta (Cortex® - MetaLyzer 3B® Leipzig, Alemanha). Assim, foi possível determinar a potência aeróbia máxima e os limiares metabólicos. O limiar de anaerobiose ventilatória (LAV) foi definido como o ponto de aumento do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e da pressão parcial de oxigênio ($PetO_2$). O aumento concomitante no VE/VO_2 e equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2) associado a uma redução na pressão parcial de dióxido de carbono ($PetCO_2$) foi considerado o ponto de compensação respiratória (PCR). Por fim, a potência aeróbia máxima foi determinada como sendo o volume de oxigênio consumido no pico do exercício (VO_{2pico}).

A interrupção do teste ocorria quando o indivíduo não conseguia mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. O resultado da avaliação cardiorrespiratória era considerado máximo quando pelo menos um dos critérios eram atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 (< 150 ml/min de aumento entre dois estágios consecutivos); (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,1 e frequência cardíaca não inferior a 10 bpm ($\leq 5\%$) abaixo da frequência máxima predita para a idade.

Todos os protocolos foram pré-determinados individualmente pela pesquisadora, com supervisão de avaliadores experientes, de acordo com o hábito de exercícios físicos do indivíduo e

desempenho durante pré-avaliação. Os testes ergoespirométricos foram conduzidos por profissional de educação física sob a supervisão de um profissional médico.

5.8.4.2. Gasto Energético Total e Nível de Atividade Física

O GET foi mensurado pela técnica da ADM por isótopos estáveis. Tanto o preparo das doses de ADM quanto a análise das amostras coletadas foram realizados no Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. As doses foram elaboradas a partir da diluição de 30 g de deutério (^2H) a 99,8% para cada 500 g de oxigênio-18 (^{18}O) a 10%. Esta diluição se baseia nos valores padronizados de 2 g de O^{18} e 0,11g de ^2H por quilo de água corporal. A massa de água corporal total foi estimada a partir da média de peso da amostra total do estudo. Sendo o peso médio pré-coleta igual a 75 kg e, uma vez que 1 g de ADM é capaz de enriquecer aproximadamente 1 kg de massa corporal, padronizou-se a dose individual em 80 g. Esta dose era capaz de conferir enriquecimento isotópico em indivíduos com até 95 kg; assim, aqueles com peso superior recebiam 2 doses. Tanto o ^{18}O (10%) quanto o ^2H (99,8%) foram provenientes da empresa Sercon® (Crewe, UK).

Para administração da dose, os participantes eram orientados a manter a ingestão habitual e evitar exercícios físicos intensos no dia anterior à aplicação do protocolo. Estes deveriam comparecer ao LACRE-FMUSP em jejum *overnight* (~8h). Utilizou-se o protocolo de múltiplos pontos proposto por COWARD et al. (1998)¹⁹⁶, o qual requer 14 dias de coleta de urina. O desenho do protocolo está apresentado na figura 4 e compreendeu:

- (1) Coleta de amostra de urina basal (anterior à administração da ADM);
- (2) Fornecimento da dose de ADM (de acordo com o peso corporal do dia da administração);
- (3) Coleta domiciliar de 12 amostras de urina, sempre no mesmo horário do dia;
- (4) Coleta de 2 amostras de urina (7º dia e 14º dias) nas dependências do LACRE-FMUSP ou da FSP/USP;

A coleta de urina era feita em coletores universais entregues aos participantes e identificados com nome, data e ordem (1º, 2º, 3º e assim por diante). Entregou-se também ficha em papel para preenchimento dos horários da coleta de cada amostra. Os participantes eram instruídos

a coletar uma amostra de urina por dia, em horário fixo, desde que não fosse a primeira urina do dia (a fim de não haver confusão nos valores de decaimento da ADM). As amostras deveriam ser mantidas em geladeira até o dia da entrega para evitar grandes variações de temperatura. Os participantes também recebiam orientação de não realizar viagens a longas distâncias (devido a possíveis diferenças na composição da água de abastecimento) e de manter sua rotina de vida. Realizou-se reforço das orientações via contato telefônico durante o período.

As amostras eram trazidas no 7º e no 14º dia, em pote plástico, não sendo necessário transporte refrigerado. Cada amostra de urina foi acondicionada em criotubos selados com *parafilm* e armazenados em congelador comum (-20º C) até momento da análise no Laboratório de Espectrometria de Massa. Para análise, foram separadas em triplicata alíquotas de 200 µl de cada amostra, cujo gás extraído do fluido biológico foi analisado em espectrômetro de massa por razão isotópica IRMS de fluxo contínuo (ANCA® 20–22; Sercon, Cheshire, UK). O gasto energético total foi obtido conforme as orientações do *International Dietary Energy Consultancy Group* (IDECG) ¹⁹⁷, segundo método descrito por COWARD (1998) ¹⁹⁸, no qual a taxa de eliminação do isótopo é calculada pela diferença de enriquecimento em 7 pontos. Esse método se baseia em curvas logarítmicas de enriquecimento *versus* tempo para determinação da produção de CO₂ ¹⁶²:

$$\bullet \quad F_{CO_2} = (K_0 \cdot V_0 - K_d \cdot V_d - S[f_2 - f_1]/(2f_3 + Q[f_2 - f_1]))$$

Onde:

F_{CO_2} : taxa de produção de CO₂ (L/d)

K_0 e K_d : inclinação das curvas logarítmicas do enriquecimento isotópico vs tempo (d) para ¹⁸O e ²H, respectivamente

V_0 e V_d : interseções (1/antilog) das curvas logarítmicas

Q : número de moles de água expirados por mol de CO₂ (assumindo 1,1)

S : perda transcutânea de água (assumido 27,3 mol/dia)

f_1 , f_2 e f_3 : proporções de ²H na água (0,941), ¹⁸O na água (0,992) e ¹⁸O no CO₂ (1,307), respectivamente

A partir da obtenção da taxa de produção de CO₂, o gasto energético total pode então ser estimado por meio da fórmula modificada de WEIR (1949) ¹⁹⁹:

- $GET \text{ (kcal/dia)} = [22,4 \cdot F_{CO_2} \text{ (mol/dia)}] \cdot [1,1 + (3,94/QR)]$

Onde QR: quociente respiratório (VCO₂/VO₂) é fixado em 0,85 ²⁰⁰

Para averiguação da precisão dos resultados obtidos, considerou-se:

- Uma razão dos espaços de diluição de ²H e ¹⁸O na faixa entre 1,01 e 1,07 (uma vez que o espaço de diluição do ²H é normalmente 3% superior ao do ¹⁸O);
- As curvas de resíduos, o que permite verificar o melhor procedimento de plotagem e a acurácia da análise espectométrica (ajuste à curva de regressão).

O total energético despendido em atividades físicas foi determinado pela equação: (GET x 0,90)-TMR, o que permite desconsiderar o efeito térmico dos alimentos ¹⁵¹. Para determinação do NAF, o total energético foi dividido pela TMR obtida por calorimetria indireta (GET/TMR), como preconizado pela *Food and Agriculture Organization*, a *World Health Organization* e a *United Nations University* (FAO/WHO/UNU), de forma a ajustar as diferenças inerentes aos biótipos, idade e sexos ¹⁵¹. A determinação da TMR é apresentada a seguir.

5.8.5. Variáveis Descritivas e de Ajuste

5.8.5.1. Taxa Metabólica de Repouso

A TMR foi obtida por calorimetria de repouso por trocas gasosas e ocorreu no mesmo local e com os mesmos equipamentos utilizados para avaliação cardiorrespiratória. O local das avaliações é climatizado (20-22°C) e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica foram continuamente monitoradas durante o exame.

A calorimetria indireta é um método não invasivo baseado na taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de O₂ e da produção de CO₂ obtidos por análise do ar

inspirado e expirado ¹⁶. Por meio de contato telefônico os participantes eram instruídos a não ingerir bebidas cafeinadas e alcoólicas e a não realizar exercícios físicos intensos nas 24h antecedentes à avaliação e comparecer em jejum de pelo menos 3 horas. Após permanecer em repouso por aproximadamente 10 minutos, o (a) participante era posicionado (a) em decúbito dorsal, e a mensuração era iniciada.

A calorimetria indireta transcorria ao longo de 25 minutos, sendo os 5 minutos iniciais utilizados para estabilização das leituras (descartados da análise final). Considerou-se o quociente respiratório de 0,67 – 1,30 como faixa fisiológica aceitável para avaliação qualitativa do exame ²⁰¹. Com base nas médias de volume de O₂ consumido e CO₂ liberado ao longo do período, aplicou-se a equação simplificada de WEIR (1949) ¹⁹⁹, multiplicada pelo total de minutos em 24h ²⁰¹:

- $$\text{TMR (kcal/dia)} = 3,9 \cdot \text{VO}_2 \text{ (L/min)} + 1,1 \cdot \text{VCO}_2 \text{ (L/min)} \cdot 1.440 \text{ min}$$

5.8.5.2. 25(OH)D e PTH

A coleta de sangue foi realizada por profissional de enfermagem no momento basal do protocolo da ADM, pela manhã, com os indivíduos em jejum alimentar. Nesse momento, os indivíduos eram novamente questionados sobre o uso de medicamentos nos 15 dias prévios. As coletas ocorriam no LACRE-FMUSP e as amostras eram imediatamente transportadas em recipiente térmico, com gelox, até o laboratório Genuin na FSP/USP. No laboratório, o sangue coletado em tubo seco Vacutainer® era centrifugado para separação das alíquotas de 500 µl de soro, as quais eram acondicionadas em microtubos âmbar e congeladas à -80° para posterior análise das concentrações de 25(OH)D e PTH. Ressalta-se que as amostras permaneceram congeladas por tempo inferior a 6 meses, evitando-se assim, degradações do PTH.

As amostras foram então encaminhadas ao mesmo laboratório em que a 25(OH)D foi analisada na primeira fase (Cura®), sendo mensurada pela mesma metodologia descrita anteriormente. O PTH intacto foi mensurado por imunoensaio de quimioluminescência em equipamento Immulite 2000 XPi® (intervalo do ensaio 11 – 67 pg/ml; CV < 8,8%).

5.8.5.3. Ingestão Alimentar

No dia 7º ou 14º dia, aplicou-se novo R24h. Para tal, utilizou-se a mesma metodologia aplicada na fase 1 descrita anteriormente. Entretanto, uma vez que foi avaliado somente um dia de ingestão, não houve correção da variabilidade pelo *Multiple Source Method*.

5.8.5.4. Força Muscular

A avaliação da força de preensão manual transcorreu no dia da avaliação densitométrica e seguiu o mesmo protocolo a metodologia de avaliação aplicados na fase 1.

5.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tanto para a amostra da fase 1 quanto da fase 2, conduziu-se análise descritiva, com os dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis quantitativas (discretas ou contínuas), e em frequências (%) para as variáveis qualitativas (categóricas). Todas as variáveis quantitativas tiveram sua distribuição avaliada por teste de Shapiro-Wilk e, caso não apresentassem distribuição normal, foram padronizadas para valores de escores-z.

Realizou-se, primeiramente, análise de regressão linear para investigar se cada componente da composição corporal era associado às concentrações de VD sérica. Construiu-se modelos simples tendo a 25(OH)D como variável dependente e cada componente [MM (kg), massa gorda (kg), DMO da coluna e do colo do fêmur (g/cm^2)] como variável independente. Considerou-se, também, a força de preensão manual (kg) como possível variável associada aos valores de VD. Caso a regressão simples resultasse em valor de $p < 0,20$, a variável independente era incluída no

modelo múltiplo. A ideia de se trabalhar primeiramente com as variáveis não categorizadas partiu da ausência de consensos quanto as metodologias de avaliação da massa magra e da massa gorda. O modelo múltiplo incluiu ainda as seguintes variáveis de ajuste (determinadas de acordo com a literatura): idade (anos), estação do ano (4 categorias), sexo (2 categorias), atividade física global (min/sem), ingestão energética (kcal) e cor da pele (2 categorias: branca *vs* não branca). Atendeu-se aos pré-requisitos de linearidade entre a variável dependente e independentes, normalidade das variáveis quantitativas, ausência de multicolineariedade (averiguada via matriz de correlação e fator de inflação da variância - FIV) e de heterocedasticidade (teste de Breusch-Pagan / Cook-Weisberg).

Para testar a hipótese de que a presença de que a combinação da obesidade com a osteopenia e a reduzida MM seria associada à mais proeminentes reduções das concentrações de 25(OH)D, comparou-se as concentrações desse pró-hormônio entre os 8 grupos formados (figura 3) por meio de teste de ANOVA de uma via. Variáveis do perfil glicêmico e lipídico também foram comparadas. O teste de ANOVA foi seguido de post-hoc de Tukey-Kramer, considerando os diferentes tamanhos amostrais dos grupos.

Aplicou-se à subamostra teste de ANOVA de uma via covariado para idade, sexo e 25(OH)D (ANCOVA) para comparação das médias obtidas nos limiares ventilatórios do teste cardiorrespiratório (incluindo o $VO_{2\text{pico}}$), da TMR, do GET e do NAF. Também foram aplicados teste de correlação de Pearson.

As análises estatísticas foram realizadas no programa computacional Stata v13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e a significância foi estabelecida como $p\text{-bicaudal} < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS DA FASE 1

As tabelas 1, 2, e 3 apresentam os resultados da análise descritiva das variáveis obtidas até a fase 1 do presente trabalho. A mediana de idade da amostra é igual a 63 (59 – 69) anos, sendo a maioria desta composta por idosos (74%) do sexo feminino (52%) que auto relataram cor da pele branca (62%). Os indicativos socioeconômicos revelaram haver maior proporção de casados (as) (49%), com baixo nível de escolaridade (53%) e renda per capita de até 3 salários mínimos (80%). A grande maioria dos participantes fazia uso diário de pelo menos 1 medicamento, sendo a poli farmácia (≥ 5 medicamentos) presente entre 21% desses. Contudo, a suplementação de vitamina D foi pouco frequente (N = 16; 7%).

Em relação aos hábitos de vida, trata-se de uma população que relatou nunca ter sido fumante (60%) nem ser consumidora frequente de bebidas alcoólicas (75%) (tabela 1). Considerando a atividade física global, 82% cumpriam a recomendação de pelo menos 150 minutos semanais, com uma mediana de 520 (210-1170) min/semana. Entretanto, o tempo despendido em atividades sedentárias (sentado) foi de 1.260 min por semana (~3 horas/dia). Quanto à alimentação, a ingestão energética foi de aproximadamente 1.500 kcal diárias, com contribuição de 52% desse valor calórico proveniente da ingestão de carboidratos, 17% de proteínas e 31% de lipídios. Observou-se, contudo, que pelo menos 25% da amostra apresentava muito baixa ingestão de proteína por quilo de peso corporal e elevado aporte de gorduras saturadas. A ingestão dos micronutrientes cálcio e vitamina D também apresentaram faixas de valores aquém das recomendações (tabela 1).

