



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes
Figueira**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NOS
MARCADORES DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADOS À SAÚDE
E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES DIABÉTICAS TIPO 2 NA
PÓS-MENOPAUSA**

Claudio Melibeu Bentes

**Rio de Janeiro
Janeiro de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NOS
MARCADORES DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADOS À SAÚDE
E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES DIABÉTICAS TIPO 2 NA
PÓS-MENOPAUSA**

Claudio Melibeu Bentes

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

**Rio de Janeiro
Janeiro de 2018**

FICHA CATALOGRÁFICA

Bentes, Claudio Melibeu .

Efeito da suplementação de vitamina d nos marcadores da aptidão física relacionados à saúde e qualidade de vida em mulheres diabéticas tipo 2 na pós-menopausa / Claudio Melibeu Bentes. - Rio de Janeiro, 2018.
198 f.

Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018.

Orientadora: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro.

Co-orientador: Humberto Lameira Miranda.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. colecalciferol. 2. mulheres idosas. 3. força manual. 4. metabolismo . 5. performance atlética. I. Título.

Dedicatória

Eu dedico esta tese,
A minha eterna avó Margarida Melibeu (*in memoriam*),
A minha esposa Karine,
Aos meus pais Ayr e Cláudia,
A minha irmã Carla,
Aos meus sobrinhos Alice, Marcelo e Noah,
Aos cunhados Vitor, Rafael e Clarissa,
Aos meus sogros Gilson e Márcia,
Obrigado por todo amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha professora, orientadora e amiga Doutora Lizanka Marinheiro pela sabedoria compartilhada, dedicação, tempo, paciência e amizade. Outro agradecimento especial ao meu coorientador, amigo e irmão Dr. Humberto Miranda pelo companheirismo nos momentos mais difíceis e empenho em contribuir e direcionar esta tese e por saber diferenciar os momentos de lazer com os de trabalho.

Aos amigos que tive a sorte de conhecer durante o doutorado, especialmente a Dra. Monique Resende, por dividir todos os bons momentos, mas por compartilhar as dificuldades e extravasar com as soluções.

Aos professores que fizeram parte de toda minha formação acadêmica, desde a graduação até chegar ao término do doutorado, em especial aos doutores Roberto Simão, Jefferson Novaes, Fabrizio di Masi e Marcelo Mello e às doutoras Ingrid Dias e Claudia Netto.

Aos meus amigos de Laboratório e de vida pelas eternas discussões científicas (Prof. Juliana Alencar Barreto, Carolina Moura, Dr. Gabriel Paz, Dr. Haroldo Santana, Dr. Belmiro de Freitas Salles, Dr. Victor Neto, Dr. Thiago Matta, Dr. Pietro Mannarino e Daniel Umpierre) por me proporcionarem excelentes momentos de reflexão, ajuda e aprendizado durante toda jornada.

Ao Dr. Pablo Costa (*California State University- Fullerton- EUA*) e Dr. José Vilaça Alves (*Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro*) e ao Dr. Nicolas Clark (*University of Central Florida – Florida - USA*) pela confiança, amizade e apoio durante todos estes anos.

Aos amigos Jorge, Elisa e Olga; Flavinha e Anderson, Tios Jorge e Lizete, Adriano e Fabiana e a Talita Serpa, também aos meus alunos e amigos André e Patrícia Brito e Sérgio Sá, por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, tanto profissionais quanto pessoais.

Agradeço a todos alunos e familiares pelo apoio e carinho.

E pelo apoio financeiro, agradeço à CAPES e FAPERJ.

Resumo

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NOS MARCADORES DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADOS À SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES DIABÉTICAS TIPO 2 NA PÓS-MENOPAUSA

Claudio Melibeu Bentes

A suplementação de Vitamina D vem sendo estudada como uma das formas de tratamento e prevenção de diversas doenças relacionadas ao envelhecimento da mulher. Alguns estudos já demonstram sua influência na melhoria do desempenho físico. O estudo teve como objetivo verificar a influência da suplementação de Vitamina D na aptidão física de mulheres com diabetes tipo 2 no pós-menopausa. O estudo foi dividido em três etapas: 1) um estudo de revisão integrativa sobre a suplementação de Vitamina D isolada na manutenção e melhora da aptidão física; 2) um estudo transversal com os dados do início da coleta de dados; 3) um estudo longitudinal com os dados dos 12 meses de coleta de dados. No estudo de revisão apenas 5 estudos atenderam aos critérios de inclusão da revisão integrativa, sendo que no estudo experimental, foram recrutadas 110 participantes e apenas 40 atenderam e aceitaram participar da coleta de dados. Os resultados do artigo de revisão demonstraram que apenas as dosagens de vitamina D acima de 1000 UI/dia foram efetivas para a aptidão física. Contudo, no estudo transversal, os resultados demonstraram que houve relação entre a massa muscular e a força muscular das mãos e, além disso, existe uma associação inversa entre a glicemia de jejum e a força muscular. No estudo longitudinal, a suplementação de Vitamina D (1000UI/d) foi efetiva no aumento de força muscular e conseqüentemente na função muscular, além da manutenção da massa magra durante o período de seguimento. Portanto, conclui-se que a suplementação de Vitamina D pode ser uma importante estratégia de prevenção e tratamento no grupo experimental estudado.

Palavras-chaves: colecalciferol, idosas, força de preensão manual, metabolismo performance atlética.

Abstract

EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON PHYSICAL FITNESS OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES

Claudio Melibeu Bentes

Currently, Vitamin D supplementation has been studied as a form of treatment and prevention of several diseases related to the women's aging. Several studies demonstrated the influence on physical fitness. The aim of the study to verify the influence of Vitamin D supplementation on the physical fitness and body composition of postmenopausal women with type 2 diabetes. The study was divided into three stages: 1) a brief review about vitamin D supplementation alone in performance of physical fitness; 2) a cross-sectional study with baseline data collection; 3) a longitudinal study with 12 months of follow-up. The results of the brief review showed only five studies that were included in a integrative review, and lastly, the experimental study was realized with 40 participants (60-65 years) that attended and accepted to participate in the data collection. The results of the review article demonstrated that only vitamin D dosages above 1000 IU/d were effective on physical fitness. However, in the cross-sectional study, the results showed that there was a relationship between lean body mass and handgrip strength. In addition, there is an inverse association between fasting blood glucose and handgrip strength. For the longitudinal study, vitamin D supplementation (1000ui / d) was effective in increasing muscle strength and consequently muscle function, in addition to maintaining lean mass during the follow-up period. Therefore, it is concluded that vitamin D supplementation may be an important prevention and treatment strategy.

Keywords: cholecalciferol, elderly women, grip strength, metabolism, Athletic performance.

Sumário

CAPÍTULO 1	12
1. Introdução	12
Objetivo Geral	15
Objetivos Específicos	15
1.1. Marco Teórico	15
1.1.1. Climatério e Menopausa	15
1.1.2. <i>DIABETES MELLITUS</i>	18
1.1.3. Fisiopatologia do diabetes mellitus	20
1.1.4. Vitamina D	22
1.1.5. A Influência da deficiência de Vitamina D no desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e o diabetes	24
1.1.6. A Vitamina D e os efeitos na aptidão física e quedas	28
1.2. Detalhamento Metodológico	30
1.2.1. Aspectos Éticos	30
1.2.2. Participantes	30
1.2.3. Tamanho da Amostra	33
1.2.4. Intervenção	33
1.2.5. Desfechos	34
1.2.5.1. Força Muscular Manual (Handgrip)	35
1.2.5.2. Flexibilidade	35

1.2.5.2.2.	Goniometria	36
1.2.5.2.2.1.	Flexão de Ombros	36
1.2.5.2.2.2.	Flexão de Quadril	37
1.2.5.3.	Timed up and Go (TUG)	37
1.2.5.4.	Sentar e Levantar da cadeira (30-s Chair Stand)	38
1.2.5.5.	Teste de Flexão do cotovelo (Arm Curl Test)	39
1.2.5.6.	Sentar e Levantar do Chão (Sit and Stand)	39
1.2.5.7.	Composição Corporal e Medidas de Pressão Arterial	40
1.2.5.7.1.	Medidas Laboratoriais	41
1.2.5.8.	Viés	41
1.2.5.9.	Método para revisão de literatura integrativa	42
1.2.5.10.	Tratamento estatístico	42
CAPÍTULO 2		44
2. Artigos		44
ARTIGO 1 – Revisão Integrativa de Literatura		44
Introdução		47
Aptidão Física e a influência dos níveis sérios de Vitamina D		48
Suplementação de Vitamina D na Força Muscular, Resistência, Mobilidade e Equilíbrio		49
Dosagens de 400 unidades diárias de Vitamina D		50
Dosagens de 1000 unidades diárias de Vitamina D		51
Dosagens de 800 unidades diárias de Vitamina D		52

20,000 IU per week of Vitamin D	53
Conclusão	53
Referências	54
Tabela- Artigo 1	55
2.1. ARTIGO 2 -	56
Introdução	59
Métodos	60
<i>Desenho do Estudo</i>	60
<i>Participantes</i>	61
<i>Antropometria e Composição Corporal</i>	62
<i>Testes de Aptidão Física</i>	63
<i>Análise e Coleta de Sangue</i>	65
<i>Estatística</i>	65
Resultados	66
<i>Relação entre Testes físicos, Idade e Composição Corporal</i>	66
<i>Correlação entre os testes físicos</i>	66
Discussão	67
Conclusão	70
Referências	70
TABELAS DO ARTIGO 2	71
2.2. ARTIGO 3	77
Introdução	80

Materiais e Métodos.....	82
<i>Participantes e Desenho do Estudo</i>	82
<i>Procedimentos</i>	84
<i>Testes Físicos</i>	87
<i>Bioimpedância Tetrapolar</i>	90
<i>Coleta de Sangue</i>	90
<i>Análise Estatística</i>	90
Resultados	91
<i>Resultados da Suplementação de 12 meses de Vitamina D nos níveis séricos</i>	91
<i>Desfechos Primários - Resultados da Suplementação de Vitamina D durante 12</i> <i>meses na Aptidão Física</i>	92
<i>Desfechos Secundários - Resultados da Suplementação de Vitamina D durante</i> <i>12 meses na Composição Corporal</i>	96
Discussão	99
Conclusão.....	104
Aprovação Ética.....	104
Agradecimentos	105
Referências.....	105
CAPÍTULO 3.....	106
3. Conclusão Geral e Considerações Finais	106
4. Referências Bibliográficas	108

ANEXO 1- Deliberação CPG 01/2013.....	135
ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Formulário para coleta de dados.....	144
ANEXO 3 – Normas de Submissão.....	155
ANEXO 4 – Artigos Publicados	188

CAPÍTULO 1

1. Introdução

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e estima-se que nos próximos 30 anos a proporção de pessoas com idade acima de 65 anos dobrará de 12% para 22-25% nos EUA e Canadá (1). Similarmente, na Europa estima-se que esta população crescerá de 21,4 milhões no ano 2000 para 35.7 milhões no ano de 2025 (2).

No Brasil, as projeções mais conservadoras indicam que em 2020, o país será o sexto do mundo em número de idosos, com um contingente superior a 30 milhões de pessoas. Além disso, o crescimento mais dramático da população idosa está no grupo mais velho, ou seja, acima de 80 anos e representado principalmente pelas mulheres (3).

Devido ao aumento da expectativa de vida, várias doenças relacionadas ao período do pós-menopausa representam hoje problemas importantes para a saúde pública (4). As mulheres tendem a relatar tontura, cansaço, sudorese noturna, depressão, fogachos, alterações do sono, assim como apresentarem com maior frequência doenças cardiovasculares, osteoporose, síndrome metabólica, diabetes, entre outras (5).

As alterações que ocorrem na transição entre menopausa e a pós-menopausa são fisiológicas, porém, algumas podem causar sintomas que pioram a qualidade de vida e outras que podem redundar no aumento de risco de várias doenças (6). A privação dos esteroides sexuais femininos (estrógenos - hormônios ovarianos), independente da causa, podem acarretar distúrbios endócrinos e funcionais, tais como, disfunção sexual, perda da libido, níveis

alterados de lipoproteínas, maior risco de obesidade, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e a Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).

O DM2, é um dos maiores problemas de saúde pública em torno do mundo, e vem se tornando um grande causador de desequilíbrio nos gastos na saúde em todos os países (7). Por se tratar de uma doença extremamente prevalente, a estimativa mundial cursa em torno de 171 milhões em 2000 chegando a 366 milhões em 2030 (8). Ainda assim, o seu diagnóstico e tratamentos são negligenciados pela maioria dos pacientes e profissionais da saúde (9).

Atualmente, um dos tratamentos utilizados durante a fase do climatério, por nutricionistas e médicos é a suplementação da Vitamina D (10) para prevenção das diversas doenças supramencionadas, inclusive a DM2 (11). Pacientes diabéticos parecem ter maior incidência de hipovitaminose D. Rhee *et al.*, (12) analisaram 12.263 adultos coreanos e observaram que indivíduos diabéticos apresentavam concentrações de 25(OH) vitamina D menores do que aqueles sem diabetes ou com intolerância à glicose. Entretanto, doses farmacológicas desta vitamina parecem prevenir insulinite em modelos experimentais e aumentar a sensibilidade à insulina reduzindo a inflamação em portadores de DM2 (12, 13).

A Vitamina D, que também pode ser chamada de calciferol (nome genérico para um grupo de esteroides), é composta de duas formas que são as: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol) (14). Apesar de nomes diferentes, ambas as formas compartilham do mesmo metabolismo, contudo, a primeira é obtida vias dietéticas e a segunda pela irradiação cutânea, ou seja, exposição solar (15).

Diversos estudos já investigaram a suplementação de Vitamina D como uma das estratégias para o tratamento e prevenção de diversas doenças relacionadas ao pós-menopausa (11, 15). Alguns estudos demonstram o papel da desta vitamina na patogênese da DM2, independente de seu tipo (16-18).

Neste contexto, a fase de transição para o pós-menopausa e o envelhecimento da pele, principalmente na mulher com idade superior a 51 anos, acarreta uma diminuição na capacidade de síntese de vitamina D (19, 20). Apesar do envelhecimento sugerir que possa diminuir a habilidade do intestino em absorver uma dieta à base de vitamina D, alguns estudos têm revelado que o envelhecimento não altera a absorção fisiológica ou farmacêutica de doses de vitamina D2 ou vitamina D3 (21, 22).

Uma outra estratégia importante é a utilização suplementação de Vitamina D, como estratégia de controle da aptidão física durante o envelhecimento da mulher (23, 24). No entanto, a literatura referente à influência da suplementação da Vitamina D com os componentes da aptidão física em mulheres no pós-menopausa e com DM2 ainda é escassa. Até o momento, apenas cinco estudos verificaram o efeito desta suplementação nos ganhos de: força e potência muscular e capacidade funcional (25).

Consequentemente, a associação entre a suplementação de Vitamina D nos marcadores da aptidão física em mulheres com DM2 no pós-menopausa, exige uma investigação mais aprofundada, pois pode representar um recurso importante no controle e tratamento desta patologia.

Objetivo Geral

O objetivo geral da tese foi de verificar o efeito da suplementação de Vitamina D na aptidão física de mulheres com DM2 no pós-menopausa.

Objetivos Específicos

- I. Elaborar uma revisão de literatura integrativa sobre o efeito da suplementação de Vitamina D em mulheres com DM2 no pós-menopausa e os efeitos na aptidão física (artigo de revisão publicado [Bentes *et al.*, (25)] na revista *Diabetes and Metabolic Syndrome* (Qualis Capes Medicina 2- B4 e indexada no *medline*).
- II. Verificar a associação entre as variáveis da aptidão física, composição corporal e marcadores bioquímicos, em mulheres com DM2 no pós-menopausa (artigo original já publicado, com os dados da primeira coleta [Bentes *et al.*, (26)] na revista *Diabetes and Metabolic Syndrome* (Qualis Capes Medicina 2- B4 e indexada no *medline*).
- III. Verificar o efeito da suplementação de Vitamina D, durante 12 meses, em mulheres com DM2 no pós-menopausa e o efeito na aptidão física corporal (artigo original com os dados do estudo clínico longitudinal que está em andamento e será submetido e preparado para a revista *Maturitas* (Qualis Capes, Medicina 2- A2 e indexada no *medline*).

1.1. Marco Teórico

1.1.1. Climatério e Menopausa

Entre aproximadamente 40 e 65 anos, tem início o período denominado climatério, de instalação gradual e múltiplos sintomas. É definido pela

Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma fase biológica da vida e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. Sua ocorrência se deve a influência do eixo hipotálamo x hipófise. A menopausa natural é basicamente um evento ovariano, secundária à atresia fisiológica dos folículos primordiais e podendo se dar ainda de forma “não natural”, através de intervenção cirúrgica com a realização de ooforectomia (ovariectomia) bilateral associada, ou não, à histerectomia (27, 28).

De acordo com estimativas do IBGE (29), a população feminina brasileira totalizava mais de 98 milhões de mulheres, das quais 30 milhões encontravam-se entre 35 e 65 anos, o que corresponde a 32% das mulheres no Brasil na faixa etária em que ocorre o climatério. Recentes pesquisas têm relacionado idade de ocorrência da menopausa e taxas de mortalidade. Mulheres com menor idade à menopausa apresentam maior taxa de mortalidade por causas gerais e por algumas causas específicas como doenças cardiovasculares (DCV) (27).

Além da influência da menopausa sobre as taxas de mortalidade feminina, o período climatérico costuma se apresentar com uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida da mulher, o que pode acarretar prejuízo pessoal e implicação social de grande relevância (30). Este período caracteriza-se por redução na produção hormonal, o que ocasiona alterações funcionais e morfológicas, sendo dividido em três fases (Figura 1): pré-menopausal (final do menacme ao momento da menopausa) inicia a transição menopausal e é uma condição clínica caracterizada por amenorréia com 3 meses de duração, em mulheres com mais de 45 anos de idade, sem alteração da regularidade dos ciclos anteriores; perimenopausal (período de 2 anos que precede e sucede a

menopausa) particularizada por amenorréia com 3 a 11 meses de duração em mulheres com mais de 45 anos de idade. Tanto a pré-menopausa como a perimenopausa são comumente marcadas pelos fenômenos vasomotores (ondas de calor e sudorese) que são os sintomas agudos da síndrome do climatério; e a pós-menopausal (inicia 2 anos após a menopausa e finda na senectude) caracterizada pelos sintomas crônicos, e decorrem das alterações devidas ao envelhecimento e ao déficit hormonal (31).

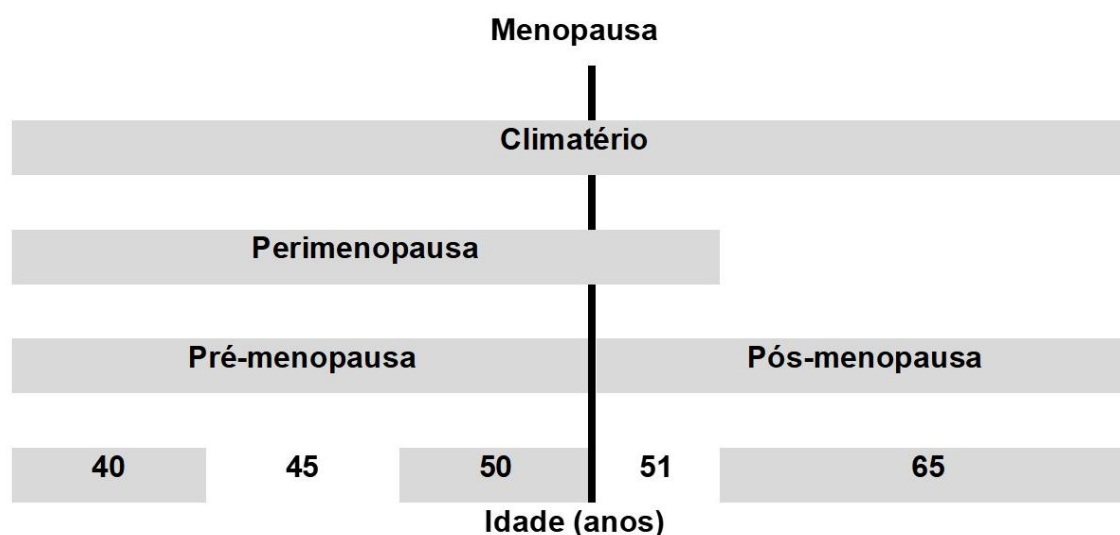


Figura 1 Fases do climatério (Fonte: Adaptado do *Guideline sobre Climatério* (32).

A menopausa é um marco do processo contínuo de envelhecimento, podendo se apresentar, de forma assintomática ou com sintomas que variam na diversidade e intensidade e caracterizam a síndrome climatérica (SC) ou síndrome do climatério - denominação dada ao conjunto de sinais e sintomas geralmente apresentados por mulheres nesse período (28). As principais manifestações clínicas são: vasomotores (fogachos e sudorese) atrofia

urogenital, hipotrofia mamária, alteração do sistema tegumentar (pele e anexos), neurogênicas (irritabilidade e insônia), aumento do risco para doenças cardiovasculares (aterosclerose), câncer, desordens autoimunes e psicogênicas, alterações osteoarticulares (osteopenia/osteoporose), no metabolismo dos lipídeos como distribuição da gordura corporal e ponderal, alterações no metabolismo dos glicídeos como resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (33).

1.1.2. DIABETES MELLITUS

1.1.2.1. Definição e complicações

O diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de disfunções metabólicas caracterizado pela hiperglicemia resultante da deficiência na secreção de insulina e/ou defeitos em sua ação. O quadro hiperglicêmico, cronicamente instalado, desencadeia distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, e ainda altera o balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes. Estes distúrbios podem coexistir no mesmo paciente, fazendo com que seja difícil distinguir a causa primária da hiperglicemia (34, 35).

As principais consequências relacionadas à hiperglicemia são o aumento da sede (polidipsia), excesso de urina (poliúria), fome constante (polifagia), comprometimento da visão, fadiga e perda de peso. Uma vez que a hiperglicemia não é controlada e progride para uma complicação crônica podem surgir condições como retinopatia (doença ocular), nefropatia (doença renal), neuropatia (doença do sistema nervoso), doenças cardiovasculares (doença do sistema circulatório), periodontite (inflamação do tecido ao redor do dente), ulceração do pé e amputação (36) como demonstrado na Figura 2.

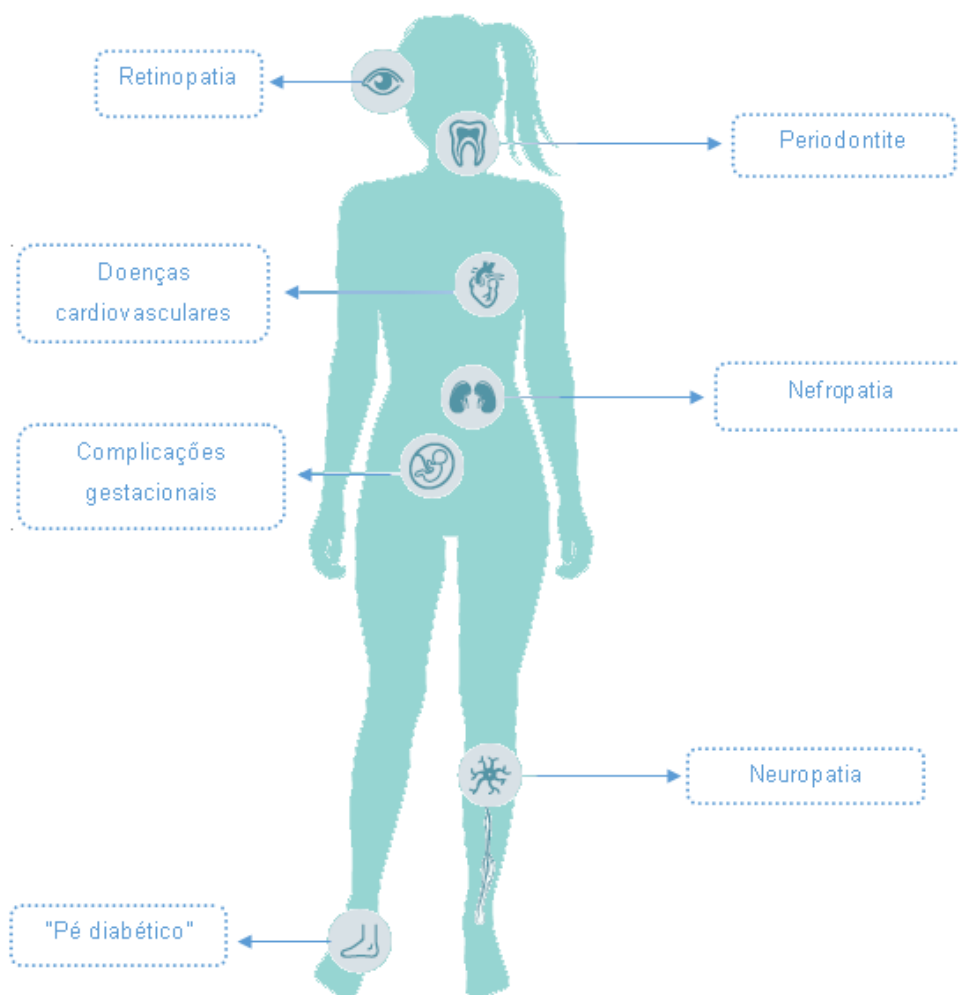


Figura 2. Principais complicações do diabetes mellitus. (Fonte: adaptado de *INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION* (36).

O DM está associado a gastos expressivos em saúde, além de substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (9). Estimativas recentes indicam que 14,3 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade tenham diabetes no Brasil, tornando o país o quarto em número de casos no mundo. Em 2015, 247.500 adultos morreram como resultado de diabetes (122.100 homens e 125.400 mulheres). Mais de 42,7% dessas mortes ocorreram em pessoas com idade inferior a 60. Mais de metade das mortes por região (130.700 pessoas) ocorreram no Brasil (36).

Segundo a OMS (37) a Associação Americana de Diabetes (35) classifica-se o diabetes em quatro classes clínicas: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), DM2, outros tipos específicos de DM, causados por exemplo por endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, defeitos genéticos na função das células beta, etc. e diabetes mellitus gestacional. Além disso, também podem ser citadas as categorias pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída, que vêm a ser fatores de risco para o desenvolvimento da DM e doenças cardiovasculares (DCVs).

1.1.3. Fisiopatologia do diabetes mellitus

A DM1, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, refere-se ao distúrbio endócrino, no qual o metabolismo da glicose está alterado devido a uma deficiência absoluta de insulina após destruição das células β pancreáticas, as quais são responsáveis pela produção e liberação de insulina (38).

Na maioria dos casos a destruição de células β é mediada por autoimunidade, envolvendo fatores genéticos - principais genes envolvidos estão no sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II - e ambientais, tais

como infecções virais, fatores nutricionais, deficiência de vitamina D, entre outros (39). A taxa de destruição das células β é variável, sendo, em geral, mais rápida entre as crianças. A forma lentamente progressiva ocorre geralmente em adultos, e é referida como LADA (diabetes auto-imune latente do adulto) (40).

Em casos em que não há evidências de processo autoimune, o DM1 é referido como forma idiopática. Indivíduos com essa forma de DM podem desenvolver cetoacidose - tríade bioquímica de hiperglicemia, cetonemia e acidemia - apresentando graus variáveis de deficiência de insulina (41).

A fisiopatologia do DM2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, geralmente seu diagnóstico ocorre após os 40 anos e, está associada a uma combinação de disfunção das células β -pancreáticas e insulino-resistência. As células β conseguem compensar a resistência à insulina através de um incremento na secreção de insulina (hiperinsulinemia), porém, com o tempo, uma compensação insuficiente pode levar à instalação de um estado de intolerância à glicose. Nessa categoria, há um nível suficiente de hiperglicemia capaz de causar alterações patológicas e funcionais em diversos tecidos-alvo, mas podendo não ocorrer sintomas clínicos, o que dificulta a detecção precoce desse tipo de diabetes (35).

Fatores ambientais adjuvantes, como por exemplo, de ordem hormonal, consumo calórico excessivo, sedentarismo e obesidade, têm uma influência significativa na sua patogênese. Embora as especificações etiológicas não sejam conhecidas, a destruição autoimune das células β não ocorre (42). Normalmente, esses indivíduos não necessitam de tratamento com insulina exógena para sobreviver, entretanto há casos em que se faz necessário para a obtenção de um controle metabólico adequado (43).

1.1.4. Vitamina D

Durante décadas a Vitamina D vem se tornando um grande objeto de estudo com estudos publicados desde a década de 1920 (44). Em 2010, Adams e Hewison (45) em uma revisão, descreveram que a maior parte da síntese desta substância é na epiderme, a produção tem início com uma reação não enzimática mediada por radiação ultravioleta mais intensa (UVB), que converte 7-deidrocolesterol a pré-vitamina D₃, que em seguida é convertida a vitamina D₃, por reação de isomerização térmica. No estágio final, por uma via hepática ela se torna em 25 hidroxivitamina D₃ ou 25(OH)D₃. Este último estágio é um metabólito mais estável e com meia-vida mais longa, servindo como ferramenta na avaliação do status corporal dessa vitamina, quer a mesma tenha sido ingerida ou sintetizada na pele.

Em sua síntese renal é também regulada por outros hormônios. Possui sua estimulação inicial pelo hormônio da paratireoide (PTH) e sua inibição pelo fator de crescimento fibroblástico circulante 23(FGF23), produzido por osteócitos (46), tendo um papel fundamental na manutenção da massa óssea (47), nesta fase, as características do 1,25(OH)₂D₃ são as mesmas de um hormônio, e conseqüentemente, a 25(OH)D₃ é um pró-hormônio, em vez de uma verdadeira vitamina (48).

O mecanismo de ação no metabolismo da vitamina D é rapidamente deflagrados quando existe a necessidade de se restaurar a normocalcemia, a queda de cálcio na absorção intestinal resulta em uma diminuição do cálcio plasmático que pode ser detectada pelas células paratireoidianas que, por conseguinte, ocorre uma sinalização para a liberação de PTH e aumento de sua

expressão gênica, causando a absorção intestinal de cálcio e fosfato e liberação dos mesmos eletrólitos da fase mineral óssea (49).

Atualmente, a deficiência de Vitamina D, é considerada uma epidemia mundial com múltiplas implicações na saúde humana, devido ao seu papel em vários sistemas fisiológicos (50). Lerchbaum (51) em uma revisão integrativa descreve que a deficiência de Vitamina D na menopausa pode aumentar o risco de DCV, metabólicas, desordens cognitivas e afetivas, além de diminuir a saúde óssea, em contrapartida, como prática se deveria investigar a deficiência antes do início da menopausa.

O *Institute of Medicine of the National Academies* (IOM) considera deficiência de vitamina D valores de 25(OH)D₃ abaixo de 20 ng/mL (ou 50 nmol/L) enquanto outros especialistas, como *Endocrine Society*, *National Osteoporosis Foundation*, *International Osteoporosis Foundation (IOF)*, *American Geriatric Society*, sugerem que o valor mínimo necessário para reduzir o risco de quedas e fraturas é de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) (49).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) deve-se manter níveis séricos acima de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L), tudo isso foi baseado em revisões que demonstram adequada supressão de PTH, absorção de cálcio e redução dos riscos de fraturas com esses níveis (52).

A vitamina D pode ser ingerida em jejum ou junto a uma refeição, não requerendo dieta rica em gordura para sua absorção. A mesma pode ser administrada três vezes ao ano, uma vez por semana ou ainda, uma vez ao dia, mostrando ser efetiva na manutenção sérica de níveis de suficiência tanto em crianças como em adultos (53-55) Figura 3.

1.1.5. A Influência da deficiência de Vitamina D no desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e o diabetes

Diversos estudos longitudinais já confirmam que existe uma associação entre a hipovitaminose D com o aumento do risco de doenças crônicas, tais como câncer (56), doenças cardiovasculares (57), DM2 (58) e doenças autoimunes como a esclerose múltipla (59) e o DM1 (60).

O DM2 se trata da forma mais predominante de diabetes em todo o mundo, representando 90% dos casos globais (61). Apesar da constante campanha para promover mudanças no estilo de vida, compreendidas como reeducação alimentar e inclusão de atividade física para um melhor controle metabólico, essas são medidas difíceis de serem alcançadas e mantidas (62).

Diversos estudos descrevem uma possível correlação entre níveis sanguíneos reduzidos de vitamina D e o aumento da ocorrência de DM2 (63, 64). O mecanismo pelo qual a vitamina D age no controle glicídico é mediado por ações diretas nas células β pancreáticas, as quais expressam CYP27B1 e o receptor de Vitamina D (VDR).

Os prováveis mecanismos envolvidos no controle da síntese e secreção da insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de Ca^{2+} no citossol, por mecanismos rápidos não genômicos do VDR membrana das células β pancreáticas, facilitando a clivagem da pró-insulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina (65).

Do controle direto estima-se que a 25(OH)D possa atuar na função das células β pancreáticas e na resistência periférica à ação da insulina devido ao

fato de que no tecido pancreático encontram-se presentes o VDR e proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D.

Ou seja, o efeito direto parece ser mediado pela ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ao VDR da célula β ; alternativamente, a ativação da vitamina D pode acontecer no interior das células β pela enzima 1α -hidroxilase, expressa nessas células (66).

Já o efeito indireto é mediado pelo fluxo de Ca^{2+} intra e extracelular nas células β . O aumento nos níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e do PTH parece ter a capacidade de induzir um maior influxo de cálcio para o interior das células. Sendo assim, o aumento nas concentrações dessas substâncias, devido à insuficiência de $25(\text{OH})\text{D}$, pode reduzir a capacidade secretora dessas células. Adicionalmente, a deficiência de $25(\text{OH})\text{D}$ parece dificultar a capacidade das células β na conversão da pró-insulina à insulina (67). Há também a influência da vitamina D na resposta insulínica em relação à calbindina - proteína ligante de cálcio, vitamina D dependente, que é um importante regulador da produção de insulina, através da regulação da concentração de cálcio na célula β (68) e pelo aumento da expressão do GLUT-4 pela ativação da transcrição de fatores importantes na homeostase glicêmica.

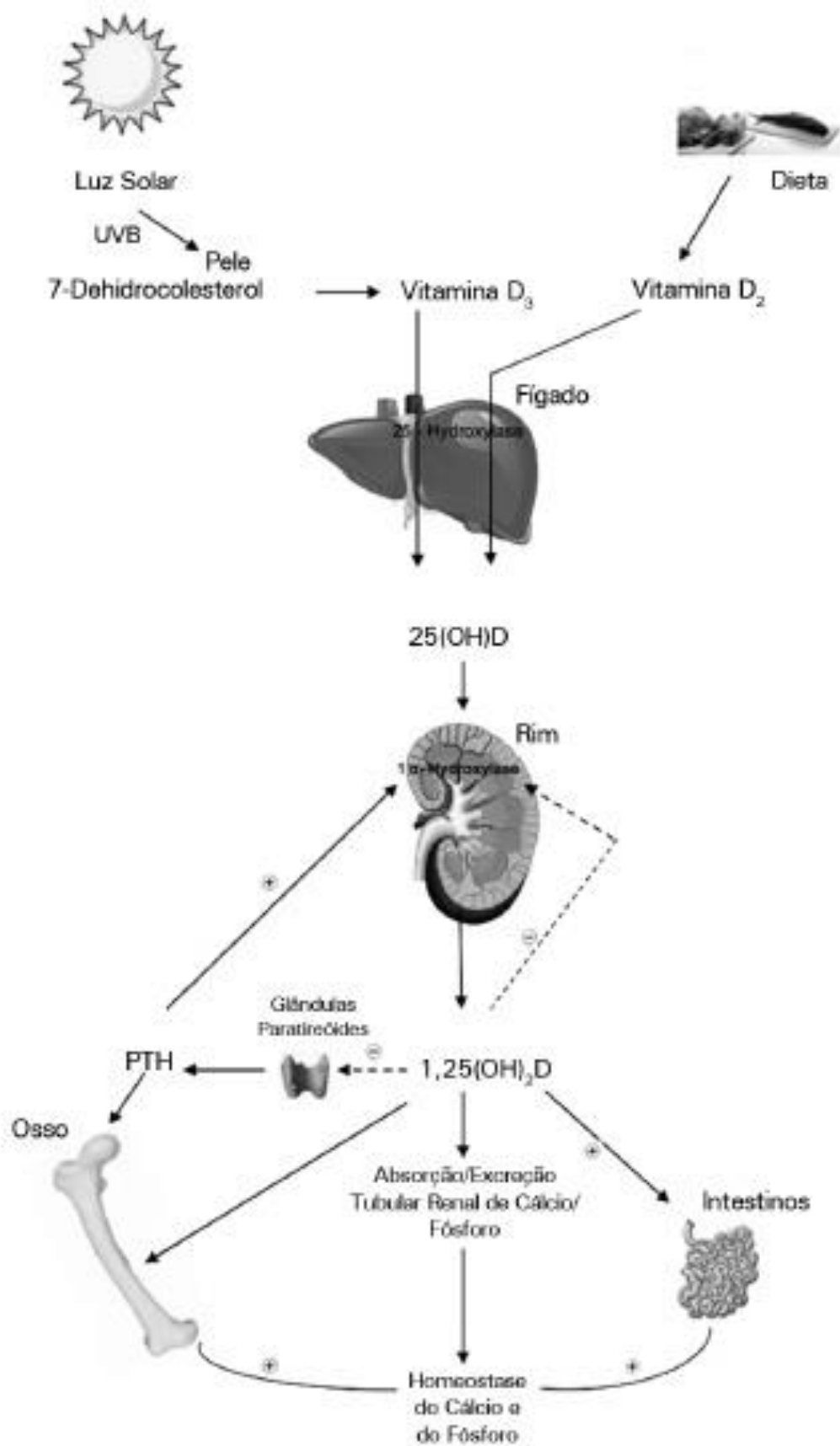


Figura 3- Eventos envolvidos na síntese da 1,25(OH)₂D₃ (69).

A literatura vem demonstrando que existe uma associação inversamente proporcional entre a Vitamina D sérica e com o índice de massa corporal (IMC) com a classificação acima de 30 Kg/m², estes achados são consistentes em adultos e crianças de diferentes etnias em uma variedade de locais geográficos (70). Isso foi mostrado em adultos e crianças no Norte e no Sul da Europa, Austrália e Nova Zelândia, Arábia Saudita, América Latina e em diferentes etnias (71, 72). O nível do soro de 25(OH)D é cerca de 20% menor em pessoas obesas do que o peso normal (73), e a prevalência de deficiência de 25(OH)D é maior em pessoas obesas, relatada entre 40 e 80% (74).

O PTH é frequentemente utilizado como indicador do estado da vitamina D, ele tende a ser maior na obesidade (75), mas a relação entre cálcio sérico e PTH (*left-shifted*) ainda é difícil de ser interpretada (76). Neste caso, é provável que o baixo 25(OH)D seja uma consequência da obesidade e não a causa da obesidade. Vimalleswaran *et al.* (77) em um grande estudo de coorte com mais de 40.000 participantes, concluíram que o alto índice de IMC e os genes que predisõem à obesidade diminuem os níveis séricos de 25 (OH)D, enquanto que os 25(OH)D baixos e os genes associados com baixa 25(OH)D têm muito pouco efeito sobre a obesidade. Contudo, em uma metanálise, a suplementação de vitamina D não foi efetiva sobre o peso corporal ou massa de gordura (78).

Como conclusão, pode-se dizer que a obesidade está associada a uma menor vitamina D sérica, provavelmente à diluição volumétrica nos maiores volumes de soro, gordura, músculo e fígado de indivíduos obesos, mas em contrapartida, estes níveis baixos não parecem ter consequências adversas para a saúde óssea na obesidade. No caso da suplementação, os indivíduos obesos precisam de maiores doses do que os classificados como normais pelo índice de

massa corporal, para atingir o mesmo nível sérico de vitamina D, mas como a taxa de depuração metabólica não é afetada pela obesidade, a dose de manutenção pode ser a mesma, sendo contraditório.

1.1.6. A Vitamina D e os efeitos na aptidão física e quedas

A *Endocrine Society* sugere que adultos com idades 40-70 anos devem ao menos utilizar 600 e 800 UI/dia, respectivamente, de vitamina D para maximizar a saúde óssea e a função muscular (49). Apesar do posicionamento ser enfático quanto a quantidade, ainda não há conhecimento suficiente se essas doses são suficientes para prover todos os benefícios musculoesqueléticos (25). Entre pacientes com idades de 65 anos ou mais, a mesma sociedade recomenda 800 UI/dia para a prevenção de quedas e fraturas (79).

Snijder *et al.*, (80) demonstraram em um estudo de coorte prospectivo com 1231 idosos na faixa etária acima de 65 anos que baixos níveis de 25 (OH)D (<25 nmol/L) foram associados a um risco aumentado de queda repetida ao longo do ano, particularmente em pessoas entre 65-75 anos de idade. Em um ensaio randomizado e controlado, Bischoff *et al.*, (81) demonstraram que o tratamento com vitamina D e cálcio (800IU e 1200 mg por dia) por 3 meses reduziu o risco de quedas em 49% em comparação com o cálcio sozinho. Bischoff-Ferrari *et al.*, (82) em uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados e controlados que incluiu mais de 1200 indivíduos, os resultados demonstraram que a suplementação de vitamina D de 700 UI ou superior reduziu o risco de queda de 22%.

Contudo, em um estudo mais recente, Dhaliwal *et al.*, (83) em uma revisão com estudo observacionais, concluíram que além do seu papel clássico no metabolismo ósseo e mineral, a vitamina D ganhou interesse por seu potencial

para influenciar os resultados extra esqueléticos e que as estratégias para prevenção de quedas e o declínio da performance são fundamentais para preservação da qualidade de vida na população idosa, além disso, ratificam que evidências emergentes sugerem uma associação entre os níveis séricos de vitamina D, as quedas e o desempenho físico em adultos mais velhos, embora os mecanismos subjacentes estarem relacionados ainda não estão completamente elucidados.

Com isso, a literatura ainda demonstra controvérsias, no que diz respeito aos efeitos da vitamina D e os dados parecem estar bem findados com ensaios clínicos, mas por outro lado, os efeitos da vitamina D no desempenho físico e aptidão física são inconsistentes e precisam de mais estudos para consolidar essa informação.

1.2. Detalhamento Metodológico

A presente tese está apresentada em formato de coletânea de artigos de acordo com a deliberação do Departamento de ensino e comissão de pós-graduação da saúde da criança e da mulher e pesquisa aplicada à saúde da criança e mulher de número CPG 01/2013 (ANEXO 1- Deliberação CPG 01/2013), reunião que foi realizada no dia 16 de outubro de 2013, recomendando a formatação de acordo com Cardoso e Wullaume (84).

1.2.1. Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada no ambulatório de Endocrinologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fernandes Figueira, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da mesma instituição e depois de todos as pacientes terem concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (número de parecer consubstanciado 23081213.6.0000.5269, Data da Relatoria: 07/04/2016, Aprovado). Tudo de acordo com a resolução vigente no país 466/2012 (ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Formulário para coleta de dados).

1.2.2. Participantes

Foram recrutadas 110 mulheres do ambulatório de ginecologia no pós-menopausa com diagnóstico de DM2 para participarem do estudo.

As pacientes são atendidas pelo serviço de ginecologia (ambulatório de ginecologia) no Ambulatório de Endocrinologia Feminina do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fernandes Figueira (IFF), Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

As mulheres que atendiam os seguintes critérios de inclusão foram selecionadas por quem: estiver na menopausa, diagnóstico de DM2 e estarem usando a Vitamina D por no máximo 3 meses. Destas mulheres recrutadas foram excluídas que que possuíam as seguintes características: problemas neurológicos que comprometam o equilíbrio e a marcha; participantes que estiverem usando a dose ou mais de 1000 u/d de vitamina D continuamente por mais de 3 meses; déficits cognitivos, deformidades em membros superiores e inferiores, problemas graves de visão, sintomas de tontura, perdas graves de audição, hipertensão arterial descontrolada e hipotensão postural, uso de medicamentos que comprometam o equilíbrio (sedativos e anticonvulsivantes); uso excessivo de álcool; obesidade Grau III, doenças hepáticas e nefropatias, uso de glicocorticoides, medicação antirretroviral para HIV, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, linfomas, doenças granulomatosas, neoplasia atual.

No final do recrutamento e consentimento das participantes o grupo inicial para o estudo foi de 40 participantes (Figura 4).

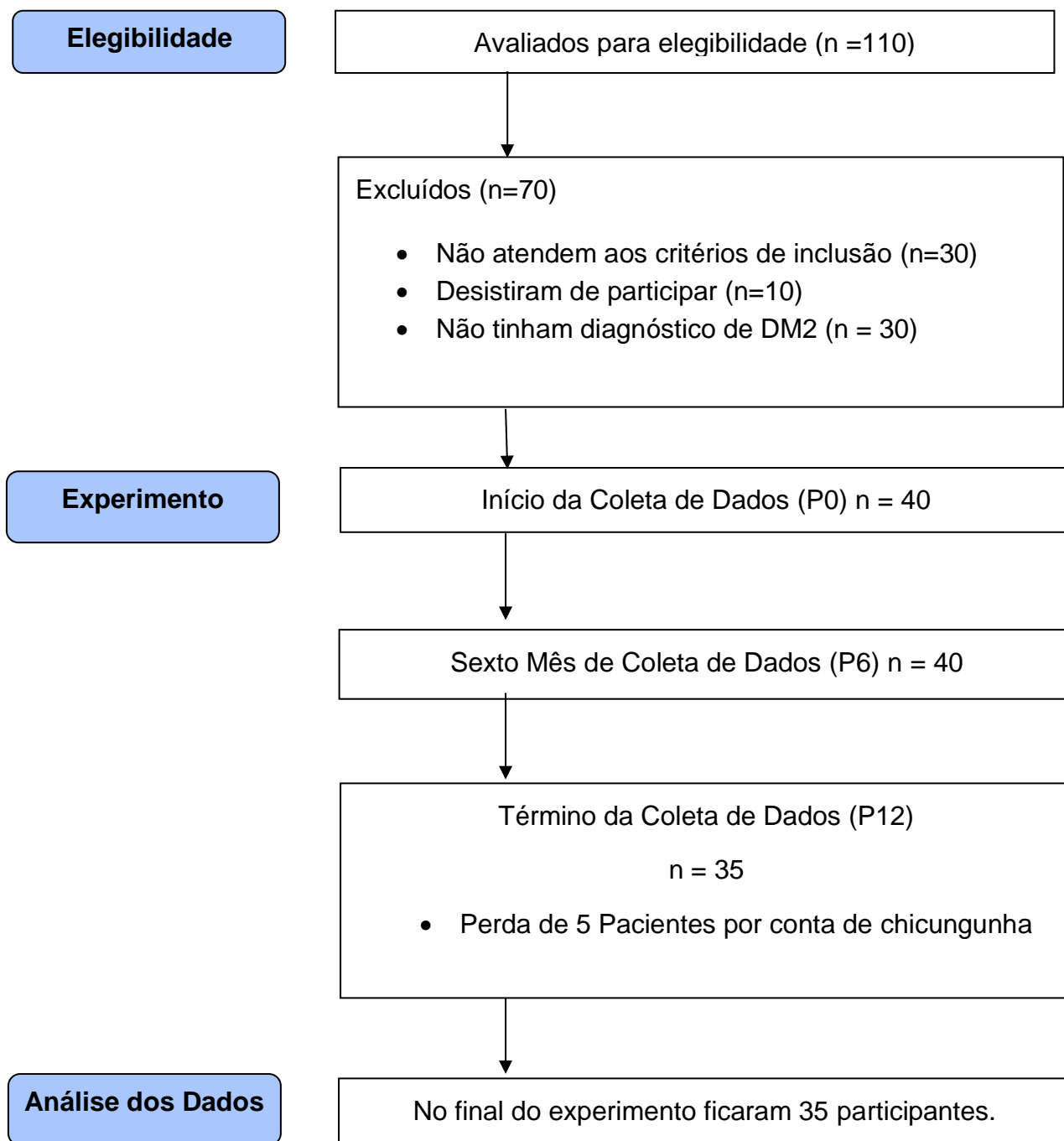


Figura 4. Fluxograma de Coleta de Dados.

1.2.3. Tamanho da Amostra

O tamanho amostral foi calculado com o método *post hoc* sugerido por Beck (85). Este método foi aplicado para reduzir a probabilidade de erro tipo II e determinar se a amostra atende as necessidades para a investigação. Para o cálculo foi utilizado o *software G *Power* [versão 3.1.9.2, Kiel, Alemanha (86, 87)]. Foi adotado um poder de 0,93 com $\alpha = 0,05$ e um efeito do tamanho de 0,25, demonstrando que amostra foi suficiente para atender mais que 80% do poder estatístico do estudo.

1.2.4. Intervenção

Trata-se de um estudo clínico longitudinal, pareado, com característica quasi-experimental realizado em um período de 12 meses, aonde as participantes foram o próprio controle.

Durante o recrutamento as participantes que atenderam os critérios e que assinaram o termo, elas durante a consulta de convite, tomaram conhecimento das datas do início e término da coleta de dados e, além disso, da quantidade de vitamina D que seria administrada, bem como os procedimentos para a coleta, aonde elas deveriam vir em jejum de 12 horas e com roupas leves e confortáveis.

Todas as participantes receberam os *kits* com a quantidade de suplementação para três meses (Colecalciferol) com a quantidade diária de 1000UI/dia, e foram instruídas a retornar após o período com os frascos vazios para serem repostas as vitaminas.

Na primeira visita (P0), as participantes realizaram os seguintes passos: a coleta de sangue, a consulta de rotina no ambulatório e a análise da composição corporal (com a bioimpedância), e em seguida, recebia o desjejum. Terminando essas etapas, a participantes participava dos testes de aptidão

física. As consultas para reposição dos *kits* de Vitamina D e exame de rotina do laboratório eram remarcadas com intervalos de três meses. Porém, os procedimentos para análise só foram repetidos com os intervalos de 6 meses (P6 e P12), além disso, foram realizadas pelos mesmos avaliadores da equipe.

Assim, as medidas para análise do desfecho foram realizadas nos seguintes momentos: pré-experimento (P0) seis meses após (P6), e 12 meses após (P12) (Figura 4).

1.2.5. Desfechos

Os desfechos primários foram os componentes da aptidão física neuromuscular, neuromotor e desfechos secundários como marcadores da composição corporal e bioquímicos.

Foram realizadas as medidas da aptidão física, de acordo com os indicadores propostos pelo *American College of Sports and Medicine* (88), que preconiza que alguns componentes são importantes para prevenção de diversas doenças, tais como: aptidão neuromuscular (força muscular, resistência muscular localizada e flexibilidade); aptidão cardiorrespiratória (pressão arterial, capacidade aeróbia máxima, frequência cardíaca); aptidão neuromotora (equilíbrio, potência e agilidade) e a composição corporal (IMC, massa muscular, circunferência abdominal e a taxa metabólica em repouso).

Além disso, os testes utilizados para avaliar a aptidão neuromotora dizem respeito à capacidade de realizar atividades e afazeres da vida diária com eficiência e independente funcional (89). Os testes originalmente validados em pessoas acima de 50 anos, são testes confiáveis e o custo para aquisição do material necessário é baixo, os procedimentos para realização dos testes são

simples e, em geral, pouco espaço é necessário para a realização dos testes físicos (90).

1.2.5.1. Força Muscular Manual (Handgrip)

A força de preensão manual foi obtida com dinamômetro mecânico manual (*Lafayette Jamar Style Hydraulic Hand Dynamometer - Made in USA, 0-100 kg*). As participantes permanecerão em pé com o braço direito e esquerdo estendidos e o antebraço em rotação neutra. Para todos os sujeitos a pegada do dinamômetro foi ajustada individualmente, de acordo com o tamanho das mãos, de forma que a haste mais próxima do corpo do dinamômetro estivesse posicionada sobre as segundas falanges dos dedos indicador, médio e anular. O período de recuperação entre as medidas foi de um minuto e o teste foi realizado em três tentativas em ambas as mãos. A melhor marca das três tentativas foi utilizada como medida (91). A força muscular relativa foi calculada por meio da seguinte equação (92):

$$\text{Força Relativa} = \text{Força Absoluta (Kg)} / \text{Massa Corporal (Kg)}$$

1.2.5.2. Flexibilidade

1.2.5.2.1. Teste de sentar e alcançar com o Banco de Wells)

Para a verificar a flexibilidade dos músculos posteriores de coxa e coluna vertebral foi realizado o teste de sentar e alcançar com o Banco de Wells, o participante senta-se com as pernas agrupadas, os joelhos estendidos e as plantas dos pés colocadas contra a borda da caixa, em seguida tenta alcançar lentamente a frente o mais distante possível ao longo do topo do banco,

conservando as duas mãos paralelas, não podendo flexionar os joelhos, deverá manter esta posição momentaneamente empurrando a régua do banco (93).

1.2.5.2.2. Goniometria

Após o Teste de Sentar e Alcançar foi realizada a Goniometria de 2 movimentos: Flexão de ombros, flexão do quadril e todas as medidas foram realizadas do lado direito. Os movimentos de flexão de ombros e de quadril foram realizados em decúbito dorsal.

Para avaliar a flexibilidade, era ajustado o segmento corporal até o ponto de leve desconforto ou limitação anatômica, seguindo os procedimentos descritos por Norkin e White (94).

Abaixo, segue uma descrição detalhada da execução das medidas de flexibilidade através da Goniometria:

1.2.5.2.2.1. Flexão de Ombros

Localização anatômica: Acromial

Posição Inicial: O avaliado estava em posição supina e em decúbito dorsal, com os joelhos fletidos, nivelando a coluna lombar e pés apoiados no chão. O ombro foi colocado em 0 graus de abdução, adução e rotação. O antebraço foi colocado com posição de supinação e pronação de 0 graus, de modo que a palma da mão estivesse voltada para o corpo.

Técnica: O goniômetro foi posicionado na face externa do braço, com seu eixo principal alinhado com o acrômio; os dois braços do goniômetro se alinharam com a linha média lateral do tórax e a linha média lateral do úmero, estendendo-se sobre o epicôndilo lateral do úmero. Quando o movimento foi realizado, a mão direita do examinador apoiou a extremidade do sujeito,

mantendo o braço do goniômetro em alinhamento com o epicôndilo lateral do úmero. O braço proximal do goniômetro esteve alinhado com a linha médio-lateral do tórax.

Amplitude de movimento: A mão esquerda do examinador segurou a escápula do sujeito, de modo que ele pudesse determinar o final da amplitude de movimento. Qualquer tentativa de aumentar a flexão faria com que a borda lateral da escápula se movesse para adiante e para o lado, podendo o examinador detectar e evitar o movimento escapular.

1.2.5.2.2.2. Flexão de Quadril

Localização anatômica: Trocantérico.

Posição Inicial: O avaliado ficou deitado em posição supina, com o quadril em abdução, adução e rotação de 0 graus. Inicialmente, a articulação do joelho se manteve estendida, mas a medida que foi completada a amplitude da flexão do quadril, foi permitida sua flexão. Se o joelho fosse mantido em extensão, a tensão dos músculos posteriores de coxa poderia restringir o movimento.

Técnica: O goniômetro foi colocado com o eixo central sobre o trocânter maior do fêmur, uma das hastes alinhada com a linha média axilar do tronco, o braço móvel do goniômetro paralelo e sobre a superfície lateral da coxa, em direção ao côndilo lateral do fêmur; em seguida, foi feita a flexão do quadril com o joelho fletido.

1.2.5.3. Timed up and Go (TUG)

Foi utilizado o teste *Timed up and Go* (TUG), que é amplamente realizado para avaliação da mobilidade funcional, função muscular, velocidade da marcha e o equilíbrio dinâmico de idosos e indivíduos com algum tipo de patologia (95).

Basicamente, ele avalia a potência de membros inferiores, exigindo para o teste movimentos realizados durante o dia tais como; levantar de uma cadeira com braços, caminhar três metros à frente, virar, caminhar de volta e sentar na cadeira, caracterizando, a performance no teste pode ser afetada pelo tempo de reação, pela força insuficiente, e pelo equilíbrio (96, 97).

1.2.5.4. Sentar e Levantar da cadeira (30-s Chair Stand)

O teste de sentar e levantar da cadeira consiste em levantar e sentar em uma cadeira mantendo os membros superiores cruzados na frente do peito, sendo um movimento considerado completo quando o sujeito cumpre a sequência de levantar e voltar a sentar, neste teste o participante precisa executar o máximo possível de repetições em 30 segundos (89). O teste se inicia com o participante sentado na cadeira, com o tronco ereto (sem apoio no encosto da cadeira), pés apoiados no chão e braços cruzados no tronco, ao comando do “Já!”, deve-se executar o maior número de agachamentos possíveis na cadeira durante 30 segundos, deve-se contar em alto e bom som o número de repetições perfeitas realizadas de agachamento na cadeira.

Considera-se uma repetição perfeita quando o participante estende completamente os joelhos e deixa o tronco ereto (posição inicial) e senta, tendo apenas a necessidade de contato mínimo dos quadris na cadeira (posição final). Ou seja, não existe necessidade de sentar-se completamente na cadeira. Além disso, deve-se evitar ainda impactos intensos nos quadris no momento de sentar na cadeira.

1.2.5.5. Teste de Flexão do cotovelo (Arm Curl Test)

O objetivo do teste de rosca bíceps unilateral foi desenvolvido para avaliar o condicionamento de força muscular de membros superiores. O material necessário para o teste é um cronômetro, um halter (2 e 4 kg, para mulheres e homens, respectivamente) e uma cadeira com assento. As repetições são computadas em 30 segundos, neste caso, uma repetição é definida como o somatório de uma ação muscular concêntrica mais uma ação muscular excêntrica completa (89).

1.2.5.6. Sentar e Levantar do Chão (Sit and Stand)

O Teste de Sentar-Levantar (TSL) é relativamente simples e tem como objetivo avaliar a destreza na execução das ações de sentar e levantar do solo. A avaliação é feita separadamente, para cada ação, atribuindo-se escores independentes (Figura 1) (98).

Durante o teste para segurança do participante é fundamental seguir os seguintes procedimentos: 1) superfície plana e não escorregadia, 2) durante o teste o avaliador deve posicionar-se à frente e em diagonal ao avaliado para oferecer segurança ao participante (aspecto importante na avaliação de pessoas idosas ou de indivíduos que sabidamente tenham sofrido perda importante e recente de massa corporal magra), 3) o participante deve estar descalço e sem meias, com roupas confortáveis para o teste e que não restrinjam o arco de movimento das articulações do tornozelo, joelho, quadril e tronco, 4) um colchonete deve ser posicionado atrás do avaliado, visando a minimizar o impacto do quadril com o solo, durante a ação de sentar.

SENTAR:	LEVANTAR:
5 - sem apoios	5 - sem apoios
4 - com 1 apoio	4 - com 1 apoio
3 - com 2 apoios	3 - com 2 apoios
2 - com 3 apoios	2 - com 3 apoios
1 - com 4 apoios	1 - com 4 apoios
0 - com mais de 4 apoios ou com ajuda externa	0 - com mais de 4 apoios ou com ajuda externa
Havendo desequilíbrio: subtrai-se 0,5 ponto -4,5; 3,5; 2,5; 1,5; 0,5.	Havendo desequilíbrio: subtrai-se 0,5 ponto -4,5; 3,5; 2,5; 1,5; 0,5.

Figura 5 -Gradação do Teste de Sentar-Levantar (TSL).

1.2.5.7. Composição Corporal e Medidas de Pressão Arterial

Foram realizadas medidas de composição corporal no mesmo momento das visitas dos testes físicos para isso as participantes estavam em jejum de 12 horas. Foram realizadas as medidas de: altura, massa corporal, percentual de gordura, massa magra, massa de gordura, circunferência cintura, abdominal, ilíaca e quadril, relação Cintura-Quadril, Percentual de Gordura, Área de Gordura Visceral e a taxa metabólica basal.

Foi utilizado o aparelho *Inbody 720* (fabricante Biospace - Coreia do Sul). Que utiliza o método de bioimpedância. A validação deste aparelho de bioimpedância foi documentado em diversos trabalhos (99-101).

Adicionalmente, foi aferida com a técnica auscultatória com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, de acordo com os procedimentos preconizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (102) que também afirma que a linha demarcatória que define HAS considera valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas de consultório. O

diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em, pelo menos, três ocasiões.

1.2.5.7.1. Medidas Laboratoriais

A coleta de sangue foi realizada com as participantes em jejum de 12 horas. Os principais parâmetros analisados foram a glicemia em jejum, a hemoglobina glicada (HbA1c) e a vitamina D (25-hidroxitamina D [25-OH D]). Todas as análises foram realizadas pelo laboratório de fisiopatologia do Instituto Fernandes Figueira.

A HbA1c foi realizada com a técnica de alta performance de cromatografia líquida (103).

A glicemia em jejum através do método colorimétrico enzimático (GOD-PAP) (104).

E a Vitamina D (25-hidroxitamina D [25-OH D] através do ensaio quimioluminescente (105).

1.2.5.8. Viés

Durante a coleta de dados as participantes foram orientadas a não esquecer de utilizar a Vitamina D, recebiam ligações quinzenais para confirmar a utilização das mesmas. Além disso, por se trata de um grupo de mulheres sedentárias e por questões éticas, elas recebiam orientações para se engajarem em alguma prática de atividade física orientada durante o período de acompanhamento, com isso, melhorar os hábitos de vida, aderência para a prática de exercícios físicos e alimentação saudável.

1.2.5.9. Método para revisão de literatura integrativa

A revisão integrativa é um instrumento prático baseado em evidências que permitem a síntese e análise do conhecimento produzido sobre o assunto específico, consistindo em uma técnica de pesquisa com precisão metodológica, aumentando a confiabilidade e a conclusão da revisão (106, 107).

O método para a revisão de literatura integrativa, não consideramos a classificação completa da aptidão física, foram apenas força muscular, mobilidade e equilíbrio.

Todos os manuscritos foram acessados através de Scielo, Science Citation Index, Biblioteca Nacional de Medicina, MEDLINE, Scopus, SPORTDiscus e CINAHL, utilizando as seguintes palavras-chave em inglês: *"Physical Fitness", "strength", "endurance" "flexibility" "body composition", "neuromuscular function", "neuromuscular", "power", "vertical jump", "agility", "balance", "cardiorespiratory fitness", "muscular fitness", "flexibility exercise", "neuromotor exercise training", "resistance exercise", "cardiorespiratory exercise", "aerobic exercise" combined with 'Vitamin D supplementation', '25-hydroxyvitamin D supplementation'.*

Todos os Nomes dos pesquisadores / autores citados também foram utilizados na pesquisa. Adicionando todos os resultados de cada um com combinações de palavras-chave.

Nós não consideramos a prática do exercício físico ou atividades físicas na pesquisa, apenas artigos que usaram apenas a Vitamina D como intervenção.

1.2.5.10. Tratamento estatístico

Todos os dados são apresentados como média e desvio padrão. Inicialmente, foram realizadas medidas descritivas para a caracterização da

amostra, em seguida o teste de normalidade e homocedasticidade Kolmogorov Smirnov para verificar se as amostras estão distribuídas de forma homogênea.

Para verificar as correlações entre as variáveis da aptidão física, antropométricas, composição corporal e as medidas laboratoriais, foi utilizada a correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Para a comparação das médias que apresentaram normalidade foi utilizado o F teste paramétrico, ANOVA de um fator, para verificar as possíveis diferenças no tempo (P0 vs. P6 vs. P12) e em caso de F significativo, um *post-hoc* de *Bonferroni* para análise das comparações múltiplas entre as variáveis (P0 vs. P6; P0 vs. 12; P6 vs. 12) (108). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Para as variáveis ordinais (teste de sentar e levantar do chão) foi utilizado o K teste não-paramétrico, *Kruskal-Wallis* que verificou as possíveis diferenças no fator tempo (P0 vs. P6 vs. P12) e em caso de K significativo, um *post-hoc* de *Mann-Whitney* para análise das comparações múltiplas entre as variáveis (P0 vs. P6; P0 vs. 12; P6 vs. 12) (108). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

O software IBM SPSS 24.0 foi utilizado para todas as análises estatísticas.

CAPÍTULO 2

2. Artigos

ARTIGO 1 – Revisão Integrativa de Literatura

Este artigo foi para publicado na edição de janeiro/março de 2018 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402117302886?via%3Dihub>) na revista *Diabetes and Metabolic Syndrome* (Qualis Capes Medicina 2- B4 e indexada no *medline*) (25).

Todo o artigo foi publicado em inglês (artigo original da revista no ANEXO 4 – Artigos Publicados) e segue a versão em português de forma resumida. E no ANEXO 3 – Normas de Submissão.

A suplementação de Vitamina D sozinha pode ser efetiva para aumentar a aptidão física no pós-menopausa com desordens metabólicas ou não?

Claudio M. Bentes^{a,b}, Monique Resende^a, Humberto L. Miranda^{a,b}, Claudia C. Netto^c, Lizanka P. F. Marinheiro^a

a – Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Fernandes Figueira – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Rio de Janeiro, RJ – BRASIL.

b – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Escola de Educação Física e Desporto – Programa de Pós-Graduação, RJ - Brasil

c – Departamento de Bioquímica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Autor Correspondente:

Claudio M. Bentes, M.Sc.

PhD. Student in Oswaldo Cruz foundation

Associate Professor

Graduate Department of Women's Health Clinical Trials

Oswaldo Cruz Foundation - Fernandes Figueira Institute –

716 Rui Barbosa Ave – Flamengo

Rio de Janeiro - RJ 22250-020

Email: claudio.bentes@iff.fiocruz.br claudiomelibeu@gmail.com

Conflito de interesses

Não houve conflito de interesse nesta pesquisa.

Resumo

Introdução: O processo de envelhecimento da pele durante o climatério pode promover diminuições na capacidade de síntese da vitamina D, desta forma, os níveis mais baixos dessa substância podem contribuir para o aparecimento de condições como osteomalacia, osteoporose, quedas e fraturas.

Objetivo: O objetivo da presente revisão integrativa foi de avaliar a influência da suplementação de Vitamina D sozinha na aptidão física (força, resistência e equilíbrio) em mulheres na fase do pós-menopausa com doenças metabólicas ou não.

Métodos: A busca se concentrou nas plataformas *Medline* e *PubMed* com a busca focada em palavras-chaves em inglês “*Vitamin D Supplementation alone*” “*Physical Fitness*”, “*Handgrip Strength*”, “*Endurance*” e “*Balance*”, além das palavras “*Menopause*”, “*Postmenopausal*”. No final da análise ficaram apenas 5 estudos.

Conclusões: Conclui-se que a eficácia da suplementação de Vitamina D depende da quantidade prescrita e das características do paciente. As doses inferiores a 1000 UI/dia não apresentaram alterações significativas na aptidão física em mulheres no pós-menopausa com doenças metabólicas ou não.

Palavra-chave: Colecalciferol, mulheres idosas, metabolismo; performance atlética, menopausa

Introdução

O envelhecimento é um processo natural e que ao longo dos anos o corpo sofre diversas alterações orgânicas. A composição corporal e a função muscular são as mais visíveis (26). Durante o período do climatérico ocorrem diversas modificações no corpo da mulher que comprometem a saúde física e mental (109, 110).

A menopausa é caracterizada pela última menstruação seguida por aumentos significativos no hormônio folículo estimulante (FSH) e diminuições significativas no estrogênio (111, 112). Este período representa um marco na vida das mulheres e representa o fim do período reprodutivo da mulher (113).