Tabela 1 Resultados das análises descritivas das variáveis obtidas nas entrevistas domiciliares de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Variável	N	Mediana (IIQ) /Frequência (%)
Idade (anos)	218	63 (59-69)
Faixa etária	218	
50-59 anos		56 (25,7)
60-94 anos		162 (74,3)
Sexo	218	
Feminino		114 (52,3)
Masculino		104 (47,7)
Cor da pele	216	
Branca		134 (62,1)
Preta		17 (7,8)
Parda		49 (22,7)
Amarela		4 (1,8)
Outras		12 (5,6)
Situação conjugal	216	
Solteiro (a)		23 (10,6)
Casado (a)		106 (49,1)
União estável		17 (7,8)
Separado (a)		15 (7,0)
Divorciado (a)		15 (7,0)
Viúvo (a)		40 (18,5)
Anos de estudo	216	
Até 9 anos		115 (53,2)
10-12 anos		50 (23,1)
> 12 anos		51 (23,6)

Continua

Tabela 1 Resultados das análises descritivas das variáveis obtidas nas entrevistas domiciliares de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variável	N	Mediana (IIQ) /Frequência (%)
Renda per capta	213	
≤ 1 Salário Mínimo		69 (38,5)
> 1 – 3 Salários Mínimos		75 (41,9)
> 3 Salários Mínimos		35 (19,55)
Medicamentos	218	
0		54 (24,7)
1 - 2		77 (35,3)
3 - 4		41 (18,8)
5 ou mais		46 (21,1)
Suplementação de vitamina D	218	
Não		202 (92,6)
Sim		16 (7,3)
Fumante/ex-fumante	217	
Não		132 (60,8)
Sim		85 (39,2)
Consumidor de álcool	217	
Não		164 (75,6)
Sim		53 (24,4)
Atividade física global (min/sem)	214	520 (210-1170)
Classificação atividade física global	214	
Cumprir a recomendação		176 (82,2)
Não cumprir a recomendação		38 (17,8)
Tempo sentado (min/sem)	212	1260 (735-2100)
Ingestão energética (kcal)		1575 (1378-1863)

Continua

Tabela 1 Resultados das análises descritivas das variáveis obtidas nas entrevistas domiciliares de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variável	N	Mediana (IIQ) /Frequência (%)
Carboidratos (%)	218	52,8 (48,7 – 56,0)
Proteínas (%)	218	17,2 (15,2 – 19,6)
Proteína/kg de peso (g/kg)	218	0,9 (0,7 - 1,1)
Leucina (g)	218	5,26 (4,25 – 6,44)
Isoleucina (g)	218	3,01 (2,44 – 3,59)
Valina (g)	218	3,45 (2,83 – 4,14)
Lipídios totais (%)	218	31,4 (28,2 – 34,5)
AG saturados (%)	218	9,9 (8,6 – 11,1)
AG monoinsaturados (%)	218	9,9 (8,8 – 11,1)
AG poli-insaturados (%)	218	7,4 (6,2 – 8,3)
Vitamina D (D2 + D3) (mcg/dia)	218	1,5 (0,96 - 2,2)
Cálcio (mg/dia)	218	535 (382 - 655)

IIQ: Intervalo interquartil; AG: ácidos graxos

Os resultados dos exames bioquímicos revelaram uma mediana de 25(OH)D abaixo do recomendado para população idosa/de risco, com somente 8 participantes (3%) apresentando concentrações ótimas (> 30 ng/ml). Assim, essa população se encontrava majoritariamente deficiente em vitamina D (69%). Faz-se importante mencionar que, apesar do ISA-Nutrição ter transcorrido ao longo de todos os meses do ano, a maioria dos 218 indivíduos incluídos na fase 1 da presente tese (62%) teve seu sangue coletado predominantemente durante os meses que contemplam as estações de inverno e primavera (usualmente associadas à maior prevalência de hipovitaminose D).

Segundo o perfil glicêmico, mais da metade da população estudada apresentava elevada glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl) e 25% obteve valores de HOMA-IR superiores a 4 e, consequentemente, reduzidos HOMA- β (< 63) e QUICKI ($< 0,30$), o que sugere menor sensibilidade à ação da insulina (tabela 2).

O perfil lipídico se mostrou em geral adequado, com a maioria da população atendendo às recomendações de concentrações plasmáticas de colesterol total (53%), HDL (53%) e triglicerídios (67%). Apenas os valores de LDL superaram o valor estipulado de 100 mg/dl, com 71% dos participantes apresentando elevados valores para essa fração do colesterol (tabela 2).

Tabela 2 Resultados das análises descritivas das variáveis bioquímicas obtidas via coleta de sangue de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Variável	N	Mediana (IIQ) /Frequência (%)
25(OH)D (ng/ml)	213	16,9 (11,6-21,0)
Classificação 25(OH)D	213	
> 30 ng/ml		8 (3,7)
20 – 30 ng/ml		57 (26,7)
< 20 ng/ml		148 (69,5)
Insulina jejum (uUI/ml)	216	10,4 (7,4-16,3)
Glicemia jejum (mg/dl)	214	101 (93-117)
Classificação glicemia de jejum	214	
< 100 mg/dl		94 (43,9)
100 – 125 mg/dl		83 (38,8)
≥ 126 mg/dl		37 (17,3)
HOMA-IR	213	2,83 (1,8-4,4)
QUICKI	213	0,326 (0,30-0,34)
HOMA-β	213	104,6 (63,3-155,1)
Colesterol total (mg/dl)	206	187 (161-214)
Classificação colesterol total	206	
< 190 mg/dl		110 (53,4)
≥ 190 mg/dl		96 (46,6)

Continua

Tabela 2 Resultados das análises descritivas das variáveis bioquímicas obtidas via coleta de sangue de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variável	N	Mediana (IIQ) /Frequência (%)
HDL-colesterol (mg/dl)	206	41 (34 -51)
Classificação HDL-colesterol	206	
> 40 mg/dl		111 (53,9)
≤ 40 mg/dl		95 (46,1)
LDL-colesterol (mg/dl)	206	114,5 (96-136)
Classificação LDL-colesterol	206	
< 100 mg/dl		60 (29,1)
≥ 100 mg/dl		146 (70,9)
Triglicerídios (mg/dl)	206	119,5 (90-163)
Classificação triglicerídios	206	
< 150 mg/dl		138 (67)
≥ 150 mg/dl		68 (33)

IIQ: Intervalo interquartil

Na tabela 3 estão apresentados os resultados obtidos na avaliação antropométrica, densitométrica e nos testes físicos aplicados para determinação e classificação da composição corporal e força/função muscular. De acordo com o IGC, a maioria dos participantes apresentava excesso de gordura corporal, sendo essa mais branda entre 43% (pré-obesidade) e mais severa em 36% (obesidade). Adicionalmente, ao se considerar os locais de deposição da massa gorda, observou-se que a maioria dessa população apresentava maior concentração de gordura na região abdominal (79%) e uma massa adiposa visceral de 1,3 (0,8 – 2,1) kg.

Em contrapartida, a massa magra das pernas e braços (massa magra apendicular) se aproximou aos valores recomendados, com 173 dos 218 participantes (79%) apresentando quantidades adequadas. Interessantemente, houve somente 6 casos em que a reduzida massa magra se apresentava isolada (sem a combinação com outra alteração de composição corporal). Além dos aspectos quantitativos, o desempenho muscular dessa população também se mostrou dentro dos valores de normalidade, uma vez que 69% obtiveram resultados adequados no teste de força de

preensão manual e 76% foram capazes de percorrer uma distância de 4 metros em velocidade superior a 0,8 m/s. Dada a boa condição quantitativa e qualitativa da massa magra dessa população, a sarcopenia, definida como a perda de massa magra associada à perda de força, foi pouco frequente, afetando somente 8 (3,7%) dos 218 participantes avaliados (utilizando-se dos pontos de corte do FNIH ³⁹).

Diferentemente da massa magra, mas semelhante à massa gorda, observou-se elevada proporção de pessoas com valores reduzidos de DMO, onde a maioria apresentava redução moderada (48% - osteopenia) e aproximadamente 12% apresentavam osteoporose. Como consequência, observou-se uma maior frequência de participantes que apresentavam osteopenia exclusiva (N = 83, 38%) ou obesidade exclusiva (N = 33, 15%). 15% também foi a proporção de pessoas que não apresentavam obesidade, nem osteopenia, nem reduzida MM. Ao se considerar a combinação das alterações de composição corporal, observou-se maior número de participantes com presença concomitante de obesidade e osteopenia (N = 24), em decorrência das mais altas prevalências observadas nesses componentes individualmente. A combinação dos 3 parâmetros se fez presente em 14 indivíduos (6%), de forma semelhante à obesidade + reduzida MM (tabela 3).

Tabela 3 Resultados das análises descritivas das variáveis antropométricas e testes físicos de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Variável	N	Mediana (IIQ) / Frequência (%)
Altura (m)	218	1,61 (1,54-1,68)
Peso (kg)	218	73,4 (64 – 84,6)
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	218	28,05 (24,9-31,2)
Gordura corporal total (kg)	218	26,3 (20,9-32,4)
Índice de Gordura Corporal (kg/m²)	218	10 (7,9 – 12,5)
Classificação IGC	218	
Baixo		1 (0,5)
Normal		43 (19,7)
Pré-obesidade		94 (43,1)
Obesidade		80 (36,7)

Continua

Tabela 3 Resultados das análises descritivas das variáveis antropométricas e testes físicos de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variável	N	Mediana (IIQ) / Frequência (%)
Taxa gordura androide/ginoide	218	1,14 (1,0-1,3)
< 1,0		44 (20,2)
≥ 1,0		174 (79,8)
Tecido adiposo visceral (g)	218	1389 (891 – 2148)
Massa magra apendicular (kg)	218	19,19 (16,1-23,4)
Massa magra apendicular/IMC	218	0,693 (0,589-0,840)
Normal		173 (79,4)
Reduzida		45 (20,6)
Força (kg)	218	26 (22-38)
Classificação da força	218	
Normal		151 (69,3)
Perda intermediária		50 (22,9)
Muito reduzida		17 (7,8)
Velocidade de marcha (m/s)	215	0,88 (0,8 – 1,0)
Velocidade de marcha (em 4 m)	215	
> 0,8 m/s		164 (76,3)
≤ 0,8 m/s		51 (23,7)
DMO da coluna (g/cm²)	218	1,12 (0,99-1,31)
DMO do colo do fêmur (g/cm²)	217	0,91 (0,82-1,02)
Classificação densitométrica	218	
Normal		86 (39,4)
Osteopenia		106 (48,6)
Osteoporose		26 (11,9)

Continua

Tabela 3 Resultados das análises descritivas das variáveis antropométricas e testes físicos de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variável	N	Mediana (IIQ) / Frequência (%)
Classificação geral (grupos)	218	
Sem alterações		33 (15,1)
Osteopenia exclusiva		83 (38,1)
Reduzida MM exclusiva		6 (2,8)
Obesidade exclusiva		33 (15,1)
Reduzida MM + osteopenia		11 (5,1)
Obesidade + osteopenia		24 (11,0)
Obesidade + reduzida MM		14 (6,4)
Obesidade + reduzida MM + osteopenia		14 (6,4)

IIQ: Intervalo interquartil

A tabela 4 contém os resultados dos modelos simples e ajustados de regressão linear conduzidos para investigar se de fato e o quanto as variáveis de composição corporal e a força muscular seriam capazes de prever as concentrações de 25(OH)D. Os modelos simples indicaram que apenas a MM não foi associada à 25(OH)D, porém, como essa apresentou um valor de $p < 0,20$, optou-se por incluí-la no modelo múltiplo. O modelo múltiplo incluiu além da MM, a massa gorda, a DMO do fêmur (a DMO da coluna apresentou valor de $p > 0,20$ no modelo simples e por isso não foi incorporada ao modelo múltiplo) e a força muscular.

O modelo proposto foi capaz de prever 21% das variações nas concentrações de 25(OH)D, sendo a massa gorda inversamente associada à 25(OH)D e a MM e DMO do fêmur positivamente associadas. Segundo o modelo, a cada 10% de aumento da massa gorda há 4% de redução das concentrações de 25(OH)D, já esse mesmo aumento da MM e da DMO do fêmur resultam em concentrações de 25(OH)D 2,7% e 1,9% maiores, respectivamente. O impacto das variáveis foi independente do sexo, da idade, da atividade física global, da ingestão energética, da estação do ano e da cor da pele dos participantes. A força muscular, apesar de ter sido associada à 25(OH)D no modelo simples, perdeu a significância ao se incluir as variáveis de composição corporal e demais variáveis de ajuste no modelo. Não houve multicolinearidade importante (FIV = 2,3) nem heterocedasticidade ($p = 0,930$).

Tabela 4 Modelos de regressão linear para avaliação da relação entre a composição corporal e a força muscular e as concentrações de 25(OH)D (ng/ml) (N=218)

	Modelo simples β (IC95%)	p	Modelo ajustado* β (IC95%)	p*
Gordura corporal (kg)	-0,21 (-0,34 - -0,08)	0,002	-0,40 (-0,59 - -0,20)	<0,001
MM apendicular (kg)	0,09 (-0,03 – 0,23)	0,153	0,27 (0,00 – 0,55)	0,049
Força (kg)	0,17 (0,04 – 0,30)	0,010	0,10 (-0,11 – 0,32)	0,360
DMO do fêmur (g/cm ²)	0,14 (0,00 – 0,28)	0,036	0,19 (0,04 – 0,35)	0,013

*F(12, 193) = 5,49; R² ajustado = 0,208; p<0,001.

*Ajustado por sexo, idade, atividade física global, ingestão energética, estação do ano e cor da pele. Gordura corporal total, MM apendicular, força e DMO do fêmur foram incluídas no mesmo modelo múltiplo. MM: massa magra; DMO: densidade mineral óssea.

Os resultados obtidos na análise de regressão linear reforçaram a ideia de que a presença simultânea de alterações da composição corporal implicaria valores mais proeminentemente reduzidos de 25(OH)D. Os resultados do teste de ANOVA se encontram na tabela 5, e o gráfico de comparação dos intervalos de confiança, na figura 5A. Os resultados obtidos não permitem aceitar a principal hipótese do estudo, uma vez que não houve diferença significativa nas concentrações de 25(OH)D entre os grupos (p = 0,394). Todos os grupos apresentaram médias abaixo de 20 ng/ml. Entretanto, a análise gráfica mostra que, apesar da interposição entre os intervalos de confiança, os valores médios de 25(OH)D dos grupos em que a obesidade se fez presente tenderam a ser mais reduzidos.

Dessa forma, os participantes foram reagrupados entre 1) ausência de obesidade 2) presença de obesidade isolada ou 3) presença de obesidade combinada à osteopenia e/ou à reduzida MM. Como resultado do teste de ANOVA, o grupo com obesidade combinada apresentou concentrações médias de 25(OH)D significativamente menores do que aqueles sem obesidade (14,4 ng/ml vs 17,4 ng/ml; p = 0,03) (figura 5B).

Em relação às demais variáveis, a idade, a massa adiposa visceral, a força, parâmetros do perfil glicêmico, o tempo despendido sentado e a ingestão de proteína por quilo de peso corporal apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Aqueles com presença simultânea das 3 alterações de composição corporal eram mais velhos e mais fracos do que o grupo sem alterações

e o grupo com obesidade exclusiva. Uma vez que as diferenças de força poderiam ser consequência das diferenças de idade, repetiu-se a ANOVA de forma covariada para essa variável (ANCOVA). O resultado obtido na ANCOVA confirma haver menor força no grupo com obesidade associada à reduzida MM e à osteopenia, independentemente da idade ($F = 2,70$; $p = 0,01$; dado não apresentado em tabelas).

A massa de tecido adiposo visceral foi superior em todos os grupos em que havia a presença de obesidade, sendo aproximadamente o dobro do que quando a obesidade não se fez presente. Em relação ao perfil glicêmico, apesar da ANOVA indicar diferença significativa em relação às médias de insulina de jejum e HOMA-IR, não foi observada significância no post-hoc, o que impossibilita inferir qualquer interpretação sobre o resultado obtido. Contudo, realizamos o mesmo reagrupamento utilizado para avaliação da 25(OH)D (ausência de obesidade *vs* obesidade isolada *vs* obesidade combinada à reduzida MM e/ou osteopenia) e assim foi possível constatar que aqueles com obesidade isolada ou obesidade combinada apresentavam maior HOMA-IR ($+2$, $p < 0,001$) do que aqueles em que a obesidade não se fez presente (resultado não apresentado). Diferenças significativas nas médias do QUICKI confirmam menor sensibilidade à insulina entre os participantes que apresentavam obesidade e obesidade + reduzida MM (tabela 5).

Quanto às variáveis do estilo de vida, observou-se que aqueles com obesidade ou obesidade associada à reduzida MM despendiam mais tempo em atividades sedentárias. A ingestão de proteína por peso corporal, em geral, foi inferior nos grupos em que a obesidade se fez presente, com médias de ingestão abaixo de 1 g/kg de peso. Não foi observada diferença significativa em nenhuma outra variável da ingestão alimentar.