Durante o climatérico, ocorrem alterações significativas na pele, modificando a capacidade de síntese de vitamina D pelo organismo (114). Os níveis mais baixos de vitamina D podem contribuir para o aparecimento de condições como osteomalacia, osteoporose, quedas e fraturas (115). Além disso, várias evidências sugerem que a vitamina D pode influenciar em condições patológicas não esqueléticas, incluindo vários distúrbios como doenças autoimunes, doenças cardiometabólicas e o câncer (116).

Diversos estudos já demonstram a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a aptidão física em mulheres idosas com algum tipo de doença ou não. Vuksanovic *et al* (117) verificaram a associação dos níveis séricos de vitamina D com a prevalência de síndrome metabólica como desfechos a força muscular e a ocorrência de sarcopenia. Os resultados demonstraram que níveis mais baixos de vitamina D em mulheres pós-menopáusicas estão associados com alta concentração de gordura corporal, síndrome metabólica, baixa força muscular e osteopenia. Bentes *et al* (26) examinaram a associação entre a

função muscular e a composição corporal, os níveis séricos de vitamina D e a glicemia de jejum em mulheres no pós-menopausa com diabetes tipo 2, embora esses resultados tenham demonstrado associação entre a força das mãos com a glicose, não foram encontradas associações entre o estado da vitamina D e teste de aptidão física.

Embora essa associação dos níveis séricos de vitamina D e aptidão física em mulheres idosas seja bem conhecida. A suplementação de Vitamina D sozinha na aptidão física ainda não está clara e a literatura científica ainda é escassa. Esta revisão integrativa centra-se na influência da suplementação de vitamina D sozinha na aptidão física (força, resistência e equilíbrio) em mulheres no pós-menopausa com alguma doença ou não.

Aptidão Física e a influência dos níveis sérios de Vitamina D

O *American College of Sports and Medicine* (88) define a aptidão física como a capacidade de desenvolver as tarefas diárias com energia e que em situações de emergência tenha a capacidade de cumprir eventos inesperados. Em mulheres idosas com alta deficiência de vitamina D já se sabe que os níveis de aptidão física diminuem (118, 119). Apesar disso, ainda não é claro se a suplementação de vitamina D pode ser capaz de melhorar a aptidão física (aptidão cardiorrespiratória, força muscular e resistência, composição corporal, flexibilidade e condição física neuromotora) e se a reposição influencia alguns aspectos do envelhecimento e melhoram a qualidade de vida.

Na presente revisão, não consideramos a classificação completa da aptidão física, foram incluídas apenas a força muscular, a resistência, a mobilidade e o equilíbrio, foram utilizadas as palavras-chaves "vitamin d supplementation alone "menopause". Nós não consideramos os artigos que

utilizaram além da suplementação, o exercício físico ou atividades físicas como intervenção na pesquisa.

Suplementação de Vitamina D na Força Muscular, Resistência, Mobilidade e Equilíbrio

A força muscular pode ser definida como uma soma das forças geradas pelos sarcômeros que são transmitidos ao tendão (120), além disso, pode ter característica estática e dinâmica (121). Adicionalmente, a força máxima é a tensão máxima que um músculo ou grupo muscular pode gerar com um determinado padrão de movimento específico e com uma determinada velocidade especificada (122).

Níveis mais elevados de força muscular podem ser associados a um melhor estado de saúde e proteção cardiovascular (123), menor risco de mortalidade por todas as causas e menor incidência de doenças cardiovasculares (124-126), além do menor risco de fraturas e quedas que causam limitações funcionais irreversíveis (127, 128).

Durante anos, a vitamina D foi identificada como subtração importante para a qualidade muscular e para a produção da força. (129) e a deficiência tem sido relacionada à diminuição da força e massa muscular (130), com comprometimento do equilíbrio e aumento da incidência de quedas (115).

A vitamina D através das suas funções no intestino, nos rins, nos ossos e nas glândulas paratireoides é um hormônio chave para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável (131). No entanto, os receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do corpo e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral foram

atribuídas a ele e entre esses efeitos estão as ações sobre o músculo esquelético envolvendo transporte de cálcio e síntese protéica (129).

Apenas cinco ensaios clínicos (Tabela 1) verificaram a influência da suplementação de vitamina D sozinha sobre a aptidão física (força, resistência, mobilidade e equilíbrio) em mulheres no pós-menopausa com doenças metabólicas ou não.

Dosagens de 400 unidades diárias de Vitamina D

Apenas um estudo verificou a influência de 400 UI/dia de vitamina D na aptidão física. Janssen *et al.*, (132) em um ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, verificaram que a vitamina D, mais suplementação de cálcio pode melhorar a força muscular e a mobilidade, em comparação com a apenas o cálcio em setenta mulheres idosas com insuficiência de vitamina D (>65 anos e com Vitamina D sérica entre 20 e 50 nmol/L). O ensaio foi realizado durante 6 meses (24 semanas) e as pacientes receberam a vitamina D (400 UI / dia + 500 mg / dia) ou placebo (500 mg / dia). A força muscular e a mobilidade funcional (força de extensão do joelho, força das mãos, força da extensão da perna) foram realizadas a partir da linha de base e após seis meses. Os resultados mostraram que a suplementação de vitamina D (400 UI / dia + 500 mg / dia) sozinha não era suficiente para melhorar a aptidão física.

Em suma, o objetivo deste estudo foi determinar se a suplementação de vitamina D sozinha é suficiente para manter ou aumentar a aptidão física em mulheres idosas, mas os resultados não apresentaram mudanças significativas. No geral, o período de seguimento é curto (24 semanas) e as doses de 400

UI/dia são consideradas baixas. Portanto, existem várias limitações que reduzem o poder do estudo.

Dosagens de 1000 unidades diárias de Vitamina D

Por outro lado, dois estudos utilizaram dosagens de 1000 UI/dia de vitamina D, Zhu *et al.*, (133) avaliaram a suplementação de vitamina D (1000iu/dia) sobre a força muscular e a mobilidade em mulheres mais velhas com insuficiência de vitamina D em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, durante um ano em 302 mulheres idosas (70-90 anos) com insuficiência de vitamina D. O grupo intervenção usou 1000 UI/dia mais citrato de cálcio (1g/d) ou placebo. As medições da força muscular e da mobilidade dos membros inferiores foram realizadas com um *strain gauge* e o cronograma e a duração. E o estudo concluiu que a vitamina D deveria ser suplementada (1000UI/dia + cálcio) para mulheres idosas com deficiência / insuficiência para melhorar a força e a mobilidade.

Além disso, Cangussu *et al.*, (134) avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D (1000IU/dia) sozinha sobre a função muscular em 160 mulheres pós-menopáusicas, que foram randomizadas em dois grupos: grupo Vitamina D (1000IU/dia, n = 80 com $58,8 \pm 6,6$ anos) ou grupo placebo (n = 80 com $59,3 \pm 6,7$), o projeto foi um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, realizado durante 9 meses. As medidas foram realizadas em dois pontos (linha de base e final) e utilizaram o absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) para acessar a massa corporal magra e a força muscular foi utilizada a força das mãos, teste de sentar e levantar da cadeira (*30-s chair stand*). Os resultados mostraram aumentos nos níveis de vitamina D apenas em um grupo de vitamina D. Além disso, o grupo placebo apresentou diminuição nos níveis de vitamina d.

No grupo que utilizou a vitamina D houve aumento significativo da força muscular, dos membros inferiores pelo teste de sentar e levantar da cadeira e o grupo placebo mostrou perda significativa na massa corporal magra. A suplementação de vitamina D sozinha no grupo de intervenção, forneceu um excelente controle da massa magra corporal que é de suma importância para controlar a sarcopenia, mas não no grupo controle, além disso, houve aumentos significativos na força muscular.

Dosagens de 800 unidades diárias de Vitamina D

Gao *et al.*, (135) investigaram em um experimento *community-based trial*, os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D nos marcadores de volume ósseo, força muscular e qualidade de vida em 485 mulheres no pós-menopausa saudáveis. As mulheres foram divididas em três grupos: Grupo A (600mg / d de cálcio sozinho), Grupo B (600mg / d de cálcio + 800 IU/dia de vitamina D) e Grupo C (600 mg / d de cálcio + (0,25 µg / d) de calcitriol), respectivamente, durante 2 anos. As medidas foram realizadas na linha de base, 12 e 24 meses durante o seguimento (a vitamina D, o hormônio paratireóide, β-CTX e P1NP foram medidos, além da força muscular e da qualidade de vida).

No geral, os resultados mostraram diminuições significativas na força muscular, desempenho físico e qualidade de vida, mas o marcador de ósseo aumentou. Em conclusão, a suplementação de vitamina D (800 IU/dia) mais cálcio (600 mg / d) durante 24 meses manteve a qualidade de vida, mas não alterou a aptidão física, todavia, após 24 meses, a suplementação com 0,25 µg /d o calcitriol e 600 mg/d mostraram um efeito protetor na força muscular, desempenho físico e estado de saúde, juntamente com a supressão dos níveis marcadores de volume ósseo e PTH.

20,000 IU per week of Vitamin D

Em um projeto de curto prazo, Anek *et al.*, (136) examinaram os efeitos da suplementação de vitamina D de curta duração (4 semanas) nos marcadores ósseos bioquímicos, força muscular e equilíbrio em 52 (45-55 anos) mulheres no pós-menopausa. Os participantes foram randomizados (método de amostragem aleatória simples) em dois grupos: 26 mulheres no suplemento de vitamina D (VID) e 26 no grupo controle (CON). O grupo experimental recebeu 20.000 UI de vitamina D₂ por semana, por um período de 4 semanas e o grupo controle não recebeu vitamina D₂. Os dados coletados antes e após o experimento foram os resultados do teste fisiológico, os marcadores ósseos bioquímicos (formação óssea e marcadores de reabsorção), a força muscular e a capacidade de equilíbrio. Os resultados mostraram após 4 semanas, o grupo que teve uma ingestão de vitamina D melhorou significativamente a capacidade de equilíbrio em superfícies de estabilidade normal quando comparado com o grupo pré-teste e controle. E pode-se concluir que a suplementação de vitamina D a curto prazo teve efeito positivo no equilíbrio e uma boa alternativa para mulheres nesta faixa etária, podendo ser um grande auxiliar nos riscos de quedas.

Conclusão

Os níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D são um problema de saúde pública em todo o mundo. Embora isso, a suplementação pode ser efetiva para aumentar os níveis séricos deste nutriente. Em conclusão, a eficácia da suplementação depende da quantidade prescrita para e das características do paciente. As doses inferiores a 1000 UI/dia não apresentaram alterações significativas na aptidão física em mulheres pós-menopausa com doenças metabólicas ou não.

De acordo com uma literatura científica real, as mulheres no período pós-menopausa, devem usar mais de 1000 UI/dia para manter ou aumentar a aptidão física, tendo exercícios físicos envolvidos ou não, em caso de não existirem contraindicações.

Esta revisão integrativa utilizou cinco ensaios clínicos, e é um número muito baixo confirmar essa informação diminuindo o poder desta conclusão. Sugerimos mais estudos observacionais (estudos de coorte) e ensaios clínicos randomizados.

Referências

Todas as referências estão em sequência no final deste documento. No item 4.

Tabela- Artigo 1

Tabela 1 Estado das Arte sobre a suplementação de vitamina D sozinha na aptidão física em mulheres no pós-menopausa.

Autores/Ano	Tamanho da Amostra	Faixa de Idade (anos)	Grupos	Acompanhamento	Dosagens de Vitamina D	Alterações?
Janssen <i>et al</i> (132)	70 mulheres	> 65	2	6 meses	Vitamina D (400 IU/dia + 500mg/dia) ou Placebo (500mg/dia)	Não
Zhu <i>et al</i> (133)	302 mulheres	70-90	2	12 meses	Grupo intervenção 1000 IU/dia mais cálcio (1g/d).	Sim
Cangussu <i>et al.</i> (134)	160 mulheres	50-70	2	9 meses	Grupo Vitamina D (1000 IU/d)	Sim
Gao <i>et al.</i> (135)	485 mulheres	55-70	3	24 meses	Grupo A (600mg/d Calcium sozinho), Grupo B (600mg/d de Cálcio + 800 IU/d de Vitamina D) e Grupo C (600 mg/d de cálcio + (0,25 µg/d de calcitriol),	Não
Anek <i>et al.</i> (136)	52 mulheres	45-55	2	1 mês	20.000 IU de vitamina D por semana	Sim

2.1. ARTIGO 2 -

Este artigo já foi publicado em na revista *Diabetes and Metabolic Syndrome* (Qualis Capes Medicina 2- B4 e indexada no *medline*) (26) no link <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483427>.

Todo o artigo foi publicado em inglês (artigo original da revista no ANEXO 4 – Artigos Publicados) e segue a versão em português de forma resumida. E as normas de submissão estão no ANEXO 3 – Normas de Submissão.

Associação entre a função muscular, composição corporal, a Vitamina D sérica e a glicose em jejum em mulheres com Diabetes Tipo 2 no pós-menopausa

Claudio M. Bentes^{a,b}, Pablo B. Costa^c, Monique Resende^a, Humberto L.

Miranda^b, Carolina M. V. Silva^a, Claudia C. Netto^d Lizanka P. F. Marinheiro^a

a – Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Fernandes Figueira – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Rio de Janeiro, RJ – BRASIL.

b – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Escola de Educação Física e Desporto – Programa de Pós-Graduação, RJ - Brasil

c – Department of Kinesiology, California State University, Fullerton, USA

d – Departamento de Bioquímica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Autor Correspondente:

Pablo B. Costa, PhD

Associate Professor

Exercise Physiology Laboratory, Department of Kinesiology

California State University, Fullerton

800 N. State College Blvd., KHS 254

Fullerton, CA 92831

Email: pcosta@fullerton.edu

Resumo

O objetivo deste estudo foi examinar a associação entre a função muscular e a composição corporal, o estado da vitamina D e a glicemia em mulheres pós-menopausa com DM2. Quarenta mulheres no pós-menopausa ($62,48 \pm 7,67$ anos; $154,6 \pm 5,11$ cm; $73,93 \pm 15,43$ kg; $31,13 \pm 5,82$ IMC kg / m²) com diagnóstico de DM2 participaram deste estudo transversal. Os pacientes realizaram exames de amostra de sangue em jejum, avaliações antropométricas, composição corporal e exames clínicos. Os indivíduos realizaram testes físicos para verificar a capacidade funcional. A correlação entre os parâmetros de testes físicos, idade, composição corporal, vitamina D e glicemia foi avaliada pela correlação de *Pearson*. Os resultados mostraram que houve correlações significativas entre glicemia e força relativa ($R = -0,398$, $p = 0,011$), teste de ondulação do braço ($R = -0,367$ e $p = 0,020$) e flexão do quadril ($R = 0,427$, $p = 0,006$). Essas descobertas são importantes porque destacam a importância do treinamento de resistência em indivíduos com DM2 e a relação com um aumento de gordura durante um processo de envelhecimento. Além disso, a concentração de glicose no soro pode estar associada a diminuição da força muscular e da função muscular em idosos. Assim, os pacientes com DM2 devem estar envolvidos com treinamento de força para melhorar a força e a hipertrofia muscular.

Palavras-chaves: cholecalciferol, mulheres idosas, força manual, metabolismo performance atlética, hiperglicemia.

Introdução

A DM2 é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo e uma das maiores causas de desequilíbrio nos gastos públicos com saúde (137-139). Os pacientes com DM2 estão predispostos a deficiência física mais grave, o que poderia estar associado a uma redução significativa na massa magra, bem como a redução da força nos membros inferiores (140, 141). Tendo com preocupação a alta prevalência de doenças metabólicas (33) na transição da pré-menopausa para a pós-menopausa (142-144).

Sabe-se que a vitamina D influencia a manutenção do cálcio sérico, dos níveis de fosfato e da saúde óssea (145-147). Além disso, vários pesquisadores demonstraram que a suplementação de vitamina D pode influenciar a função muscular (134, 148). Durante o envelhecimento, a função muscular diminui e os níveis de vitamina D diminuem significativamente (149), particularmente em mulheres pós-menopáusicas com aumentos simultâneos na porcentagem de gordura corporal (150, 151).

Orlando *et al.*, (152) afirmaram em uma revisão da literatura sobre DM2 uma associação entre a doença e a diminuição da função muscular, os resultados dos estudos mostraram que a doença arterial periférica pode ser uma causa de fraqueza e atrofia muscular e pode ocorrer em ambos os segmentos do corpo (membros superiores e inferiores).

Leenders *et al.*, (153) investigaram o impacto do DM2 na perda de massa muscular, força e capacidade funcional em uma população mais velha e mostrou declínio acelerado na massa magra da perna, força muscular e capacidade funcional em pacientes com DM2 em comparação com participantes normoglicêmicos no grupo controle. Shah *et al.*, (154) avaliaram a força e a força

de apreensão manual em pacientes com DM2 e comparou os mesmos participantes com controles saudáveis da mesma idade. Os resultados mostraram que os pacientes com DM2 sofrem de uma disfunção musculoesquelética e demonstraram a importância das intervenções para melhorar a massa muscular e a força para controlar os níveis de glicose no sangue. Além disso, Park *et al.*, (155) examinaram a força de apreensão manual e a força de extensão do joelho e composição corporal em adultos mais velhos com e sem DM2, e concluíram que o DM2 está associado à menor força muscular esquelética e a uma diminuição da qualidade muscular. Além disso, Prasad *et al.* (156) em uma revisão da literatura discutiram a associação de vitamina D e síndrome metabólica (Mets) e os resultados desta revisão demonstraram que existe uma relação entre deficiência de vitamina D e fatores de risco de Mets.

Atualmente, nenhum estudo examinou a associação entre capacidade funcional, composição corporal, glicemia em jejum e vitamina D em mulheres no pós-menopausa com DM2. Conseqüentemente, o objetivo deste estudo foi de investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D, a função muscular, a composição corporal e glicemia em jejum de mulheres no pós-menopausa com DM2. Nós hipotetizamos que existe uma relação entre a função muscular e a composição corporal em mulheres com DM2 e níveis mais baixos de vitamina D podem estar associados a menores níveis de força.

Métodos

Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo descritivo, transversal, para examinar as relações entre a função muscular e a composição corporal, o estado da vitamina D e a taxa metabólica no repouso (TMB) em mulheres no pós-menopausa com DM2.

Durante o recrutamento as participantes que atenderam os critérios e que assinaram o termo, elas durante a consulta de convite, tomaram conhecimento das datas do início e término da coleta de dados bem como os procedimentos para a coleta, aonde elas deveriam vir em jejum de 12 horas e com roupas leves e confortáveis. Na visita as participantes realizaram os seguintes passos: a coleta de sangue, a consulta de rotina no ambulatório e a análise da composição corporal (com a bioimpedância), e em seguida, recebia o desjejum. Terminando essas etapas, a participantes participava dos testes de aptidão física.

Todos os testes físicos foram realizados em ordem aleatória após a consulta médica clínica (pressão arterial e coleta de sangue). Em seguida, foram realizados os seguintes testes físicos. O tempo total da sessão de teste foi de aproximadamente 60 minutos.

Participantes

Quarenta mulheres no pós-menopausa com diagnóstico de DM2 participaram como pacientes neste estudo (Tabela 2). Todos os pacientes tiveram experiência prévia em tratamento nas instalações do hospital. Os pacientes com potencial limitação funcional ou condição médica que poderiam ser agravados pelos testes foram excluídos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAE: 23081213.6.0000.5269). Os critérios de inclusão foram: mulheres no pós-menopausa com DM2. Os critérios do National Cholesterol Education Program (NCEP) foram utilizados para diagnosticar o METS (157-159).

Os critérios de exclusão incluíram problemas neurológicos com implicações na marcha e equilíbrio; pacientes com 1000 d / u de vitamina D continuamente por mais de 3 meses; déficits cognitivos; deformidades nos

membros superiores e inferiores; sérios problemas de visão; sintomas de tonturas; perda auditiva grave; Hipertensão descontrolada, hipotensão não controlada ou postural; uso de medicamentos que comprometam o equilíbrio (sedativos e anticonvulsivantes); uso excessivo de álcool; obesidade no estágio III, doenças hepáticas ou renais, uso de glicocorticóides ou medicação anti-retroviral para HIV, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, linfomas, doenças granulomatosas ou neoplasia atual.

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com os procedimentos sugeridos por Beck (85). Foi realizada a análise *a priori* análise para verificar o poder estatístico a fim de reduzir a probabilidade de um erro de tipo II e determinar o número mínimo de participantes necessários para esta investigação. Para calcular um tamanho de amostra adequado, utilizou-se o software G * Power (versão 3.1.9.2, Kiel, Alemanha). (86, 87). Adotamos um poder de 0,80 com $\alpha = 0,05$ e um tamanho de efeito de 0,375 com base no estudo de Cangussu *et al* (134), calculando assim uma estimativa do tamanho da amostra de 40 indivíduos. Verificou-se que o tamanho da amostra era suficiente para fornecer mais de 80% do poder estatístico.

Antropometria e Composição Corporal

A altura foi medida com um estadiômetro (Stadiometer Seca 208 Bodymeter) e as circunferências da cintura, ilíaca, abdominal e do quadril com fita antropométrica. Além disso, a massa corporal (MC), massa de gordura (MG), massa magra (MM), porcentagem de gordura (%G), e área de gordura visceral (AGV) foram realizadas com o método de bioimpedância octopolar com o aparelho InBody 720 (Biospace, Seul, Coreia). Este aparelho foi previamente validado. (160, 161).

Testes de Aptidão Física

A força de preensão manual foi obtida com dinamômetro mecânico manual (*Lafayette Jamar Style Hydraulic Hand Dynamometer - Made in USA, 0-100 kg*). As participantes permanecerão em pé com o braço direito e esquerdo estendidos e o antebraço em rotação neutra. Para todos os sujeitos a pegada do dinamômetro foi ajustada individualmente, de acordo com o tamanho das mãos, de forma que a haste mais próxima do corpo do dinamômetro estivesse posicionada sobre as segundas falanges dos dedos indicador, médio e anular. O período de recuperação entre as medidas foi de um minuto e o teste foi realizado em três tentativas em ambas as mãos. A melhor marca das três tentativas foi utilizada como medida (91). A força muscular relativa foi calculada por meio da seguinte equação (92):

$$\text{Força Relativa} = \text{Força Absoluta (Kg)} / \text{Massa Corporal (Kg)}.$$

Para a verificar a flexibilidade dos músculos posteriores de coxa e coluna vertebral foi realizado o teste de sentar e alcançar com o Banco de Wells, o participante senta-se com as pernas agrupadas, os joelhos estendidos e as plantas dos pés colocadas contra a borda da caixa, em seguida tenta alcançar lentamente a frente o mais distante possível ao longo do topo do banco, conservando as duas mãos paralelas, não podendo flexionar os joelhos, deverá manter esta posição momentaneamente empurrando a régua do banco (93). Além deste teste, foi realizada a Goniometria de 2 movimentos: Flexão de ombros, flexão do quadril e todas as medidas foram realizadas do lado direito, ambos os testes realizados em decúbito dorsal. Para verificar a amplitude máxima, era ajustado o segmento corporal até o ponto de leve desconforto ou

limitação anatômica, seguindo os procedimentos descritos por Norkin e White (94).

Foi utilizado o teste *Timed up and Go* (TUG), que é amplamente realizado para avaliação da mobilidade funcional, função muscular, velocidade da marcha e o equilíbrio dinâmico de idosos e indivíduos com algum tipo de patologia (95). Basicamente, ele avalia a potência de membros inferiores, exigindo para o teste movimentos realizados durante o dia tais como; levantar de uma cadeira com braços, caminhar três metros à frente, virar, caminhar de volta e sentar na cadeira, caracterizando, a performance no teste pode ser afetada pelo tempo de reação, pela força insuficiente, e pelo equilíbrio (96, 97).

O teste de sentar e levantar da cadeira consiste em levantar e sentar em uma cadeira mantendo os membros superiores cruzados na frente do peito, sendo um movimento considerado completo quando o sujeito cumpre a sequência de levantar e voltar a sentar, neste teste o participante precisa executar o máximo possível de repetições em 30 segundos (89). O teste se inicia com o participante sentado na cadeira, com o tronco ereto (sem apoio no encosto da cadeira), pés apoiados no chão e braços cruzados no tronco, ao comando do “Já!”, deve-se executar o maior número de agachamentos possíveis na cadeira durante 30 segundos, deve-se contar em alto e bom som o número de repetições perfeitas realizadas de agachamento na cadeira.

Considera-se uma repetição perfeita quando o participante estende completamente os joelhos e deixa o tronco ereto (posição inicial) e senta, tendo apenas a necessidade de contato mínimo dos quadris na cadeira (posição final). Ou seja, não existe necessidade de sentar-se completamente na cadeira. Além

disso, deve-se evitar ainda impactos intensos nos quadris no momento de sentar na cadeira.

O objetivo do teste de rosca bíceps unilateral foi desenvolvido para avaliar o condicionamento de força muscular de membros superiores. O material necessário para o teste é um cronômetro, um halter (2 e 4 kg, para mulheres e homens, respectivamente) e uma cadeira com assento. As repetições são computadas em 30 segundos, neste caso, uma repetição é definida como o somatório de uma ação muscular concêntrica mais uma ação muscular excêntrica completa (89).

Análise e Coleta de Sangue

As amostras de sangue foram coletadas após jejum durante 12 horas. Os principais parâmetros de desfecho foram glicemia plasmática em jejum, hemoglobina glicosilada (hemoglobina glicada A1C [HbA1c]) e vitamina D (25-hidroxivitamina D [25-OH D]). As concentrações séricas de hemoglobina glicada (HbA1c) foram avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência. A glicemia de jejum no soro foi medida usando o método enzimático colorimétrico (GOD-PAP). As concentrações séricas de vitamina D foram avaliadas por teste quimioluminescente.

Estatística

A análise estatística foi inicialmente realizada utilizando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o teste de homoscedasticidade (critério de Bartlett). Todas as variáveis demonstraram distribuição normal e homoscedasticidade ($p > 0,05$).

A correlação entre os parâmetros de testes físicos, idade, composição corporal, vitamina D e glicemia em jejum foi avaliada pela correlação de *Pearson*. O nível de significância foi definido em $p < 0,05$.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote de software estatístico SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

A Tabela 2 exhibe valores de média e desvio padrão para características dos participantes.

A Tabela 3, a Tabela 4 e a Tabela 5 exibem correlações entre testes físicos e composição corporal, e amostras de sangue na linha de base, respectivamente.

Relação entre Testes físicos, Idade e Composição Corporal

Houve uma correlação significativa entre a força de preensão manual e a idade ($R = -0,352$, $p = 0,02$), massa corporal magra ($R = 0,352$, $p = 0,02$) e TMB ($R = 0,490$, $p = 0,005$). Houve uma correlação significativa entre a força relativa e o peso ($R = -0,468$, $p = 0,002$), IMC ($R = -0,469$, $p = 0,002$), massa de gordura ($R = -0,505$, $p = 0,001$) e VFA ($R = -0,410$, $p = 0,022$). Houve uma correlação significativa entre flexão do quadril e idade ($R = -0,409$, $p = 0,009$). Houve uma significativa correlação entre o TUG e a idade ($R = -0,386$, $p = 0,014$, Tabela 3).

Correlação entre os testes físicos

Houve uma correlação significativa entre a força de preensão manual versus a força relativa ($R = 0,705$, $p = 0,000$) e o teste *arm curl* ($R = 0,344$, $p = 0,030$). Houve uma correlação significativa entre a força relativa versus o teste

arm curl ($R = 0,347$, $p = 0,028$). Houve uma correlação significativa entre o teste *arm curl* versus a flexão do ombro ($R = 0,351$, $p = 0,026$); e o *30-s chair stand* ($R = 0,383$, $p = 0,015$). Houve uma correlação significativa entre a flexão do ombro versus *30-s chair stand* ($R = 0,453$, $p = 0,003$). Houve uma correlação significativa entre o TUG e o *30-s chair stand* ($R = -0,580$, $p = 0,000$, Tabela 4).

Testes Físicos, Vitamina D, e Glicose Sanguínea

No entanto, houve correlações significativas entre glicemia e força relativa ($R = -0,398$, $p = 0,011$), teste *arm curl* ($R = -0,367$ e $p = 0,020$) e flexão do quadril ($R = 0,427$, $p = 0,006$, Tabela 5).

Discussão

O presente estudo investigou as associações entre a função muscular, composição corporal, os níveis séricos de vitamina D e a glicemia em mulheres no pós-menopausa com DM2. As principais conclusões do presente estudo mostraram que existem associações positivas entre a função muscular com a idade, massa magra e TMB. Os resultados secundários demonstraram que existe correlação entre a força relativa com peso, IMC, massa de gordura e AGV. No entanto, não houve correlações significativas entre todas as variáveis com a vitamina D sérica, em contraste com nossas hipóteses. Apesar disso, a glicemia de jejum mostrou correlação negativa com a força relativa e o teste *arm curl* e uma correlação positiva com a amplitude de movimento da flexão do quadril.

Em relação à idade, o presente estudo investigou a associação entre essas variáveis em mulheres pós-menopáusicas com DM2 e mostrou que a idade apresentou associação significativa negativa com a força de preensão manual e flexão do quadril e uma associação significativa com um TUG, além

disso, associação positiva entre a força de preensão manual e massa magra e TMB.

Corroborando com nossos resultados, Leenders *et al.*(153) investigaram o impacto do DM2 sobre a massa magra corporal, a força e capacidade funcional em uma população mais velha e os pacientes com DM2, os resultados demonstraram um declínio acelerado na massa magra da perna, força muscular e capacidade funcional comparada com indivíduos do grupo controle que eram normoglicêmicos. Do mesmo modo, Park *et al.* (162) investigaram as diminuições a longo prazo da massa magra e da força em adultos mais velhos com e sem DM2 e os resultados demonstraram associações significativas entre envelhecimento, perda muscular e qualidade muscular. No entanto, diminuiu a massa magra e a qualidade em ambos os membros (membros superiores e inferiores). A possível explicação para o declínio na massa magra e na força muscular pode estar na doença arterial periférica, que é uma comorbidade comum do DM2 e pode causar fraqueza muscular e atrofia que afeta os membros superiores e inferiores (163).

Outros resultados relevantes no presente estudo foram a associação entre força relativa e a TMB. TMB baixa foi sugerido como um fator de risco para ganho de peso (164) e nossos resultados demonstraram que maior força relativa pode estar associada à TMB elevada. Ruggiero *et al.* (165) avaliaram as mudanças na TMB e a mortalidade com 1227 participantes com mais de quarenta anos de idade durante dois anos e os resultados confirmaram que houve associação entre idade e declínio na TMB. Além disso, o TMB mais baixa pode estar associada a maiores níveis de mortalidade, sugerindo que um menor metabolismo pode se relacionar com um estado de saúde ruim. Não foram

encontrados estudos que examinassem a relação entre força de preensão manual e a TMB. No entanto, os pacientes com DM2 apresentam altas diminuições na massa magra, altos níveis de sarcopenia e essas perdas podem estar associadas a diminuições de TMB (166). Assim, o TMB é uma variável importante a ser avaliada durante o tratamento do DM2.

A força relativa mostrou associação negativa com peso, IMC, RCQ, massa de gordura, percentual de gordura e AGV. Além disso, a flexibilidade do quadril teve uma associação negativa com a idade. Vieira *et al.*, (167) compararam o fator de risco cardiovascular com níveis de flexibilidade, força muscular, capacidade funcional e capacidade aeróbica, em idosos com e sem Mets e mostrou que as mulheres idosas com Mets apresentaram maior perfil de risco metabólico e menor capacidade funcional, força muscular, força dos membros inferiores e a flexibilidade em comparação com mulheres sem Mets. Essas descobertas corroboram com nossos resultados, onde a força relativa e a flexibilidade apresentaram associações negativas com gordura corporal e flexibilidade do quadril com o envelhecimento, respectivamente.

Sayer *et al.*, (168) investigaram se existe uma relação entre tolerância à glicose, força muscular e função muscular em homens e mulheres com e sem DM2 e concluíram que homens e mulheres mais velhos possuem força muscular significativamente mais fraca e maior probabilidade de função muscular prejudicada do que aqueles sem DM2. Além disso, houve uma relação entre níveis elevados de glicose com a força muscular menor. Esses resultados corroboram com os achados atuais que apresentaram correlações negativas entre força, flexibilidade com glicose sérica no DM2. As explicações mais plausíveis são que os músculos mais fracos tendem a ser menores e

consequentemente apresentam uma diminuição da absorção de glicose, possivelmente uma causa de hiperglicemia (169).

Conclusão

Em conclusão, a função muscular e TMB podem sofrer influências negativas dos marcadores de gordura corporal, além de estar associada à massa magra. Isso pode ser significativo porque destaca a importância do treinamento de resistência em indivíduos com DM2 e sua relação com o aumento de gordura durante o desenvolvimento da doença. Além disso, a concentração de glicose sérica pode estar associada a diminuição da força muscular e da função muscular em adultos mais velhos. Assim, os pacientes com DM2 devem-se engajar com exercícios de força para melhorar a força e hipertrofia muscular.

Referências

Organizadas no final do documento no item 4.

TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 2 Caracterização da amostra (média \pm desvio padrão).

	Média	\pm	DP	K-S
Idade (ano)	62,48	\pm	7,67	0,067
Estatutura (cm)	154,6	\pm	5,11	0,798
Massa Corporal (kg)	73,93	\pm	15,43	0,052
Circunferência de Cintura (cm)	96,99	\pm	14,25	0,636
Circunferência Abdominal (cm)	98,46	\pm	11,54	0,666
Circunferência Ilíaca (cm)	101,42	\pm	12,24	0,545
Circunferência de Quadril (cm)	104,05	\pm	10,20	0,195
Relação Cintura-Quadril	0,93	\pm	0,08	0,336
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	31,13	\pm	5,82	0,404
Massa Livre de Gordura (kg)	22,29	\pm	3,23	0,162
Massa de Gordura (kg)	33,17	\pm	10,87	0,355
Percentual de Gordura (%)	43,62	\pm	6,36	0,269
Área de Gordura Visceral (cm ²)	124,36	\pm	31,06	0,248
Taxa Metabolica Basal kcal/d	1259,54	\pm	116,20	0,112
Vitamina D sérica (ng/ml)	27,47	\pm	8,98	0,073
Glicose em Jejum(mg/dl)	144,65	\pm	55,99	0,092

Legenda: K-S: Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov . DP – Desvio Padrão.

Tabela 3 Correlação entre a função muscular, idade e a composição corporal.

		Idade	Peso	RCQ	IMC	Massa Livre de Gordura	Massa de Gordura	Percentual de Gordura	AGV	TMB	
Força de Preensão Manual	<i>Valor de R</i>	-0,352*	0,269	0,283	0,186	0,352*	0,197	0,102	0,312	0,490**	
	<i>Valor de P</i>	0,026	0,093	0,076	0,250	0,026	0,224	0,585	0,088	0,005	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,624	-0,053	-0,024	-0,118	0,053	-0,118	-0,237	-0,027	0,236
		Máximo	0,020	0,554	0,582	0,485	0,607	0,492	0,464	0,614	0,697
Força Relativa	<i>Valor de R</i>	0,005	-0,468**	-0,163	-0,469**	-0,276	-0,505**	-0,501**	-0,410*	-0,158	
	<i>Valor de P</i>	0,976	0,002	0,314	0,002	0,085	0,001	0,001	0,022	0,397	
	<i>Intervalo de Confiança 95%</i>	Lower	-0,279	-0,648	-0,442	-0,673	-0,499	-0,692	-0,704	-0,646	-0,401
		Upper	0,314	-0,249	0,149	-0,207	-0,023	-0,262	-0,230	-0,050	0,109
Teste Arm Curl	<i>Valor de R</i>	-0,075	-0,064	-0,044	-0,188	0,125	0,021	-0,056	0,069	0,111	
	<i>Valor de P</i>	0,645	0,694	0,786	0,245	0,502	0,912	0,764	0,711	0,550	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,34	-0,37	-0,32	-0,50	-0,17	-0,35	-0,42	-0,27	-0,19
		Máximo	0,14	0,27	0,23	0,20	0,45	0,40	0,34	0,40	0,43
Amplitude da Extensão de Ombros	<i>Valor de R</i>	-0,080	-0,055	-0,002	-0,084	-0,045	-0,005	0,051	0,056	-0,069	
	<i>Valor de P</i>	0,623	0,738	0,991	0,605	0,811	0,978	0,786	0,766	0,712	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,373	-0,325	-0,279	-0,418	-0,338	-0,340	-0,323	-0,282	-0,351
		Máximo	0,253	0,224	0,339	0,240	0,229	0,334	0,443	0,365	0,202
	<i>Valor de R</i>	-0,409**	0,203	0,079	0,155	0,216	0,238	0,194	0,240	0,205	
	<i>Valor de P</i>	0,009	0,210	0,626	0,341	0,242	0,197	0,295	0,194	0,268	

Amplitude da Flexão de Quadril	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,617	-0,044	-0,227	-0,145	-0,001	-0,003	-0,041	-0,008	-0,005
		Máximo	-0,166	0,461	0,450	0,449	0,426	0,498	0,457	0,482	0,421
Timed Up and Go		<i>Valor de R</i>	0,386*	0,040	-0,036	0,086	-0,210	0,061	0,213	0,067	-0,195
		<i>Valor de P</i>	0,014	0,807	0,824	0,596	0,257	0,745	0,250	0,721	0,292
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	0,064	-0,185	-0,336	-0,161	-0,453	-0,214	-0,113	-0,215	-0,438
		Máximo	0,626	0,267	0,293	0,317	0,057	0,361	0,497	0,358	0,064
30-s Chair Stand		<i>Valor de R</i>	-0,071	-0,218	-0,209	-0,286	-0,098	-0,274	-0,300	-0,245	-0,115
		<i>Valor de P</i>	0,664	0,177	0,195	0,073	0,598	0,136	0,101	0,184	0,539
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,400	-0,458	-0,510	-0,532	-0,409	-0,543	-0,518	-0,514	-0,407
		Máximo	0,317	0,042	0,111	0,010	0,219	0,033	-0,036	0,069	0,185

*. Correlação significativa no nível de 0,05.

** . Correlação significativa no nível de 0,01.

Legenda: RCQ – Relação Cintura-Quadril. AGV - Área de gordura visceral. TMB - Taxa metabólica basal. IMC - Índice de Massa Corporal.

Tabela 4 Correlação entre os testes de função muscular

		Handgrip	Força Relativa	Teste Arm Curl	Teste de Extensão de Ombros	Amplitude da Flexão de Quadril	Timed Up and Go	30-s Chair Stand	
Força de Preensão Manual	Valor de R		0,705	0,344	0,008	0,039	-0,099	0,059	
	Valor de P		0,000**	0,030*	0,963	0,810	0,543	0,719	
	Intervalo de Confiança de 95%	Mínimo		0,525	0,059	-0,364	-0,294	-0,368	-0,233
		Máximo		0,822	0,601	0,251	0,273	0,182	0,284
Força Relativa	Valor de R	0,705**		0,347*	0,065	-0,090	-0,153	0,233	
	Valor de P	0,000		0,028	0,688	0,580	0,346	0,148	
	Intervalo de Confiança de 95%	Mínimo	0,525		0,034	-0,330	-0,380	-0,438	-0,024
		Máximo	0,822		0,604	0,371	0,160	0,160	0,490
Teste Arm Curl	Valor de R	0,344*	0,347*		0,351*	-0,058	-0,128	0,383*	
	Valor de P	0,030	0,028		0,026	0,724	0,432	0,015	
	Intervalo de Confiança de 95%	Mínimo	0,059	0,03		-0,02	-0,47	-0,45	0,01
		Máximo	0,601	0,60		0,67	0,34	0,20	0,69
Amplitude da Extensão de Ombros	Valor de R	0,008	0,065	0,351*		0,017	-0,130	0,453**	
	Valor de P	0,963	0,688	0,026		0,919	0,423	0,003	
	Intervalo de Confiança de 95%	Mínimo	-0,364	-0,330	-0,021		-0,555	-0,428	-0,110
		Máximo	0,251	0,371	0,668		0,564	0,288	0,799
	Valor de R	0,039	-0,090	-0,058	0,017		-0,297	0,187	
	Valor de P	0,810	0,580	0,724	0,919		0,062	0,247	

Amplitude da Flexão de Quadril	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,294	-0,380	-0,468	-0,555		-0,576	-0,544
		Máximo	0,273	0,160	0,338	0,564		0,151	0,675
Timed Up and Go		<i>Valor de R</i>	-0,099	-0,153	-0,128	-0,130	-0,297		-0,580**
		<i>Valor de P</i>	0,543	0,346	0,432	0,423	0,062		0,000
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,368	-0,438	-0,454	-0,428	-0,576		-0,767
		Máximo	0,182	0,160	0,200	0,288	0,151		-0,356
30-s Chair Stand		<i>Valor de R</i>	0,059	0,233	0,383*	0,453**	0,187	-0,580**	
		<i>Valor de P</i>	0,719	0,148	0,015	0,003	0,247	0,000	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,233	-0,024	0,007	-0,110	-0,544		-0,767
		Máximo	0,284	0,490	0,687	0,799	0,675		-0,356

*. Correlação significativa no nível de 0,05**. Correlação significativa no nível de 0,01.

Tabela 5 Correlação entre a Função Muscular, Vitamina D Sérica e a Glicose Sanguínea

		Vitamina D	Glicemia em Jejum	
Força de Preensão Manual	<i>Valor de R</i>	-0,026	-0,097	
	<i>Valor de P</i>	0,875	0,550	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,368	-0,349
		Máximo	0,287	0,176
Força Relativa	<i>Valor de R</i>	0,099	-0,398*	
	<i>Valor de P</i>	0,542	0,011	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,214	-0,586
		Máximo	0,361	-0,127
Teste Arm Curl	<i>Valor de R</i>	0,060	-0,367*	
	<i>Valor de P</i>	0,712	0,020	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,21	-0,70
		Máximo	0,29	0,17
Amplitude da Extensão de Ombros	<i>Valor de R</i>	0,053	-0,211	
	<i>Valor de P</i>	0,746	0,190	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,163	-0,574
		Máximo	0,235	0,233
Amplitude da Flexão de Quadril	<i>Valor de R</i>	-0,133	0,427**	
	<i>Valor de P</i>	0,413	0,006	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,396	0,122
		Máximo	0,159	0,680
Timed Up and Go	<i>Valor de R</i>	0,026	-0,010	
	<i>Valor de P</i>	0,875	0,949	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,317	-0,272
		Máximo	0,364	0,255
30-s Chair Stand	<i>Valor de R</i>	-0,028	-0,284	
	<i>Valor de P</i>	0,862	0,076	
	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	Mínimo	-0,341	-0,641
		Máximo	0,273	0,128

*. Correlação significativa no nível de 0,05**. Correlação significativa no nível de 0,01.

2.2. ARTIGO 3

Este artigo está formatado para a revista *Maturitas* (Qualis Capes, Medicina 2- A2 e indexada no *medline*). Está é a versão em português do artigo “Efeito de 12 meses da suplementação de Vitamina D nos marcadores da aptidão física em mulheres diabéticas tipo 2 no pós-menopausa”.

O artigo original foi escrito com os dados do estudo clínico longitudinal e as normas de submissão da revista estão no ANEXO 3 – Normas de Submissão.

EFEITO DE 12 MESES DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NOS MARCADORES DA APTIDÃO FÍSICA EM MULHERES DIABÉTICAS TIPO 2 NO PÓS-MENOPAUSA

Claudio Melibeu Bentes¹, Pablo. B. Costa³, Humberto Miranda², Monique Resende¹, Claudia Netto⁴, Carolina Moura¹, Juliana A. Barreto², Ingrid Dias²,
Lizanka Marinheiro¹

1 – Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Fernandes Figueira – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Rio de Janeiro, RJ – BRASIL.

2 – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Escola de Educação Física e Desporto – Programa de Pós-Graduação, RJ - Brasil

3– Department of Kinesiology, California State University, Fullerton, USA

4 – Departamento de Bioquímica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Autor Correspondente:

Claudio M. Bentes, M.Sc.

PhD. Student in Oswaldo Cruz foundation

Associate Professor

Graduate Department of Women's Health Clinical Trials

Oswaldo Cruz Foundation - Fernandes Figueira Institute –

716 Rui Barbosa Ave – Flamengo

Rio de Janeiro - RJ 22250-020

Email: claudio.bentes@iff.fiocruz.br claudiomelibeu@gmail.com

Conflito de interesses

Não houve conflito de interesse nesta pesquisa.

RESUMO

Introdução: No pós-menopausa é comum mulheres receberem a indicação de suplementar a Vitamina D como prevenção para futuras quedas e manutenção da saúde óssea. No entanto, a associação entre a suplementação da Vitamina D com os componentes da aptidão física ainda foi pouco estudada na literatura científica. **Objetivo:** Observar durante 12 meses a influência crônica da suplementação com vitamina D nos componentes da aptidão física neuromusculares, cardiorrespiratórios e neuromotores em mulheres com SM e DM2 no pós-menopausa. **Métodos:** Quarenta mulheres no pós-menopausa ($62,48 \pm 7,67$ anos; $154,6 \pm 5,11$ cm; $73,93 \pm 15,43$ kg; $31,13 \pm 5,82$ IMC kg / m²) com diagnóstico de DM2 participaram deste estudo longitudinal onde as participantes suplementaram 1000UI/dia de Vitamina D, ao longo de 12 meses. As participantes realizaram exames de amostra de sangue em jejum, avaliações antropométricas, composição corporal, exames clínicos e os testes físicos em intervalos de 6 meses (P0, P6 e P12). **Resultados e Conclusão:** A suplementação de vitamina D sozinha foi efetiva em mulheres no pós-menopausa para aumentar os níveis séricos de Vitamina D, por conseguinte, alterar significativamente os níveis de força muscular, promovendo melhoras na função muscular, prevenindo, controlando a fragilidade causada pela DM2 e pelo envelhecimento.

Palavras-chaves: Colecalciferol, mulheres idosas, capacidade funcional, metabolismo, performance atlética, hiperglicemia.

Introdução

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e estima-se que nos próximos 30 anos a proporção de pessoas com idade acima de 65 anos dobrará de 12% para 22-25% nos EUA e Canadá (170). Similarmente, na Europa estima-se que esta população crescerá de 21,4 milhões no ano 2000 para 35.7 milhões no ano de 2025 (52).

Devido ao aumento da expectativa de vida, várias doenças relacionadas ao período das mulheres do climatério representam hoje problemas importantes para a saúde pública (171). As mulheres tendem a relatar tontura, cansaço, sudorese noturna, depressão, fogachos, alterações do sono, assim como apresentarem com maior frequência doenças cardiovasculares, osteoporose, síndrome metabólica, diabetes, entre outras (172).

As alterações que ocorrem na transição entre menopausa e a pós-menopausa são fisiológicas, porém, algumas podem causar sintomas que pioram a qualidade de vida e outras que podem redundar no aumento de risco de várias doenças (173). A privação dos esteroides sexuais femininos (estrógenos - hormônios ovarianos), independente da causa, podem acarretar distúrbios endócrinos e funcionais, tais como, disfunção sexual, perda da libido, níveis alterados de lipoproteínas, maior risco de obesidade, doenças cardiovasculares e a doenças cardiometabólicas como a DM2 (174).

Nesse contexto, o DM2 se trata da forma mais predominante de diabetes em todo o mundo, representando 90% dos casos globais, a projeção deverá aumentar para 300 milhões de casos no mundo todo em 2025. (61). Apesar da constante campanha para promover mudanças no estilo de vida, compreendidas como reeducação alimentar e inclusão de atividade física para um melhor

controle metabólico, essas são medidas difíceis de serem alcançadas e mantidas (62).

Da mesma forma que a DM2, a deficiência de Vitamina D, é considerada uma epidemia mundial com múltiplas implicações na saúde humana, devido ao seu papel em vários sistemas fisiológicos (50). Diversos estudos já demonstram que os níveis normais e os mais elevados de Vitamina D, podem diminuir a incidência de fraturas não vertebrais e de quadril (175).

Uma das faixas etárias que mais sofrem com estes efeitos é a do pós-menopausa (176). Diversos estudos longitudinais já confirmam que existe uma associação entre a hipovitaminose D com o aumento do risco de doenças crônicas, tais como câncer (56), doenças cardiovasculares (57), DM2 (58) e doenças autoimunes como a esclerose múltipla (59) e o diabetes tipo 1 (60). A participação da vitamina D no desenvolvimento do DM2 pode estar associado com a ação da resistência insulínica. Essa deficiência estaria relacionada à intolerância à glicose e ao surgimento do DM2 (177).

Portanto, no período do pós-menopausa é comum mulheres as mulheres receberem a indicação de suplementar a Vitamina D como prevenção para futuras quedas e manutenção da saúde óssea. No entanto, a associação entre a suplementação da Vitamina D com os componentes da aptidão física ainda foi pouco estudada na literatura científica. Alguns estudos verificaram o efeito da suplementação nos ganhos de: força e potência muscular (178-180).

Em uma revisão de literatura recente, Bentes *et al.*, (25) relataram a escassez de estudos, na breve revisão os autores descrevem cinco estudo longitudinais e os resultados concluíram que para que a Vitamina D tenha um

efeito na faixa etária no pós-menopausa, as doses diárias precisam ser superiores a 1000UI/dia.

Desta forma, ressalta-se a necessidade de novos estudos longitudinais sobre o efeito da suplementação de Vitamina D nas modificações dos componentes da aptidão física em mulheres com DM2 no pós-menopausa, este assunto exige uma investigação mais aprofundada, pois pode representar um recurso importante no controle e tratamento da fragilidade provocada pelo envelhecimento.

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi de verificar o efeito da suplementação de Vitamina D em 12 meses, na aptidão física em mulheres com DM2 no pós-menopausa.

Materiais e Métodos

Participantes e Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico longitudinal, pareado, com característica quasi-experimental realizado em um período de 12 meses, aonde as participantes foram o próprio controle.

Foram recrutadas 110 mulheres do ambulatório de ginecologia, que já estavam no pós-menopausa e com diagnóstico de diabetes tipo II para participarem do estudo.

Após o convite, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: problemas neurológicos que comprometam o equilíbrio e a marcha; pacientes que estiverem usando a dose ou mais de 1000 u/d de vitamina D continuamente por mais de 3 meses; déficits cognitivos, deformidades em membros superiores e inferiores, problemas graves de visão, sintomas de tontura, perdas graves de audição, hipertensão arterial descontrolada e hipotensão postural, uso de

medicamentos que comprometam o equilíbrio (sedativos e anticonvulsivantes); uso excessivo de álcool; obesidade Grau III, doenças hepáticas e nefropatias, uso de glicocorticoides, medicação antirretroviral para HIV, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, linfomas, doenças granulomatosas, neoplasia atual.

No final do recrutamento e consentimento das participantes o grupo inicial para o estudo foi de 40 participante **Tabela 6**.

Tabela 6 - Caracterização da Amostra (Estudo 3).

	Média	±	DP	K-S
Idade (ano)	62,48	±	7,67	0,067
Estatura (cm)	154,6	±	5,11	0,798
Massa Corporal (kg)	73,93	±	15,43	0,052
Circunferência de Cintura (cm)	96,99	±	14,25	0,636
Circunferência Abdominal (cm)	98,46	±	11,54	0,666
Circunferência Ilíaca (cm)	101,42	±	12,24	0,545
Circunferência de Quadril (cm)	104,05	±	10,20	0,195
Relação Cintura-Quadril	0,93	±	0,08	0,336
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	31,13	±	5,82	0,404
Massa Livre de Gordura (kg)	22,29	±	3,23	0,162
Massa de Gordura (kg)	33,17	±	10,87	0,355
Percentual de Gordura (%)	43,62	±	6,36	0,269
Área de Gordura Visceral (cm²)	124,36	±	31,06	0,248
Taxa Metabólica Basal kcal/d)	1259,54	±	116,20	0,112
Vitamina D sérica (ng/ml)	27,47	±	8,98	0,073
Glicose em Jejum (mg/dl)	144,65	±	55,99	0,092

Legenda: K-S: Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov . DP – Desvio Padrão.

Procedimentos

As participantes que atenderam os critérios e que assinaram o termo, durante a consulta de convite, tomaram conhecimento das datas do início e término da coleta de dados e, além disso, da quantidade de vitamina D que seria administrada, bem como os procedimentos para a coleta, aonde elas deveriam vir em jejum de 12 horas e com roupas leves e confortáveis. Na primeira visita foi entregue os kits, com a quantidade de suplementação para três meses com a quantidade diária de 1000/ud, e foram instruídas a retornar após o período com os frascos vazios para serem repostas as vitaminas.

Todos os testes físicos foram realizados em ordem aleatória. Na primeira visita (P0), a paciente realizada a coleta de sangue, a consulta de rotina no ambulatório, a análise da composição corporal (com a bioimpedância), e em seguida, recebia o desjejum. Terminando essas etapas, a participantes participava dos testes de aptidão física.

As consultas para reposição dos *kits* de Vitamina D e exame de rotina do laboratório eram remarcadas com intervalos de três meses.

Porém, os procedimentos para análise só foram repetidos com os intervalos de 6 meses (P6 e P12), além disso, foram realizadas pelos mesmos avaliadores da equipe.

Assim, as medidas para análise do desfecho foram realizadas nos seguintes momentos: pré-experimento (P0) seis meses após (P6), e 12 meses após (P12), Figura 6.

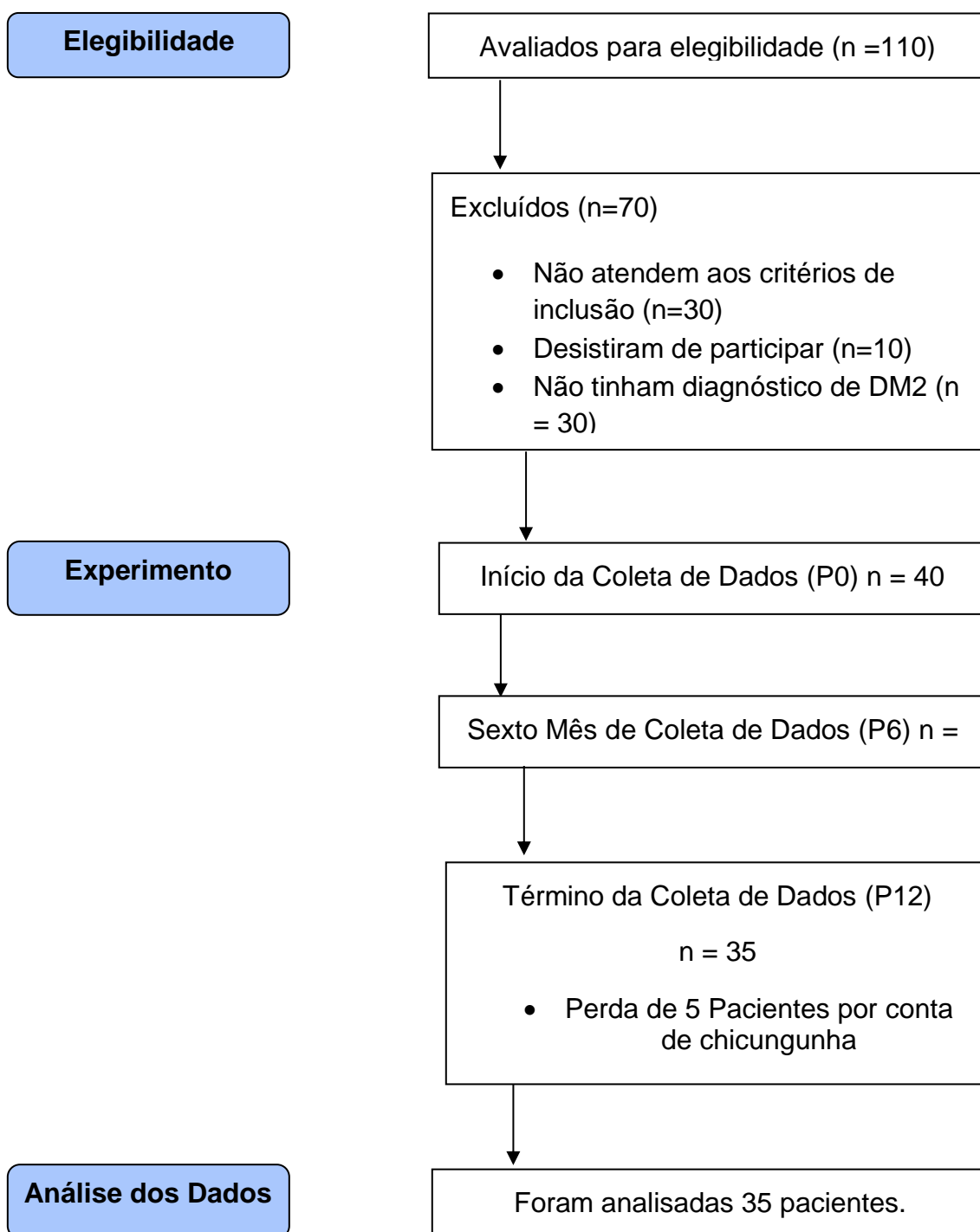


Figura 6 Fluxograma de Coleta de Dados (Estudo 3).

Testes Físicos

A força de preensão manual foi obtida com dinamômetro mecânico manual (*Lafayette Jamar Style Hydraulic Hand Dynamometer - Made in USA, 0-100 kg*). As participantes permaneceram em pé com o braço direito e esquerdo estendidos e o antebraço em rotação neutra. Para todos os sujeitos a pegada do dinamômetro foi ajustada individualmente, de acordo com o tamanho das mãos, de forma que a haste mais próxima do corpo do dinamômetro estivesse posicionada sobre as segundas falanges dos dedos indicador, médio e anular. O período de recuperação entre as medidas foi de um minuto e o teste foi realizado em três tentativas em ambas as mãos. A melhor marca das três tentativas foi utilizada como medida (91). A força muscular relativa foi calculada por meio da seguinte equação (92):

$$\text{Força Relativa} = \text{Força Absoluta (Kg)} / \text{Massa Corporal (Kg)}.$$

Para verificar a flexibilidade dos músculos posteriores de coxa e coluna vertebral foi realizado o teste de sentar e alcançar com o Banco de Wells, o participante senta-se com as pernas agrupadas, os joelhos estendidos e as plantas dos pés colocadas contra a borda da caixa, em seguida tenta alcançar lentamente a frente o mais distante possível ao longo do topo do banco, conservando as duas mãos paralelas, não podendo flexionar os joelhos, deverá manter esta posição momentaneamente empurrando a régua do banco (93). Além deste teste, foi realizada a Goniometria de 2 movimentos: Flexão de ombros, flexão do quadril e todas as medidas foram realizadas do lado direito, ambos os testes realizados em decúbito dorsal. Para verificar a amplitude máxima, era ajustado o segmento corporal até o ponto de leve desconforto ou

limitação anatômica, seguindo os procedimentos descritos por Norkin e White (94).

Foi utilizado o teste *Timed up and Go* (TUG), que é amplamente realizado para avaliação da mobilidade funcional, função muscular, velocidade da marcha e o equilíbrio dinâmico de idosos e indivíduos com algum tipo de patologia (95). Basicamente, ele avalia a potência de membros inferiores, exigindo para o teste movimentos realizados durante o dia tais como; levantar de uma cadeira com braços, caminhar três metros à frente, virar, caminhar de volta e sentar na cadeira, caracterizando, a performance no teste pode ser afetada pelo tempo de reação, pela força insuficiente, e pelo equilíbrio (96, 97).

O teste de sentar e levantar da cadeira consiste em levantar e sentar em uma cadeira mantendo os membros superiores cruzados na frente do peito, sendo um movimento considerado completo quando o sujeito cumpre a sequência de levantar e voltar a sentar, neste teste o participante precisa executar o máximo possível de repetições em 30 segundos (89). O teste se inicia com o participante sentado na cadeira, com o tronco ereto (sem apoio no encosto da cadeira), pés apoiados no chão e braços cruzados no tronco, ao comando do “Já!”, deve-se executar o maior número de agachamentos possíveis na cadeira durante 30 segundos, deve-se contar em alto e bom som o número de repetições perfeitas realizadas de agachamento na cadeira.

Considera-se uma repetição perfeita quando o participante estende completamente os joelhos e deixa o tronco ereto (posição inicial) e senta, tendo apenas a necessidade de contato mínimo dos quadris na cadeira (posição final). Ou seja, não existe necessidade de sentar-se completamente na cadeira. Além

disso, deve-se evitar ainda impactos intensos nos quadris no momento de sentar na cadeira.

O objetivo do teste de rosca bíceps unilateral foi desenvolvido para avaliar o condicionamento de força muscular de membros superiores. O material necessário para o teste é um cronômetro, um halter (2 e 4 kg, para mulheres e homens, respectivamente) e uma cadeira com assento. As repetições são computadas em 30 segundos, neste caso, uma repetição é definida como o somatório de uma ação muscular concêntrica mais uma ação muscular excêntrica completa (89).

O Teste de Sentar-Levantar (TSL) é relativamente simples e tem como objetivo avaliar a destreza na execução das ações de sentar e levantar do solo. A avaliação é feita separadamente, para cada ação, atribuindo-se escores independentes (Figura 1) (98).

Durante o teste para segurança do participante é fundamental seguir os seguintes procedimentos: 1) superfície plana e não escorregadia, 2) durante o teste o avaliador deve posicionar-se à frente e em diagonal ao avaliado para oferecer segurança ao participante (aspecto importante na avaliação de pessoas idosas ou de indivíduos que sabidamente tenham sofrido perda importante e recente de massa corporal magra), 3) o participante deve estar descalço e sem meias, com roupas confortáveis para o teste e que não restrinjam o arco de movimento das articulações do tornozelo, joelho, quadril e tronco, 4) um colchonete deve ser posicionado atrás do avaliado, visando a minimizar o impacto do quadril com o solo, durante a ação de sentar.

Bioimpedância Tetrapolar

Foram realizadas medidas de composição corporal no mesmo momento das visitas dos testes físicos para isso as participantes estavam em jejum de 12 horas. Foram realizadas as medidas de: altura, massa corporal, percentual de gordura, massa magra, massa de gordura, circunferência cintura, abdominal, ilíaca e quadril, relação Cintura-Quadril, Percentual de Gordura, Área de Gordura Visceral e a taxa metabólica basal.

Foi utilizado o aparelho *Inbody 720* (fabricante Biospace - Coreia do Sul). Que utiliza o método de bioimpedância. A validação deste aparelho de bioimpedância foi documentado em diversos trabalhos (99-101).

Coleta de Sangue

A coleta de sangue as participantes estavam em jejum de 12 horas. Os principais parâmetros analisados foram a glicemia em jejum, a hemoglobina glicada (HbA1c) e a vitamina D (25-hidroxitamina D [25-OH D]). Todas as análises foram realizadas pelo laboratório de fisiopatologia do Instituto Fernandes Figueira.

A HbA1c foi realizada com a técnica de alta performance de cromatografia líquida (103).

A glicemia em jejum através do método colorimétrico enzimático (GOD-PAP) (104).

E a Vitamina D (25-hidroxitamina D [25-OH D]) através do ensaio quimioluminescente (105).

Análise Estatística

Todos os dados são apresentados como média e desvio padrão. Inicialmente, foram realizadas medidas descritivas para a caracterização da

amostra, em seguida o teste de normalidade e homocedasticidade Kolmogorov Smirnov para verificar se as amostras estão distribuídas de forma homogênea.

Para a comparação das médias que apresentaram normalidade foi utilizado o F teste paramétrico, ANOVA de um fator, para verificar as possíveis diferenças no tempo (P0 vs. P6 vs. P12) e em caso de F significativo, um *post-hoc* de *Bonferroni* para análise das comparações múltiplas entre as variáveis (P0 vs. P6; P0 vs. 12; P6 vs. 12) (108). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Para as variáveis ordinais (teste de sentar e levantar do chão) foi utilizado o K teste não-paramétrico, *Kruskal-Wallis* que verificou as possíveis diferenças no fator tempo (P0 vs. P6 vs. P12) e em caso de K significativo, um *post-hoc* de *Mann-Whitney* para análise das comparações múltiplas entre as variáveis (P0 vs. P6; P0 vs. 12; P6 vs. 12) (108). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

O software IBM SPSS 24.0 foi utilizado para todas as análises estatísticas.

Resultados

A primeira análise estatística foi a descritiva com média e desvio padrão (média \pm desvio padrão) das variáveis da coleta de dados.

Resultados da Suplementação de 12 meses de Vitamina D nos níveis séricos

Em seguida foi avaliado os níveis séricos de Vitamina D ao longo dos 12 meses de intervenção. Nas comparações das medidas repetidas (P0 vs. P6 vs. P12) os resultados da ANOVA demonstraram que as pacientes tiveram ganhos significativos de Vitamina D ($p = 0,0001$). Nas comparações múltiplas houve ganhos entre as medidas do P0 ($27,5 \pm 9,0$; Limítrofe) vs. P6 ($38,8 \pm 12,1$; Desejável) com o valor de $p = 0,0001$ e um aumento percentual de 48,39%

(11,55ng/ml), P0 (27,5± 9,0; Limítrofe) vs. P12 (38,5±11,3; Desejável) com o valor de $p = 0,0001$ e um aumento percentual de 32,35% (6,14ng/ml), Figura 7.

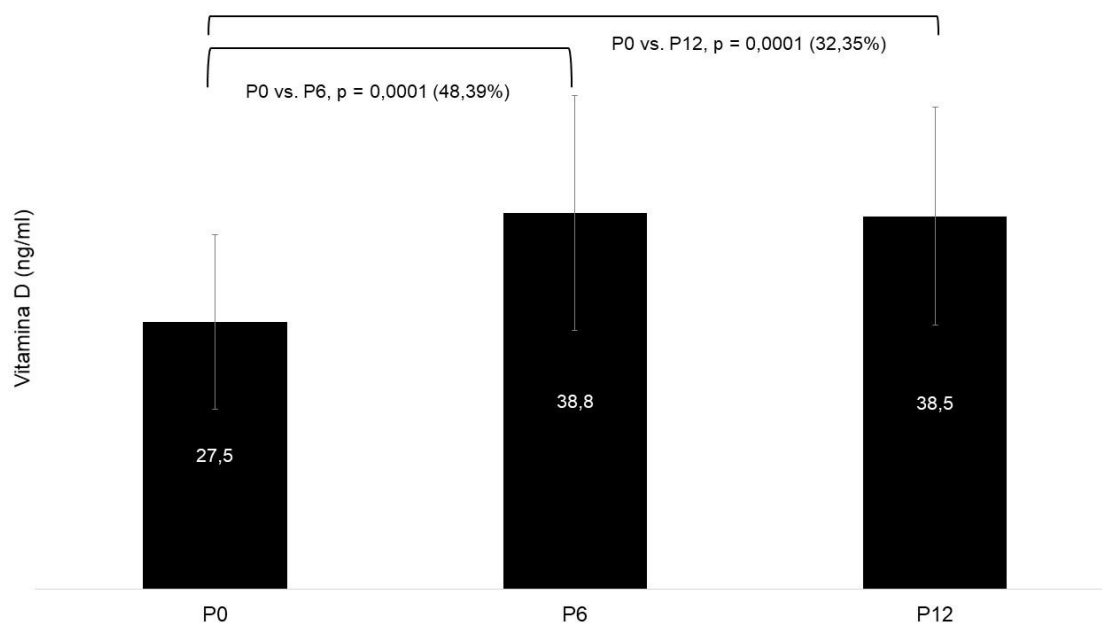


Figura 7 - Concentração sanguínea de 25(OH)D ao longo de 12 meses de suplementação

Desfechos Primários - Resultados da Suplementação de Vitamina D durante 12 meses na Aptidão Física

Nas comparações das medidas repetidas (P0 vs. P6 vs. P12) os resultados da ANOVA demonstraram que as pacientes tiveram modificações significativas nas seguintes variáveis: Força de Preensão Manual (valor de $p = 0,0001$), Força Relativa (valor de $p = 0,0001$), teste *arm curl* (valor de $p = 0,0002$), Goniometria na flexão de ombros e no *30s Chair Stand* (valor de $p = 0,0001$).