Tabela 5 Comparação entre as médias $\pm$ DP dos grupos classificados de acordo com a ausência/presença de alterações da composição corporal. Resultados de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Variáveis	Grupos								p
	Sem alterações (a) (N=33)	↓DMO (b) (N=83)	↓ MM (c) (N=6)	Obesidade (d) (N=33)	↓DMO + ↓ MM (e) (N=11)	Obesidade + ↓DMO (f) (N=24)	Obesidade + ↓ MM (g) (N=14)	Obesidade + ↓ MM + ↓DMO (h) (N=14)	
Idade (anos)	61,7 $\pm$ 7,5 ^a	64,2 $\pm$ 7,8 ^{a,b}	68,3 $\pm$ 5,5 ^{a,b,c}	61 $\pm$ 6,9 ^{a,b,c,d}	72,7 $\pm$ 7,3 ^{c,e}	64,2 $\pm$ 6,2 ^{a,b,c,d,e,f}	67,1 $\pm$ 12,4 ^{a,b,c,d,e,f,g}	70,0 $\pm$ 8,8 ^{b,c,e,f,g,h}	<0,001
25(OH)D (ng/ml)	17,6 $\pm$ 5,7	17,2 $\pm$ 7,0	17,3 $\pm$ 3,6	16,8 $\pm$ 5,9	17,6 $\pm$ 8,8	14,3 $\pm$ 8,2	13,8 $\pm$ 5,1	15,3 $\pm$ 6,9	0,394
TA visceral (kg)	1,2 $\pm$ 0,6 ^a	1,0 $\pm$ 0,5 ^{a,b}	1,5 $\pm$ 0,4 ^{a,b,c}	2,3 $\pm$ 0,9 ^{c,d}	1,1 $\pm$ 0,5 ^{a,b,c,e}	2,0 $\pm$ 0,8 ^{c,d,f}	2,3 $\pm$ 0,8 ^{c,d,f,g}	2,2 $\pm$ 1,0 ^{c,d,f,g,h}	<0,001
Força (kg)	33 $\pm$ 9,7 ^a	26,6 $\pm$ 9,3 ^b	29 $\pm$ 6,7 ^{a,b,c}	33 $\pm$ 9,9 ^{a,c,d}	29 $\pm$ 9,0 ^{a,b,c,d,e}	29,9 $\pm$ 11,2 ^{a,b,c,d,e,f}	28,2 $\pm$ 7,6 ^{a,b,c,d,e,f,g}	23,5 $\pm$ 6,9 ^{b,c,e,f,g,h}	0,002
Marcha (m/s)	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,317
Insulina (μUI/ml)	11,7 $\pm$ 8,8	11,3 $\pm$ 9,4	9,5 $\pm$ 2,7	17,0 $\pm$ 8,8	9,5 $\pm$ 5,5	17,5 $\pm$ 11,6	17,9 $\pm$ 10,2	15,4 $\pm$ 10,6	0,005
Glicemia (mg/dl)	120 $\pm$ 55	106 $\pm$ 23	127 $\pm$ 60	112 $\pm$ 33	99 $\pm$ 22	107 $\pm$ 27	118 $\pm$ 34	119 $\pm$ 38	0,303
HOMA-IR	3,5 $\pm$ 2,9	3,0 $\pm$ 2,6	2,9 $\pm$ 1,4	4,9 $\pm$ 3,6	2,3 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 5,4	5,3 $\pm$ 2,7	4,9 $\pm$ 4,7	0,010
HOMA-Beta	111 $\pm$ 114	108 $\pm$ 56	82 $\pm$ 53	140 $\pm$ 63	146 $\pm$ 174	146 $\pm$ 53	152 $\pm$ 97	111 $\pm$ 63	0,277
QUICKI	0,30 $\pm$ 0,0 ^a	0,33 $\pm$ 0,03 ^{a,b}	0,32 $\pm$ 0,01 ^{a,b,c}	0,31 $\pm$ 0,02 ^{a,c,d}	0,34 $\pm$ 0,02 ^{a,b,c,d,e}	0,31 $\pm$ 0,03 ^{a,b,c,d,e,f}	0,30 $\pm$ 0,02 ^{a,c,d,e,f,g}	0,31 $\pm$ 0,02 ^{a,b,c,d,e,f,g,h}	<0,001
Colesterol (mg/dl)	205 $\pm$ 64	191 $\pm$ 37	197 $\pm$ 36	180 $\pm$ 43	187 $\pm$ 50	190 $\pm$ 32	180 $\pm$ 50	179 $\pm$ 49	0,501
HDL (mg/dl)	41,9 $\pm$ 16,6	46,8 $\pm$ 15,4	37,8 $\pm$ 6,01	40,9 $\pm$ 12,9	42,7 $\pm$ 18,1	43,3 $\pm$ 14,4	40,6 $\pm$ 15,0	46,5 $\pm$ 11,0	0,436

Continua

Tabela 5 Comparação entre as médias $\pm$ DP dos grupos classificados de acordo com a ausência/presença de alterações da composição corporal. Resultados de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variáveis	Grupos								p
	Sem alterações (a) (N=33)	↓DMO (b) (N=83)	↓ MM (c) (N=6)	Obesidade (d) (N=33)	↓DMO + ↓ MM (e) (N=11)	Obesidade + ↓DMO (f) (N=24)	Obesidade + ↓ MM (g) (N=14)	Obesidade + ↓ MM + ↓DMO (h) (N=14)	
LDL (mg/dl)	136 $\pm$ 58	117 $\pm$ 33	121 $\pm$ 35	109 $\pm$ 39	121 $\pm$ 36	120 $\pm$ 33	111 $\pm$ 46	104 $\pm$ 42	0,238
TG (mg/dl)	131 $\pm$ 59	136 $\pm$ 68	192 $\pm$ 150	151 $\pm$ 84	115 $\pm$ 59	136 $\pm$ 49	145 $\pm$ 73	140 $\pm$ 66	0,550
AF global (min/sem)	852 $\pm$ 907	913 $\pm$ 921	1260 $\pm$ 1063	621 $\pm$ 597	1116 $\pm$ 1314	767 $\pm$ 1117	612 $\pm$ 605	987 $\pm$ 1636	0,633
Tempo sentado (min/sem)	1314 $\pm$ 866 ^a	1350 $\pm$ 105 ^{5a,b}	900 $\pm$ 805 ^{a,b,c}	2184 $\pm$ 1680 ^{a,c,d}	1266 $\pm$ 829 ^{a,b,c,d,e}	1490 $\pm$ 1123 ^{a,b,c,d,e,f}	2752 $\pm$ 1770 ^{d,e,f,g}	1596 $\pm$ 1136 ^{a,b,c,d,e,f,g,h}	<0,001
Energia (kcal/dia)	1692 $\pm$ 474	1655 $\pm$ 527	1759 $\pm$ 199	1711 $\pm$ 457	1643 $\pm$ 473	1602 $\pm$ 389	1648 $\pm$ 349	1511 $\pm$ 412	0,917
Carboidratos (%)	51,8 $\pm$ 6,0	52,8 $\pm$ 6,4	51,1 $\pm$ 5,7	52,8 $\pm$ 5,6	52,2 $\pm$ 4,4	51,1 $\pm$ 4,1	53,3 $\pm$ 5,0	53,4 $\pm$ 7,3	0,895
Proteína (%)	18,3 $\pm$ 3,9	17,7 $\pm$ 3,4	18,4 $\pm$ 2,6	17,0 $\pm$ 3,2	17,8 $\pm$ 4,1	17,7 $\pm$ 2,3	17,1 $\pm$ 3,7	16,6 $\pm$ 3,1	0,761
Proteína (g/kg)	1,0 $\pm$ 0,4 ^a	1,1 $\pm$ 0,2 ^{a,b}	1,2 $\pm$ 0,3 ^{a,b,c}	0,7 $\pm$ 0,2 ^d	1,1 $\pm$ 0,5 ^{a,b,c,e}	0,8 $\pm$ 0,2 ^{c,d,f}	0,8 $\pm$ 0,2 ^{a,c,d,e,f,g}	0,7 $\pm$ 0,2 ^{a,c,d,f,g,h}	<0,001
Leucina (g)	5,8 $\pm$ 2,19	5,4 $\pm$ 1,6	6,3 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 1,4	5,5 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,7	0,437
Isoleucina (g)	3,3 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 0,9	3,5 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,9	3,1 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,98	0,494
Valina (g)	3,8 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 1,0	4,0 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,0	3,5 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 1,1	0,435

Continua

Tabela 5 Comparação entre as médias $\pm$ DP dos grupos classificados de acordo com a ausência/presença de alterações da composição corporal. Resultados de 218 participantes do ISA-Capital 2015 e ISA Nutrição 2015

Continuação

Variáveis	Grupos								p
	Sem alterações (a) (N=33)	↓DMO (b) (N=83)	↓ MM (c) (N=6)	Obesidade (d) (N=33)	↓DMO + ↓ MM (e) (N=11)	Obesidade + ↓DMO (f) (N=24)	Obesidade + ↓ MM (g) (N=14)	Obesidade + ↓ MM + ↓DMO (h) (N=14)	
Lipídios (%)	31,6 $\pm$ 4,0	30,8 $\pm$ 4,5	28,5 $\pm$ 5,4	31,3 $\pm$ 4,5	31,6 $\pm$ 3,0	33,6 $\pm$ 2,7	31,3 $\pm$ 4,9	30,5 $\pm$ 4,2	0,110
AG Saturados (%)	10,4 $\pm$ 2,1	9,6 $\pm$ 1,8	9,7 $\pm$ 3,1	10,2 $\pm$ 2,7	9,7 $\pm$ 1,0	10,7 $\pm$ 1,7	10,1 $\pm$ 2,4	9,8 $\pm$ 2,2	0,310
AG Mono. (%)	10,1 $\pm$ 1,9	9,9 $\pm$ 1,9	8,5 $\pm$ 2,2	9,9 $\pm$ 1,7	10,0 $\pm$ 1,5	10,3 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 2,1	9,8 $\pm$ 1,9	0,542
AG Poli. (%)	7,0 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 1,3	6,2 $\pm$ 1,0	7,2 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 1,3	7,6 $\pm$ 1,4	7,6 $\pm$ 1,4	0,068
Cálcio (mg)	596 $\pm$ 169	536 $\pm$ 191	543 $\pm$ 211	546 $\pm$ 196	475 $\pm$ 200	520 $\pm$ 192	523 $\pm$ 183	498 $\pm$ 231	0,640
Vitamina D (mcg)	2,2 $\pm$ 1,7	1,9 $\pm$ 1,5	2,1 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,6	0,123

*Não apresentaram resultados significantes no pos-hoc de Tukey-Kramer. A ausência da letra correspondente a um determinado grupo anterior denota diferença estatística no post-hoc (ex.: se em uma determinada variável do grupo *d* não está apresentada a letra *a*, isso indica que *d* é diferente de *a*). ↓DMO (densidade mineral óssea): osteopenia/osteoporose. MM: massa magra, TA: tecido adiposo, TG: triglicerídios, AF: atividade física, AG: ácidos graxos, Mono: monoinsaturados, Poli: poli-insaturados.

Figura 5 Gráficos dos intervalos de confiança (IC95%) das médias padronizadas de 25(OH)D de acordo com os 8 grupos (A) e seu reagrupamento em 3 grupos (B). Os tamanhos amostrais são apresentados para cada grupo, acima da barra de IC95%

Gráfico A: Grupos (1) Sem alterações; (2) Osteopenia exclusiva; (3) Reduzida MM exclusiva; (4) Obesidade exclusiva; (5) Osteopenia + reduzida MM; (6) Obesidade + osteopenia; (7) Obesidade + reduzida MM; (8) Obesidade + reduzida MM + osteopenia.

Gráfico B: Grupos (1) Sem obesidade; (2) Obesidade exclusiva; (3) Obesidade + osteopenia e/ou reduzida MM. *Diferença significativa entre os grupos ($p = 0,03$).

6.2. RESULTADOS DA FASE 2

O tempo médio transcorrido entre a avaliação da composição corporal da fase 1 e da fase 2 foi de $22 \pm 4,6$ meses, sendo de no mínimo 8 e no máximo 30 meses. Durante esse tempo, houve mudanças que implicaram em alteração de classificação de acordo com os agrupamentos. As frequências de cada grupos na fase 1 e 2 estão apresentadas na figura 6. Essa fase incluiu 43 indivíduos (55% sexo masculino), cuja mediana de idade foi de 65 (62 – 71) anos.

Figura 6 Comparação da frequência de participantes em cada grupo nas fases 1 e 2 (N = 43)

Ao se comparar as médias entre fases 1 e 2, observou-se aumento de aproximadamente 500 g na massa gorda total ($p = 0,001$). O aumento da gordura corporal total foi acompanhado de um acréscimo médio de 100 g na massa de gordura na região visceral ($p = 0,026$).

Observou-se significativo aumento também nas concentrações de 25(OH)D, as quais antes em valores médios de deficiência ($17 \pm 0,8$ ng/ml) atingiram médias beirando valores de suficiência ($26 \pm 1,2$ ng/ml). Tal mudança não foi acompanhada por maior ingestão de vitamina D, o que sugere maior exposição solar. Houve 4 casos em que foi identificado uso de suplementação entre as fases 1 e 2, porém, mesmo ao excluir tais participantes, o aumento das concentrações médias se manteve significativo ($25 \pm 1,2$ ng/ml; $p < 0,001$, não apresentado). Ressalta-se ainda, que as coletas de sangue da fase 2 também ocorreram durante as estações de inverno e primavera. Não houve qualquer alteração significativa em relação à ingestão alimentar (tabela 6). Também questionou-se sobre o tempo despendido em atividades físicas de lazer e a prática de exercícios físicos, não sendo relatada mudanças de comportamento (dados não apresentados).

Tabela 6 Comparação entre a avaliação realizada na fase 1 e a avaliação 22 ± 4,6 meses depois (fase 2) de uma subamostra composta por 43 indivíduos

Variável	Fase 1 (Média ± DP)	Fase 2 (Média ± DP)	p
Peso (kg)	77,34 ± 2,69	77,80 ± 2,74	0,244
IMC (kg/m ²)	29,08 ± 0,76	29,12 ± 0,77	0,781
MMA (kg)	20,64 ± 0,77	20,77 ± 0,77	0,330
MMA/IMC	0,71 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,221
DMO coluna (g/cm ²)	1,17 ± 0,03	1,18 ± 0,03	0,252
DMO fêmur (g/cm ²)	0,96 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,057
Gordura total (kg)	28,43 ± 10,10	28,91 ± 10,66	0,001
IGC (kg/m ²)	10,77 ± 3,76	10,93 ± 3,88	1,000
Gordura visceral (kg)	1,63 ± 0,97	1,74 ± 1,13	0,026
Força (kg)	30,26 ± 9,56	30,42 ± 9,50	0,062
25(OH)D (ng/ml)	17,69 ± 0,86	26,78 ± 1,28	<0,001
Energia (kcal)	1691,45 ± 480,73	2042,74 ± 701,83	0,627
Carboidratos (%)	52,07 ± 6,84	51,84 ± 12,02	1,000
Lipídios (%)	31,23 ± 0,67	30,55 ± 1,44	0,620
AG mono (%)	9,92 ± 0,28	10,10 ± 0,60	0,780
AG saturados (%)	10,02 ± 2,51	10,67 ± 4,35	0,990
AG poli (%)	7,23 ± 1,60	6,58 ± 3,51	0,274
Proteína/peso (g/kg)	0,97 ± 0,37	1,08 ± 0,43	0,814

Continua

Tabela 6 Comparação entre a avaliação realizada na fase 1 e a avaliação 22 ± 4,6 meses depois (fase 2) de uma subamostra composta por 43 indivíduos

Variável	Continuação		
	Fase 1 (Média ± DP)	Fase 2 (Média ± DP)	p
Leucina (g)	5,48 ± 1,64	6,45 ± 2,74	0,999
Isoleucina (g)	3,12 ± 0,91	3,69 ± 1,54	0,952
Valina (g)	3,58 ± 1,06	4,29 ± 1,78	0,976
Vit D2 + D3 (mcg)	1,97 ± 1,06	2,24 ± 2,55	0,382
Cálcio (mg)	575, 63 ± 160,07	947,14 ± 624,40	0,259

IMC: Índice de massa corporal; MMA: massa magra apendicular; IGC: Índice de gordura corporal (gordura corporal total/altura²) DMO: densidade mineral óssea; AF: Atividades físicas; AG: ácidos graxos; Mono: monoinsaturados; Poli: poli-insaturados; Vit: vitamina.