Nas comparações múltiplas os resultados foram da seguinte forma: força de preensão manual houve ganhos entre as medidas do P0 (22,10±5,47) vs. P6 (27,73±4,94) com o valor de $p = 0,0001$, P0 (22,10±5,47) vs. P12 (29,37±5,08) com o valor de $p = 0,0001$; força relativa houve ganhos entre as medidas do P0 (0,31±0,08) vs. P6 (0,38±0,09) com o valor de $p = 0,0001$, P0 (0,31±0,08) vs.

P12 ($0,41 \pm 0,09$) com o valor de $p = 0,0001$; teste *arm curl* houve ganhos entre as medidas do P0 ($12,20 \pm 3,88$) vs. P6 ($15,35 \pm 3,89$) com o valor de $p = 0,0001$, P0 ($12,20 \pm 3,88$) vs. P12 ($15,94 \pm 3,09$) com o valor de $p = 0,0001$; teste de Goniometria de flexão de ombro houve perda na amplitude entre as medidas P6 ($137,53 \pm 18,46$) vs. P12 ($124,20 \pm 18,02$) com o valor de $p = 0,06$ e no teste *30-s Chair Stand* houve ganhos entre as medidas do P0 ($8,53 \pm 3,19$) vs. P6 ($11,26 \pm 2,60$) com o valor de $p = 0,0001$, P0 ($8,53 \pm 3,19$) vs. P12 ($12,20 \pm 2,41$) com o valor de $p = 0,0001$, Tabela 7.

No final, foi realizado o teste não paramétrico para as medidas ordinais de sentar e levantar, os resultados não demonstraram alterações significativas em nenhum dos dois movimentos durante os 12 meses de suplementação (Sentar, valor de $p = 0,06$; levantar, valor de $p = 0,08$, Tabela 9).

Tabela 7. Resultados com a suplementação de Vitamina D ao longo de 12 meses na Aptidão Física.

Variável	Tempo	Média	±	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Resultado ANOVA	Resultado das Comparações Múltiplas	Diferença(%)
					Inferior	Superior			
Força de Preensão Manual	P0	22,10	±	5,47	20,3	23,7	0,000	P0 vs P6, p = 0,0001	5,63 (29,3%)
	P6	27,73	±	4,94	26,2	29,2		P0 vs P12, p = 0,0001	3,6 (35,9%)
	P12	29,37	±	5,08	27,7	31,1			
Força Relativa	P0	0,31	±	0,08	0,3	0,3	0,000	P0 vs P6, p = 0,0001	0,08 (28,5%)
	P6	0,38	±	0,09	0,4	0,4		P0 vs P12, p = 0,0001	0,05 (36,01%)
	P12	0,41	±	0,09	0,4	0,4			
Teste Arm Curl	P0	12,20	±	3,88	10,9	13,3	0,00002	P0 vs P6, p = 0,001	3,15 (36,0%)
	P6	15,35	±	3,89	14,2	16,6		P0 vs P12, p = 0,0001	3,8 (49,8%)
	P12	15,94	±	3,09	14,8	17,0			
Goniometria (Flexão de Ombros)	P0	132,40	±	17,63	126,5	137,5	0,752		
	P6	137,53	±	18,46	131,0	142,9			
	P12	124,20	±	18,02	118,1	130,2			
Goniometria (Flexão de Quadril)	P0	101,68	±	34,77	90,5	112,7	0,642		
	P6	106,88	±	35,43	96,4	117,2			
	P12	99,49	±	35,29	87,4	111,9			
Sentar e Alcançar	P0	18,71	±	4,72	17,3	20,2	0,189		
	P6	18,03	±	4,88	16,5	19,5			

	<i>P12</i>	22,44	±	18,70	17,6	29,6		
Timed Up and Go	<i>P0</i>	11,74	±	2,30	11,0	12,4		
	<i>P6</i>	10,70	±	1,89	10,1	11,3	0,108	
	<i>P12</i>	10,96	±	2,60	10,2	11,9		
30-s Chair Stand	<i>P0</i>	8,53	±	3,19	7,4	9,5		P0 vs P6, p = 0,0001 2,7 (32,00%)
	<i>P6</i>	11,26	±	2,60	10,4	12,0	0,000	P0 vs P12, p = 3,67 (43,02%)
	<i>P12</i>	12,20	±	2,41	11,5	13,0		0,0001

Desfechos Secundários - Resultados da Suplementação de Vitamina D durante 12 meses na Composição Corporal

Por último foram realizadas as análises das variáveis de desfecho secundárias, que são as modificações na composição corporal ao longo dos 12 meses com a suplementação de Vitamina D.

Nas comparações das medidas repetidas (P0 vs. P6 vs. P12) os resultados da ANOVA demonstraram que as pacientes tiveram modificações significativas apenas na relação cintura/quadril (RCQ), valor de $p = 0,04$). Nas comparações múltiplas houve alteração entre as medidas P0 ($0,93 \pm 0,08$) vs. P12 ($0,88 \pm 0,08$) com o valor de $p = 0,041$, Tabela 8.

Tabela 8. Resultados com a suplementação de Vitamina D ao longo de 12 meses na Composição Corporal.

Variável	Tempo	Média	±	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Resultado ANOVA	Resultado das Comparações Múltiplas	Diferença (%)
					Inferior	Superior			
Idade (anos)	P0	62,64	±	7,64	60,4	65,1	0,97		
	P6	63,02	±	7,68	60,6	65,5			
	P12	63,05	±	7,30	60,6	65,6			
Massa Corporal (Kg)	P0	73,80	±	15,26	69,3	78,6	0,95		
	P6	74,03	±	14,74	69,5	78,6			
	P12	73,02	±	14,17	68,7	77,8			
Circunferência de Cintura (cm)	P0	96,93	±	14,07	92,9	101,1	0,45		
	P6	94,46	±	13,41	90,2	98,6			
	P12	92,91	±	14,02	88,6	97,6			
Circunferência de Abdominal (cm)	P0	98,41	±	11,39	95,2	101,9	0,99		
	P6	98,28	±	12,15	94,6	102,1			
	P12	98,64	±	11,92	94,8	102,5			
Circunferência de Ilíaca (cm)	P0	101,68	±	12,19	98,2	105,6	0,68		
	P6	101,82	±	11,05	98,4	105,4			
	P12	103,80	±	11,56	100,1	107,5			
Circunferência de Quadril (cm)	P0	104,13	±	10,07	101,1	107,3	0,95		
	P6	104,60	±	9,13	101,7	107,5			
	P12	104,85	±	9,68	101,7	108,0			
	P0	0,93	±	0,08	0,9	1,0	0,04	P0 vs P12; p = 0,041	

Relação Cintura- Quadril	<i>P6</i>	0,90	±	0,08	0,9	0,9		-0,04 (-4,08%)
	<i>P12</i>	0,88	±	0,08	0,9	0,9		
Índice de Massa Corporal (IMC)	<i>P0</i>	31,20	±	5,76	29,4	33,1	0,93	
	<i>P6</i>	31,07	±	5,72	29,3	32,8		
	<i>P12</i>	30,72	±	5,61	29,0	32,7		
Massa Óssea	<i>P0</i>	2,34	±	0,29	2,3	2,4	0,89	
	<i>P6</i>	2,32	±	0,29	2,2	2,4		
	<i>P12</i>	2,31	±	0,28	2,2	2,4		
Massa Magra	<i>P0</i>	22,17	±	3,28	21,2	23,2	0,79	
	<i>P6</i>	22,53	±	7,53	20,4	25,2		
	<i>P12</i>	21,71	±	3,25	20,7	22,8		
Massa de Gordura	<i>P0</i>	33,24	±	10,74	30,2	36,5	0,98	
	<i>P6</i>	33,29	±	10,57	30,0	36,7		
	<i>P12</i>	32,80	±	10,25	29,7	36,3		
Percentual de Gordura (%)	<i>P0</i>	43,84	±	6,42	41,9	45,9	0,94	
	<i>P6</i>	44,35	±	6,80	42,3	46,3		
	<i>P12</i>	44,05	±	6,56	41,7	46,2		
Área de Gordura Visceral	<i>P0</i>	124,09	±	31,42	114,7	133,6	0,99	
	<i>P6</i>	123,26	±	29,43	114,5	132,5		
	<i>P12</i>	123,39	±	28,95	114,4	133,5		
Taxa Metabólica Basal	<i>P0</i>	1255,10	±	118,08	1219,5	1290,5	0,83	
	<i>P6</i>	1249,73	±	115,25	1215,6	1285,8		
	<i>P12</i>	1238,94	±	114,32	1203,1	1277,8		

Tabela 9. Resultados com a suplementação de Vitamina D ao longo de 12 meses no Teste de Sentar e Levantar do Chão.

		Média	±	DP	KW	Comparações Múltiplas
Sentar no chão	P0	2,1	±	1,43	0,06	
	P6	2,3	±	1,44		
	P12	1,6	±	1,26		
Levantar do Chão	P0	1,8	±	1,43	0,08	
	P6	1,6	±	1,37		
	P12	1,8	±	1,04		

Legendas: DP = Desvio Padrão, KW = *Kruskal-Wallis*

Discussão

O objetivo principal do estudo foi avaliar a influência da suplementação de Vitamina D durante 12 meses em mulheres com DM2 no pós-menopausa nos componentes da aptidão física. Neste sentido, para acompanhar a evolução destes desfechos foram avaliados três momentos ao longo de 12 meses, as mesmas variáveis (P0, P6 e P12).

A hipovitaminose D é comum em mulheres na fase pós-menopausa. As possíveis causas desta condição incluem baixa exposição solar e uma capacidade reduzida de produção de vitamina D, redução da função renal, menor absorção de vitamina D pelo trato gastrointestinal e uso de múltiplos medicamentos que podem interferir na absorção e metabolismo desta vitamina (49, 134).

Os principais resultados no presente estudo, demonstraram que a suplementação de Vitamina D sozinha no pós-menopausa, além de modificar positivamente, os níveis séricos desta vitamina de limítrofe para desejável, promoveu aumentos significativos nos marcadores da aptidão física neuromusculares e de forma secundária, controlou a perda crônica de massa

magra que é natural durante o envelhecimento e uma característica de pacientes com DM2, além disso, modificou a distribuição da gordura corporal, alterando indicadores como o RCQ.

A disponibilidade de vitamina D no organismo é avaliada pela medição das concentrações plasmáticas de 25(OH)D (181). Nas participantes deste estudo, as concentrações séricas estavam cursando nas medidas de início da coleta de dados, na classificação limítrofe, que é abaixo das desejáveis. As recomendações da International Osteoporosis Foundation e Endocrinology Society baseiam-se em duas meta-análises que sugerem concentrações superiores a 24 ng/ml para reduzir as taxas de queda (82) e superiores a 30 ng/ml para reduzir as taxas de fraturas (182). No presente estudo, as pacientes em seis meses atingiram a classificação desejável (acima de 32 ng/ml) e a manteve após 12 meses com a suplementação diária de Vitamina D (1000UI/dia). De todo caso, a população estudada neste estudo clínico consistiu em mulheres no período do pós-menopausa e com DM2, que possuem esta recomendação por terem fatores de risco para hipovitaminose D (183).

As concentrações sanguíneas reduzidas de Vitamina D estão associadas com alterações na função muscular (25). Os VDR são encontrados no tecido muscular e estão envolvidos na ativação da síntese de proteínas musculares, ou seja, é um importante mantenedor e agente importante para a hipertrofia muscular (184). Alguns estudos demonstraram que a suplementação de Vitamina D foi capaz de aumentar a concentração sérica de VDR em 30% e a quantidade de fibras musculares em 10% (185). A principal alteração induzida pela deficiência de vitamina D é a atrofia das fibras musculares de tipo 2 (fast-twitch) que são as primeiras a serem recrutadas durante a recuperação do

equilíbrio postural, fato que pode explicar a associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e quedas (181).

Os resultados do presente estudo apoiam os dados relatados na literatura que durante o período de seguimento, conforme os níveis séricos de 25(OH)D aumentaram, as participantes tiveram aumentos significativos na função muscular, em todos os momentos em relação ao P0. A explicação mais plausível para este aumento está no estudo de Annweiler *et al.* (186) onde afirmam que a suplementação de vitamina D pode alterar a capacidade oxidativa do músculo, melhorando a função muscular.

Desta forma, na força de preensão manual no momento P6 e P12, respectivamente, observou-se aumento de 29,3% e 35,9%, na força relativa de 28,5% e 36,01%, no teste *arm curl* de 36,0% e 45,3%, no *30-s Chair Stand* de 32,0% e 43,0%. Em uma revisão integrativa recente, Bentes *et al.* (25) demonstraram que apenas 5 estudos, até a presente data, verificaram a influência da suplementação de Vitamina D sozinha nos marcadores de aptidão física, no entanto, apenas três dos cinco estudos que utilizaram dosagens igual ou acima de 1000UI/dia, obtiveram resultados significativos nos ganhos de força, e é a mesma dosagem utilizada no presente estudo durante 12 meses de seguimento.

Os estudos corroboram como os nossos resultados, o estudo de Zhu *et al.*, (133) avaliaram a suplementação de vitamina D na força muscular e mobilidade em 302 mulheres idosas (70-90 anos) com insuficiência de 25(OH)D. O grupo intervenção recebeu doses de 1000UI/dia e os resultados demonstram que baseado nos valores basais, a suplementação foi capaz de aumentar a força muscular e a função muscular em mulheres idosas com insuficiência de Vitamina

D. Já Cangussu *et al.*, (134) avaliaram em 160 mulheres no pós-menopausa a suplementação diária de 1000ui, os resultados demonstraram que o grupo intervenção obteve ganhos significativos na Vitamina D e conseqüentemente, aumentos significativos na força muscular de membros inferiores e superiores além do controle da perda de massa magra. E por último o estudo de Anek *et al.*, (136) que examinaram o efeito de 4 semanas de suplementação de Vitamina D (20.000UI/semana), nos marcadores de massa óssea, força muscular e equilíbrio em 52 mulheres (45-55 anos) no pós-menopausa. Os resultados demonstraram que após 4 semanas houve mudanças significativas na aptidão física.

Além das medidas de aptidão física, como desfecho secundário foram realizadas as medidas antropométricas e a bioimpedância para avaliar a composição corporal, por outro lado, apenas a medida de RCQ apresentaram alterações significativas (P0 vs P12; $p = 0,041$; $-0,04$ (-4,08%). Por outro lado, ressalta-se que durante os 12 meses de seguimento, houve a manutenção da massa corporal, massa magra e de gordura sem alterações significativas, que é um fator fundamental no processo de envelhecimento e se tratando de mulheres com DM2 é um fator muito mais importante por conta da aceleração no processo de perda de massa muscular por conseqüências da característica patológica da doença (18).

Apesar disso, o RCQ obteve um decréscimo de 4,08% em 12 meses. A explicação está no processo de transferência da gordura corporal. No processo do pós-menopausa, é comum as mulheres apresentarem alterações no acúmulo de gordura abdominal/cintura e diminuírem a gordura acumulada na região do quadril, esta explicação está nas quedas de hormônios protetivos (estrogênio) e

o aumento de hormônios esteroides aumentando o acúmulo de gordura visceral (113). De alguma forma, no presente estudo, a suplementação de Vitamina D ao longo dos 12 meses pode ter auxiliado na transferência de gordura da região central (abdômen) para a região periférica (quadril).

Os pontos fortes deste ensaio, são as medidas séricas de vitamina D (25 (OH)D] com o ensaio quimioluminescente que é mais sensível na detecção de vitamina D no plasma (105). Além disso, as medidas funcionais do presente estudo apresentam características práticas e preenchem as funções diárias das participantes, fornecendo uma informação mais precisa das análises das variáveis relacionadas à função muscular. O tipo de população estudada, ou seja, mulheres no pós-menopausa com DM2 em uma faixa etária menor de 65 anos demonstra uma força para o estudo, apesar da ausência do grupo controle, as pacientes foram o próprio controle no P0 e demonstraram aumentos consistentes em 12 meses de pesquisa, demonstrando que a Vitamina D sozinha pode contribuir para as políticas de saúde pública.

Como limitações ressalta-se o tamanho da amostra de 40 participantes, apesar que o cálculo amostral demonstrou um poder de 93%, auxiliando para a transferência externa dessas informações, além disso, existe um viés de memória por conta do longo intervalo entre as consultas, mas a equipe realizou ligações quinzenais e consultas trimestrais para reposição das vitaminas e relembrar os procedimentos dos testes, e o viés de seleção que está associado a admissão das pacientes que já faziam parte do serviço de endocrinologia feminina que pode-se supor que são periodicamente vistas por profissionais médicos e tem constante acesso a cuidados de saúde em geral. E por última a limitação está relacionada para o controle se as pacientes utilizavam realmente

as doses de Vitamina D apesar das instruções quinzenais e o retorno de frascos vazios indicando consumo total do produto. Mas por outro lado, os exames de sangue no P6 e P12 rebatem essa limitação por conta dos aumentos verificados nos níveis séricos.

Conclusão

Em conclusão, a suplementação de vitamina D sozinha foi efetiva em mulheres no pós-menopausa para aumentar os níveis séricos de Vitamina D, por conseguinte, alterar significativamente os níveis de força muscular, promovendo melhoras na função muscular, prevenindo, controlando a fragilidade causada pela DM2 e pelo envelhecimento. Além disso, os aumentos séricos de vitamina D modificou significativamente o RCQ, demonstrando que ela pode ser efetiva na redistribuição da gordura corporal causada pela menopausa. E portanto, durante 12 meses as pacientes mantiveram o peso corporal, massa magra e de gordura e aumentaram a força muscular podendo ser uma excelente estratégia em mulheres nesta faixa etária e que não possuem nenhuma contraindicação para utilização desta vitamina.

Aprovação Ética

A pesquisa foi realizada no ambulatório de Endocrinologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fernandes Figueira, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da mesma instituição e depois de todos as pacientes terem concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (número de parecer consubstanciado 23081213.6.0000.5269, Data da Relatoria: 07/04/2016, Aprovado). Tudo de acordo com a resolução vigente no país 466/2012.

Agradecimentos

A Dra. Lizanka Marinheiro, agradece a Fundação de Pesquisa e Desenvolvimento do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e ao apoio financeiro do projeto PPSUS, bem como agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES / Brasil) a bolsa de estudos de doutorado (demanda social) concedida para Claudio Melibeu Bentes.

Referências

Organizadas no final do documento no item 4.

CAPÍTULO 3

3. Conclusão Geral e Considerações Finais

O objetivo principal da presente tese foi avaliar o efeito da suplementação de Vitamina D em mulheres com DM2 no pós-menopausa como desfechos a aptidão física e a composição corporal. Foi realizado um estudo de revisão e dois estudos originais.

O estudo 1, foi uma revisão integrativa que através de 5 artigos, concluiu a eficácia da suplementação depende da quantidade prescrita e das características do paciente. As doses inferiores a 1000 UI/dia não apresentaram alterações significativas na aptidão física em mulheres no pós-menopausa com doenças metabólicas ou não.

No Estudo 2, foi realizado um estudo para verificar as associações entre as variáveis coletadas no P0. Em conclusão, os resultados demonstraram que a função muscular e RMR podem sofrer influências negativas dos marcadores de gordura corporal e RMR pode estar associada à massa magra. Além disso, a glicemia em jejum pode estar associada a diminuição da força muscular e da função muscular em adultos mais velhos. Assim, os pacientes com T2D devem estar envolvidos com algum tipo de exercício físico, principalmente com características neuromusculares.

No estudo 3, foram analisados os dados longitudinais da suplementação de Vitamina D e como conclusão, a suplementação de vitamina D sozinha foi efetiva em mulheres no pós-menopausa para aumentar os níveis séricos de Vitamina D, por conseguinte, alterar significativamente os níveis de força muscular, promovendo melhoras na função muscular, prevenindo, controlando a fragilidade causada pela DM2 e pelo envelhecimento. Além disso, os aumentos

séricos de vitamina D modificou significativamente o RCQ, demonstrando que ela pode ser efetiva na redistribuição da gordura corporal causada pela menopausa. E portanto, durante 12 meses as pacientes mantiveram o peso corporal, massa magra e de gordura e aumentaram a força muscular podendo ser uma excelente estratégia em mulheres nesta faixa etária e que não possuem nenhuma contraindicação para utilização desta vitamina.

Desta forma, pode-se concluir que apesar da escassez e das limitações do estudo, os resultados apresentados nesta tese podem contribuir para a literatura científica de forma consistente e vem a corroborar a necessidade de se elaborar políticas públicas mais eficazes e efetivas no que concerne à prevenção e tratamento das doenças crônicas no Brasil.

4. Referências Bibliográficas

1. Pallin DJ, Espinola JA, Camargo CA, Jr. US population aging and demand for inpatient services. *Journal of hospital medicine*. 2014;9(3):193-6.
2. Leadley RM, Armstrong N, Reid KJ, Allen A, Misso KV, Kleijnen J. Healthy aging in relation to chronic pain and quality of life in Europe. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014;14(6):547-58.
3. Nitrini R. Successful aging in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69(4):577-8.
4. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1217-24.
5. Warren MP. Menopause and symptoms: are we too focused on hot flashes? *Menopause*. 2012;19(8):845.
6. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2014;17(5):540-56.
7. Shimoda M, Kaku K. [Medical economy in the treatment of diabetes and its problems]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2012;70 Suppl 5:663-6.
8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocrine*

practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2017;23(2):207-38.

9. Carracher AM, Marathe PH, Close KL. American Association of Diabetes Educators 2017. Journal of diabetes. 2017;9(12):1054-7.

10. Burckhardt P. Calcium and vitamin D in osteoporosis: supplementation or treatment? Calcified tissue international. 2002;70(2):74-7.

11. Machado MRC, Marinheiro LPF. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? Reprodução & Climatério. 2014;29(2):54-9.

12. Rhee SY, Hwang YC, Chung HY, Woo JT. Vitamin D and diabetes in Koreans: analyses based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012;29(8):1003-10.

13. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2013;14(2):81-9.

14. Sriram K, Meguid MM. The ongoing story of vitamin D. Nutrition. 2015;31(10):1293-4.

15. Jamilian M, Maktabi M, Asemi Z. A Trial on The Effects of Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Glycemic Control and Markers of Cardio-Metabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Archives of Iranian medicine. 2017;20(10):640-5.

16. Reddy GB, Sivaprasad M, Shalini T, Satyanarayana A, Seshacharyulu M, Balakrishna N, et al. Plasma vitamin D status in patients with type 2 diabetes with and without retinopathy. *Nutrition*. 2015;31(7-8):959-63.
17. Sharma S, Biswal N, Bethou A, Rajappa M, Kumar S, Vinayagam V. Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control In Children With Type 1 Diabetes Mellitus? - A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(9):SC15-SC7.
18. Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;996:193-205.
19. Cheng TY, Millen AE, Wactawski-Wende J, Beresford SA, LaCroix AZ, Zheng Y, et al. Vitamin D intake determines vitamin d status of postmenopausal women, particularly those with limited sun exposure. *The Journal of nutrition*. 2014;144(5):681-9.
20. Gonzalez G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velasquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):455-61.
21. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):3550-6.
22. Devine A, Wilson SG, Dick IM, Prince RL. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(2):283-8.

23. Mokta J, Mokta K, Ranjan A, Muruganathan A. Vitamin D and Muscle Weakness. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2017;65(7):116.
24. Orces CH. Prevalence of clinically relevant muscle weakness and its association with vitamin D status among older adults in Ecuador. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(5):943-9.
25. Bentes CM, Resende M, Miranda H, Netto CC, Marinheiro LPF. Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in post-menopausal women with metabolic disorders? Brief Review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017.
26. Bentes CM, Costa PB, Resende M, Miranda HL, Silva CMV, Netto CC, et al. Association between muscle function and body composition, vitamin D status, and blood glucose in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11 Suppl 2:S679-S84.
27. BRASIL MDS. Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa. Brasília; 2008.
28. Valença CN, do Nascimento Filho JM, Germano RM. Mulher no climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. *Saúde e Sociedade*. 2010;19(2):273-85.
29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Percepção do Estado de Saúde, Estilo de Vida e Doenças Crônicas. Rio de Janeiro 2013.
30. Lui Filho JF, Baccaro LFC, Fernandes T, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto Neto AM. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em

mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. Rev bras ginecol obstet. 2015;37(4):152-8.

31. Sanches TR, Gomes AB, Lopes VA, Costa L, Mosca LN. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteína isolada de soja. J Health Sci Inst. 2010;28(2):169-73.

32. FERNANDES CF, FINOTTI F, KULAK JR M. J. "Guideline" sobre Climatério da SBRH. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. 2012;6(01).

33. Basu S, Stuckler D, McKee M, Galea G. Nutritional determinants of worldwide diabetes: an econometric study of food markets and diabetes prevalence in 173 countries. Public health nutrition. 2013;16(1):179-86.

34. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. Pergamon; 1985.

35. Fonseca VA, Kirkman MS, Darsow T, Ratner RE. The American Diabetes Association diabetes research perspective. Diabetes. 2012;61(6):1338-45.

36. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy S. for the International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF Communications. 2006. 2015.

37. Organization WH. Global report on diabetes: World Health Organization; 2016.

38. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJd. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2002;46(1):16-26.

39. Semzezem C, de Oliveira AV. Associação dos Antígenos Leucocitários Humanos com o Diabetes Mellitus Tipo 1. *Saúde e Pesquisa*. 2009;2(2):233-9.
40. Gil CRR. Atenção primária, atenção básica e saúde da família: sinergias e singularidades do contexto brasileiro Primary health care, basic health care, and family health program: synergies and singularities. *Cad saúde pública*. 2006;22(6):1171-81.
41. Milech A, Angelucci A, Golbert A, Carrilho A, Ramalho A, Aguiar A. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). São Paulo. 2016.
42. LOPES JP, OLIVEIRA SM, FORTUNATO JS. STRESS OXIDATIVO E SEUS EFEITOS NA INSULINO-RESISTÊNCIA E DISFUNÇÃO DAS CÉLULAS β -PANCREÁTICAS. *Acta medica portuguesa*. 2008;21:293-302.
43. Pasqualotto KR, Alberton D, Frigeri HR. Diabetes mellitus e Complicações. *Journal of Biotechnology and Biodiversity*. 2012;3(4).
44. Heaton TB. On the Vitamin D. *The Biochemical journal*. 1922;16(6):800-8.
45. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):471-8.
46. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(12):2945-52.
47. Gomez Alonso C, Naves Diaz ML, Diaz-Corte C, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on

bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1998;13 Suppl 3:73-7.

48. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(1):1-8.

49. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.

50. Brincat M, Gambin J, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas*. 2015;80(3):329-32.

51. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause--a narrative review. *Maturitas*. 2014;79(1):3-7.

52. WHO. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization technical report series. 2003;921:1-164, back cover.

53. LeBlanc ES, Desai M, Perrin N, Wactawski-Wende J, Manson JE, Cauley JA, et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1197-203.

54. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Menopause, vitamin D, and oral health (AUGUST 2009). *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76(11):629; author reply -30.

55. Yang Y, Li Z, Yan G, Jie Q, Rui C. Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants - an updated meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2017;1-10.
56. Manousaki D, Richards JB. Low vitamin D levels as a risk factor for cancer. *BMJ.* 2017;359:j4952.
57. Guo J, Cockcroft JR, Elwood PC, Pickering JE, Lovegrove JA, Givens DI. Vitamin D intake and risk of CVD and all-cause mortality: evidence from the Caerphilly Prospective Cohort Study. *Public health nutrition.* 2017;20(15):2744-53.
58. Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;100:8-15.
59. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2014;20(2):147-55.
60. Ordooei M, Shojaoddiny-Ardekani A, Hoseinipoor SH, Miroliai M, Zare-Zardini H. Effect of vitamin D on HbA1c levels of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Minerva pediatrica.* 2017;69(5):391-5.
61. Zitkus BS. Update on the American Diabetes Association Standards of Medical Care. *The Nurse practitioner.* 2014;39(8):22-32; quiz -3.

62. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065-79.
63. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2004;27(12):2813-8.
64. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes care*. 2001;24(8):1496-.
65. Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. Modulatory role of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ on pancreatic islet insulin release via the cyclic AMP pathway in the rat. *British journal of pharmacology*. 1997;121(4):751-8.
66. Rafaelli RA, Nomura PR, Figueira FD, de Freitas Santos ICP, Silva LFdRS, Venturini D. Influência da vitamina D nas doenças endocrinometabólicas. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2015;36(1Supl):333-48.
67. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Wiecek A, Mizia-Stec K, Nieszporek T, Zak-Golab A. Influence of calcium and vitamin D supplementation on weight and fat loss in obese women. *Obesity facts*. 2008;1(5):274-9.
68. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D(28k) controls [Ca²⁺]_i and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(48):34343-9.

69. Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamin D and kidney disease: what we know and what we do not know. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013;35(4):323-31.
70. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(6):389-94.
71. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;103(6):1465-71.
72. Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone*. 2008;42(5):996-1003.
73. Ardawi MS, Qari MH, Rouzi AA, Maimani AA, Raddadi RM. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(2):463-75.
74. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer research*. 2009;29(9):3713-20.
75. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a

population-based study in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(7):4119-23.

76. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3973-81.

77. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS medicine*. 2013;10(2):5.

78. Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O, et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2015;73(9):577-93.

79. Fosnight SM, Zafirau WJ, Hazelett SE. Vitamin D supplementation to prevent falls in the elderly: evidence and practical considerations. *Pharmacotherapy*. 2008;28(2):225-34.

80. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2980-5.

81. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial.

Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2003;18(2):343-51.

82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*. 2004;291(16):1999-2006.

83. Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2017;46(4):919-33.

84. Cardoso MHCA, Wuillaume SM. *Elaboração do Trabalho Científico: Flama Ramos. Acabamento e Manuseio Gráfico LTDA.; 2012.*

85. Beck TW. The importance of a priori sample size estimation in strength and conditioning research. *Journal of strength and conditioning research*. 2013;27(8):2323-37.

86. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60.

87. 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.

88. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance

for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.

89. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of aging and physical activity*. 1999;7:129-61.

90. Jones CJ, Rikli RE, Max J, Noffal G. The reliability and validity of a chair sit-and-reach test as a measure of hamstring flexibility in older adults. *Research quarterly for exercise and sport*. 1998;69(4):338-43.

91. Farias D, Teixeira T, Tibana R, Balsamo S, Prestes J. A força de preensão manual é preditora do desempenho da força muscular de membros superiores e inferiores em mulheres sedentárias. *Motricidade (Santa Maria da Feira)*. 2012;8:624-9.

92. Prestes J, Tibana RA. Muscular static strength test performance and health: absolute or relative values? *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2013;59(4):308-9.

93. Lemmink KA, Kemper HC, de Greef MH, Rispens P, Stevens M. The validity of the sit-and-reach test and the modified sit-and-reach test in middle-aged to older men and women. *Research quarterly for exercise and sport*. 2003;74(3):331-6.

94. Norkin CC, White DJ. *Measurement of Joint Motion: A Guide to Goniometry*: Philadelphia: F a Davis Company; 2003.

95. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
96. Thrane G, Joakimsen RM, Thornquist E. The association between timed up and go test and history of falls: the Tromsø study. *BMC geriatrics*. 2007;7(1):1.
97. Morris S, Morris ME, Iansek R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2001;81(2):810-8.
98. Lira VA, de Araújo CGS. Teste de sentar-levantar: estudos de fidedignidade. *Rev Bras Ciên e Mov Brasília* v. 2000;8(2).
99. Malavolti M, Mussi C, Poli M, Fantuzzi A, Salvioli G, Battistini N, et al. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Annals of human biology*. 2003;30(4):380-91.
100. Medici G, Mussi C, Fantuzzi A, Malavolti M, Albertazzi A, Bedogni G. Accuracy of eight-polar bioelectrical impedance analysis for the assessment of total and appendicular body composition in peritoneal dialysis patients. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(8):932-7.
101. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, Imanishi K, Shirakata H, Kantani A, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepato-gastroenterology*. 2010;58(105):42-4.

102. Cardiologia SBd, Nefrologia SBd. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. 2006.
103. Wu Y, Yang X, Wang H, Li Z, Wang T. Evaluation of hemoglobin A1c measurement from filter paper using high-performance liquid chromatography and immunoturbidimetric assay. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2017;77(2):104-8.
104. Zhu A, Romero R, Petty HR. An enzymatic colorimetric assay for glucose-6-phosphate. *Analytical biochemistry*. 2011;419(2):266-70.
105. Simpson CA, Cusano AM, Bihuniak J, Walker J, Insogna KL. Effect of 25(OH) vitamin D reference method procedure (RMP) alignment on clinical measurements obtained with the IDS-iSYS chemiluminescent-based automated analyzer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015;148:41-6.
106. Murphy PK, Wagner CL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *Journal of midwifery & women's health*. 2008;53(5):440-6.
107. Joseph RP, Ainsworth BE, Keller C, Dodgson JE. Barriers to Physical Activity Among African American Women: An Integrative Review of the Literature. *Women & health*. 2015:1-21.
108. Vincent WJ. *Statistics in kinesiology*: Champaign, Illinois: Human Kinetics; 1995.
109. Katainen RE, Engblom JR, Siirtola TJ, Erkkola RU, Polo-Kantola P. Climacteric symptoms in middle-aged women with chronic somatic diseases. *Maturitas*. 2016;86:17-24.