Devido às mudanças de classificação, testou-se, à princípio, a exclusão dos grupos com osteopenia associada à reduzida MM ou à obesidade, devido a baixa frequência de participantes. Contudo, a comparação entre os grupos remanescentes não resultou em diferenças significativas. Assim, optou-se por manter esses indivíduos e realizar um reagrupamento, no qual os participantes foram divididos em “sem alterações” (N = 8), com “osteopenia e/ou reduzida MM” (N = 16), com “obesidade exclusiva” (N = 9) ou com “obesidade combinada” (N = 10). A obesidade combinada é fruto da junção dos grupos “obesidade + osteopenia”, “obesidade + reduzida MM” e “obesidade + reduzida MM + osteopenia” (tabela 7). Apesar de não ter sido observada diferença significativa nas concentrações de 25(OH)D entre os grupos (p = 0,552; resultado não apresentado em tabelas), essa variável foi mantida como variável de ajuste, a fim de testar sua influência sobre os resultados obtidos. Outras variáveis utilizadas para controle estatístico incluíram a idade e o sexo.

O grupo em que a obesidade estava associada à reduzida MM e/ou osteopenia apresentou menor média de força no teste de preensão manual (p = 0,039), de forma semelhante ao observado na análise da amostra contemplando os 218 indivíduos. Esse grupo também demonstrou pior desempenho na avaliação cardiorrespiratória, com volume de oxigênio consumido no PCR e no pico do exercício (VO_{2pico}) 5 ml/kg/min menor do que os grupos “sem alteração” e “osteopenia e/ou reduzida MM” (p < 0,05). Também atingiram menor percentual da frequência cardíaca

máxima em relação aqueles sem alterações de composição corporal ($p = 0,048$). A figura 7 complementa tais resultados, uma vez que menores volumes de $VO_{2\text{pico}}$ (pior aptidão) foram correlacionados à maior massa gorda (corrigida pela altura) e menor MM (corrigida pelo IMC) (correlação de Pearson, figura 7 A e B). Destaca-se ainda, que tal correlação pareceu ser mais evidente quando atingido o ponto de corte para obesidade pelo IGC e para reduzida MM de acordo com o FNIH (considerou-se o ponto de corte para o sexo masculino). Constatou-se estar o $VO_{2\text{pico}}$ associado à idade (figura 7 C), porém, reforça-se que essa não interferiu nas diferenças observadas entre os grupos (tabela 7).

Quanto ao gasto energético, observou-se diferença significativa nos valores da TMR, com os grupos com obesidade exclusiva ou obesidade associada à reduzida MM e/ou osteopenia apresentando maior dispêndio energético em repouso. Adicionalmente, o GET do grupo com obesidade combinada também foi maior do que o grupo que apresentava reduzida MM e/ou osteopenia. Apesar de não significativos, observou-se menor gasto energético em atividades físicas e menor NAF no grupo com obesidade combinada. Uma vez que o gasto energético em atividades físicas se mostrou positivamente correlacionado à aptidão cardiorrespiratória (figura 7 D), testou-se incluir essa variável como covariante na comparação do $VO_{2\text{pico}}$ entre os grupos. O resultado da ANCOVA se manteve, com o grupo com obesidade combinada à reduzida MM e/ou osteopenia apresentando pior aptidão cardiorrespiratória independentemente do gasto energético em atividades físicas, do sexo, da idade e da 25(OH)D [$F(3, 38) = 4,37$; $p = 0,010$].

Tabela 7 Resultado da comparação das médias entre os grupos formados à partir da subamostra

Variável	Sem alteração N=8 (a)	Osteopenia e/ou ↓MM N=16 (b)	Obesidade isolada N=9 (c)	Obesidade combinada N=10 (d)	p*
PTH (pg/ml)	29,4±12,3	32,6±15,3	38,6±33,2	52,8±60,6	0,677
Força (kg) [†]	31,6±10,0	30,0±9,9	32,4±11,1	27,2±7,4	0,039
VO ₂ LAV (ml/kg/min)	12,4 ± 2,5	12,11±1,94	10,9±3,2	10,2±1,7	0,130
VO ₂ PCR (ml/kg/min)	20,9 ± 2,6 ^a	21,00±4,41 ^{a,b}	17,5±4,4 ^{a,b,c}	15,8±2,3 ^{c,d}	0,001
VO ₂ pico (ml/kg/min)	23,0±3,3 ^a	22,68±5,0 ^{a,b}	19,5±4,6 ^{a,b,c}	18,1±3,2 ^{c,d}	0,005
Razão de trocas respiratórias	1,20±0,13	1,11±0,10	1,08±0,10	1,07±0,14	0,196
Frequência cardíaca máx (%)	102,7±12,6 ^a	97,6±9,0 ^{a,b}	91,6±14,3 ^{a,b,c}	83,5±22,6 ^{b,c,d}	0,048
TMR (kcal/dia)	1505±673 ^a	1313±223 ^{a,b}	1750±596 ^{b,c}	1805±341 ^{b,c,d}	0,003
GET (kcal/dia)¥	2570±473 ^a	2263±453 ^{a,b}	2533±442 ^{a,b,c}	2710±378 ^{b,c,d}	0,049
GE AF (kcal/dia) ¥	808±299	723±330	679±354	634±390	0,800
Nível de Atividade Física ¥	1,88±0,49	1,73±0,29	1,64±0,34	1,54±0,29	0,199
Ingestão energética (kcal/dia)	2039±603	1803±558	2211±682	2222±945	0,379

A ausência da letra correspondente a um determinado grupo anterior denota diferença estatística no post-hoc (ex.: se em uma determinada variável do grupo *d* não está apresentada a letra *a*, isso indica que *d* é diferente de *a*). *Ajustado para idade, sexo e concentrações de 25(OH)D. [†]: sem diferença no post-hoc. ¥N=42. Obesidade combinada = (obesidade + osteopenia) ou (obesidade + reduzida MM) ou (obesidade + reduzida MM + osteopenia). MM: massa magra; VO₂: volume de oxigênio; LAV: limiar de anaerobiose ventilatória; PCR: ponto de compensação respiratória; TMR: taxa metabólica de repouso; GET: gasto energético total; GE AF: gasto energético em atividades físicas.

Figura 7 Correlação entre o volume de oxigênio pico ($VO_{2\text{pico}}$) e o índice de gordura corporal, a massa magra corrigida pelo IMC, a idade e o gasto energético em atividades físicas. A linha vertical indica o ponto de corte para homens em A e B. Em C e D linha de tendência.

7. DISCUSSÃO

Nesse estudo com 218 indivíduos com idade de 63 (59-69) anos, a prevalência da presença simultânea de obesidade, reduzida MM e osteopenia foi de 6%. Ao se analisar especificamente a combinação dos 3 parâmetros, não houve diferença significativa quanto às concentrações de VD em relação aos demais grupos, compostos por pessoas com nenhuma, 1 ou 2 alterações de composição corporal. O que provavelmente se deu devido à baixa prevalência dessa condição.

Entretanto, ao se incluir também aqueles cuja obesidade estava associada somente à reduzida MM ou à osteopenia (2 parâmetros; N = 50), observou-se valores significativamente mais reduzidos de VD em relação à aqueles com alterações que não incluíam a obesidade. Tal resultado foi corroborado pelo modelo múltiplo de regressão linear, onde os 3 componentes se mostraram associados às concentrações de VD, com destaque para a gordura corporal, a qual apresentou maior capacidade preditora.

Observou-se entre aqueles com adiposidade excessiva maior comportamento de risco à saúde, uma vez que despendiam mais tempo em atividades sedentárias e ingeriam menos proteína por quilo de peso corporal. Apesar da presença da obesidade *per se* ter inferido em pior sensibilidade à insulina e maior adiposidade na região visceral, os achados do presente trabalho sugerem que o impacto da obesidade seja mais proeminente quando essa é acompanhada de redução da MM e/ou da osteopenia. Isso porque, a presença concomitante de tais alterações de composição corporal (obesidade combinada) foi associada também à menor força muscular, mesmo em comparação ao grupo com obesidade exclusiva.

Adicionalmente, ao se analisar uma subamostra de 43 indivíduos, observou-se pior aptidão cardiorrespiratória quando a presença dessa condição, independentemente da idade e do sexo dos participantes. Apesar desse grupo apresentar maior TMR e GET do que indivíduos sem alterações ou com reduzida MM e/ou osteopenia (sem obesidade), essa diferença não se estendeu ao gasto energético em atividades físicas, o que reforça a ideia de um perfil mais sedentário entre essa população. Assim, pressupõe-se que indivíduos obesos com adicional redução de MM e/ou de massa óssea estariam mais sujeitos à deterioração do estado funcional e, conseqüentemente, à doenças cardiovasculares e à mortalidade.

A prevalência da alteração simultânea dos 3 componentes da composição corporal foi inferior à maioria dos estudos que investigaram a obesidade osteosarcopênica, os quais obtiveram prevalências de 12% (idosas norte americanas)⁸⁵ a 31% (coreanas a partir de 50 anos)⁹³. Observou-se apenas no trabalho de MO et al. (2018)⁹⁴ prevalência semelhante à obtida no presente estudo, com 7% de idosas chinesas apresentando obesidade associada à osteopenia e à reduzida MM. Ressalta-se, porém, que a grande maioria das investigações conduzidas até o momento incluíram somente pessoas do sexo feminino, com média de idade entre 60-63 anos.

As diferenças de prevalência observadas podem derivar desde da escolha dos critérios e pontos de corte para classificação, até das características populacionais. Utilizando-se do mesmo

critério para diagnóstico da sarcopenia aplicado no presente estudo (FNIH), SZLEJF et al. (2017)⁸⁹, obtiveram prevalência de 33% de sarcopênicas. Valor muito superior aos 4% encontrado em nossa população. Consequentemente, a prevalência de obesidade osteosarcopênica também foi mais elevada, sendo esta de 19%. Além de diferenças metodológicas, os autores mencionam que tanto a obesidade quanto a osteopenia são bastante prevalentes entre a população mexicana (avaliada no estudo), o que reflete a necessidade de se investigar diferentes grupos populacionais utilizando-se de critérios semelhantes.

Faz-se importante reforçar que, apesar do uso da terminologia “obesidade osteosarcopênica”, boa parte dos trabalhos que investigaram tal síndrome não adotaram critérios atuais para classificação da sarcopenia, uma vez que consideraram somente aspectos quantitativos da massa muscular para diagnóstico. Dada a baixa prevalência de pessoas com combinada redução de massa e força muscular em nosso estudo, optou-se também por considerar apenas aspectos quantitativos da massa magra. Entretanto, avaliar esses parâmetros de forma dissociada parece emergir como uma nova vertente, tanto devido à ausência de consenso para definição da sarcopenia, quanto à uma possível dissociação ou relação bidirecional entre o declínio da massa e da força muscular. No recente trabalho publicado por ALEXANDRE et al. (2019)⁶⁵, apesar de haver fatores preditores comuns à reduzida massa e força (como a idade e a desnutrição), outras variáveis mostraram impacto diferente dependendo do desfecho considerado. Assim, os autores sugerem a importância de também avaliar tais condições de forma separada. Adicionalmente, acredita-se que limitar o diagnóstico da massa magra somente para quando ambos aspectos quantitativos se fazem presentes, poderia excluir indivíduos com potencial risco para obesidade osteosarcopênica (e variações) e suas consequências.

Apesar de, normalmente, os indivíduos com obesidade osteosarcopênica apresentarem maior média de idade^{93, 94, 100}, alterações simultâneas de composição corporal também tem sido observadas entre pessoas com idade na faixa dos 50 anos^{89, 93, 94, 100}, assim como identificado entre nossa população. O impacto do envelhecimento é inegável, uma vez que exprime alterações fisiológicas importantes com potencial ação sobre a composição corporal. Com o passar dos anos, observa-se uma redistribuição da gordura corporal, com aumento dos depósitos na região abdominal e visceral e consequente liberação de citocinas inflamatórias, podendo culminar no desenvolvimento da sarcopenia⁵⁵, da osteopenia¹⁰⁴ e da obesidade e sua manutenção^{80, 103}.

Entretanto, uma vez que diferenças nos hábitos de vida também foram identificados, sugere-se que alterações simultâneas da composição corporal não sejam restritas à população idosa.

Observou-se entre a maioria dos grupos em que a obesidade se fez presente, maior tempo despendido em atividades sedentárias. O comportamento sedentário é definido como comportamento de vigília com dispêndio mínimo de energia ($\leq 1,5$ METs) em postura sentada ou deitada ²⁰², e inclui tempo assistindo televisão ou em frente à outras telas (computador, celular), sentado no trabalho ou em transporte motorizado ²⁰³. Tal comportamento implica em redução ao estímulo necessário para síntese de proteínas musculares ⁵⁸ e para a formação óssea ²⁰⁴, bem como contribui para o desequilíbrio energético, estimulando o acúmulo excessivo de tecido adiposo ²⁰⁵.

Adicionalmente, houve entre esses grupos menor ingestão proteica por quilo de peso corporal, estando essa entre 0,7 – 0,8 g/kg peso. A ingestão insuficiente desse macronutriente é associada ao declínio da capacidade de manutenção e hipertrofia do músculo esquelético ⁵⁸ e à menor DMO ²⁰⁶, o que combinada ao comportamento sedentário poderia contribuir para o desenvolvimento de um estado de obesidade osteosarcopênica ⁸⁸. Atualmente, uma ingestão mínima entre 1,0 e 1,3 g/kg peso tem sido recomendada para a população idosa a fim de se manter as massas muscular e óssea preservadas e otimizar o estado funcional ²⁰⁷. Há ainda descrição de potencial benefício adicional quando ingestão de até 1,6 g/kg peso ⁸⁸. Entretanto, faz-se importante que a maior ingestão proteica seja acompanhada de adequado aporte de cálcio ²⁰⁸, uma vez que a elevada ingestão desse macronutriente (principalmente de fontes animais) poderia implicar em maior excreção urinária de cálcio, mineral fundamental à contração muscular ²⁰⁹ e à mineralização do esqueleto ¹³⁴.

Ao reavaliar adultos de $55 \pm 9,9$ anos após 12 anos de seguimento, SAHINI et al. (2010) ²¹⁰ constataram que o efeito da proteína sobre o risco de fraturas de quadril foi modificado de acordo com a ingestão de cálcio. O consumo de proteína animal implicou em 2,8 vezes mais chance de sofrer uma fratura quando acompanhada de um aporte de cálcio dietético inferior a 800 mg/dia. Em contrapartida, quando a ingestão de cálcio superava esse valor, o efeito da proteína foi o oposto, reduzindo o risco de fratura de quadril em 85%. Faz-se importante mencionar que concentrações suficientes de VD também são fundamentais para garantir o efeito positivo da proteína sobre o osso e o músculo esquelético, uma vez que otimiza a absorção do cálcio intestinal e sua reabsorção renal ¹³⁴, e controla o influxo de cálcio para o meio intracelular da fibra muscular, modulando sua contração ²¹¹.

Apesar de não ter havido diferença significativa entre os grupos, a ingestão de cálcio se mostrou inadequada entre toda a população avaliada, com mediana de 535 (382 – 655) mg. Estima-se um mínimo necessário entre 800 – 1000 mg diárias desse mineral para população com idade superior a 50 anos a fim de se manter sua homeostase sanguínea ²¹². Constatou-se também elevada prevalência de hipovitaminose D entre toda a população avaliada, com 69% dos participantes (57% entre mulheres e 42% entre os homens) apresentando concentrações de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. Porém, tal redução foi ainda mais acentuada quando a presença da obesidade combinada à reduzida MM e/ou à osteopenia, observada após reagrupamento da amostra.

KIM et al. (2017) ⁸⁷ também observaram elevada prevalência de deficiência de VD ao investigar a obesidade osteosarcopênica em população coreana, com 45% dos homens e 63% das mulheres apresentando baixas concentrações. Nesse trabalho, os autores verificaram haver 2 vezes mais chance de deficiência de VD quando presença dessa síndrome. Adicionalmente, ao avaliar indivíduos com obesidade associada à sarcopenia, tanto KIM et al. (2013) ²¹³ quanto MANOY et al (2017) ¹⁰⁷ encontraram menores concentrações de 25(OH)D nessa população, sendo essa associada à reduzida força e desempenho musculares. Em contrapartida, ILICH et al. (2015) ⁸⁵ não encontraram diferença significativa nas médias de 25(OH)D entre indivíduos em que a obesidade se fez presente, fosse ela combinada à demais alterações de composição corporal, fosse ela exclusiva.

Estudos delineados para avaliar a relação da VD considerando como desfecho a presença combinada de alterações da composição corporal ainda são escassos, principalmente ao que se refere ao efeito da suplementação ²¹⁴. Dessa forma, apesar dos indícios presentes nesse trabalho, bem como na literatura corrente, não é possível afirmar até o momento que a presença da obesidade associada à reduzida MM e/ou osteopenia seja associada à concentrações mais reduzidas de 25(OH)D, tampouco estabelecer relação causal. O que requer que estudos longitudinais e ensaios clínicos controlados sejam desenvolvidos considerando o potencial impacto da VD sobre combinadas alterações de composição corporal e vice-versa.

A presença de obesidade, seja ela exclusiva ou combinada a outras alterações de composição corporal, também se mostrou associada à pior sensibilidade à insulina. Tem-se que com o excessivo acúmulo de gordura (principalmente na região abdominal) ocorre um aumento das células β -pancreáticas e de sua produção de insulina para compensar as maiores concentrações de glicose e de ácidos graxos livres circulantes (AGL) ¹⁰³. Com o extravasamento de AGL há

acúmulo de seus componentes intermediários (diacilgliceróis, acil-CoAs e ceramidas) no músculo esquelético, resultando em fosforilação da região de serina da proteína receptora de insulina (IRS-1), e consequente comprometimento de sua associação à insulina. Com isso reduz-se a captação de glicose ²¹⁵ e o anabolismo proteico, contribuindo para o desenvolvimento da sarcopenia ²¹⁶.

No osso, maior HOMA-IR já foi associado à menor volume de osso cortical em mulheres com sobrepeso e obesidade ²¹⁷ e eutróficas ²¹⁸, e à menor escore de osso trabecular em homens idosos ²¹⁹. Tanto osteoblastos quanto osteoclastos possuem receptores de insulina, sendo esta fundamental para o controle da proliferação, sobrevivência e diferenciação dessas células ósseas ^{220, 221}. Além disso, a insulina também parece agir sinergicamente com outros agentes anabólicos, como o IGF-1, favorecendo a manutenção da DMO ²²². Dessa forma, um estado de resistência ou menor sensibilidade à insulina poderia comprometer o remodelamento ósseo, levando ao maior risco de fraturas ²²⁰. Assim, sugere-se que a resistência à insulina observada entre os indivíduos com obesidade possa contribuir para o desenvolvimento e manutenção da obesidade osteosarcopênica.

Em relação ao perfil lipídico, 71% dos participantes apresentavam valores de LDL-colesterol superiores a 100 mg/dl, sem diferenças porém, entre os grupos. Não houve diferenças também nas concentrações de HDL, colesterol total e TG. Ao contrário dos nossos achados, MO et al. (2018) ⁹⁴ encontraram, entre mulheres chinesas, 6 vezes mais chance de dislipidemia quando presença de obesidade osteosarcopênica (ajustado para etnia e idade). Interessantemente, apesar do grupo mais jovem (< 60 anos) apresentar menor frequência dessa síndrome, quando esta se fez presente a prevalência de dislipidemia saltou de 22% para 80%.

O principal impacto do sinergismo entre obesidade, sarcopenia e osteopenia parece ser sobre o estado funcional. Assim, como em nosso trabalho, ILICHI et al. (2015) ⁸⁵ e SZLEJF et al. (2017) ⁸⁹ também observaram menor força muscular entre mulheres obesas com concomitante redução da MM e osteopenia. A associação desses 3 parâmetros ainda implicou em mais lenta velocidade ao caminhar, pior equilíbrio ⁸⁵ e em 2 vezes mais chance de fragilidade (de acordo com o *Gerontopole Frailty Screening Tool*) e de menor escore em bateria de testes físicos ⁸⁹. Com o comprometimento da força e desempenho muscular há maior risco de perda da independência e pior qualidade de vida. Além disso, pode-se desencadear um ciclo vicioso, em que a inabilidade para realização de atividades diárias leva ao agravamento da condição presente.

Na presente tese de doutorado, além de menor força, observamos também pior aptidão cardiorrespiratória (ACR) entre aqueles com obesidade combinada à reduzida MM e/ou à osteopenia. A avaliação da ACR reflete a ação integrada dos sistemas respiratório, cardiovascular e músculo esquelético e assim representa uma medida mais objetiva clinicamente não somente da capacidade funcional, mas também do estado de saúde geral ¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Uma melhor aptidão é essencial para a manutenção das atividades ocupacionais ¹⁶⁵ e reflete um melhor prognóstico de saúde ^{164, 176, 177}, com redução do risco para desfechos cardiovasculares e para mortalidade ^{177, 223}. Adicionalmente, evidências epidemiológicas e clínicas indicam que combinar a mensuração da ACR com a avaliação de fatores de risco cardiovascular tradicionais (ex.: tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes mellitus tipo 2) melhora significativamente a classificação do grau do risco apresentado ¹⁷⁶.

A ACR é idealmente obtida pelo $VO_{2máx}$ em testes ergométricos, porém visto que o platô do VO_2 é dificilmente alcançado antes da fadiga, principalmente entre determinadas populações, como obesos e idosos ¹⁶⁶, considera-se normalmente o VO_{2pico} para avaliação ¹⁷⁶. Entre indivíduos eutróficos, o VO_{2pico} se mostra associado à liberação de insulina e à captação de glicose via contração muscular ²²⁴. Apesar de não estar bem estabelecido se esse efeito ocorreria mesmo quando o metabolismo insulinêmico/glicêmico já se encontra alterado, sugere-se que melhorar a aptidão entre aqueles com presença simultânea das alterações de composição corporal poderia melhorar também seu perfil glicêmico/insulinêmico.

De forma semelhante aos nossos achados, KIM et al. (2014) ¹⁷³ observaram que aqueles com pior ACR apresentavam maior risco para presença simultânea de obesidade visceral e reduzida MM. Nesse estudo com homens e mulheres de 19-30 anos, os indivíduos sem alterações de composição corporal apresentaram $VO_{2máx}$ igual a $31,6 \pm 6,5$ ml/kg/min, enquanto aqueles com combinação de maior adiposidade visceral e reduzida MM um $VO_{2máx}$ de $25,6 \pm 8,0$ ml/kg/min. Considerando tanto aqueles sem alteração de composição corporal, quanto aqueles com elevada adiposidade e reduzida MM, observou-se na presente tese valores mais reduzidos de volume de oxigênio no pico do exercício. Visto ser nossa população mais velha do que a população incluída no trabalho de KIM et al (2014) ¹⁷³, sugere-se haver um sinergismo entre as alterações da composição corporal e o envelhecimento sobre a ACR.

A presença de obesidade combinada foi associada a um VO_{2pico} 5 ml/kg/min menor do que a ausência dessa condição, independentemente do sexo, da idade, do gasto energético em atividades

físicas e da VD, o que pode implicar no agravamento das demais condições metabólicas de risco presentes. No trabalho de WEDELL-NEERGAARD et al. (2018) ²²⁵, com homens e mulheres adultos (49-53 anos), o aumento em 5 ml/kg/min no VO_{2pico} se mostrou suficiente para reduzir o risco de excesso de gordura na região abdominal (RR:-15,1%; IC95%: -16,4 - -13,8), de síndrome metabólica (RR: -11,2%; IC95%: -12,6 - -9,7), de trigliceridemia (RR:-8,9%; IC95%: -10,4 - -7,4), de alteração da hemoglobina glicada (RR:-0,7%; IC95%: -1,1 - -0,4), de maior pressão sistólica (RR:-1,1%; IC95%: -1,4 - -0,7) e diastólica (RR:-1,7%; IC95%: -2,1 - -1,4) e foi associado à maior HDL (RR:3,1%; IC95%: 2,2 – 3,8). De forma semelhante, ASPENES et al. (2011) ²²⁶ demonstram que esse mesmo aumento no VO_{2pico} reduziu em 56% o risco cardiovascular em adultos e idosos (20 – 90 anos).

De forma geral, tem-se maior risco de desfechos indesejáveis quando uma ACR inferior a 5 METs (~18 ml/kg/min) e maior sobrevida quando superior a 8 METs (28 ml/kg/min) ¹⁷⁶. 5 METs foi o valor médio obtido entre os indivíduos com obesidade associada à reduzida MM e/ou massa óssea na nossa população. Somado aos achados da literatura descritos anteriormente e à menor sensibilidade à insulina observada nesse grupo, o valor médio de VO_{2pico} obtido sugere que esses indivíduos podem apresentar maior risco para doenças cardiovasculares e para a mortalidade geral. Porém, dado o desenho do estudo, não é possível determinar a relação causa e efeito entre a obesidade combinada, o distúrbio do metabolismo da insulina e a pior ACR. WEDELL-NEERGAARD et al. (2018) ²²⁵ sugerem que essa relação seja intermediada pelo aumento da inflamação, uma vez que além da ACR ser inversamente associada à marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e IL-18), a inclusão destes nos modelos estatísticos atenua a relação inversa obtida entre o VO_2 e a adiposidade central.

Mesmo pequenos incrementos na ACR (3,5 ml/kg/min) são capazes de reduzir o risco cardiovascular em pelo menos 10% ¹⁷⁶. O impacto da melhora da ACR parece beneficiar mesmo aqueles em que condições de risco se fazem presentes. SIMMONS et al. (2008) ²²⁷ observaram melhora do perfil glicêmico, aumento da fração HDL do colesterol e menor risco para síndrome metabólica após 1 ano de seguimento de adultos com obesidade que aumentaram sua aptidão. Resultados esses corroborados por outros grupos de pesquisa ^{228, 229}. Consequentemente, a melhora da ACR também se mostra positiva a nível coletivo, visto que reduz o impacto financeiro aos sistemas de saúde. DE SILVA et al. (2018) ²³⁰ observaram que o aumento em 1 MET na ACR resultou em economia de \$6.103,00/ano para cada pessoa com obesidade ($IMC \geq 30$ kg/m²).

Uma vez que a melhor aptidão foi correlacionada à energia despendida em atividades físicas ($r = 0,35$, $p = 0,02$) e sendo essa uma variável passível de modificação, sugere-se que tornar as atividades físicas um hábito poderia implicar em redução do risco associado à uma baixa ACR. Descrita como a característica fisiológica de um comportamento ativo, melhor ACR é normalmente associada a maiores níveis de atividade física ¹⁷⁸. Entretanto, observou-se no presente estudo uma pior ACR entre indivíduos com obesidade combinada à reduzida MM e/ou osteopenia de forma independente do gasto energético em atividades físicas. Apesar dessa variável ser uma importante determinante da aptidão ¹⁷³, explicando até 50% de suas variações, a ACR também está sujeita a variações genéticas ²³¹, de composição corporal ^{165, 168, 169} e ao próprio envelhecimento ¹⁶⁷. Como além de ajuste para gasto energético em atividades físicas, também foi controlado o efeito da idade, sugere-se que a presença combinada de obesidade à demais alterações da composição corporal possa ter importante papel independente sobre a resposta fisiológica à realização do exercício.

Uma vez que o GET reflete não somente a TMR, mas também o gasto energético em atividades físicas, seu maior valor obtido no grupo com presença de obesidade combinada à reduzida MM e/ou osteopenia poderia sugerir que esses indivíduos apresentam maior gasto energético basal e em atividades físicas. Contudo, apesar de realmente haver maior TMR quando presença da obesidade combinada, não foi observada diferença significativa em relação à energia despendida em atividades físicas, com tendência de valores mais reduzidos (mesmo em comparação ao grupo com obesidade exclusiva).

Utilizando técnica de ADM, DELANY et al. (2013) ²³² observaram TMR ~500 kcal/dia e GET ~800 kcal/dia maiores em mulheres com obesidade grau III em relação a eutróficas. Interessantemente, apesar de, a princípio, também ter sido observado maior gasto energético em atividades físicas em todos os estratos de obesidade, tal diferença perdeu significância após ajuste para o peso corporal ou MM. Esse resultado indica que obesos apresentam custo adicional para realização das mesmas atividades do que indivíduos sem obesidade, e não que realizam mais atividades físicas *per se*. Isso foi confirmado pela utilização de monitores de atividades físicas durante o período de coleta da ADM, que mostraram menor frequência de atividades moderadas/vigorosas quando presença da obesidade. Assim, os autores concluíram que o elevado GET em obesos mascara o baixo nível de atividade física entre esses indivíduos ²³².

De fato, apesar de não significativo, observou-se entre a subamostra do presente estudo menor gasto energético em atividades e menor nível de atividade física (NAF) entre aqueles com

obesidade combinada à reduzida MM e/ou à osteopenia em relação aos demais grupos. De acordo com a FAO/WHO/UNU ¹⁵¹ tem-se que a manutenção de um NAF superior a 1,7 seria capaz de conferir os benefícios associados às atividades físicas. Adicionalmente, a revisão de ARCHER et al. (2018) ²⁰⁵ sugere que um NAF inferior a 1,6 promove uma dissociação entre a ingestão e o dispêndio de energia, elevando o risco para desenvolvimento da obesidade. MANINI et al. (2006) ¹⁶⁰ também apontam para menor risco de mortalidade quando $NAF > 1,78$ (RR: 0,43; IC95%: 0,21 – 0,88) ou gasto energético com atividades físicas > 770 kcal (RR: 0,33; IC95%: 0,15-0,74). No nosso trabalho, entre aqueles com obesidade combinada, tanto o NAF quanto o dispêndio energético em atividades físicas foram inferiores aos propostos (NAF= 1,5 e GE em atividades físicas = 657 kcal/dia).

A investigação de adultos e idosos da comunidade permitiu avaliar a prevalência e associações de alterações da composição corporal em situações reais, fornecendo subsídios que fomentam a investigação de alterações da composição corporal desde seus estágios iniciais, dado seu potencial impacto mesmo entre não idosos (~50 anos). Outro importante ponto forte desse estudo foi a utilização de metodologias padrão ouro para avaliação da composição corporal (DXA) e do gasto energético (ADM), bem como a realização de exame ergométrico para determinação da aptidão cardiorrespiratória de forma direta. O uso de tais técnicas possibilitou acessar de forma objetiva e confiável o perfil funcional e metabólico dos participantes, reduzindo-se os vieses atrelados à aplicação de equações e questionários.

Contudo, faz-se importante mencionar que o estudo apresenta limitações. A primeira se dá pelo desenho transversal, o qual não permite estabelecer qualquer relação de causa e efeito entre as associações observadas. Também há problemas quanto ao tamanho amostral atingido e distribuição dos grupos, principalmente em relação à subamostra, visto não ser possível extrapolar seus achados para a população geral, uma vez ter sido desenhada visando garantir validade interna. Ressalta-se, porém, que a utilização da refinada técnica de ADM justifica e garante confiabilidade adicional aos resultados obtidos.

A baixa frequência de pessoas com sarcopenia em sua definição atual (reduzida massa e força muscular) pode ser parcialmente explicada pelo fato de que os participantes tinham que se locomover até o local da avaliação, o que provavelmente excluiu indiretamente pessoas com funcionalidade mais debilitada. Ressalta-se, contudo, que a baixa prevalência de sarcopenia não foi consequência do critério adotado para diagnóstico, uma vez que essa se mostrou reduzida

mesmo quando outros critérios foram aplicados. Ao avaliar idosos munícipes de São Paulo, ALEXANDRE et al. (2019) também observaram prevalência discreta de sarcopenia (9%) ao utilizar os critérios propostos pela primeira edição do EWGSOP ³⁵.

8. CONCLUSÕES

Os achados dessa tese confirmam a plausibilidade biológica da presença concomitante da obesidade, da reduzida MM e da osteopenia, bem como de sua relação com reduzidas concentrações de VD, alterações do perfil insulinêmico (com potencial impacto sobre o metabolismo da glicose) e comprometimento importante do estado funcional e cardiorrespiratório.

Dentre os 218 indivíduos avaliados na fase 1, 50 (23%) apresentavam obesidade associada à reduzida MM e/ou à osteopenia, sendo que 14 (6%) destes apresentavam a combinação dos 3 componentes. Apesar da baixa prevalência dessa condição não possibilitar distinguir completamente seu perfil, tem-se que a presença concomitante da obesidade e ao menos uma outra alteração da composição corporal (reduzida MM ou osteopenia) foi associada a maior perfil de risco para a inabilidade física, doenças cardiovasculares e mortalidade, de forma independente das concentrações de 25(OH)D, do sexo e da idade. Em relação à 25(OH)D, os resultados sugerem potencial papel como indicador do estado de saúde geral, mas não trazem subsídios suficientes que indiquem que a manutenção de suas concentrações em valores de suficiência seja capaz de reverter um quadro de obesidade associada à demais alterações de composição corporal.