110. Blumel JE, Lavin P, Vallejo MS, Sarra S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013.
111. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas*. 2011;68(4):331-6.
112. McClung MR. The menopause and HRT. Prevention and management of osteoporosis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2003;17(1):53-71.
113. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15(5):419-29.
114. Chang AL, Fu T, Amir O, Tang JY. Association of facial skin aging and vitamin D levels in middle-aged white women. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(12):2315-6.
115. Bouillon R. Can vitamin D prevent falls and fractures? *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(6):407-9.
116. Li S, Ou Y, Zhang H, Zhang Z, Zhou H, Liu L, et al. Vitamin D status and its relationship with body composition, bone mineral density and fracture risk in urban central south Chinese postmenopausal women. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;64(1):13-9.
117. Vuksanovic M, Mihajlovic G, Beljic Zivkovic T, Gavrilovic A, Arsenovic B, Zvekic Svorcan J, et al. Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal

women with hypovitaminosis D. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017;20(1):31-6.

118. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: is there a threshold in the relation? *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):627 e13-8.

119. Ahn JD, Kang H. Physical Fitness and Serum Vitamin D and Cognition in Elderly Koreans. *Journal of sports science & medicine*. 2015;14(4):740-6.

120. Hall S. *Basic biomechanics*: McGraw-Hill Higher Education; 2014.

121. Fleck SJ, Kraemer W. *Designing Resistance Training Programs*, 4E: Human Kinetics; 2014.

122. Knuttgen HG, Kraemer WJ. Terminology and measurement in exercise performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1987;1(1):1-10.

123. Menant JC, Weber F, Lo J, Sturnieks DL, Close JC, Sachdev PS, et al. Strength measures are better than muscle mass measures in predicting health-related outcomes in older people: time to abandon the term sarcopenia? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(1):59-70.

124. Stessman J, Rottenberg Y, Fischer M, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs JM. Handgrip Strength in Old and Very Old Adults: Mood, Cognition, Function, and Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(3):526-32.

125. Chaturvedi V. Grip strength and mortality. *The National medical journal of India*. 2015;28(6):287-9.
126. Macera CA. Muscular strength and mortality in men. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2009;19(2):150-1.
127. Germain CM, Batsis JA, Vasquez E, McQuoid DR. Muscle Strength, Physical Activity, and Functional Limitations in Older Adults with Central Obesity. *Journal of aging research*. 2016;2016:8387324.
128. Kraschnewski JL, Sciamanna CN, Ciccolo JT, Rovniak LS, Lehman EB, Candotti C, et al. Is exercise used as medicine? Association of meeting strength training guidelines and functional limitations among older US adults. *Preventive medicine*. 2014;66:1-5.
129. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017.
130. Ghose RR. Vitamin D deficiency and muscle weakness in the elderly. *The New Zealand medical journal*. 2005;118(1219):U1582.
131. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone research*. 2016;4:16041.
132. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging clinical and experimental research*. 2010;22(1):78-84.

133. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(11):2063-8.
134. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015.
135. Gao LH, Zhu WJ, Liu YJ, Gu JM, Zhang ZL, Wang O, et al. Physical performance and life quality in postmenopausal women supplemented with vitamin D: a two-year prospective study. *Acta pharmacologica Sinica*. 2015;36(9):1065-73.
136. Anek A, Bunyaratavej N, Jittivilai T. Effects of Short-Term Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal and Body Balance for Prevention of Falling in Postmenopausal Women. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2015;98 Suppl 8:S26-31.
137. Ervasti J, Kivimaki M, Dray-Spira R, Head J, Goldberg M, Pentti J, et al. Socioeconomic gradient in work disability in diabetes: evidence from three occupational cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(2):125-31.
138. Norris KL, Beckles GL, Chou CF, Zhang X, Saaddine J. Association of Socioeconomic Status with Eye Health Among Women With and Without Diabetes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015.

139. Shah P, Shamoan F, Bikkina M, Kohl HW, 3rd. Medical cost of type 2 diabetes attributable to physical inactivity in the United States in 2012. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11(1):13-7.
140. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1507-12.
141. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):455-69, vi.
142. Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and Menopause. *Current diabetes reports*. 2016;16(4):20.
143. Monterrosa-Castro A, Blumel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguin E, Baron G, Bencosme A, et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013;16(6):663-72.
144. Mayor S. Type 2 diabetes triples risk of early menopause, study shows. *BMJ*. 2013;347:f7676.
145. Filteau S, Rehman AM, Yousafzai A, Chugh R, Kaur M, Sachdev HP, et al. Associations of vitamin D status, bone health and anthropometry, with gross motor development and performance of school-aged Indian children who were born at term with low birth weight. *BMJ open*. 2016;6(1):e009268.

146. Zerofsky M, Ryder M, Bhatia S, Stephensen CB, King J, Fung EB. Effects of early vitamin D deficiency rickets on bone and dental health, growth and immunity. *Maternal & child nutrition*. 2015.
147. Callegari ET, Reavley N, Garland SM, Gorelik A, Wark JD. Vitamin D Status, Bone Mineral Density and Mental Health in Young Australian Women: The Safe-D Study. *J Public Health Res*. 2015;4(3):594.
148. Cavalcante R, Maia J, Mesquita P, Henrique R, Griz L, Bandeira MP, et al. The effects of intermittent vitamin D3 supplementation on muscle strength and metabolic parameters in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2015;6(4):149-54.
149. Figueiredo PA, Powers SK, Ferreira RM, Appell HJ, Duarte JA. Aging impairs skeletal muscle mitochondrial bioenergetic function. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(1):21-33.
150. Cervellati C, Pansini FS, Bonaccorsi G, Pascale G, Bagni B, Castaldini C, et al. Body mass index is a major determinant of abdominal fat accumulation in pre-, peri- and post-menopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(6):413-7.
151. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, Vespoli Hde L, et al. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *Gynecological endocrinology : the*

official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2010;26(1):16-22.

152. Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. Neuromuscular dysfunction in type 2 diabetes: underlying mechanisms and effect of resistance training. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32(1):40-50.

153. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):585-92.

154. Shah S, Sonawane P, Nahar P, Buge K, Vaidya S. Are we ignoring diabetic disability: a cross sectional study of diabetic myopathy. *Indian journal of medical sciences*. 2011;65(5):186.

155. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813-8.

156. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2015;10(2):105-12.

157. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in

postmenopausal Latin American women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(2):164-70.

158. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(1):8-13.

159. Lipsy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2003;9(1 Suppl):2-5.

160. Finn KJ, Saint-Maurice PF, Karsai I, Ihasz F, Csanyi T. Agreement Between Omron 306 and Biospace InBody 720 Bioelectrical Impedance Analyzers (BIA) in Children and Adolescents. *Research quarterly for exercise and sport*. 2015;86 Suppl 1:S58-65.

161. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, Imanishi K, Shirakata H, Kantani A, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(105):42-4.

162. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993-7.

163. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002;25(1):113-20.

164. Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1117-22.
165. Ruggiero C, Metter EJ, Melenovsky V, Cherubini A, Najjar SS, Ble A, et al. High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(7):698-706.
166. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Current topics in developmental biology*. 2005;68:123-48.
167. Vieira DC, Tibana RA, Tajra V, Nascimento Dda C, de Farias DL, Silva Ade O, et al. Decreased functional capacity and muscle strength in elderly women with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1377-86.
168. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*. 2005;28(10):2541-2.
169. Gaster M, Vach W, Beck-Nielsen H, Schroder HD. GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2002;110(9):611-9.
170. Danilovich N, Maysinger D, Sairam MR. Perspectives on reproductive senescence and biological aging: studies in genetically altered follitropin receptor knockout [FORKO] mice. *Experimental gerontology*. 2004;39(11-12):1669-78.

171. BRASIL MDS. Manual técnico de promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar: ANS; 2009.
172. Valença CN, Nascimento Filho JMd, Germano RM. Mulher no climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. *Saúde e Sociedade*. 2010;19:273-85.
173. Kater C. A síndrome metabólica e o X da questão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:163-4.
174. Vasconcellos LS, Leite JM, Sabino KR, Petroianu A. Influência da ooforectomia na variação ponderal em ratas jovens e adultas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2004;48(2):299-304.
175. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017;453:144-50.
176. Schnatz PF, Nudy M, Jiang X, Demko JE, Appt SE. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease in postmenopausal women: contributions from human and nonhuman primate studies. *Menopause*. 2015;22(5):554-63.
177. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:177-89.
178. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(12):2291-300.

179. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(3):859-71.
180. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(9):1219-26.
181. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(1):18-28.
182. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):551-61.
183. Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas*. 2012;71(1):83-8.
184. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical journal*. 2001;33(1):19-24.

185. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas DA, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, et al. A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):E1927-E35.

186. Anweiler C, Beauchet O, Berrut G, Fantino B, Bonnefoy M, Herrmann FR, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(2):90-5.

ANEXO 1- Deliberação CPG 01/2013



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF
INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

**DEPARTAMENTO DE ENSINO
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO
SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER e
PESQUISA APLICADA À SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

Deliberação CPG 01/2013

Rio de Janeiro, 16 de outubro de 2013.

As Comissões de Pós-graduação do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher e de Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, no uso de suas atribuições e considerando algumas inconsistências e omissões do Regulamento Interno no que se refere aos pré-requisitos para qualificação de projeto de tese de Doutorado e apresentação de teses e dissertações no formato de artigo ou coletânea de artigos, no intuito de esclarecer e especificar o que consta naquele documento, DELIBERA:

1. **Pré-requisitos para Qualificação de projeto de tese de doutorado:**
O aluno deverá apresentar um artigo, aceito ou publicado após sua matrícula em um periódico com classificação Qualis na área de avaliação do programa no qual está matriculado, no qual figure como primeiro autor. Quando o artigo não tiver sido aceito ou publicado, deverá ser apresentado para aprovação pela comissão examinadora.
2. **Apresentação de Tese de Doutorado no formato de coletânea de artigos:**
A tese será composta por, no mínimo dois artigos relacionados entre si e com o objeto de tese, nos quais o aluno conste como primeiro autor, tendo sido pelo menos submetidos para publicação em periódico com classificação Qualis na área de avaliação do programa no qual está matriculado (um deles poderá ser o apresentado como pré-requisito para qualificação do projeto, mas agora aceito ou publicado).
3. **Apresentação de Dissertação de Mestrado no formato de artigo:**
A dissertação será composta por, no mínimo, um artigo no qual o aluno conste como primeiro autor, tendo sido pelo menos submetido para publicação em periódico com classificação Qualis na área de avaliação do programa no qual está matriculado.
4. Para ambas as situações, a tese ou dissertação em formato de artigo, deverá ter um capítulo contendo introdução, objetivos, revisão da literatura científica ou marco teórico pertinente à proposta que guiou o trabalho, detalhamento do material e métodos ou abordagem teórico-metodológica utilizada e, após o(s) artigo(s), um capítulo de conclusão que articule seu(s) conteúdo(s), conforme o Anexo 1.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

5. No anexo 2 o modelo para capa e folha de rosto seguindo as normas institucionais atuais.
6. Demais disposições sobre o conteúdo e formato de projetos, teses e dissertações devem seguir o definido em Cardoso e Willaume, 2012 – Elaboração do Trabalho Científico. Flama Ramos Acabamento e Manuseio Gráfico LTDA.
7. Todos os produtos decorrentes das atividades desenvolvidas no âmbito dos programas de pós-graduação *stricto sensu* do IFF/Fiocruz devem observar o disposto na Política de Acesso Aberto da Fiocruz.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Anexo 1 à Deliberação Conjunta PGSCM e PGPASCM 01/2013, de 15 de outubro de 2013 – Estrutura de Teses e Dissertações no formato de coletânea de artigos ou artigo*.

1) Elementos pré-textuais (um item em cada página):

- **Capa** (obrigatória): conforme Anexo 2.
- **Folha de rosto** (obrigatória): idêntica à capa, constando que se trata de dissertação e ou tese, como requisito parcial para obtenção de título de mestre ou de doutor em Ciências.
- **Ficha Catalográfica** (obrigatória): a ser elaborada pela Biblioteca da Saúde da Mulher e da Criança do IFF/Fiocruz.
- **Dedicatória** (opcional)
- **Agradecimento** (opcional)
- **Lista de siglas e abreviaturas** (opcional)
- **Resumo e Palavras-Chave** (obrigatório): o Resumo deverá conter os elementos contemplados na Introdução, Objetivos, Metodologia, Resultados e Conclusão de todo o estudo. As Palavras-chave devem ser colocadas ao final do resumo, referentes ao conteúdo de toda a tese e ou dissertação, dentre os descritores da Bireme considerados adequados para recuperação do texto quando indexado.
- **Abstract e Keywords** (obrigatório): o Resumo e Palavras-Chave em inglês.
- **Sumário** (obrigatório): compreendendo a nomeação dos capítulos e seus subitens, referências, apêndices, anexos, com indicação de suas respectivas páginas.
- **Lista de quadros, figuras e tabelas** (opcional):

Como os quadros e tabelas podem estar presentes nos capítulos que não compreendem os artigos, sugere-se que sua apresentação siga a estrutura proposta para o sumário.

Por exemplo: uma tese de doutorado poderia ter a seguinte listagem

Lista de quadros, figuras e tabelas:

Capítulo 1 – Introdução, marco teórico e detalhamento metodológico.

Tabela 1 5

Tabela 2 8

Capítulo 2 – Artigo 1: (título do artigo)

Tabela 1 33

Tabela 2 45

Capítulo 3 – Artigo 2: (título do artigo)

Tabela 1 55

Tabela 2 58

Observação: como se observa no exemplo acima, no(s) artigo(s) a(s) tabela(s), quadro(s), figura(s), ilustração(ões), diagrama(s) devem sempre começar com o número 1, independente da numeração recebida quer no artigo anterior, quer por ventura no Capítulo 1.

* Adaptado de Cardoso e Willaume, 2012 – Elaboração do Trabalho Científico. Flama Ramos Acabamento e Manuseio Gráfico Ltda.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

2) Elementos Textuais:

- **Capítulo 1** – Introdução, marco teórico e detalhamento de materiais e métodos.
- **1- Introdução:** deverá conter a delimitação do tema, objetivos e justificativa culminando na apresentação da estrutura da tese, isto é, sua subdivisão em capítulos, a exposição breve do conteúdo de cada um deles, incluindo o(s) artigo(s). Também deverá indicar para qual(ais) revista(s) esse(s) artigo(s) será(ão) encaminhados ou já foram submetidos, publicados ou aceitos para publicação.
- **1.1 – Marco Teórico:** deverá conter a exposição dos principais conceitos que embasaram a pesquisa via revisão atualizada da literatura sobre o tema/objeto de escolha. Deverá também conter a explicitação da(s) hipótese(s) heurística(s) que conduziram o trabalho investigativo. As referências no corpo do texto devem ser numeradas a partir da última apresentada no capítulo antecedente.
- **1.2 – Detalhamento metodológico:** embora no(s) artigo(s) elaborado(s) seja obrigatória a apresentação dos materiais, métodos e técnicas utilizados na realização da pesquisa, é necessário que nesse capítulo se proceda a um detalhamento mais refinado e extenso dos caminhos encetados, incluindo a discussão das questões éticas neles implicadas. As referências no corpo do texto devem ser numeradas a partir da última apresentada no capítulo antecedente.
- **1.3 – Referências:** as referências no corpo do texto devem ser numeradas por ordem de aparecimento com números arábicos sobrescritos. A listagem no final do capítulo deve seguir a mesma ordem de aparecimento no corpo do capítulo.

OBS – Caso haja necessidade de se colocar nota(s) de pé de página a indicação dela(s) deverá(ão) aparecer no texto assinalada(s) com os seguintes símbolos: *,†,‡,§,||,¶,**,††,‡‡, sobrescritos e em ordem sequencial[†].

Capítulo 2 – Artigo(s): o(s) artigo(s) deverá(ão) seguir as normas propostas pela(s) revista(s) a(s) qual(is) foi(ram) ou será(ão) apresentado(s). As referências, no corpo do artigo e em sua listagem, devem seguir as normas propostas pelas revistas escolhidas. A lista de referência deverá vir ao final de cada artigo.

Atenção: as páginas do(s) artigo(s) apresentado(s) deverão ser numeradas sequencialmente a partir do número da última página do Capítulo 1.

[†] Conforme International Committee of Medical Journal Editors, 2006 - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Todo o texto deverá utilizar letra Arial tamanho 12 e espaçamento duplo entre linhas. O aluno deverá colocar em anexo as instruções para os autores de cada revista, para melhor compreensão por parte dos membros da banca.

Capítulo 3 – Conclusão ou Considerações Finais

Neste capítulo deverão ser apresentadas as conclusões do trabalho, cuidando-se para produzir a interligação entre o que foi discutido nos capítulos anteriores, incluindo aquele(s) relativo(s) ao(s) artigo(s). As páginas deverão ser numeradas respeitando a sequência dos capítulos anteriores.

3) Elementos Pós-Textuais:

- **Apêndices** (opcional)

Poderão ser incluídos também os instrumentos de coleta de dados, o termo de consentimento livre e esclarecido, tabelas, quadros e etc., considerados resultados complementares.

- **Anexos**

Este item deve conter, obrigatoriamente, a Folha de Rosto de Aprovação do(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa, a(s) norma(s) do(s) periódico(s) para o(s) qual(is) o(s) artigo(s) foi(ram) ou será(ão) enviado(s) e, de forma opcional, outros anexos considerados pertinentes.

- **Glossário** (opcional)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Anexo 2 à Deliberação Conjunta PGSCM e PGPASCM 01/2013, de 15 de outubro de 2013 – Modelo de Capa e Folha de Rosto para qualquer formato de apresentação de Teses e Dissertações.



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO OU DA TESE

Nome do(a) autor(a)



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO OU DA TESE

Nome do(a) autor(a)

Projeto, Dissertação ou Tese apresentado(a) à Pós-graduação em (Nome da Pós-graduação), como pré-requisito para o exame de qualificação [no caso de projeto] ou como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre ou Doutor [no caso de dissertação de mestrado acadêmico ou profissional e de doutorado] em.....

Orientador:.....

Two handwritten signatures are present. The first signature is located above the 'Orientador' line and consists of a stylized 'M' followed by a vertical line. The second signature is located below the 'Orientador' line and is a more complex, cursive signature.

Rio de Janeiro
<Mês> de <Ano>

**ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética, Termo de
Consentimento Livre e Esclarecido e Formulário para
coleta de dados**

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ENVELHECIMENTO DA MULHER: ESTUDO DAS CO-MORBIDADES DE MAIOR PREVALÊNCIA NA MULHER PÓS-MENOPAUSA, VISANDO UM ENVELHECIMENTO COM MELHOR QUALIDADE DE VIDA

Sub-projeto: Efeito de 12 meses da suplementação de vitamina D nos marcadores da aptidão física relacionados à saúde e qualidade de vida em mulheres com síndrome metabólica e diabetes tipo II no pós-menopausa residentes da cidade do Rio de Janeiro / RJ (Brasil).

Pesquisador: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 23081213.6.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.483.044

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um pedido de emenda que pretende analisar a influência crônica da suplementação com vitamina D nos componentes da aptidão física, na composição corporal e na taxa metabólica em repouso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a influência crônica da suplementação com vitamina D nos componentes da aptidão física, na composição corporal e na taxa metabólica em repouso.

Objetivo Secundário:

Analisar a influência crônica da suplementação com vitamina D nos componentes na composição corporal e na taxa metabólica em repouso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.483.044

Os testes físicos que serão utilizados durante a pesquisa apresentação característica não invasiva, contudo, medidas de segurança serão tomadas, sobretudo, com a inclusão de diversas comorbidades nos critérios de exclusão. Ressalta-se que os testes são originalmente validados em pessoas acima de 50 anos e sobretudo, são testes seguros e factíveis, ou seja, aferem cada uma das capacidades físicas referentes à funcionalidade (45). É importante ressaltar que, para todos os testes, terão dois avaliadores próximos em caso um possível desequilíbrio, principalmente, nos testes de sentar e levantar do chão e o Timed up and go. Durante toda avaliação, o avaliador deve usar o bom senso no julgamento da impossibilidade de sua realização devido alguma observação de fragilidade e pouca força no teste de força manual. Além disso, sugere-se ao avaliador, a explicação e a demonstração do teste, além da execução de uma tentativa por parte do avaliado, para induzir familiarização com o teste.

Benefícios:

Avaliar a influência da suplementação com vitamina D nos marcadores da aptidão física em mulheres nos pós-menopausa, diabéticas e com síndrome metabólica e determinar a eficácia deste suplemento em longo prazo. Além disso, justificar o investimento desta suplementação de vitamina D na prevenção e/ou tratamento de outras doenças crônicas características do processo de envelhecimento, e que tal sugestão também possa ser adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Por se tratar de uma lacuna na literatura científica, espera-se apresentar os resultados em revistas científicas de alto impacto, no período de realização do projeto, e que os resultados estejam disponíveis no período de 12 meses. Serão realizados três manuscritos com os resultados da pesquisa, uma revisão sistemática de literatura e dois manuscritos originais. Tais resultados serão de grande valia para a área do conhecimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

- O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SOMENTE PODERÁ SER UTILIZADO APÓS SER CARIMBADO, DATADO E ASSINADO PELO CEPIFF.
- OBSERVAR AS RECOMENDAÇÕES DA RESOLUÇÃO 466/12.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.483.044

- COMUNICAR AO CEPIFF O INICIO E ENCERRAMENTO DO PROJETO EM NOTIFICAÇÃO.
- É OBRIGATÓRIO APRESENTAR OS RELATÓRIOS SEMESTRAIS E FINAIS POR MEIO DA NOTIFICAÇÃO NA PLATAFORMA BRASIL.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_669278 E1.pdf	04/04/2016 11:01:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE040416.doc	04/04/2016 10:59:55	CLAUDIO MELIBEU BENTES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaGineco.jpg	25/02/2016 15:11:02	Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaVice.jpg	25/02/2016 15:10:31	Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetotematico170216.doc	25/02/2016 15:09:48	Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro	Aceito
Outros	RESPOSTA AO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP_Projeto Diabetes.pdf	17/12/2013 13:55:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto diabetes e vitamina D_orçamento alterado_Pesquisa Clínica.pdf	17/12/2013 13:49:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PROJETO DIABETES.pdf	17/12/2013 13:26:21		Aceito
Outros	Instrumentos Coleta de Dados.pdf	12/11/2013 19:48:59		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta de Aprovação.pdf	12/11/2013 19:47:43		Aceito
Folha de Rosto	Folha Rosto Assinada.pdf	12/11/2013 19:46:26		Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.483.044

Outros	Ficha_cadastro_Pesquisa_IFF.pdf	08/10/2013 22:48:28		Aceito
--------	---------------------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

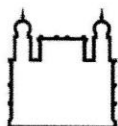
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Envelhecimento da mulher: estudo das comorbidades de maior prevalência na mulher pós-menopausa, visando um envelhecimento com melhor qualidade de vida - Efeito de 12 meses da suplementação de vitamina D nos marcadores da aptidão física relacionados à saúde e qualidade de vida em mulheres com síndrome metabólica e diabetes tipo ii no pós-menopausa

Pesquisador Responsável: Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Pesquisador Assistente: Prof. M.Sc. Claudio Melibeu Bentes

Contato telefônico: 2554-1813 **e-mail:** lizanka@globocom

Instituição Responsável pela Pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente – Fernandes Figueira (IFF-Fiocruz)

Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716 – 4º andar – Flamengo – Rio de Janeiro / telefone: 2554-1700

Nome do voluntário: _____

Prontuário: _____

Prezada Senhora, te convidamos a participar voluntariamente de nossa pesquisa.

Justificativa do estudo

Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF). A finalidade deste estudo é estudar as doenças que mais ocorrem na pós-menopausa, visando um envelhecimento com melhor qualidade de vida. O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e estima-se que no Brasil, em 2020, o número de idosos será superior a 30 milhões de pessoas. Além disso, o maior crescimento da população idosa está no grupo mais velho, ou seja, acima de 80 anos e representado principalmente pelas mulheres. Com isso as mulheres estão vivenciando mais a menopausa. A menopausa é um período marcado por alterações hormonais. Essas alterações podem levar a distúrbios endócrinos e funcionais, tais como disfunção sexual, sintomas como ondas de calor, perda da libido, maior risco de ganho de peso, doenças cardíacas, osteoporose e entre outros.

Objetivo do estudo

A pesquisa tem como objetivo geral estudar as doenças que mais ocorrem na mulher na pós-menopausa, visando um envelhecimento com melhor qualidade de vida. Dessa forma, os objetivos específicos serão os descritos abaixo.

- Traçar o perfil antropométrico e metabólico de pacientes em atendimento no ambulatório de ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) desde 1999 até 2009;

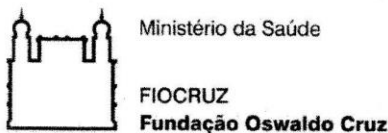
VALIDADE: 10 de maio de 2014 a 14 de maio de 2014
 INÍCIO _____ FIM _____
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
 Email: ccpiff@iff.fiocruz.br

 Rubrica voluntária

 Rubrica pesquisador
 Claudio Melibeu Bentes

TCLE versão 2. Após Parecer Consubstanciado

 Vice Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



- Avaliar os fatores relacionados à incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa acompanhados em uma unidade básica de saúde;
- Avaliar a associação entre níveis de vitamina D e o câncer de mama no climatério;
- Investigar se existe maior frequência de dor nas costas em mulheres com diminuição de vitamina D na pós-menopausa do que em mulheres com níveis normais de vitamina D na pós-menopausa;
- Identificar a prevalência de síndrome metabólica entre mulheres no climatério com diagnóstico de câncer de mama atendidas no ambulatório de mastologia do Instituto Fernandes Figueira nos últimos 10 anos;
- Determinar a prevalência de síndrome dos ovários policísticos (SOP) em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica atendidas no ambulatório de ginecologia endócrina do Instituto Fernandes Figueira (IFF);
- Determinar a prevalência de alterações de cálcio (hipocalciúria e hipercalcúria) em casos de osteoporose pós-menopausa;
- Correlacionar à influência do consumo alimentar, avaliado por diferentes instrumentos de inquérito dietético, com os marcadores de risco da síndrome metabólica em mulheres no período da peri e pós menopausa;
- Comparar a densidade mineral óssea e a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa que realizam atividade física, com aquelas que não realizam atividade física;
- Determinar o impacto de um programa de treinamento na qualidade de vida da mulher no período da menopausa.
- Pesquisar o papel da síndrome metabólica no câncer de mama;
- Analisar os significados que mulheres ex-obesas submetidas à cirurgia bariátrica e a plástica reconstrutora atribuem às modificações ocorridas nos seus corpos;
- Determinar a prevalência da insuficiência/deficiência de vitamina D em mulheres idosas residentes na cidade do Rio de Janeiro e sua relação com a densidade mineral de vértebras e colo do fêmur.
- Avaliar a relação entre a Síndrome Metabólica e a gravidade dos sintomas da menopausa em mulheres na pós-menopausa.
- Verificar a associação entre a Disfunção Sexual e Síndrome Metabólica em mulheres na pós-menopausa.
- Verificar a associação entre os níveis de vitamina D e marcadores inflamatórios em mulheres na pós-menopausa portadoras diabetes mellitus tipo 2.
- Verificar a prevalência de depressão nas mulheres na pós-menopausa e fatores associados.
- Analisar a influência crônica da suplementação com vitamina D nos componentes da aptidão física, na composição corporal e na taxa metabólica em repouso.

Como será feito o estudo

Se a senhora concordar em participar do estudo, serão realizados exames de rotina como verificar peso, altura, exames de sangue, além disso, um exame físico completo com a

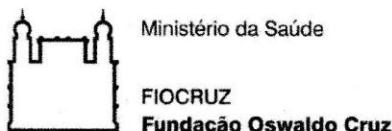
APROVADO
 VALIDADE: INÍCIO 10.06.2014 FIM 14.06.2014
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador
 Claudio Melibeu Bentes

TCLE versão 2. Após Parecer Consubstanciado

me
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



avaliação da composição corporal e avaliação do seu metabolismo e distribuição de gordura por meio de um aparelho de bioimpedância e calorimetria indireta, sempre que se fizer necessário; e também serão realizados testes que simulam movimentos do seu cotidiano, tais como: levantar de uma cadeira e sentar durante 30 segundos, levantar e caminhar por 3 metros e voltar pro mesmo banco, levantar um peso de dois quilos com o seu braço dominante durante 30 segundos, sentar e levantar do chão e apertar um objeto com força, além de um teste de força das suas mãos, com um dinamômetro de mãos. Todos os testes serão realizados **GRATUITAMENTE** e irão ajudar em um melhor conhecimento de seu corpo. E também a senhora pode responder um questionário contendo informações socioeconômicas e sobre sua saúde. A sua participação neste estudo não vai interferir em nada nos atendimentos do seu médico.

Benefícios esperados

Se a senhora participar do estudo estará contribuindo de forma efetiva para estudos que envolvam a mulher na pós-menopausa e as doenças que mais ocorrem nessa fase de vida (síndrome metabólica, diabetes, obesidade, câncer de mama, dor nas costas, depressão entre outras), e desta forma, com os resultados obtidos no mesmo poderá proporcionar uma melhor qualidade de vida durante o envelhecimento e um melhor conhecimento sobre sua aptidão física. Caso seja encontrada alguma alteração nos seus exames, a informação será repassada para seu médico responsável.

Riscos esperados

O risco da sua participação neste trabalho pode ser alguma dor no momento da coleta do seu sangue e/ou o surgimento eventual de hematoma no seu braço. Isto desaparecerá em 24 à 72 h após o mesmo, sem maiores problemas à sua saúde. Além disso, durante os testes que simulam movimentos do cotidiano, poderão ocorrer desequilíbrios e quedas, mas serão tomadas algumas medidas preventivas: a) - terão dois avaliadores próximos para prevenir o possível impacto e dar suporte durante o teste; b) – antes da realização do teste o avaliador irá perguntar “você se sente segura e confiante pra sentar sozinha no chão” em casos negativos, você poderá desistir destes testes e a avaliação poderá prosseguir, c) você poderá pedir ajuda pra executar a tarefa, d) os avaliadores irão se posicionar em diagonal, de modo a ter melhor ângulo de visão para identificar o uso de apoios e a presença ou ausência de qualquer desequilíbrio.

Liberdade de recusar

A sua participação nessa pesquisa é voluntária e a senhora poderá abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo ao seu tratamento ou acompanhamento nessa instituição. O pesquisador desse estudo também poderá retirá-lo a qualquer momento, caso ele julgue ser necessário para o seu bem-estar.

Confidenciabilidade

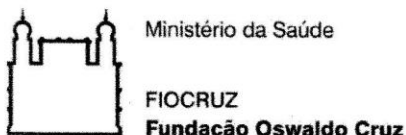
APROVADO
 VIGÊNCIA: INÍCIO 10/06/2016 FIM 14/06/2017
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador
 Claudio Melibeu Bentes

TCLE versão 2. Após Parecer Consubstanciado

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Todas as informações obtidas nesse estudo são confidenciais, uma vez que seu nome não será associado às análises realizadas. Quando houver armazenamento de amostras de sangue, estas serão por código, respeitando a confidenciabilidade e sendo as mesmas utilizadas somente para o atual projeto. Dados pessoais e inerentes à sua saúde, presentes em seu prontuário, serão mantidos em sigilo, de acordo com a resolução vigente no país 466/2012. Os resultados serão divulgados em artigos, congressos, simpósios, reuniões, conferências e demais meios de divulgação científica, sem a citação do seu nome.

Recebimento de cópia do Termo de Consentimento

A senhora receberá uma via de igual teor a essa, com a assinatura do Pesquisador, para seu esclarecimento e segurança.

Ressarcimentos, pagamentos e indenizações

Nenhum valor, pagamento e ou taxa serão cobrados para a realização de seus exames e avaliações da composição corporal no aparelho de bioimpedância e no FITMATE. Também não será oferecida qualquer contribuição financeira ou pagamento por sua adesão ao estudo. Sua adesão ao estudo é voluntária e, na ocorrência de eventuais prejuízos/danos que estejam diretamente e comprovadamente relacionados à pesquisa, haverá indenização dos mesmos pelo pesquisador principal.

Em caso de dúvidas

Caso tenha qualquer dúvida sobre essa pesquisa, pergunte ao profissional que está lhe atendendo. A senhora poderá pedir todos os esclarecimentos que julgar necessário, antes, durante e depois da realização da pesquisa. Se a senhora concordar em participar e desejar ter outras informações poderá contatar a responsável técnica pela pesquisa no Instituto Fernandes Figueira: Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro no telefone 2554-1700, no Departamento de Ginecologia. No caso de ter alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira, que se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessária (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

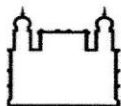
APROVADO
VALIDADE: 10/06/2016 FIM 14/06/2017
de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
O FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
fones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email: cepiff@iff.fiocruz.br

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador
Claudio Melibeu Bentes

TCLE versão 2. Após Parecer Consubstanciado



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF
INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Eu, _____, abaixo assinada, concordo em participar voluntariamente desse estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes ao mesmo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pelo pesquisador.