Outros hábitos de vida considerados de risco para o desenvolvimento e manutenção da presença simultânea de obesidade e reduzida MM e/ou osteopenia também foram identificados, com destaque para menor ingestão proteica por quilo de peso corporal e maior tempo despendido em atividades em posição sentada. Adicionalmente, apesar de indivíduos com obesidade associada à reduzida MM e/ou osteopenia apresentarem maior TMR e GET, não houve diferença quanto ao valor energético em atividade físicas, o que reforça a ideia de maior comportamento sedentário entre essa população.

Dessa forma, os resultados obtidos sugerem a necessidade de se investigar demais alterações de composição corporal entre aqueles com obesidade, uma vez que o impacto dessa condição poderia ser agravado quando a presença concomitante de reduzida MM e/ou osteopenia. Além disso, adultos também parecem estar sujeitos a sofrer alterações simultâneas da composição corporal, expandindo a faixa etária para triagem e ações preventivas.

Embora esse trabalho não tenha avaliado o efeito de possíveis intervenções, sugere-se que o incentivo a um hábito de vida ativo com o adequado aporte proteico e a manutenção de concentrações suficientes de VD possa prevenir a evolução de uma condição isolada para um estado de presença concomitante de distúrbios de composição corporal.

9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O sinergismo de alterações da composição corporal parece impactar o estado funcional e a saúde de forma ainda mais expressiva do que se tinha na literatura até o momento. Foi demonstrado no presente estudo uma menor aptidão cardiorrespiratória quando combinação da obesidade e da reduzida massa magra e/ou osteopenia. Uma vez que essa relação foi independente do gasto energético em atividades físicas, emerge-se o questionamento se a presença simultânea de alterações da composição corporal poderia impactar diretamente sobre os sistemas envolvidos na captação, distribuição e utilização do oxigênio durante a execução de uma atividade. Diante de tais achados e, dado que a obesidade e a sarcopenia são atualmente consideradas doenças, e que a osteopenia eleva consideravelmente o risco de fraturas, acredita-se que o sinergismo dessas condições poderia ser considerada um estágio mais avançado das doenças isoladas.

Há que se questionar o papel central da obesidade no desenvolvimento das demais alterações de composição corporal e definir os fatores capazes de responder o porquê de alguns obesos também apresentarem reduzida MM e/ou osteopenia e outros não. Considerando um contexto de saúde pública, também há necessidade de se estabelecer critérios práticos para determinação do risco de alterações concomitantes da composição corporal, de forma a triar os

indivíduos que devem ter sua composição corporal avaliada por metodologia mais refinada, porém de mais alto custo, como a DXA. Outro aspecto é a faixa etária a ser considerada para triagem. Os achados descritos nesse trabalho e na literatura corrente, sugerem que adultos a partir dos 50 anos já apresentam elementos importantes que favorecem a presença precoce de um estado de obesidade associada à reduzida MM e/ou osteopenia.

Contextualizado a combinação de alterações da composição corporal a uma realidade de mudanças comportamentais do estilo de vida, acredita-se que essa condição não seja exclusivamente uma consequência do processo normal do envelhecimento. Tratá-la de tal maneira poderia ser demasiadamente simplista e limitar a busca pela investigação das potenciais vias, mecanismos e fatores envolvidos.

Outros aspectos a serem questionados incluem a definição dos critérios para diagnóstico. Além da ausência de consensos para definição, principalmente da sarcopenia, há que se avaliar os limiares de obesidade e reduzida DMO para diagnóstico da síndrome. Definir níveis de risco, por exemplo, poderia contribuir na prevenção e na definição das intervenções mais adequadas.

Há que se avaliar também o impacto de possíveis intervenções. Sugere-se que mudanças de comportamento, com a adoção de um estilo de vida mais ativo exerça papel chave. Mas seriam essas mudanças suficientes para reverter um quadro de obesidade associada à reduzida MM e à osteopenia em todos que o apresentam? Em relação à alimentação, será que de fato incentivar a ingestão proteica é o caminho mais seguro, considerando as alterações metabólicas envolvidas na obesidade e no envelhecimento, bem como a reduzida ingestão de cálcio usualmente observada na população? Quais outros nutrientes/alimentos poderiam reduzir o risco ou auxiliar no tratamento de forma segura, considerando o contexto geral da síndrome? Em relação à VD, como comentado anteriormente na discussão dos resultados, faz-se necessário avaliar se essa apresenta ação direta sobre a composição corporal ou se de fato se trata de um biomarcador dessa condição.

E, num ponto mais adiante, deve-se traçar políticas públicas concretas que englobem não somente a conscientização sobre o papel dos hábitos de vida, mas que também proporcionem condições para a implementação e manutenção dessa mudança, com monitoramento constante dos desafios e resultados alcançados ao longo do tempo.

Assim, conclui-se essa tese com a certeza de que mudanças de composição corporal são capazes de impactar de forma bastante importante a saúde e o estado funcional de um indivíduo. Entretanto, considerando os resultados alcançados e a revisão bibliográfica sobre o assunto, os

questionamentos que emergem sobrepõe a certeza solitária. São capazes, porém, de demonstrar e reforçar a necessidade de estudos que investiguem tanto aspectos metabólicos individuais, quanto o contexto global do impacto da confluência desses distúrbios da composição corporal.

10.REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação Brasil [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>].
2. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Junior JB, Reis AA. Surveillance and monitoring of major chronic diseases in Brazil - National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:3-16.
3. Loh KC, Duh QY, Shoback D, Gee L, Siperstein A, Clark OH. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(4):435-43.
4. Kilov D, Kilov G. Philosophical determinants of obesity as a disease. *Obes Rev*. 2018;19(1):41-8.
5. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-9.
6. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):508-19.
7. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4(9):e7038.
8. Sartorius K, Sartorius B, Madiba TE, Stefan C. Does high-carbohydrate intake lead to increased risk of obesity? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018449.
9. Alexandraki I, Palacio C, Mooradian AD. Relative Merits of Low-Carbohydrate Versus Low-Fat Diet in Managing Obesity. *South Med J*. 2015;108(7):401-16.
10. Churuangsuk C, Kherouf M, Combet E, Lean M. Low-carbohydrate diets for overweight and obesity: a systematic review of the systematic reviews. *Obes Rev*. 2018.
11. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev*. 2003;4(2):83-90.
12. Pearson N, Biddle SJ. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults. A systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2):178-88.

13. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846-50.
14. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* 2001;2(2):73-86.
15. Rankin A, Bunting BP, Poinhos R, van der Lans IA, Fischer AR, Kuznesof S, et al. Food choice motives, attitude towards and intention to adopt personalised nutrition. *Public Health Nutr.* 2018;21(14):2606-16.
16. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. *Nutr Rev.* 2015;73(10):643-60.
17. Moubarac JC, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite.* 2017;108:512-20.
18. Cediel G, Reyes M, da Costa Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA, Corvalan C, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutr.* 2018;21(1):125-33.
19. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(3):e009892.
20. Costa Louzada ML, Martins AP, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2015;49:38.
21. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity 2017 [Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/].
22. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013;309(1):71-82.
23. Chu DT, Minh Nguyet NT, Dinh TC, Thai Lien NV, Nguyen KH, Nhu Ngoc VT, et al. An update on physical health and economic consequences of overweight and obesity. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1095-100.
24. Colditz GA, Peterson LL. Obesity and Cancer: Evidence, Impact, and Future Directions. *Clin Chem.* 2018;64(1):154-62.

25. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-9.
26. Jagielski AC, Brown A, Hosseini-Araghi M, Thomas GN, Taheri S. The association between adiposity, mental well-being, and quality of life in extreme obesity. *PloS one.* 2014;9(3):e92859.
27. Carneiro G, Zanella MT. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism.* 2018;84:76-84.
28. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):182-90.
29. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C, Group CSF. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ.* 2010;340:c2573.
30. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.* 2015;21(2):249-61.
31. de Oliveira ML, Santos LM, da Silva EN. Direct healthcare cost of obesity in brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. *PLoS One.* 2015;10(4):e0121160.
32. Rtveladze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, Conde W, et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS One.* 2013;8(7):e68785.
33. Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. (Summary comments). *Am J Clin Nutr.* 1989;50(suppl):1203-8.
34. Janssen I. The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):355-63.
35. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
36. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512-4.
37. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2018.

38. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-9.
39. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-58.
40. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
41. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.
42. Szentesi P, Csernoch L, Dux L, Keller-Pinter A. Changes in Redox Signaling in the Skeletal Muscle with Aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4617801.
43. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(6):1047-60.
44. Chen Z, Wang Z, Lohman T, Heymsfield SB, Outwater E, Nicholas JS, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older women. *J Nutr.* 2007;137(12):2775-80.
45. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
46. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):567-75.
47. Di Monaco M, Castiglioni C, Di Monaco R, Tappero R. Association between low lean mass and low bone mineral density in 653 women with hip fracture: does the definition of low lean mass matter? *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1271-6.
48. Otsuka R, Matsui Y, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, et al. What is the best adjustment of appendicular lean mass for predicting mortality or disability among Japanese community dwellers? *BMC Geriatr.* 2018;18(1):8.

49. Loenneke JP, Dankel SJ, Bell ZW, Buckner SL, Mattocks KT, Jessee MB, et al. Is muscle growth a mechanism for increasing strength? *Med Hypotheses*. 2019;125:51-6.
50. Kent-Braun JA, Ng AV, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(2):662-8.
51. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):559-66.
52. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221-31.
53. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act*. 2015;23(2):314-22.
54. Smith E, Cusack T, Cunningham C, Blake C. The Influence of a Cognitive Dual Task on the Gait Parameters of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Aging Phys Act*. 2017;25(4):671-86.
55. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019;99(1):427-511.
56. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(4):346-50.
57. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9.
58. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):57-62.
59. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014;33(5):737-48.
60. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício - Nutrição, Energia e Desempenho Humano*. 7 ed: Guanabara Koogan; 2011. 1172 p.

61. Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, Bruce CR. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *The Journal of endocrinology*. 2014;220(2):T61-79.
62. Beudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyere O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
63. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the ilSIRENTE study. *Clin Nutr*. 2012;31(5):652-8.
64. Centers for Disease Control and Prevention CDC. **Home and recreational safety: Older adult falls** Atlanta: CDC; 2017 [updated 10/02/2017. Available from: <https://www.cdc.gov/homeandrecreationalafety/falls/adultfalls.html>.
65. Alexandre TDS, Duarte YAO, Santos JLF, Lebrao ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in Sao Paulo - SABE Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;21Suppl 02(Suppl 02):e180009.
66. Diz JB, Leopoldino AA, Moreira BS, Henschke N, Dias RC, Pereira LS, et al. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(1):5-16.
67. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-95.
68. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Geneva: World Health Organization; 2007. p. (Summary Meeting Report).
69. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
70. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007;13(7):791-801.
71. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:452-66.
72. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018;6(2):122-7.
73. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2029-49.

74. Hall SE, Williams JA, Senior JA, Goldswain PR, Criddle RA. Hip fracture outcomes: quality of life and functional status in older adults living in the community. *Aust N Z J Med.* 2000;30(3):327-32.
75. National Council on Aging NCOA. Falls Free: 2015 National Falls Prevention Action Plan 2015 [Available from: https://www.ncoa.org/wp-content/uploads/FallsActionPlan_2015-FINAL.pdf.
76. Oliveira CC, Borba VZC. Epidemiology of Femur Fractures in the Elderly and Cost to the State of Parana, Brazil. *Acta Ortop Bras.* 2017;25(4):155-8.
77. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
78. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques Nde O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Revista brasileira de reumatologia.* 2010;50(2):113-27.
79. Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M, et al. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):359-66.
80. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev.* 2014;15:51-60.
81. Domiciano DS, Figueiredo CP, Lopes JB, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, et al. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Osteoporos Int.* 2013;24(2):595-603.
82. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed? *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2016;2016:7325973.
83. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom.* 2009;12(4):413-6.
84. Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(3):183-92.

85. Ilich JZ, Inglis JE, Kelly OJ, McGee DL. Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2587-95.
86. Seger JC, Horn DB, Westman EC, Lindquist R, Scinta W, Richardson LA, et al. American Society of Bariatric Physicians Obesity Algorithm: Adult Adiposity Evaluation and Treatment 2013 [Available from: <https://www.obesityalgorithm.org>
87. Kim J, Lee Y, Kye S, Chung YS, Kim JH, Chon D, et al. Diet quality and osteosarcopenic obesity in community-dwelling adults 50 years and older. *Maturitas*. 2017;104:73-9.
88. JafariNasabian P, Inglis JE, Kelly OJ, Ilich JZ. Osteosarcopenic obesity in women: impact, prevalence, and management challenges. *Int J Womens Health*. 2017;9:33-42.
89. Szlejf C, Parra-Rodriguez L, Rosas-Carrasco O. Osteosarcopenic Obesity: Prevalence and Relation With Frailty and Physical Performance in Middle-Aged and Older Women. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(8):733 e1- e5.
90. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. World Health Organization; 1995. p. 854 - 1e452 (World Health Organ Tech Rep Ser).
91. Dufour AB, Hannan MT, Murabito JM, Kiel DP, McLean RR. Sarcopenia definitions considering body size and fat mass are associated with mobility limitations: the Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2):168-74.
92. Santos VRD, Christofaro DGD, Gomes IC, Junior IFF, Gobbo LA. Relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and bone mineral density in elderly subjects aged 80 years and over. *Rev Bras Ortop*. 2018;53(3):300-5.
93. Park S, Na W, Sohn C. Relationship between osteosarcopenic obesity and dietary inflammatory index in postmenopausal Korean women: 2009 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;63(3):211-6.
94. Mo D, Hsieh P, Yu H, Zhou L, Gong J, Xu L, et al. Osteosarcopenic obesity and its relationship with dyslipidemia in women from different ethnic groups of China. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):65.
95. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781-90.
96. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res*. 2004;12(6):887-8.

97. Kim W, Chung SG, Kim K, Seo HG, Oh BM, Yi Y, et al. The relationship between body fat and bone mineral density in Korean men and women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2013.
98. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA, Florey Adelaide Male Aging S. Lifestyle factors associated with age-related differences in body composition: the Florey Adelaide Male Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):95-104.
99. Iwaniec UT, Turner RT. Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. *J Endocrinol*. 2016;230(3):R115-30.
100. Kim J, Lee Y, Kye S, Chung YS, Lee O. Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):259-66.
101. Garcia-Gonzalez AI, Axtle-Serrano Z, Lopez-Teros M, Szlejf C, Martinez-Ruiz A, Rosas-Carrasco O. Clinical interventions in osteosarcopenic obesity: nutrition, physical and psychological activity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(Suppl 1):S82-S93.
102. Zainabadi K. The variable role of SIRT1 in the maintenance and differentiation of mesenchymal stem cells. *Regen Med*. 2018;13(3):343-56.
103. Chen W, Balland E, Cowley MA. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):364-81.
104. Faloni APS, Cerri PS. Mecanismos celulares e moleculares do estrogênio na reabsorção óssea. *Rev Odontol UNESP*. 2007;38(2):181-8.
105. Pal China S, Sanyal S, Chattopadhyay N. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism. *Cytokine*. 2018.
106. Hamrick MW. Role of the Cytokine-like Hormone Leptin in Muscle-bone Crosstalk with Aging. *J Bone Metab*. 2017;24(1):1-8.
107. Manoy P, Anomasiri W, Yuktanandana P, Tanavalee A, Ngarmukos S, Tanpowpong T, et al. Elevated serum leptin levels are associated with low vitamin D, sarcopenic obesity, poor muscle strength, and physical performance in knee osteoarthritis(). *Biomarkers*. 2017;22(8):723-30.
108. Liu Y, Sweeney G. Adiponectin action in skeletal muscle. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):33-41.

109. Ito R, Higa M, Goto A, Aoshima M, Ikuta A, Ohashi K, et al. Activation of adiponectin receptors has negative impact on muscle mass in C2C12 myotubes and fast-type mouse skeletal muscle. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205645.
110. Martinez-Huenchullan SF, Maharjan BR, Williams PF, Tam CS, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal muscle adiponectin induction depends on diet, muscle type/activity, and exercise modality in C57BL/6 mice. *Physiol Rep*. 2018;6(20):e13848.
111. Pu Y, Wu H, Lu S, Hu H, Li D, Wu Y, et al. Adiponectin Promotes Human Jaw Bone Marrow Stem Cell Osteogenesis. *J Dent Res*. 2016;95(7):769-75.
112. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone*. 2010;47(6):1001-5.
113. Suchacki KJ, Roberts F, Lovdel A, Farquharson C, Morton NM, MacRae VE, et al. Skeletal energy homeostasis: a paradigm of endocrine discovery. *J Endocrinol*. 2017;234(1):R67-R79.
114. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galan-Diez M, et al. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2016;23(6):1078-92.
115. Mera P, Laue K, Wei J, Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab*. 2016;5(10):1042-7.
116. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
117. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(39):12157-62.
118. Buehring B, Binkley N. Myostatin--the holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11(4):407-14.
119. Deng B, Zhang F, Wen J, Ye S, Wang L, Yang Y, et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:29.
120. Consitt LA, Clark BC. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):21-7.
121. Lizcano F, Guzman G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int*. 2014;2014:757461.

122. Brown KA. Impact of obesity on mammary gland inflammation and local estrogen production. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2014;19(2):183-9.
123. Enns DL, Tiidus PM. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Med*. 2010;40(1):41-58.
124. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015;16(7):581-606.
125. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2003;144(11):5081-8.
126. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1317-24.
127. Sidhu S, Parikh T, Burman KD. Endocrine Changes in Obesity. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
128. Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G. The GH/IGF-1 Axis in Obesity: Physiological and Pathological Aspects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006;4(1):51-6.
129. Roy B, Curtis ME, Fears LS, Nahashon SN, Fentress HM. Molecular Mechanisms of Obesity-Induced Osteoporosis and Muscle Atrophy. *Front Physiol*. 2016;7:439.
130. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr*. 2018;119(8):928-36.
131. Casey C, Woodside JV, McGinty A, Young IS, McPeake J, Chakravarthy U, et al. Factors associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older people in Europe: the EUREYE study. *Eur J Clin Nutr*. 2018.
132. Hirani V, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Vitamin D status among older community dwelling men living in a sunny country and associations with lifestyle factors: the Concord Health and Ageing in Men Project, Sydney, Australia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(7):587-93.
133. Pereira-Santos M, Santos J, Carvalho GQ, Santos DBD, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018:1-8.
134. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.

135. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
136. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.
137. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1444-8.
138. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):651-7.
139. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13(3):187-94.
140. Maimoun L, Manetta J, Couret I, Dupuy AM, Mariano-Goulart D, Micallef JP, et al. The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. *International journal of sports medicine*. 2006;27(2):105-11.
141. Gloth FM, 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB, 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Archives of internal medicine*. 1991;151(8):1662-4.
142. Olsson K, Saini A, Stromberg A, Alam S, Lilja M, Rullman E, et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1alpha,25(OH)2D3 in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. *Endocrinology*. 2016;157(1):98-111.
143. Domingues-Faria C, Chanet A, Salles J, Berry A, Giraudet C, Patrac V, et al. Vitamin D deficiency down-regulates Notch pathway contributing to skeletal muscle atrophy in old wistar rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11(1):47.
144. Hita-Contreras F, Martinez-Amat A, Cruz-Diaz D, Perez-Lopez FR. Osteosarcopenic obesity and fall prevention strategies. *Maturitas*. 2015;80(2):126-32.
145. Cho BY, Seo DC, Lin HC, Lohrmann DK, Chomistek AK. BMI and Central Obesity With Falls Among Community-Dwelling Older Adults. *Am J Prev Med*. 2018;54(4):e59-e66.
146. Maximo RO, Santos JLF, Perracini MR, Oliveira C, Duarte YAO, Alexandre TDS. Abdominal obesity, dynapenia and dynapenic-abdominal obesity as factors associated with falls. *Braz J Phys Ther*. 2018.

147. Neri SGR, Gadelha AB, de David AC, Ferreira AP, Safons MP, Tiedemann A, et al. The Association Between Body Adiposity Measures, Postural Balance, Fear of Falling, and Fall Risk in Older Community-Dwelling Women. *J Geriatr Phys Ther.* 2017.
148. Valderrama-Hinds LM, Al Snih S, Chen NW, Rodriguez MA, Wong R. Falls in Mexican older adults aged 60 years and older. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(11):1345-51.
149. Gil JA, Durand W, Johnson JP, Goodman AD, Daniels AH. Effect of Obesity on Perioperative Complications, Hospital Costs, and Length of Stay in Patients With Open Ankle Fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018.
150. Yoo J, Lee JS, Kim S, Kim BS, Choi H, Song DY, et al. Length of hospital stay after hip fracture surgery and 1-year mortality. *Osteoporos Int.* 2018.
151. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull.* 2005;26(1):166.
152. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1028-36.
153. Manini TM. Energy expenditure and aging. *Ageing Res Rev.* 2010;9(1):1-11.
154. de Carvalho Bastone A, Ferriolli E, Pfrimer K, de Souza Moreira B, Diz JBM, Dias JMD, et al. Energy Expenditure in Older Adults Who Are Frail: A Doubly Labeled Water Study. *J Geriatr Phys Ther.* 2017.
155. Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, Padwal R, Bertoli S, Battezzati A, et al. Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure? *Adv Nutr.* 2016;7(3):476-87.
156. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(4):191-6.
157. Colbert LH, Matthews CE, Schoeller DA, Havighurst TC, Kim K. Intensity of physical activity in the energy expenditure of older adults. *J Aging Phys Act.* 2014;22(4):571-7.
158. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Cummings S, Mackey DC, et al. Activity energy expenditure and mobility limitation in older adults: differential associations by sex. *Am J Epidemiol.* 2009;169(12):1507-16.
159. Cawthon PM, Blackwell TL, Cauley JA, Ensrud KE, Dam TT, Harrison SL, et al. Objective assessment of activity, energy expenditure, and functional limitations in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(12):1518-24.

160. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006;296(2):171-9.
161. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*. 2003;37(3):197-206; discussion
162. Ferriolli E, da Cruz BM, Pfrimer K. Uso de isótopos leves em ciências nutricionais. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS, editors. *Ciências nutricionais - Aprendendo a aprender*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2008. p. 443-64.
163. Byrne NM, Hills AP. How much exercise should be promoted to raise total daily energy expenditure and improve health? *Obes Rev*. 2018;19 Suppl 1:14-23.
164. Hamer M, O'Donovan G. Cardiorespiratory fitness and metabolic risk factors in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):1-7.
165. Arena R, Cahalin LP. Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):457-64.
166. Poole DC, Wilkerson DP, Jones AM. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(4):403-10.
167. Laukkanen JA, Laaksonen D, Lakka TA, Savonen K, Rauramaa R, Makikallio T, et al. Determinants of cardiorespiratory fitness in men aged 42 to 60 years with and without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1598-604.
168. Boo SH, Joo MC, Lee JM, Kim SC, Yu YM, Kim MS. Association between skeletal muscle mass and cardiorespiratory fitness in community-dwelling elderly men. *Aging Clin Exp Res*. 2018.
169. Wainstein HM, Feldman M, Shen CL, Leonard D, Willis BL, Finley CE, et al. The Relationship Between Cardiorespiratory Fitness and Bone Mineral Density in Men: A Cross-sectional Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):726-34.
170. Rossi Neto JM, Tebexreni AS, Alves ANF, Smanio PEP, de Abreu FB, Thomazi MC, et al. Cardiorespiratory fitness data from 18,189 participants who underwent treadmill cardiopulmonary exercise testing in a Brazilian population. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209897.
171. Lamoureux NR, Fitzgerald JS, Norton KI, Sabato T, Tremblay MS, Tomkinson GR. Temporal Trends in the Cardiorespiratory Fitness of 2,525,827 Adults Between 1967 and 2016: A Systematic Review. *Sports Med*. 2019;49(1):41-55.
172. Ortega R, Grandes G, Sanchez A, Montoya I, Torcal J, group P. Cardiorespiratory fitness and development of abdominal obesity. *Prev Med*. 2019;118:232-7.

173. Kim TN, Park MS, Kim YJ, Lee EJ, Kim MK, Kim JM, et al. Association of low muscle mass and combined low muscle mass and visceral obesity with low cardiorespiratory fitness. *PLoS One*. 2014;9(6):e100118.
174. Schwarz P, Jorgensen N, Nielsen B, Laursen AS, Linneberg A, Aadahl M. Muscle strength, power and cardiorespiratory fitness are associated with bone mineral density in men aged 31-60 years. *Scand J Public Health*. 2014;42(8):773-9.
175. Tucker LA, Nokes NR, Bailey BW, Lecheminant JD. Cardiorespiratory fitness and hip bone mineral density in women: a 6-year prospective study. *Percept Mot Skills*. 2014;119(2):333-46.
176. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
177. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):e183605.
178. Gill JM. Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(1):47-52.
179. Wendell CR, Gunstad J, Waldstein SR, Wright JG, Ferrucci L, Zonderman AB. Cardiorespiratory fitness and accelerated cognitive decline with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):455-62.
180. Prefeitura de São Paulo. Inquérito de Saúde do Município de São Paulo (ISA-Capital) 2015 [Available from: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/epidemiologia_e_informacao/isacapital/sp/index.php?p=177200].
181. Alves M, Escuder MML, Goldbaum M, Barros MBA, Fisberg RM, Cesar CLG. Sampling plan in health surveys, city of Sao Paulo, Brazil, 2015. *Rev Saude Publica*. 2018;52:81.
182. Fisberg RM, Sales CH, Fontanelli MM, Pereira JL, Alves M, Escuder MML, et al. 2015 Health Survey of Sao Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. *Nutrients*. 2018;10(2).

183. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
184. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta Fisiatr*. 2007;14(2):104-10.
185. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab*. 2017;53(6):377-81.
186. Florindo AA, Guimaraes VV, Cesar CL, Barros MB, Alves MC, Goldbaum M. Epidemiology of leisure, transportation, occupational, and household physical activity: prevalence and associated factors. *J Phys Act Health*. 2009;6(5):625-32.
187. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2010.
188. Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Compos Anal*. 2004;17(3-4):545-55.
189. NCC. Food and Nutrition Database 2014 ed. Minneapolis, MN, USA: Regents of the University of Minnesota - NDSR Manual; 2014.
190. Harttig U, Haubrock J, Knuppel S, Boeing H, Consortium E. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65 Suppl 1:S87-91.
191. Clark ML, Humphreys SM, Frayn KN. Stability of plasma glucose during storage. *Ann Clin Biochem*. 1990;27 (Pt 4):373-7.
192. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
193. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
194. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-S2.

195. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
196. Coward WA. Stable isotopic methods for measuring energy expenditure. The doubly-labelled-water ($2\text{H}_2(18\text{O})$) method: principles and practice. Proc Nutr Soc. 1988;47(3):209-18.
197. IDECG- International Dietary Energy Consultancy Group. The doubly labelled water method for measuring energy expenditure: a consensus by the IDECG Working Group. Editado por: Prentice AM International Atomic Energy Agency. Viena 1990.
198. Coward WA. Contributions of the doubly labeled water method to studies of energy balance in the Third World. Am J Clin Nutr. 1998;68(4):962S-9S.
199. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol. 1949;109(1-2):1-9.
200. Schoeller DA, Taylor PB, Shay K. Analytic requirements for the doubly labeled water method. Obes Res. 1995;3 Suppl 1:15-20.
201. Diener JR. [Indirect calorimetry]. Rev Assoc Med Bras (1992). 1997;43(3):245-53.
202. Sedentary Behaviour Research N. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". Appl Physiol Nutr Metab. 2012;37(3):540-2.
203. Biddle SJH, Garcia Bengoechea E, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner G. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. Curr Obes Rep. 2017;6(2):134-47.
204. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions. Acta Physiol (Oxf). 2012;204(3):317-30.
205. Archer E, Lavie CJ, Hill JO. The Contributions of 'Diet', 'Genes', and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):89-102.
206. Beasley JM, LaCroix AZ, Larson JC, Huang Y, Neuhouser ML, Tinker LF, et al. Biomarker-calibrated protein intake and bone health in the Women's Health Initiative clinical trials and observational study. Am J Clin Nutr. 2014;99(4):934-40.
207. Nowson C, O'Connell S. Protein Requirements and Recommendations for Older People: A Review. Nutrients. 2015;7(8):6874-99.

208. O'Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, DiNicolantonio JJ, Cordain L. Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa. *Open Heart*. 2016;3(1):e000325.
209. Brotto M. Aging, sarcopenia and store-operated calcium entry: a common link? *Cell Cycle*. 2011;10(24):4201-2.
210. Sahni S, Cupples LA, McLean RR, Tucker KL, Broe KE, Kiel DP, et al. Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res*. 2010;25(12):2770-6.
211. Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, Houweling PJ, Abboud M, Fraser DR, et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology*. 2014;155(9):3227-37.
212. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*. 2011;14(5):938-9.
213. Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):525-32.
214. Bruyere O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(6):498-503.
215. Brons C, Grunnet LG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R67-R78.
216. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93.
217. Mesinovic J, McMillan LB, Shore-Lorenti C, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, et al. Sex-specific associations between insulin resistance and bone parameters in overweight and obese older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019.
218. Yang J, Hong N, Shim JS, Rhee Y, Kim HC. Association of Insulin Resistance with Lower Bone Volume and Strength Index of the Proximal Femur in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Bone Metab*. 2018;25(2):123-32.
219. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*. 2017;105:18-25.

220. Ma C, Tonks KT, Center JR, Samocha-Bonet D, Greenfield JR. Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health. *Clin Obes*. 2018;8(2):131-9.
221. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol*. 2018;55(4):305-14.
222. Fornari R, Marocco C, Francomano D, Fittipaldi S, Lubrano C, Bimonte VM, et al. Insulin growth factor-1 correlates with higher bone mineral density and lower inflammation status in obese adult subjects. *Eat Weight Disord*. 2018;23(3):375-81.
223. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35.
224. Larsen FJ, Anderson M, Ekblom B, Nystrom T. Cardiorespiratory fitness predicts insulin action and secretion in healthy individuals. *Metabolism*. 2012;61(1):12-6.
225. Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, Hansen AM, Pedersen BK, Lund R, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991.
226. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1465-73.
227. Simmons RK, Griffin SJ, Steele R, Wareham NJ, Ekelund U, ProActive Research T. Increasing overall physical activity and aerobic fitness is associated with improvements in metabolic risk: cohort analysis of the ProActive trial. *Diabetologia*. 2008;51(5):787-94.
228. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382-90.
229. Do K, Brown RE, Wharton S, Ardern CI, Kuk JL. Association between cardiorespiratory fitness and metabolic risk factors in a population with mild to severe obesity. *BMC Obes*. 2018;5:5.
230. de Souza de Silva CG, Kokkinos P, Doom R, Loganathan D, Fonda H, Chan K, et al. Association between cardiorespiratory fitness, obesity, and health care costs: The Veterans Exercise Testing Study. *Int J Obes (Lond)*. 2018.
231. Bouchard C, Daw EW, Rice T, Perusse L, Gagnon J, Province MA, et al. Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(2):252-8.

232. DeLany JP, Kelley DE, Hames KC, Jakicic JM, Goodpaster BH. High energy expenditure masks low physical activity in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(7):1006-11.

ANEXOS

ANEXO 1 TCLE – FASE 1: DENSITOMETRIA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa: **Ingestão de cálcio e de leite e derivados, concentrações séricas de 25(OH)D3 e risco de fraturas por osteoporose: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo - ISA Capital**. Esta pesquisa é um subprojeto do estudo "Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014", e do estudo "Indicadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes e consumo alimentar habitual de residentes do município de São Paulo", estudos conjunto da Universidade de São Paulo e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, e que tem como objetivo conhecer melhor as condições de vida e de saúde dos moradores do município de São Paulo.

Durante a pesquisa realizaremos uma entrevista com o(a) senhor(a) para coletar informações sobre sua saúde e sobre sua ingestão de leite durante períodos específicos da vida. Vamos medir sua altura e peso, realizaremos a densitometria óssea e de corpo total, e avaliaremos sua força muscular e desempenho físico.

A densitometria óssea e de corpo total irá avaliar a "saúde de seus ossos" (a densidade mineral óssea) e a quantidade de gordura corporal, gordura visceral e massa magra presente em seu corpo.