Assinatura da voluntária, data e telefone de contato

Assinatura da testemunha, documento, data e telefone de contato

Assinatura do pesquisador responsável

Profª Drª Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Avenida Rui Barbosa, 716 Flamengo / RJ

Tel: 2554-1813

Assinatura do pesquisador assistente

Profº M.Sc. Claudio Melibeu Bentes

APROVADO
VALIDADE:
10/06/2014
10/06/2017
O FIM
de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
DO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
fones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email: cepiff@iff.fiocruz.br

me

Rubrica voluntária

TCLE versão 2. Após Parecer Consubstanciado

Rubrica pesquisador
Claudio Melibeu Bentes

Número de Identificação _____

Prontuário: _____

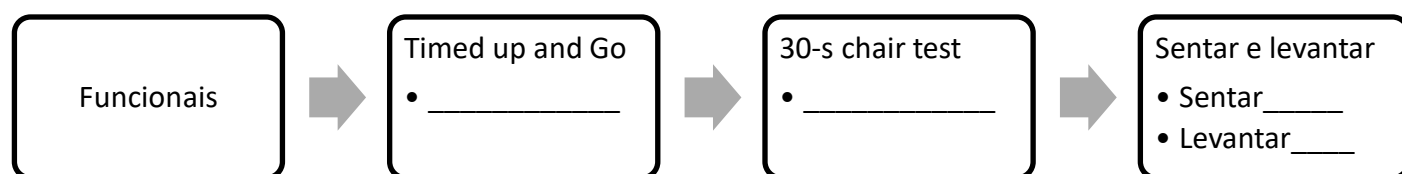
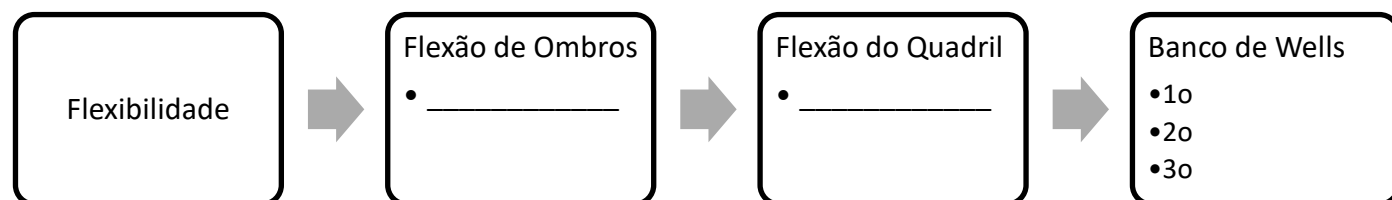
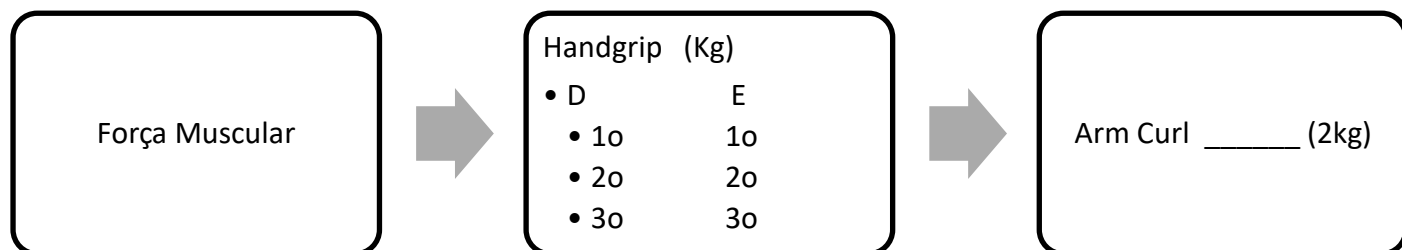
Local: Laboratório Nutrimeta

Data da Coleta: ___/___/_____

Pressão Arterial: PAS _____ PAD _____

Circunferências de: Cintura _____ Abdominal _____ Ilíaca _____

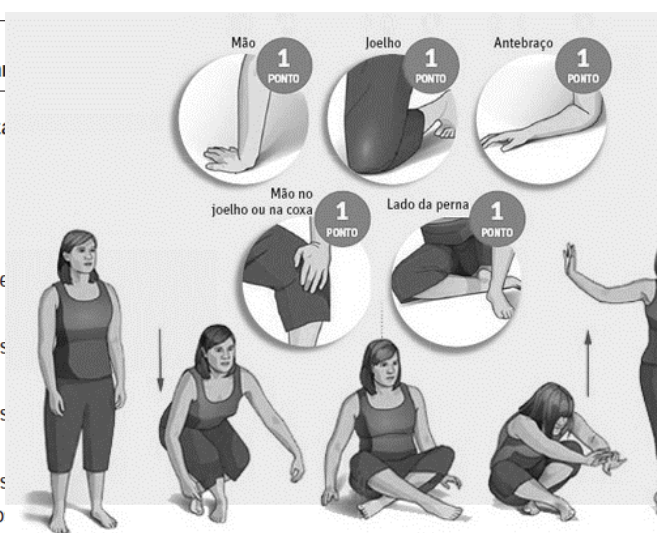
Quadril _____



Observação: em caso de impossibilidade de realizar algum teste, é atribuída a nota zero.

TABELA 1
Resultados possíveis no teste de sentar-levantar

Pontos	Sentar	Levantar
5	Sem apoio	Sem apoio
4,5	1 desequilíbrio	1 desequilíbrio
4	1 apoio	1 apoio
3,5	1 apoio e 1 desequilíbrio	1 apoio e 1 desequilíbrio
3	2 apoios	2 apoios
2,5	2 apoios e 1 desequilíbrio	2 apoios e 1 desequilíbrio
2	3 apoios	3 apoios
1,5	3 apoios e 1 desequilíbrio	3 apoios e 1 desequilíbrio
1	4 apoios	4 apoios
0,5	4 apoios e 1 desequilíbrio	4 apoios e 1 desequilíbrio
0	mais de 4 apoios ou com ajuda do avaliador	mais de 4 apoios ou com ajuda do avaliador



ANEXO 3 – Normas de Submissão

**DIABETES & METABOLIC SYNDROME: CLINICAL RESEARCH & REVIEWS
AUTHOR INFORMATION PACK
TABLE OF CONTENTS**

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

In addition to general articles on clinical aspects of diabetes mellitus, *Diabetes and Metabolic*

Syndrome: Clinical Research and Reviews also presents articles on basic research in all areas of

diabetes and the metabolic syndrome. Topics include prevention, diagnosis, pathogenesis, clinical

management of diabetes and all its complications, including neuropathy, retinopathy, nephropathy,

peripheral vascular disease, foot problems (amongst others), as well as atherosclerotic cardiovascular

disease. All aspects of disorders associated with the metabolic syndrome with a special emphasis on

clinical aspects (prevalence, pathogenesis, risk factors management and prevention, etc.) of comorbid

conditions such as hypertension, obesity, dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease are

also of relevance to the journal. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*

also publishes papers on the general pathogenesis and prevention of diabetes.

Criteria for initial considerations for papers submitted will be originality, statistical rigour, and

relevance to the aims of the journal. All manuscripts of interest will be subjected to the process of

peer review. Initially all submissions are reviewed internally by members of the Editorial Board and

all submissions which pass this stage are then subjected to an external peer-review process. Please

include names and contact details for six individuals as suggested reviewers for the manuscript, for

use at the Editors' discretion.

Journal Principles

All manuscripts submitted to *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* should

report original research not previously published or being considered for publication elsewhere, make

explicit any conflict of interest, identify sources of funding and generally be of a high ethical standard.

Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is

accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Submission of a paper to

Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews is understood to imply that it has not previously been published and that it is not being considered for publication elsewhere.

Patients and Study Participants

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which

should be documented in your paper.

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patient's photographs, pedigree, images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in the submissions

unless the information is essential for scientific purposes and written informed consent has been

obtained for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next

of kin). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such

conditions. Written consents must be provided to the journal on request.

Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential.

Complete anonymity is difficult to achieve. For example, masking the eye region in photographs of

patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect

anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not

distort scientific meaning and editors should so note.

Article Types

Editorials

These are either written or commissioned by the Editors and should not exceed 1000 words (not

including a maximum of 20 references; one small figure can be included).

Commentaries

They (1000 words not including a maximum of 20 references and one small figure) offer a stimulating,

journalistic and accessible insight into issues of common interest. They are usually commissioned

by the Editors but unsolicited articles will be considered. Debates comprise two commentaries of

opposing or contrasting opinion written by two different groups of authors. Controversial opinions are

welcomed as long as they are set in the context of the generally accepted view.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/dsx 4

Original Research Articles

These should be a maximum of 5000 words. The word limit includes a maximum of five figures or

tables with legends, but does not include up to 50 references and an abstract of up to 200 words

structured according to Aims, Methods, Results, Conclusions and Keywords. Divide the manuscript into the following sections: Title Page; Structured Abstract; Introduction; Subjects, Materials and Methods; Results; Discussion; Acknowledgements; References; figures and tables with legends.

Brief Reports

These reports should not exceed 1000 words, including a summary of no more than 50 words (but not including up to 20 references) and may be a preliminary report of work completed, a final report or an observation not requiring a lengthy write-up.

Review articles

Review articles should be a maximum of 5000 words, including a summary of no more than 100 words (not including up to 75 references) with subheadings in the text to highlight the content of different sections. Reviews are generally commissioned by the Editors but unsolicited articles will be considered.

Letters to the Editor

These should be no more than 400 words.

Contact details for submission

If assistance is required by the authors, please refer to the EVISE Author Guide at

http://supportcontent.elsevier.com/Support%20Hub/Documents/EVISE_Beta_User_Guide_Author.pdf;

you may also contact the Editorial Office. Please do not post, fax or e-mail your manuscripts to the Editorial Office.

Dr. S.M. Sadikot
50, Manoel Gonsalves Rd.,
Bandra (W),
Mumbai 400050
India

E-mail: journaldms@gmail.com
(Alternative email: smsadikot@gmail.com)

BEFORE YOU BEGIN

Ethics

Work on human beings that is submitted to the journal should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki "Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects", adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 (and its successive amendments). The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was

performed. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Conflict of Interest

Authors are required to disclose commercial or similar relationships to products or companies mentioned in or related to the subject matter of the article being submitted. Sources of funding for the article should be acknowledged in a footnote on the title page. Affiliations of authors should include corporate appointments relating to or in connection with products or companies mentioned in the article, or otherwise bearing on the subject matter thereof. Other pertinent financial relationships, such as consultancies, stock ownership or other equity interests or patent-licensing arrangements, should be disclosed to the Editor-in-Chief in the cover letter at the time of submission. Such relationships may be disclosed in the Journal at the discretion of the Editor-in-Chief.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/dsx 5

Clinical Trials

All randomised controlled trials submitted to *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* whose primary purpose is to affect clinical practice (phase 3 trials) must be registered in accordance with the principles outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>). ICJME-approved registries currently include the following: 'ClinicalTrials.gov'; 'www.ISRCTN.org'; 'www.actr.org.au'; 'www.umin.ac.jp'; and 'www.trialregister.nl'. Please include the unique trial number and registry name on manuscript submission.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If

excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language

The language of the journal is English. Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (prior to submission).

Publisher Services

Proofs will be sent to the authors for careful checking. Corrected proofs should be returned to the publisher within stated deadlines. Elsevier will do everything possible to get your article corrected and published as quickly and accurately as possible. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back

to us in one communication. Subsequent corrections will not be possible, so please ensure your communication is complete.

Fast-track Publication: The journal aims for prompt publication of all accepted papers. Submissions

containing new and particularly important data may be fast-tracked for peer review and publication;

this is a limited facility and is strictly at the discretion of the Editors.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/dsx 6

Page Charges are not made.

Submission

We have now upgraded our submission system from EES to EVISE. However articles that are submitted

to EES would still be processed in EES and to know the current status of your submission on EES,

please contact the Journal Editor at: dmscr@elsevier.com.

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details

and uploading your files. Editable article files (e.g., Word, LaTeX) are mandatory to use in the peerreview

process and typeset your article for final publication. All correspondence, including notification

of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.evise.com/profile/api/navigate/DMSCRR>.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the

editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of

two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper.

The Editor is responsible

for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More

information on types of peer review.

Title Page

On the title page, include title; subtitle (if any); first name, middle initial, and last names of each

author, with academic degrees; name of Department(s) and Institution(s) to which the work should

be attributed; name and address of author to whom requests for reprints should be sent. The address,

telephone and fax numbers of the person responsible for negotiations concerning the manuscripts

should be listed separately and clearly labelled as such. Authors will be required to sign a statement

conferring the manuscript copyright to *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and*

Reviews.

Abstract and Keywords

A structured abstract of 100 to 250 words for articles (including Reviews), or 50 to 100 words for Brief

Communications, should be provided. It should cover the main factual points, including statements

of the problem, methods, results, and conclusions. The abstract should be accompanied by a list of

three to five keywords for indexing purposes.

Main Text

Headings and subheadings should be provided in the Methods and Results sections, and where

appropriate in the discussion. Please keep the text clear, concise and free of jargon.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a minimum of 3 keywords to maximum of 12 keywords, using

American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example,

'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be

eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations, Numbers and SI Units

Authors should limit the use of abbreviations. Terms which are mentioned frequently may be

abbreviated but only if this does not detract from reader comprehension. The abbreviation should be

defined after the first use of the term.

Measurements of length, height, weight and volume should be reported in metric units. Temperatures

should be given in degrees Celsius and blood pressures in millimetres of mercury or kPa with the

alternative unit in parentheses. All other measurements including laboratory measurement should be

reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Drug Names

Generic names should be used. Proprietary names may be given (parenthetically) with the first use

of the generic name.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/dsx 7

Figures

Figures must be suitable for high-quality reproduction. Lettering should be complete, of professional

quality, and of a size appropriate to that of the illustration or drawing, with the necessary reduction

in size taken into account. If, together with your accepted article, you submit usable colour figures,

Elsevier will ensure that these figures appear free-of-charge in colour in the electronic version of your

accepted article. Colour illustrations can only be included in print if the additional cost of reproduction is contributed by the author: you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.

Tables

Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. Provide a short descriptive heading and explanation above each table with a legend. Symbols for units should be confined to column headings. Abbreviations should be kept to a minimum, and when used, explained fully.

References

Number the references in the order in which they first appear in the text and identify the reference numbers in the text in superscript. References must be placed at the end of the manuscript. Please use recent references as much as possible. The responsibility for accuracy of references lies with the respective authors. The Journal is in agreement with the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>). The general arrangement, abbreviations of Journal names and punctuations followed are as per the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). Please pay attention to the style of references and punctuations as follows:

Journal article

List all authors when six or less as shown in the example below:

Tallon D, Chard J, Dieppe P. Exploring the priorities of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care and Res* 2000; 13: 312–9

When there are seven or more authors, list only the first six and add et al.

[dataset] [5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>

Book or monograph

Following is an example: Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Rheumatology* 6th ed, Kelly et al (eds) Philadelphia Saunders 2000; pp. 1297–313.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year,

and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Supplementary Files

Authors may submit additional supportive applications, movies, animation sequences, highresolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file.

RESEARCH DATA

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/dsx 8 Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link

your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your

manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053;

PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and

processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your

manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading

your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley*

Data. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission.

This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access

or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process,

for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your

published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

AFTER ACCEPTANCE

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from

Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will

be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

MATURITAS

An international journal of midlife health and beyond

AUTHOR INFORMATION PACK

GUIDE FOR AUTHORS

Maturitas is an international multidisciplinary peer reviewed scientific journal of midlife health and beyond publishing original research, reviews, consensus statements and guidelines. The scope encompasses all aspects of postreproductive health in both genders ranging from basic science to health and social care.

Maturitas will publish in the following areas:

- predictors, effects and management of chronic diseases
- sex steroid deficiency in both genders
- epidemiology, health and social care
- therapeutic advances
- complementary and alternative medicines

We offer Fast Track publication for clinical trials and research articles which present ground-breaking results that justify rapid dissemination. Articles accepted through this route can expect less than 8

weeks editorial time from submission to publication online. Articles submitted for this route will be

checked by the Editor-in-Chief to determine if the criterion for fast publication has been met; if not,

articles will be redirected to the normal route of category article.

New Investigators may also apply for the New Investigator Prize Paper Award.

For more information

please click [here](#)

TYPES OF PAPERS

Original articles: a full-length report of original basic or clinical investigation (2000-3000 words,

up to 30 references). A structured abstract of no more than 250 words with the following sections

(objectives, study design, main outcome measures, results, conclusions) is required. The rest of

the paper should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, References.

Maturitas gives priority to reports of original research that are likely to change clinical practice or

thinking about a disease. We offer fast-track peer review and publication of randomized controlled

trials that we judge of importance to practice or research (see Fast-track publication). We invite

submission of all clinical trials, whether Phase I, II, or III.

Submission of randomized controlled trials requires inclusion of a checklist and flowchart in accordance

with the CONSORT guidelines and the registration number of the trial and the name of the trial registry.

Studies of diagnostic accuracy must be reported according to STARD guidelines.

Observational

studies (cohort, case-control, or cross-sectional designs) must be reported according to the STROBE

statement (see also www.strobe-statement.org)

Short communications: must not exceed 1,000 words with no more than one table or illustration and

five references. An unstructured abstract of no more than 100 words is required.

The text should be

structured in four parts: Introduction, Methods, Results and Discussion.

Review articles: a comprehensive review of prior publications relating to an important clinical subject

(2000-3000 words and 30-50 references). An unstructured abstract of no more than 250 words is

required. The Introduction should indicate why the topic is important and should state the specific

objective(s) of the review. The Conclusion should include the clinical implications and observations

regarding the need for additional research. Systematic reviews should follow the PRISMA guidelines.

Meta-analysis of observational studies should follow the MOOSE guidelines.

Further information can be obtained from the EQUATOR web site:

<http://www.equator-network.org/>

[resource-centre/library-of-health-research-reporting/reporting-guidelines](http://www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting/reporting-guidelines)

Minireviews: a focused review of prior publications relating to an important clinical subject (1,500

words and 20 references with an unstructured abstract of no more than 250 words). In more detail

the following is recommended:

- Management should be described in practical terms, so that it can be translated to the individual

patient. Use appropriate examples to illustrate management problems, so that the reader actually

knows what to do, when to do it, how to do it and why.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
5

- Recommendations should be evidence-based. The quality of the information available and what

remains unknown should be highlighted. Meta-analysis data and systematic reviews should be used

where available. Emphasis should be given to randomized controlled trials, translating data from such

trials to clinical practice wherever possible. If recommendations are not evidence-based, this should

be clearly stated.

- Make clear what we know, what we think we know and what we do not know.

Use Practice Points

and Research Agenda to emphasise these.

- As one of the primary functions of this type of article is educational, please ensure that it is well

structured and clearly laid out, with level of headings clearly indicated and figures, diagrams, tables

and flow-charts used to explain points and reduce explanatory text.

- The abstract should include the key issues which will be addressed in your article, emphasising what

we know, what we think we know and what we do not know.

- The summary should focus on the conclusions reached in the article, indicating unanswered and

unanswerable questions.

- Practice Points. Where appropriate, present the most important points to note in current clinical

practice; these should be brief and set out as a bullet point list at the end of the main text.

- Research Agenda. Please indicate points which you feel would repay further research, again

presented as a bullet point list at the end of the text.

Guest editorials must not exceed 1,000 words and five references.

Letters to the Editor: a question or challenge to an article published recently in *Maturitas*. Letters

must be received within 6 weeks of publication of the article to which they refer and should be no

longer than 250 words.

CONTACT DETAILS FOR SUBMISSION

Submission of manuscripts proceeds entirely online at

<https://www.evise.com/profile/api/navigate/MAT>.

Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal

procedures to the *Maturitas* Editorial Office at mat@elsevier.com.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for

review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'

- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
6

For further information, visit our Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file

(if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest:

none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Contributors

Submission of multi-authored manuscripts to this journal requires the consent of each author and all have to sign the covering letter. All authors of, and all contributors (including medical writers and editors) must specify their individual contributions at the end of the text. The following format is suggested: 'I declare that I participated in the (here list contributions made to the study) and that I have seen and approved the final version. I have the following conflicts of interest' (list here all relevant conflicts and source of funding). This should be listed in the 'Author Contributions Statement' field in EVISE.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such

a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**:

(a) the reason

for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they

agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors,

this includes confirmation from the author being added or removed.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas

7

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of

authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication

of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue,

any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not

consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be

prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500

words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings)

is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all

posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript

submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that

illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization,

withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT

checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal

in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials

must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number

should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any

research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more

health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
8

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in

the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online. After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs.
- No open access publication fee payable by authors.

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 3200**, excluding taxes. Learn more about

Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public

access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
9

and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for

final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://www.elsevier.com/maturitas>.

Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of four potential referees. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns.

The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class `elsarticle.cls` to prepare your manuscript and BibTeX to generate your bibliography.

Our LaTeX site has detailed submission instructions, templates and other information.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered

1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this

numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be

given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature

survey or a summary of the results.

Materials and Methods

The Methods section should describe the research methodology in sufficient detail that others could

reasonably be expected to be able to duplicate the work. However, if the methodology has been

previously published, the appropriate reference should be cited, and a full description is not required.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
10

Methods of statistical analysis should be identified and, when appropriate, the basis for their selection

stated. Statistical software programs used should be cited in the text. P values should be expressed

to no more than three decimal places. Reports in which statistical difference is lacking must provide

some indication of the study's power to detect such differences, and this information must be included

in the abstract.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them.

A combined Results

and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published

literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand

alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid

abbreviations and formulae where possible.

• **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system.

Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
11

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Nomenclature and units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult IUB: Biochemical Nomenclature and Related Documents for further information.

Embedded math equations

If you are submitting an article prepared with Microsoft Word containing embedded math equations then please read this (related support information).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
12

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a

low number of pixels and limited set of colors;

- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or

MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit

usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear

in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations

are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive**

information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please

indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but

concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators

can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables

and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve

them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A

caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep

text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the

relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in

accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be

sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results

described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
13

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style.

If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following

link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/maturitas>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors

can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z.

Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] [5] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are

strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the

same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body

text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
14

relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly

usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum

size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in

the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply

'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate

image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For

more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation

cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic

and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

RESEARCH DATA

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page. For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data in Brief

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional raw data into one or multiple data articles, a new kind of article that houses and describes your data. Data articles ensure that your data is actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and publicly available to all upon publication. You are encouraged to submit your article for *Data in Brief* as an

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
15

additional item directly alongside the revised version of your manuscript. If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed and published in the open access data journal, *Data in Brief*. Please note an open access fee of 500 USD is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the *Data in Brief* website. Please use this template to write your *Data in Brief*.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission.

This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the *Data Statement* page.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article.

AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on

ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words

and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are

available. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides

presentation after acceptance of their paper.

Virtual Microscope

The journal encourages authors to supplement in-article microscopic images with corresponding high

resolution versions for use with the Virtual Microscope viewer. The Virtual Microscope is a web based

viewer that enables users to view microscopic images at the highest level of detail and provides

features such as zoom and pan. This feature for the first time gives authors the opportunity to

share true high resolution microscopic images with their readers. More information and examples.

Authors of this journal will receive an invitation e-mail to create microscope images for use with

the Virtual Microscope when their manuscript is first reviewed. If you opt to use the feature, please

contact virtualmicroscope@elsevier.com for instructions on how to prepare and upload the required

high resolution images.

GenBank

DNA sequences and GenBank Accession numbers:

Many Elsevier journals cite 'gene accession numbers' in their running text and footnotes. Gene

accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found

in the databases at the National Center for Biotechnical Information (NCBI) at the National Library

of Medicine. Authors are encouraged to check accession numbers used very carefully. **An error in a**

letter or number can result in a dead link. Note that in the final version of the **electronic copy,**

the accession number text will be linked to the appropriate source in the NCBI databases enabling

readers to go directly to that source from the article.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing

annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to

editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor.

Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type

your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions

for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online

version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this

proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and

figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this

stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back

to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent

corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INFORMATION PACK 7 Jan 2018 www.elsevier.com/locate/maturitas
16

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free

access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used

for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an

extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the

article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any

time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do

not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on

ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from

Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will

be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO 4 – Artigos Publicados



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx

Original Article

Association between muscle function and body composition, vitamin D status, and blood glucose in postmenopausal women with type 2 diabetes



Claudio M. Bentes^{a,b}, Pablo B. Costa^{c,*}, Monique Resende^a, Humberto L. Miranda^b, Carolina M.V. Silva^a, Claudia C. Netto^d, Lizanka P.F. Marinheiro^a

^a Oswaldo Cruz Foundation, Fernandes Figueira Institute, Gynecologic and Obstetrics Department, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b School of Physical Education and Sports, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Department of Kinesiology, California State University, Fullerton, USA

^d Department of Biochemistry, Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 April 2017

Accepted 27 April 2017

Keywords:

Cholecalciferol

Elderly women

Grip strength

Metabolism

Athletic performance

Hyperglycemic

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to examine the association between muscle function, and body composition, vitamin D status, and blood glucose in post-menopausal women with type 2 diabetes (T2D).

Methods: Forty post-menopausal women (62.48 ± 7.67 years; 154.6 ± 5.11 cm; 73.93 ± 15.43 kg; 31.13 ± 5.82 BMI kg/m²) with a diagnosis of T2D participated in this cross-sectional study. The patients performed fasting blood sample exams, anthropometrics assessments, body composition, and clinical exams. Subjects performed physical tests including handgrip, timed up and go, 30-s chair stand, arm curl, and sit-to-stand. The correlation between the parameters of physical tests, age, body composition, vitamin D, and blood glucose was assessed by Pearson correlation.

Results: The results showed there were significant correlations between blood glucose and relative strength ($R = -0.398$, $p = 0.011$), arm curl test ($R = -0.367$ and $p = 0.020$), and hip flexion ($R = 0.427$, $p = 0.006$).

Conclusions: These findings are important because they highlight the importance of resistance training in individuals with T2D and the relationship with a fat increase during a disease process. Furthermore, the concentration of serum glucose might be associated with decreases in muscle strength and muscle function in older adults. Thus, T2D patients should be involved with strength training to improve the strength and the muscle hypertrophy.

© 2017 Diabetes India. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is a leading cause of mortality worldwide and a source of high financial costs [1–3]. Patients with T2D are predisposed to more severe physical disability, which could be associated with a significant reduction in lean body mass and quality, as well as strength decreases in the lower limbs [4,5]. This high prevalence of metabolic disease is dramatic [6] in transition from premenopause to postmenopause [7–9].

It is well known that vitamin D influences the maintenance of serum calcium, phosphate levels, and bone health [10–12]. In addition, several researchers have demonstrated vitamin D

supplementation could influence muscle function [13,14]. During aging, muscle function decreases and vitamin D levels decrease significantly [15], particularly in post-menopausal women with concurrent increases in body fat percentage [16,17].

Orlando et al. [18] stated in a review of literature on T2D an association between T2D and decreases in muscle function and the results from studies showed that peripheral artery disease may be a cause of muscle weakness and atrophy and might occur in both body segments (upper and lower limbs). Leenders et al. [19] investigated the impact of T2D on muscle mass, strength, and functional capacity in an older population and showed accelerated decline in leg lean mass, muscle strength (handgrip and sit-to-stand), and functional capacity in patients with T2D when compared with normoglycemic controls. Shah et al. [20] assessed the handgrip strength and endurance in T2D patients and compared the same participants with age-matched healthy controls. The results showed that T2D patients suffer from skeletal

* Corresponding author at: Exercise Physiology Laboratory, Department of Kinesiology, California State University, Fullerton, 800N. State College Blvd., KHS 254, Fullerton, CA 92831, USA.

E-mail address: pcosta@fullerton.edu (P.B. Costa).

muscle dysfunction in the form of reduced handgrip strength and endurance, and demonstrated the importance of interventions to improve muscle mass and strength to control blood glucose levels. In addition, Park et al. [21] examined handgrip and knee extensor strength, and body composition in older adults with and without T2D, and concluded T2D is associated with lower skeletal muscle strength and a decreased muscle quality. Furthermore, Prasad et al. [22] in a review of literature discussed the association of vitamin D and metabolic syndrome (Mets) and the results of this review demonstrated a relationship exists between vitamin D deficiency and risk factors of Mets through observational and supplementation studies.

Currently, no studies have examined the association between functional capacity, body composition, fasting glucose and vitamin D in post-menopausal women with T2D. Accordingly, the purpose of this study was to investigate the association between vitamin D status and muscle function, body composition, and blood glucose in post-menopausal women with T2D. We hypothesized there is relationship between muscle function and body composition in women with T2D and lower serum levels of Vitamin D might be associated with lower levels of strength.

2. Methods

2.1. Research design

A cross-sectional, descriptive study was designed to examine the relationships among muscle function and body composition, vitamin D status, and resting metabolic rate (RMR) in post-menopausal women with T2D. The patients were told the following procedures: 1) wear comfortable clothes; 2) maintain a 12-h fast prior to testing; 3) refrain from without drinking water 2 h prior to testing; 4) carry out physiological essentials (urinate and defecate) before the test; 5) not wear any metal jewelry (rings, bracelets, and chains); 6) not engage in any physical exercise for the 24 h prior to the testing session. Upon arrival, patients read and signed an informed consent document. Then, they performed fasting blood samples exams, electrical bioimpedance, and when necessary, were reminded to use the restroom before the bioimpedance. All physical tests were performed in randomized order after the clinical medical appointment (blood pressure and blood collection). Then, the following physical tests were performed: body composition, anthropometrics assessments, height and weight, muscle function tests (handgrip, timed up and go, 30-s chair stand, arm curl, and sit-to-stand). The total time of the testing session was approximately 60 min.

2.2. Patients

Forty post-menopausal women with a diagnosis of T2D participated as patients in this study (Table 1). All patients had previous experience in being treated at a clinical facility. Patients remained on their typical diet, and were not allowed to use any nutritional supplementation. They read and signed an informed consent form before participation in the study according to the Declaration of Helsinki. Patients that had any potential functional limitation or medical condition that could be aggravated by the tests were excluded. The study protocol was approved by the local ethics committee (CAE: 23081213.6.0000.5269). The inclusion criteria were: post-menopausal women with T2D and metabolic syndrome (METS). The National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria were used to diagnose the METS [23–25]. Exclusion criteria included neurologic problems with implication in gait and balance; patients using 1000 d/ of Vitamin D continuously for more than 3 months; cognitive deficits; deformities in high and lower limbs; serious vision problems; dizziness symptoms; severe

Table 1

Patients Characteristics (mean ± standard deviation).

	Mean	±	SD	K-S
Age (years)	62.48	±	7.67	0.067
Height (cm)	154.6	±	5.11	0.798
Body mass (kg)	73.93	±	15.43	0.052
Waist circumference (cm)	96.99	±	14.25	0.636
Abdominal circumference (cm)	98.46	±	11.54	0.666
Iliac circumference (cm)	101.42	±	12.24	0.545
Hip circumference (cm)	104.05	±	10.20	0.195
Waist-hip ratio	0.93	±	0.08	0.336
BMI kg/m ²	31.13	±	5.82	0.404
Lean body mass (kg)	22.29	±	3.23	0.162
Fat mass (kg)	33.17	±	10.87	0.355
Fat percentage (%)	43.62	±	6.36	0.269
Visceral Fat Area (cm ²)	124.36	±	31.06	0.248
RMR (kcal/d)	1259.54	±	116.20	0.112
Vitamin D status (ng/ml)	27.47	±	8.98	0.073
Glucose (mg/dl)	144.65	±	55.99	0.092

Legend: K-S: Kolmogorov-Smirnov normality test. SD – Standard Deviation.

hearing loss; uncontrolled hypertension uncontrolled or postural hypotension; use of medications that compromise balance (sedatives and anticonvulsants); excessive use of alcohol; stage III obesity, liver or kidney diseases, use of glucocorticoids or antiretroviral medication for HIV, hyperparathyroidism, hypercalcemia, lymphomas, granulomatous diseases, or current neoplasia.

Sample size was calculated according to the procedures suggested by Beck [26]. A priori statistical power analysis was conducted in order to reduce the likelihood of a type II error and determine the minimum number of participants needed for this investigation. To calculate an adequate sample size, the G*Power software (version 3.1.9.2, Kiel, Germany) was used [27,28]. We adopted a power of 0.80 with $\alpha = 0.05$ and an effect size of 0.375 based on the study of Cangussu et al. [13], thus calculating a sample size estimate of 40 subjects. It was found that the sample size was sufficient to provide more than 80% of statistical power.

2.3. Anthropometry and body composition

Body height (BH) was measured with a stadiometer (Stadiometer Seca 208 Bodymeter) and waist, iliac, abdominal, and hip circumferences were measured with anthropometric tape. In addition, body mass (BM), fat mass (FM), lean body mass, fat percentage, fat-free mass (FFM), and visceral fat area (VFA) were measured with octopolar bioimpedance InBody 720 (Biospace, Seoul, Korea). The validity of this bioimpedance for body composition has been previously documented [29,30].

2.4. Physical performance tests

Handgrip strength was measured using a hydraulic grip strength dynamometer (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer Model J00105, Lafayette Instrument Company, Inc., IN, USA). Grip strength was measured three times using the dominant hand while the subject was in a seated position, shoulder adducted and neutrally rotated, elbow flexed at 90° with the forearm in neutral position, with a 1-min rest between attempts. The highest recorded value of three attempts was used for analyses. Relative strength was calculated with the equation: handgrip strength (kg) ÷ body mass (kg) as suggested by Prestes & Tibana [31].

The Timed up and Go (TUG), was used to examine functional mobility, muscle function, walking speed, and dynamic balance [32]. This test involves the time taken to rise from a chair, walk 3 m, turn around a marker, walk back to the chair, and sit down [33].

The arm curl test was used to measure upper body strength [34]. Subjects performed seated a biceps curls without bending the

trunk forward for 30 s with 2.3-kg dumbbells. The score used was the total number of arm curls [35].

The 30-s Chair Stand was used to measure lower limb muscle strength. The score equals the number of rises from a chair in 30 s with arms folded across the chest [36].