A sua participação neste estudo será muito importante. Com as informações coletadas vamos saber como está o seu consumo de leite e sua saúde óssea, para compreendermos melhor a relação dos componentes da sua dieta com sua saúde óssea, e assim, propormos melhorias nas condutas clínicas e de prevenção de osteoporose.

Os desconfortos e riscos da pesquisa são mínimos, considerando os procedimentos da pesquisa que incluem: preenchimento de questionários, densitometria óssea e de corpo total (exame que avalia a massa óssea, a quantidade de gordura e massa magra no organismo), medida de peso e estatura, medida de força e desempenho físico.

A densitometria óssea não oferece risco ao indivíduo, já que será realizada por profissional treinado na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Este exame não necessita de preparo prévio e sua radiação é 50 vezes menor do que a oferecida em um exame de raio X comum, tomando sua realização segura.

Os resultados obtidos serão utilizados apenas para fins de pesquisa, sem que ninguém, além do(a) senhor(a) e do grupo saiba que o(a) senhor(a) está participando dela.

O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa com a pesquisa, bem como não será pago por participar dela. O resultado da densitometria óssea e de corpo total, será enviado pelo correio para sua casa, e em caso de alterações, será informado que busque o seu médico ou um serviço de saúde.

A sua decisão pela participação ou não da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar, sem quaisquer prejuízos, inclusive quanto ao seu atendimento na unidade de saúde habitual.

Se tiver alguma dúvida sobre esta pesquisa, os pesquisadores estarão à disposição para qualquer esclarecimento (contato presente no verso desta folha). Caso sinta necessidade de mais detalhes o(a) senhor(a) pode também entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa que aprovou esta pesquisa.

Se concordar em participar da pesquisa, pedimos que preencha os dados a seguir, em duas vias, e assine-as. O(A) senhor(a) receberá uma das vias assinadas.

Após ter entendido tudo o que está escrito neste documento e o que o pesquisador nos explicou, eu, _____,

CPF _____ aceito participar como voluntário desta pesquisa, e declaro que os dados que forneço são verídicos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

INFORMAÇÕES DO(A) PARTICIPANTE DA PESQUISA

Sexo: () masculino () feminino Data de nascimento: ____/____/____
Endereço: _____ n.º ____
Complemento: _____ Bairro: _____ CEP _____
Telefone: _____ E-mail: _____

Assinatura do(a) participante da pesquisa

São Paulo, ____ de ____ de 201__

Pesquisadora responsável
Barbara Santarosa Emo Peters
Pós doutoranda da FSP/USP

Contatos para o caso de dúvidas e/ou questionamentos éticos:

Dra. Barbara Santarosa Emo Peters
Depto de Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da USP
Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São
Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 97112-4676
email: bpeters@usp.br

Comitê de ética em pesquisa da Faculdade
de Saúde Pública da USP (CEP/FSP-USP)
Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São
Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 3061 7779
email: coep@fsp.usp.br

Equipe de pesquisa ISA-capital/SP
(11)3061-7804
email: isacapital2014@gmail.com

ANEXO 2 TCLE - FASE 2: CALORIMETRIA DE REPOUSO E APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa: "Aspectos fisiológicos e genéticos inter-relacionados à ação da vitamina D no contexto da obesidade osteosarcopênica: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo – ISA Capital". Esta pesquisa é um subprojeto de outros dois estudos que o (a) senhor (a) já participou anteriormente: "Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014"; e "Ingestão de cálcio e de leite e derivados, concentrações séricas de 25(OH)D3 e risco de fraturas por osteoporose: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo - ISA Capital", frutos de uma parceria entre a Universidade de São Paulo (USP) e a Secretaria Municipal de Saúde.

Objetivo do estudo: O objetivo desse estudo é avaliar o gasto energético do (a) senhor (a) em repouso e durante a realização de um exercício de caminhada ou corrida, para que, em conjunto com outras informações, possamos identificar de forma mais precisa o estado nutricional de nossa população. Essas informações contribuirão para que políticas públicas de saúde sejam melhor orientadas.

Procedimentos: Primeiramente avaliaremos o seu gasto energético em repouso. Para isso o (a) senhor (a) ficará mantido (a) deitado (a), de forma confortável, e será colocada uma máscara para avaliação de sua respiração. Depois, o (a) senhor (a) realizará um teste em esteira para avaliação do gasto energético durante o exercício e capacidade cardiorrespiratória. Sua frequência cardíaca e pressão arterial serão registradas em repouso, ao final de cada minuto do teste de esteira e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação. Ressalta-se que todos os procedimentos serão realizados sob supervisão de um (a) médico (a). O (a) senhor (a) pode se recusar a realizar qualquer procedimento em qualquer momento que desejar. Caso isso ocorra, não haverá qualquer tipo de punição.

Benefícios: A sua participação neste estudo será muito importante para avaliarmos de forma ainda mais precisa o estado nutricional de nossa população. Por meio da realização dos testes serão fornecidos ao (a) senhor (a) informações sobre o seu gasto energético em repouso e sua aptidão cardiorrespiratória. O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa com a pesquisa, bem como não será pago por participar dela.

Riscos: Esta pesquisa apresenta risco mínimo para a sua saúde. Os testes que serão realizados não causam dor. O (a) senhor (a) poderá, no máximo, sentir um desconforto após a realização do teste em esteira devido ao cansaço físico. Porém essa situação é temporária e será supervisionada por médico (a).

Os resultados dos testes serão fornecidos ao (a) senhor (a) e, em caso de alterações, será orientado que busque o seu médico ou serviço de saúde.

A sua decisão em participar da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar, sem quaisquer prejuízos, inclusive quanto ao seu atendimento na unidade de saúde habitual.

As informações fornecidas por você serão consideradas confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. Todos os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados.

Se tiver alguma dúvida sobre este estudo, os pesquisadores estarão à disposição para qualquer esclarecimento (contato ao final da folha). Caso sinta necessidade de mais detalhes o(a) senhor(a) pode também entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa que aprovou esta pesquisa.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Se concordar em participar da pesquisa, pedimos que preencha os dados a seguir, em duas vias, e assine-as. O(A) senhor(a) receberá uma das vias assinadas.

Após ter entendido tudo o que está escrito neste documento e o que o pesquisador nos explicou, eu,

CPF: _____ aceito participar como voluntário (a) desta pesquisa, e declaro que os dados que forneço são verídicos.

Assinatura do(a) participante da pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 201____

Pesquisadora responsável
Natasha Ap. Grande de França
Doutoranda da FSP/USP

Contatos para o caso de dúvidas e/ou questionamentos éticos:

Natasha Ap. Grande França
Depto de Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da USP
Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César.
Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 95371-6191
e-mail: natasha.agf@usp.br

Comitê de ética em pesquisa da Faculdade
de Saúde Pública da USP (CEP/FSP-USP)
Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César.
São Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 3061 7779
email: coep@fsp.usp.br

Equipe de pesquisa ISA-capital/SP
(11)3061-7804
e-mail: isacapital2014@gmail.com

ANEXO 3 TCLE - FASE 2: CALORIMETRIA POR ÁGUA DUPLAMENTE MARCADA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa: "Aspectos fisiológicos e genéticos inter-relacionados à ação da vitamina D no contexto da obesidade osteosarcopênica: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo – ISA Capital". Esta pesquisa é um subprojeto de outros dois estudos que o (a) senhor (a) já participou anteriormente: "Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014"; e "Ingestão de cálcio e de leite e derivados, concentrações séricas de 25(OH)D3 e risco de fraturas por osteoporose: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo - ISA Capital", frutos de uma parceria entre a Universidade de São Paulo (USP) e a Secretaria Municipal de Saúde.

Objetivo do estudo: O objetivo desse estudo é avaliar a vitamina D e o gasto energético total (diário) do (a) senhor (a) para que, em conjunto com outras informações, possamos identificar de forma mais precisa o estado nutricional de nossa população. Essas informações contribuirão para que políticas públicas de saúde sejam melhor orientadas.

Procedimentos: Essa pesquisa envolverá 2 etapas. Na primeira etapa será realizada uma coleta de sangue simples (10 ml) e uma coleta de urina do (a) senhor (a). Em seguida, será fornecida uma pequena quantidade de água "marcada". Essa água não apresenta gosto, cheiro ou aspecto diferente da água comum, nem contém qualquer substância que possa prejudicar sua saúde. O (a) senhor (a) será orientado a realizar outras coletas de urina, uma vez ao dia, no mesmo horário, ao longo de 7 dias, e armazenar as amostras em refrigerador nos recipientes fornecidos. Após esse período, a pesquisadora responsável retornará ao seu domicílio para retirar as amostras de urina coletadas.

Benefícios: A sua participação neste estudo será muito importante para avaliarmos de forma ainda mais precisa o estado nutricional de nossa população. Por meio dessa avaliação será fornecido ao (a) senhor (a) a informação de seu gasto energético diário e de sua vitamina D sanguínea. O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa com a pesquisa, bem como não será pago por participar dela.

Riscos: Esta pesquisa apresenta risco mínimo para a sua saúde. Em relação ao exame de sangue, o(a) senhor(a) poderá sentir um leve desconforto e/ou poderá ficar, por um tempo, com uma mancha um pouco arroxada no local. Porém, o desconforto passará logo que a coleta finalizar e a mancha arroxada pode ser evitada apertando-se bem o local em que o sangue foi coletado, por cinco minutos, e não fazendo força muscular no braço no dia da coleta. A água "marcada" que será fornecida não apresenta qualquer substância que possa lhe causar qualquer problema de saúde, mal estar ou desconforto. A necessidade de realizar coletas de urinas por 7 dias pode ser cansativo, contudo o (a) senhor (a) poderá se recusar a continuar participando a qualquer momento.

Os resultados dos testes serão fornecidos ao (a) senhor (a) e, em caso de alterações, será orientado que busque o seu médico ou serviço de saúde.

A sua decisão em participar da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar, sem quaisquer prejuízos, inclusive quanto ao seu atendimento na unidade de saúde habitual.

As informações fornecidas por você serão consideradas confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. Todos os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados.

Se tiver alguma dúvida sobre este estudo, os pesquisadores estarão à disposição para qualquer esclarecimento (contato ao final da folha). Caso sinta necessidade de mais detalhes o(a) senhor(a) pode também entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa que aprovou esta pesquisa.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Se concordar em participar da pesquisa, pedimos que preencha os dados a seguir, em duas vias, e assine-as. O(A) senhor(a) receberá uma das vias assinadas.

Após ter entendido tudo o que está escrito neste documento e o que o pesquisador nos explicou, eu,

CPF: _____ aceito participar como voluntário (a) desta pesquisa, e declaro que os dados que forneço são verídicos.

Assinatura do(a) participante da pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 201 _____

Pesquisadora responsável
Natasha Ap. Grande de França
Doutoranda da FSP/USP

Contatos para o caso de dúvidas e/ou questionamentos éticos:

Natasha Ap. Grande França
Depto de Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da USP
Av. Dr. Amaldo, 715. Cerqueira César.
Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 95371-6191
e-mail: natasha.agf@usp.br

**Comitê de ética em pesquisa da Faculdade
de Saúde Pública da USP (CEP/FSP-USP)**
Av. Dr. Amaldo, 715. Cerqueira César.
São Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 3061 7779
email: coep@fsp.usp.br

Equipe de pesquisa ISA-capital/SP
(11)3061-7804
e-mail: isacapital2014@gmail.com

CURRÍCULO LATTES

Natasha Aparecida Grande de França

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7341527635713530>
Última atualização do currículo em 10/01/2019

Nutricionista graduada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Possui aprimoramento profissional em Nutrição Dietética Preventiva e Desportiva e especialização em Atuação Multiprofissional em Medicina do Exercício Físico e do Esporte, ambos pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP), Mestre em Ciências, na área de Nutrição em Saúde Pública, pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), na qual atuou nas temáticas padrão alimentar e osteometabolismo. Atualmente é doutoranda na mesma instituição. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Natasha Aparecida Grande de França
Nome em citações bibliográficas	de FRANÇA, N. A. G.;FRANÇA, NATASHA;DE FRANÇA, NATASHA APARECIDA GRANDE;DE FRANÇA, N.A.;DE FRANÇA, N. A.;DE FRANÇA, N A G;DE FRANÇA, NATASHA A.G.;DE FRANÇA, NATASHA A. G.

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Avenida Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617859
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2015	Doutorado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP/USP, Brasil. com período sanduíche em The University of Melbourne (Orientador: Gustavo Duque). Título: Aspectos fisiológicos e genéticos interrelacionados à ação da vitamina D no contexto da obesidade osteosarropênica: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo ? ISA Capital, Orientador: 🇧🇷 Lígia Araújo Martini. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
2012 - 2014	Mestrado em Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Associação entre o padrão alimentar e a densidade mineral óssea de mulheres menopausadas com osteoporose, Ano de Obtenção: 2014. Orientador: 🇧🇷 Lígia Araújo Martini. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: Padrão alimentar; Dieta; Osteoporose; Densidade Mineral Óssea. Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Alimentação.
2011 - 2012	Especialização em Medicina do Exercício Físico e do Esporte. (Carga Horária: 420h). Faculdade de Medicina de Botucatu, FMB, Brasil. Título: O ângulo de fase está associado positivamente com a massa muscular e a qualidade da dieta. Orientador: Kátia Cristina Portero McLellan.
2010 - 2012	Aperfeiçoamento em Nutrição Dietética Preventiva e Desportiva. Faculdade de Medicina de Botucatu, FMB, Brasil. Título: ... Ano de finalização: 2012.

Lúgia Araújo Martini

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1709520521624949>

Última atualização do currículo em 13/02/2019

Nutricionista, mestre em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e Doutora em Ciências - área Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1998). Realizou Pós-Doutorado no USDA Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University - Boston MA, durante 3 anos. Foi Pesquisador Associado nível 3 no Mineral Bioavailability Laboratory da mesma instituição entre 2000 e 2001. Atualmente é Professor Associado nível III no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, onde participa de atividades de ensino, gestoras e extensão. Formou 21 alunos (8 Doutores), supervisionou 5 pós-doutorandos, e 11 de iniciação científica. É responsável por 3 disciplinas no curso de graduação em Nutrição e 2 na pós-graduação. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da USP (2010-2014) e Vice-presidente da Comissão de Pós-graduação da FSP-USP (2013-2015). Vice-chefe do Departamento de Nutrição (201-2016), representante da categoria de professor associado no Conselho do Departamento e na Congregação da FSP-USP. Membro do conselho deliberativo do Núcleo de Pesquisas em Alimentos e Nutrição - NAPAN- da USP (2012-2016). Em 2013 participou do grupo de pesquisas do Prof Michael Holick na Boston University desenvolvendo a técnica de extração de vitamina D em alimentos. Em 2017-2018 realizou estágio senior junto ao Centro de Estudos em Antropologia Social (CEAS) da Universidade de Coimbra. É membro da American Society of Clinical Nutrition, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Atua como editor contribuinte do Nutrition Reviews e revisor científico da Clinical Nutrition, Annals of Nutrition and Metabolism, Journal of Nutrition, Nutrition Research, Nutrition, Osteoporosis International, Cadernos de Saúde Pública entre outras. É consultor ad hoc de agências de fomento CNPq, FAPESP e outras. Ao longo da carreira científica publicou mais de 90 artigos em periódicos arbitrados, possibilitando no momento índice H = 23 (SCOPUS). São destaques de sua publicação científica os aspectos nutricionais relacionados ao metabolismo ósseo, fato este que contribui para o reconhecimento como líder na área. Os principais focos de suas pesquisas são: metabolismo mineral ósseo, vitamina D, hormônios calcêmicos e composição corporal. Líder do grupo pesquisa CNPq Abordagem Nutricional do Metabolismo Ósseo (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Lúgia Araújo Martini
Nome em citações bibliográficas	MARTINI, LA;Martini, L. A.;Martini, Lúgia A.;Martini, Lúgia Araújo;Araujo Martini, Lúgia;MARTINI, LÍGIA;MARTINI, LIGIA ARAÚJO

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. Av: Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617859 Fax: (11) 30617130
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

1994 - 1998	Doutorado em Nutrição (Conceito CAPES 6). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Título: Influência dos fatores dietéticos sobre a massa óssea de pacientes Rênicos, Ano de obtenção: 1998. Orientador: Profa Dra Ita Pfeifferman Hellberg. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
--------------------	--