2.5. Blood sample analyses

The blood samples were collected after fasting for 12 h. Main outcome parameters were fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin (glycated hemoglobin A1C [HbA1c]), and vitamin D (25-hydroxyvitamin D [25-OH D]). The serum glycated hemoglobin (HbA1c) concentrations were assessed by high performance liquid chromatography. The serum fasting glucose was measured by using the enzymatic colorimetric (GOD-PAP) method. The serum vitamin D concentrations were assessed by chemiluminescent assay.

2.6. Statistical analyses

Statistical analysis was initially performed using the Kolmogorov-Smirnov normality test and the homoscedasticity test (Bartlett criterion). All variables demonstrated normal distribution and homoscedasticity ($p > 0.05$). The correlation between the parameters of physical tests, age, body composition, vitamin D, and blood glucose were assessed by Pearson correlation. The level of significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were carried out using SPSS statistical software package version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3. Results

Table 1 displays mean and standard deviation values for participants' characteristics. Tables 2–4 display correlations between physical tests and body composition, and blood samples in baseline, respectively.

3.1. Physical tests, age, and body composition

There was a significant correlation between handgrip and age ($R = -0.352, p = 0.02$), lean body mass ($R = 0.352, p = 0.02$), and RMR ($R = 0.490, p = 0.005$). There was a significant correlation between relative strength and weight ($R = -0.468, p = 0.002$), BMI ($R = -0.469, p = 0.002$), fat mass ($R = -0.505, p = 0.001$), and VFA ($R = -0.410, p = 0.022$). There was a significant correlation between hip flexion and age ($R = -0.409, p = 0.009$). There was a significant correlation between timed up and go and age ($R = -0.386, p = 0.014$, Table 2).

3.2. Physical tests correlations

There was a significant correlation between handgrip versus relative strength ($R = 0.705, p = 0.000$) and arm curl test ($R = 0.344, p = 0.030$). There was a significant correlation between relative strength versus arm curl test ($R = 0.347, p = 0.028$). There was a significant correlation between arm curl test versus shoulder extension ($R = 0.351, p = 0.026$); and 30-s chair stand ($R = 0.383, p = 0.015$). There was a significant correlation between shoulder extension versus 30-s chair stand ($R = 0.453, p = 0.003$). There was a

Table 2
Correlations between muscle function, age, and body composition.

		Age	Weight	WHR	BMI	Lean body mass	Fat Mass	Fat Percentage	VFA	RMR	
Handgrip	R-Value	-0.352 ^a	0.269	0.283	0.186	0.352 ^a	0.197	0.102	0.312	0.490 ^b	
	P-Value	0.026	0.093	0.076	0.250	0.026	0.224	0.585	0.088	0.005	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.624	-0.053	-0.024	-0.118	0.053	-0.118	-0.237	-0.027	0.236
		Upper	0.020	0.554	0.582	0.485	0.607	0.492	0.464	0.614	0.697
Relative Strength	R-Value	0.005	-0.468 ^b	-0.163	-0.469 ^b	-0.276	-0.505 ^b	-0.501 ^b	-0.410 ^a	-0.158	
	P-Value	0.976	0.002	0.314	0.002	0.085	0.001	0.001	0.022	0.397	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.279	-0.648	-0.442	-0.673	-0.499	-0.692	-0.704	-0.646	-0.401
		Upper	0.314	-0.249	0.149	-0.207	-0.023	-0.262	-0.230	-0.050	0.109
Arm Curl Test	R-Value	-0.075	-0.064	-0.044	-0.188	0.125	0.021	-0.056	0.069	0.111	
	P-Value	0.645	0.694	0.786	0.245	0.502	0.912	0.764	0.711	0.550	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.34	-0.37	-0.32	-0.50	-0.17	-0.35	-0.42	-0.27	-0.19
		Upper	0.14	0.27	0.23	0.20	0.45	0.40	0.34	0.40	0.43
Shoulder Extension	R-Value	-0.080	-0.055	-0.002	-0.084	-0.045	-0.005	0.051	0.056	-0.069	
	P-Value	0.623	0.738	0.991	0.605	0.811	0.978	0.786	0.766	0.712	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.373	-0.325	-0.279	-0.418	-0.338	-0.340	-0.323	-0.282	-0.351
		Upper	0.253	0.224	0.339	0.240	0.229	0.334	0.443	0.365	0.202
Hip Flexion	R-Value	-0.409 ^b	0.203	0.079	0.155	0.216	0.238	0.194	0.240	0.205	
	P-Value	0.009	0.210	0.626	0.341	0.242	0.197	0.295	0.194	0.268	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.617	-0.044	-0.227	-0.145	-0.001	-0.003	-0.041	-0.008	-0.005
		Upper	-0.166	0.461	0.450	0.449	0.426	0.498	0.457	0.482	0.421
Timed Up and Go	R-Value	0.386 ^a	0.040	-0.036	0.086	-0.210	0.061	0.213	0.067	-0.195	
	P-Value	0.014	0.807	0.824	0.596	0.257	0.745	0.250	0.721	0.292	
	95% Confidence Interval	Lower	0.064	-0.185	-0.336	-0.161	-0.453	-0.214	-0.113	-0.215	-0.438
		Upper	0.626	0.267	0.293	0.317	0.057	0.361	0.497	0.358	0.064
30-s Chair Stand	R-Value	-0.071	-0.218	-0.209	-0.286	-0.098	-0.274	-0.300	-0.245	-0.115	
	P-Value	0.664	0.177	0.195	0.073	0.598	0.136	0.101	0.184	0.539	
	95% Confidence Interval	Lower	-0.400	-0.458	-0.510	-0.532	-0.409	-0.543	-0.518	-0.514	-0.407
		Upper	0.317	0.042	0.111	0.010	0.219	0.033	-0.036	0.069	0.185

Legend: WHR – Waist Hip Ratio. VFA – Visceral Fat Area. RMR – Resting Metabolic Rate. BMI – Body Mass Index.

^aCorrelation is significant at the 0.05 level.

^bCorrelation is significant at the 0.01 level.

Table 3
Correlations between muscle function tests.

		Handgrip	Relative Strength	Arm Curl Test	Shoulder Extension Range	Hip Flexion Range	Timed Up and Go	30-s Chair Stand	
Hangrip	<i>R-Value</i>		0.705	0.344	0.008	0.039	−0.099	0.059	
	<i>P-Value</i>		0.000 ^b	0.030 ^a	0.963	0.810	0.543	0.719	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	0.525	0.059	−0.364	−0.294	−0.368	−0.233	
		Upper	0.822	0.601	0.251	0.273	0.182	0.284	
Relative Strength	<i>R-Value</i>	0.705 ^b		0.347 ^a	0.065	−0.090	−0.153	0.233	
	<i>P-Value</i>	0.000		0.028	0.688	0.580	0.346	0.148	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	0.525		0.034	−0.330	−0.380	−0.438	−0.024
		Upper	0.822		0.604	0.371	0.160	0.160	0.490
Arm Curl Test	<i>R-Value</i>	0.344 ^a	0.347 ^a		0.351 ^a	−0.058	−0.128	0.383 ^a	
	<i>P-Value</i>	0.030	0.028		0.026	0.724	0.432	0.015	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	0.059	0.03		−0.02	−0.47	−0.45	0.01
		Upper	0.601	0.60		0.67	0.34	0.20	0.69
Shoulder Extension Range	<i>R-Value</i>	0.008	0.065	0.351 ^a		0.017	−0.130	0.453 ^b	
	<i>P-Value</i>	0.963	0.688	0.026		0.919	0.423	0.003	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	−0.364	−0.330	−0.021		−0.555	−0.428	−0.110
		Upper	0.251	0.371	0.668		0.564	0.288	0.799
Hip Flexion Range	<i>R-Value</i>	0.039	−0.090	−0.058	0.017		−0.297	0.187	
	<i>P-Value</i>	0.810	0.580	0.724	0.919		0.062	0.247	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	−0.294	−0.380	−0.468	−0.555		−0.576	−0.544
		Upper	0.273	0.160	0.338	0.564		0.151	0.675
Timed Up and Go	<i>R-Value</i>	−0.099	−0.153	−0.128	−0.130	−0.297		−0.580 ^b	
	<i>P-Value</i>	0.543	0.346	0.432	0.423	0.062		0.000	
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	−0.368	−0.438	−0.454	−0.428	−0.576		−0.767
		Upper	0.182	0.160	0.200	0.288	0.151		−0.356
30-s Chair Stand	<i>R-Value</i>	0.059	0.233	0.383 ^a	0.453 ^b	0.187	−0.580 ^b		
	<i>P-Value</i>	0.719	0.148	0.015	0.003	0.247	0.000		
	<i>95% Confidence Interval</i>	Lower	−0.233	−0.024	0.007	−0.110	−0.544	−0.767	
		Upper	0.284	0.490	0.687	0.799	0.675	−0.356	

^a Correlation is significant at the 0.05 level.^b Correlation is significant at the 0.01 level.

significant correlation between timed up and go versus 30-s chair stand ($R = -0.580$, $p = 0.000$, Table 3).

3.3. Physical tests, vitamin D, and blood glucose

However, there were significant correlations between blood glucose and relative strength ($R = -0.398$, $p = 0.011$), arm curl test ($R = -0.367$ and $p = 0.020$), and hip flexion ($R = 0.427$, $p = 0.006$, Table 4).

4. Discussion

The present study investigated the associations among muscle function, body composition, vitamin D status, and blood glucose in post-menopausal women with T2D. The main findings of the present study showed there are positive associations between muscle function with age, lean body mass, and RMR. Secondary outcomes were found between the relative strength, which showed negative correlation with weight, BMI, fat mass, and VFA. However, there were no significant correlations between all variables with serum vitamin D, in contrast to our hypotheses. Nevertheless, fasting glucose showed negative correlation with relative strength and the arm curl test, and a positive correlation with range of motion of hip flexion.

Regarding age, the present study investigated the association between these variables in post-menopausal women with T2D and showed that age had a negative significant association with handgrip strength and hip flexion and a significant association with a TUG, in addition, positive association between handgrip strength and lean body mass and RMR. Corroborating with our

results, Leenders et al. [19] investigated the impact of T2D on lean body mass, strength, and functional capacity in an older population and reported patients with T2D demonstrated an accelerated decline in leg lean mass, muscle strength (handgrip and sit-to-stand), and functional capacity when compared with normoglycemic controls. Likewise, Park et al. [37] investigate long-term decreases in lean body mass and strength in older adults with and without T2D and the results showed significant associations between aging and muscle loss and muscle quality. Nevertheless, the decreases in lean body mass and quality in both limbs (upper and lower limb) of T2D was reported by Park et al. [4] in a longitudinal study and the results showed significant reductions in lean body mass of the lower limbs. The possible explanation for the declines in lean body mass and strength might be peripheral artery disease, that is a common comorbidity of T2D and could be associated with muscle weakness and atrophy that affects upper and lower limbs [38].

Other relevant results in the present study were the association between grip strength and RMR. Low RMR has been suggested to be a risk factor for weight gain [39] and our results demonstrated higher grip strength was associated with elevated RMR. Ruggiero et al. [40] assessed changes in RMR and mortality with 1227 participants over forty years of age during two years and the results confirmed there was an association between age and decline in RMR. In addition, lower RMR might be associated with higher mortality levels, suggesting lower metabolism might be associated with a poor health status. No studies were found examining the relationship between handgrip strength and RMR. However, patients with T2D, have high decreases in lean body mass, high levels of sarcopenia, and these losses may be associated with

Table 4
Correlations between muscle function, vitamin D, and Glucose.

		Vitamin D	Glucose
Hangrip	<i>R-Value</i>	−0.026	−0.097
	<i>P-Value</i>	0.875	0.550
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.368
		Upper	0.287
Relative Strength	<i>R-Value</i>	0.099	−0.398 ^a
	<i>P-Value</i>	0.542	0.011
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.214
		Upper	0.361
Arm Curl Test	<i>R-Value</i>	0.060	−0.367 ^a
	<i>P-Value</i>	0.712	0.020
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.21
		Upper	0.29
Shoulder Extension Range	<i>R-Value</i>	0.053	−0.211
	<i>P-Value</i>	0.746	0.190
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.163
		Upper	0.235
Hip Flexion Range	<i>R-Value</i>	−0.133	0.427 ^b
	<i>P-Value</i>	0.413	0.006
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.396
		Upper	0.159
Timed Up and Go	<i>R-Value</i>	0.026	−0.010
	<i>P-Value</i>	0.875	0.949
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.317
		Upper	0.364
30-s Chair Stand	<i>R-Value</i>	−0.028	−0.284
	<i>P-Value</i>	0.862	0.076
	<i>95% Confidence Interval</i>		
		Lower	−0.341
		Upper	0.273

^a Correlation is significant at the 0.05 level.

^b Correlation is significant at the 0.01 level.

decreases in RMR [41]. Thus, RMR is an important variable to assess during the treatment of T2D.

The relative strength showed a negative association with weight, BMI, WHR, fat mass, fat percentage, and VFA, and the hip flexion range of motion showed a negative association with age. In addition, the hip flexibility had a negative association with the age. Vieira et al. [42] compared the cardiovascular risk factor with flexibility levels, muscle strength, functional capacity, and aerobic capacity, in the elderly with and without Mets and showed that elderly women with Mets had higher metabolic risk profile and lower functional capacity, muscle strength, lower limb power, and flexibility compared to women without Mets. These findings corroborate our results whenever the relative strength and the flexibility presented negative associations with body fat and the hip flexibility with aging, respectively.

Sayer et al. [43] investigated whether there is a relationship among glucose tolerance, muscle strength, and physical function in men and women with and without T2D and concluded that older men and women have significantly weaker muscle strength and higher odds of impaired physical function than those without T2D. In addition, there was a relationship between elevated glucose levels, weaker muscle strength, and impaired physical function. These results corroborate with the current findings that showed negative correlations between strength and flexibility with serum glucose in T2D. The explanations for this could be that weaker muscles tend to be smaller and consequently there is a reduced glucose uptake, possibly a cause of hyperglycemia [44].

In conclusion, muscle function, and RMR may suffer negative influences from body fat markers and RMR could be associated with lean body mass. This could be significant because it highlights

the importance of resistance training in individuals with T2D and its relationship with fat increase during a disease process. Furthermore, the concentration of serum glucose might be associated with decreases in muscle strength and muscle function in older adults. Thus, T2D patients should be involved with strength training to improve strength and muscle hypertrophy.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

Acknowledgements

Dr. Lizanka Marinheiro, MD is grateful for the Research and Development Foundation of Rio de Janeiro State (FAPERJ) and to the financial support by the project PPSUS as well as the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES/Brazil) for the doctoral's scholarship (demanda social) conceded to Claudio Melibeu Bentes.

References

- [1] Ervasti J, Kivimaki M, Dray-Spira R, Head J, Goldberg M, Pentti J, et al. Socioeconomic gradient in work disability in diabetes: evidence from three occupational cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:125–31.
- [2] Norris KL, Beckles GL, Chou CF, Zhang X, Saaddine J. Association of socioeconomic status with eye health among women with and without diabetes. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;25:321–6.
- [3] Shah P, Shamoan F, Bikkina M, Kohl Jr. HW. Medical cost of type 2 diabetes attributable to physical inactivity in the United States in 2012. *Diabetes Metab Syndrom* 2017;11:13–7.
- [4] Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2

- diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507–12.
- [5] Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med* 2008;24:455–69 vi.
 - [6] Basu S, Stuckler D, McKee M, Galea G. Nutritional determinants of worldwide diabetes: an econometric study of food markets and diabetes prevalence in 173 countries. *Public Health Nutr* 2013;16:179–86.
 - [7] Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and menopause. *Curr Diab Rep* 2016;16:20.
 - [8] Monterrosa-Castro A, Blumel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguin E, Baron G, Bencosme A, et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric* 2013;16:663–72.
 - [9] Mayor S. Type 2 diabetes triples risk of early menopause, study shows. *BMJ* 2013;347:f7676.
 - [10] Filteau S, Rehman AM, Yousafzai A, Chugh R, Kaur M, Sachdev HP, et al. Associations of vitamin D status, bone health and anthropometry, with gross motor development and performance of school-aged Indian children who were born at term with low birth weight. *BMJ Open* 2016;6:e009268.
 - [11] Zerofsky M, Ryder M, Bhatia S, Stephensen CB, King J, Fung EB. Effects of early vitamin D deficiency rickets on bone and dental health, growth and immunity. *Matern Child Nutr* 2015;12:898.
 - [12] Callegari ET, Reavley N, Garland SM, Gorelik A, Wark JD. Vitamin D status, bone mineral density and mental health in young Australian women: the safe-D study. *J Public Health Res* 2015;4:594.
 - [13] Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int* 2015;26:2413–21.
 - [14] Cavalcante R, Maia J, Mesquita P, Henrique R, Griz L, Bandeira MP, et al. The effects of intermittent vitamin D3 supplementation on muscle strength and metabolic parameters in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:149–54.
 - [15] Figueiredo PA, Powers SK, Ferreira RM, Appell HJ, Duarte JA. Aging impairs skeletal muscle mitochondrial bioenergetic function. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2009;64:21–33.
 - [16] Cervellati C, Pansini FS, Bonaccorsi G, Pascale G, Bagni B, Castaldini C, et al. Body mass index is a major determinant of abdominal fat accumulation in pre-, peri- and post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:413–7.
 - [17] Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, Vespoli Hde L, et al. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:16–22.
 - [18] Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. Neuromuscular dysfunction in type 2 diabetes: underlying mechanisms and effect of resistance training. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:40–50.
 - [19] Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:585–92.
 - [20] Shah S, Sonawane P, Nahar P, Buge K, Vaidya S. Are we ignoring diabetic disability: a cross sectional study of diabetic myopathy. *Indian J Med Sci* 2011;65:186.
 - [21] Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006;55:1813–8.
 - [22] Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes Metab Syndr* 2015;10:112–5.
 - [23] Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, et al. The US national cholesterol education programme adult treatment panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164–70.
 - [24] Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The national cholesterol education program—adult treatment panel III, international diabetes federation, and world health organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8–13.
 - [25] Lipsy RJ. The national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Manage Care Pharm: JMCP* 2003;9:2–5.
 - [26] Beck TW. The importance of a priori sample size estimation in strength and conditioning research. *J Strength Cond Res* 2013;27:2323–37.
 - [27] Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009;41:1149–60.
 - [28] 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;39:175–91.
 - [29] Finn KJ, Saint-Maurice PF, Karsai I, Ihsaz F, Csanyi T. Agreement between omron 306 and biospace inbody 720 bioelectrical impedance analyzers (BIA) in children and adolescents. *Res Q Exerc Sport* 2015;86(Suppl. 1):S58–65.
 - [30] Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, Imanishi K, Shirakata H, Kantani A, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepatogastroenterology* 2011;58:42–4.
 - [31] Whitford DL, Griffin SJ, Prevost AT. Influences on the variation in prevalence of type 2 diabetes between general practices: practice, patient or socioeconomic factors? *Br J Gen Pract* 2003;53:9–14.
 - [32] Podsiadlo D, Richardson S. The timed Up & Go: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–8.
 - [33] Porciuncula FS, Rao AK, McIsaac TL. Aging-related decrements during specific phases of the dual-task Timed Up-and-Go test. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:121–30.
 - [34] Singh DK, Manaf ZA, Yusoff NAM, Muhammad NA, Phan MF, Shahar S. Correlation between nutritional status and comprehensive physical performance measures among older adults with undernourishment in residential institutions. *Clin Interv Aging* 2014;9.
 - [35] Dunsky A, Ayalon M, Netz Y. Arm-curl field test for older women: is it a measure of arm strength? *J Strength Cond Res/Natl Strength Cond Assoc* 2011;25:193–7197.
 - [36] Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Inter-rater reliability of the Berg balance scale, 30 s chair stand test and 6 m walking test, and construct validity of the Berg balance scale in nursing home residents with mild-to-moderate dementia. *BMJ Open* 2015;5:e008321.
 - [37] Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1993–7.
 - [38] Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002;25:113–20.
 - [39] Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1117–22.
 - [40] Ruggiero C, Metter EJ, Melenovsky V, Cherubini A, Najjar SS, Ble A, et al. High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol Ser A: Biol Sci Med Sci* 2008;63:698–706.
 - [41] Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 2005;68:123–48.
 - [42] Vieira DC, Tibana RA, Tajra V, Nascimento Dda C, de Farias DL, Silva Ade O, et al. Decreased functional capacity and muscle strength in elderly women with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging* 2013;8:1377–86.
 - [43] Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg. *Diabetes Care* 2005;28:2541–2.
 - [44] Gaster M, Vach W, Beck-Nielsen H, Schroder HD. GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres. *APMIS: Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2002;110:611–9.



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx

Review

Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in post-menopausal women with metabolic disorders? Brief Review



Claudio M. Bentes^{a,b,*}, Monique Resende^a, Humberto Miranda^{a,b}, Claudia C. Netto^c,
Lizanka P.F. Marinheiro^a

^aOswaldo Cruz Foundation, Fernandes Figueira Institute, Gynecologic and Obstetrics Department, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^bFederal University of Rio de Janeiro, Physical Education, Graduate Program, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^cDepartment of Biochemistry, Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cholecalciferol
Elderly women
Metabolism
Athletic performance
Menopause

ABSTRACT

Background: During the climacteric period, occur an aging process of the skin, and promote several decreases in the ability of vitamin D synthesis in an organism and lower levels of Vitamin D may contribute to the appearance of conditions such as osteomalacia, osteoporosis, falls and fractures.

Aim: The present brief review focuses on the influence of Vitamin D supplementation alone on physical fitness (strength, endurance, and balance) in postmenopausal with diseases or not.

Methods: Search in Medline and PubMed relevant articles with Vitamin D supplementation alone on physical fitness (strength, endurance, and balance) in postmenopausal with diseases or not, were included only 5 clinical.

Conclusions: In conclusion, the effectiveness depends on the amount was prescribed for supplementation and the patient's characteristics. Doses less than 1000 IU/d did not show significant changes in physical fitness on post-menopausal women with metabolic diseases or not.

© 2017 Diabetes India. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	65
2. Physical fitness and the influence of Vitamin D status	66
2.1. Vitamin D supplementation on strength, endurance, mobility, and balance	66
2.2. Doses of 400 unit per day of Vitamin D	66
2.3. Doses of 1000 unit per day of Vitamin D	67
2.4. 800IU per day of Vitamin D	67
2.5. 20,000 IU per week of Vitamin D	67
3. Conclusion	67
Conflict of interest	67
Acknowledgements	67
References	67

1. Introduction

The aging is a human natural process, the body suffers several changes along the years, changing in body composition, and muscle function is the most visible [1]. In a climacteric period, the women's health showed several modifications, with physical and mental symptoms [2,3].

* Corresponding author at: Department of Women's Health Clinical Trials, Oswaldo Cruz Foundation, Fernandes Figueira Institute, 716 Rui Barbosa Ave, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ 22250-020, Brazil.

E-mail addresses: claudio.bentes@iff.fiocruz.br, claudiomelibeu@gmail.com (C.M. Bentes).

Menopause is characterized by the last menstrual period, followed by significant increases in follicle-stimulating hormone and significant decreases in estrogen [4,5]. This period represents a milestone in women's life and represents the end of the women's reproductive period [6]. With increases in life expectancy, the need to offer better health conditions and quality of life to these women has increased [7].

During the climacteric period, occur an aging process of the skin, and promote several decreases in the ability of vitamin D synthesis in an organism [8]. The lower levels of Vitamin D may contribute to the appearance of conditions such as osteomalacia, osteoporosis, falls and fractures [9]. In addition, several pieces of evidence suggest that vitamin D may influence non-skeletal pathological conditions, including to various disorders as immune and autoimmune diseases, cardiovascular and metabolic diseases, and cancer [10].

Several studies showed the association between Vitamin D status and physical fitness in elderly women with disease conditions or not. Vuksanovic et al. [11] verified the association of Vitamin D with a prevalence of metabolic syndrome on muscle strength and occurrence of sarcopenia, and the results showed that lower levels of Vitamin D in postmenopausal women is associated with high body fat, metabolic syndrome, low muscular strength and osteopenia. Bentes et al. [1] examine the association between muscle function, and body composition, vitamin D status, and blood glucose in post-menopausal women with type 2 diabetes, although that results showed an association between handgrip strength with a glucose, no associations were found between vitamin D status and physical fitness test.

Although that association of Vitamin D levels and physical fitness in elderly women are well known. The supplementation of Vitamin D alone on physical fitness still unclear and scarce in the scientific literature. The present brief review focuses on the influence of Vitamin D supplementation alone on physical fitness (strength, endurance, and balance) in postmenopausal with diseases or not.

2. Physical fitness and the influence of Vitamin D status

The American College of Sports and Medicine [12] defined the physical fitness as the ability to develop the daily tasks with energy and in emergencies be able to pass the unexpected event and in elderly women with high vitamin D deficiency may decrease the physical fitness [13,14]. However, does the Vitamin D supplementation able to improve the physical fitness and each component of physical fitness (cardiorespiratory fitness, muscular strength and endurance, body composition, flexibility, and neuromotor fitness) conceivably influence some aspect of aging and improve the quality of life.

In the present review we have not considered the full classification of physical fitness, were included only strength,

endurance, mobility, and balance, since all articles we have revised using "vitamin d supplementation alone" only in postmenopausal women with metabolic diseases. We have not considered the physical exercise or physical activities in a search.

2.1. Vitamin D supplementation on strength, endurance, mobility, and balance

The strength could be defined as a sum of the forces generated by sarcomeres that are transmitted to the tendon [15] and can be categorized as static and dynamic [16]. Furthermore, the maximal strength is the maximal amount of force a muscle or muscle group can generate a specified movement pattern at a specified velocity [17].

Higher levels of muscular strength can be associated with better health status and cardiovascular protection [18], lower risk of all-cause mortality and fewer cardiovascular disease events [19–21] and lower risk of developing functional limitations [22,23].

During years, the vitamin D was identified as important subtract for muscle quality and force production [24] and the deficiency has been related to decreased strength and muscle mass [25], with impaired balance and increased incidence of falls [9].

Vitamin D through its functions in intestine, kidney, bones and parathyroid glands is a key hormone for calcium homeostasis and for the development of a healthy skeleton [26]. Nevertheless, receptors of this hormone can be found in almost all tissues of the body and other actions unrelated to mineral metabolism have been attributed to it and among these effects are the actions on skeletal muscle involving calcium transport and protein synthesis [24].

Only five clinical trials (Table 1) verified the influence of vitamin D supplementation alone on physical fitness (strength, endurance, mobility, and balance) on postmenopausal with metabolic diseases or not.

2.2. Doses of 400 unit per day of Vitamin D

Only one study verified the influence of 400 IU/d of Vitamin D on physical fitness. Janssen et al. [27] in a randomized, double-blind placebo-controlled trial, they verified that vitamin D plus calcium supplementation improves muscle strength and mobility, compared with calcium mono-therapy in seventy elderly women with insufficient Vitamin D (>65 years and had a serum Vitamin D concentration between 20 and 50 nmol/L). The trial was conducted during 6 months (24 weeks) and the patients received the Vitamin D (400 IU/day + 500 mg/day) or Placebo (500 mg/day). The muscle strength, power and functional mobility (knee extension strength, handgrip strength, leg extension power, timed up and go and modified Cooper test) measurements were conducted baseline and after six months. The results showed that supplementation of Vitamin D (400 IU/day + 500 mg/day) alone was not sufficient to improve the physical fitness.

Table 1

State of Arts of Vitamin D supplementation alone on physical fitness in postmenopausal.

Authors/ year	Sample size subjects	Age (years)	Groups	Follow-up length	Dose of Vitamin D	Physical Fitness changes
Janssen et al [27]	70 women	>65	Two	Six months (24 weeks)	Vitamin D (400 IU/day + 500 mg/day) or Placebo (500 mg/day)	No
Zhu et al [28]	302 women	70–90	Two	One year	The intervention group used 1000 IU/d plus calcium citrate (1 g/d).	Yes
Cangussu et al. [29]	160 women	50–70	Two	Nine months	Vitamin D group (1000 IU/d)	Yes
Gao et al. [30]	485 women	55–70	Three	2-years	Group A (600 mg/d Calcium alone), Group B (600 mg/d of Calcium + 800 IU/d of Vitamin D) and Group C (600 mg/d of calcium + (0.25 µg/d of calcitriol),	No
Anek et al. [31]	52	45–55	Two	4-weeks	20,000 IU of vitamin D per week	Yes

In short, the objective of this study was to determine whether the Vitamin D supplementation alone is enough to keep or increase the physical fitness in elderly women, but the results did not show significant changes. Overall, the period of follow-up is short (24 weeks) and the 400 IU/day is considered low. Therefore, there are several limitations lowering the power of the study.

2.3. Doses of 1000 unit per day of Vitamin D

On the other hand, two studies used to 1000 IU/day of Vitamin D, Zhu et al. [28] evaluated the Vitamin D supplementation (1000iu/day) on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency in a double-blind, randomized controlled trial during one-year with 302 elderly women (70–90 years) with insufficient Vitamin D. The intervention group used 1000 IU/d plus calcium citrate (1g/d) or placebo. The measurements of lower limb muscle strength and mobility were performed with a strain gauge and the timed up and go. The results showed in those with baseline values in the lowest tertile, vitamin d improved muscle strength and Timed Up and Go test more than a control group (placebo) and concluded that Vitamin D should be supplemented (1000iu/d+calcium) to elderly women with deficient/insufficient to improve the strength and mobility.

Although that, Cangussu et al. [29] evaluated the effect of Vitamin D (1000 IU/d) supplementation alone on muscle function in 160 postmenopausal women, that were randomized into two groups: Vitamin D group (1000 IU/d, n = 80 with 58.8 ± 6.6 years) or placebo group (n = 80 with 59.3 ± 6.7), the design was a double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted during 9 months. The measurements were realized at two points (baseline and the end) and used a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to access the lean body mass and muscle strength by handgrip strength and chair rising test. The results showed increases in Vitamin D levels only in a Vitamin D group; moreover, the placebo group there was decreases in a vitamin d levels. In the VITD group, there was the significant increase in muscle strength of the lower limbs by chair rising test and the placebo group showed the significant loss in the lean body mass. The Vitamin D supplementation alone in the intervention group, provided control of lean body mass, important to control the sarcopenia, but not in a control group, moreover, with significant increases in muscle strength.

2.4. 800IU per day of Vitamin D

Gao et al. [30] investigate in a community-based trial, the effects of calcium and vitamin D supplementation on bone turnover marker levels, muscle strength and quality of life in 485 healthy postmenopausal. The women were divided in three groups: Group A (600 mg/d Calcium alone), Group B (600 mg/d of Calcium + 800 IU/d of Vitamin D) and Group C (600mg/d of calcium) + (0.25 μ g/d of calcitriol), respectively, for 2 years. The measurements were realized at baseline, 12- and 24-month during the follow-up (serum Vitamin D, parathyroid hormone, β -CTX and P1NP were measured, and the muscle strength and quality of life).

Overall, the results showed significant decreases in muscle strength, physical performance, and quality of life but the bone turnover marker increased. In conclusion, the Vitamin D supplementation (800 IU/d) plus Calcium (600 mg/d) during a 24-months kept the life quality but did not change the physical fitness, however, after 24 months, supplementation with 0.25 μ g/d calcitriol and 600mg/d showed a protective effect on muscle strength, physical performance and health status, along with a suppression of bone turnover marker levels and PTH.

2.5. 20,000 IU per week of Vitamin D

In a short-term design, Anek et al. [31] the examined the effects of the short-duration (4 weeks) vitamin D supplementation on biochemical bone markers, muscle strength and balance on 52 (45–55 years) postmenopausal. The participants were randomized (simple random sampling method) into two groups: 26 females in the vitamin D supplementation (VID) and 26 females in the control group (CON). The experimental group received 20,000 IU of vitamin D2 per week, for a period of 4 weeks and control group did not receive vitamin D2. The collected data before and after the experiment were the results of the physiology test, the biochemical bone markers (bone formation and resorption markers), the muscle strength and the balance ability (nautilus-type back and leg dynamometer and balance plates). The results showed after 4-week, the group that had an ingestion of vitamin D improved significantly the balance ability on normal stability surfaces when being compared with the pretest and the control group and the conclusion was that short-term vitamin D supplementation had positive effect on balance and there is a good alternative for postmenopausal people and may reduce the risks of falling in women in particular.

3. Conclusion

Insufficient or deficient levels of Vitamin D is a public health problem in a worldwide. Although that, the supplementation could be effective to increase the serum levels. In conclusion, the effectiveness depends on the amount was prescribed for supplementation and the patient's characteristics. Doses less than 1000 IU/d did not show significant changes in physical fitness on postmenopausal women with metabolic diseases or not.

According to an actual scientific literature, women in postmenopausal period, should use more than 1000 UI/d to keep or increase the physical fitness, involved or not physical exercises, meanwhile, there are no contraindications.

This brief review used five clinical trials, and it is very weak to confirm this information. We suggest more observational studies (cohort studies) and randomized clinical trials.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

Acknowledgements

Dr. Lizanka Marinheiro, MD is grateful for the Research and Development Foundation of Rio de Janeiro State (FAPERJ) and to the financial support by the project PPSUS as well as the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES/Brazil) for the doctoral's scholarship (demanda social) conceded to Claudio Melibeu Bentes.

References

- [1] Bentes CM, Costa PB, Resende M, Miranda HL, Silva CM, Netto CC, et al. Association between muscle function and body composition, vitamin D status, and blood glucose in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2017 Epub Ahead of Print.
- [2] Katainen RE, Engblom JR, Siirtola TJ, Erkkola RU, Polo-Kantola P. Climacteric symptoms in middle-aged women with chronic somatic diseases. *Maturitas* 2016;86:17–24.
- [3] Blumel JE, Lavin P, Vallejo MS, Sarra S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric* 2014;17:235–41.
- [4] Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. *Maturitas* 2011;68:331–6.

- [5] McClung MR. The menopause and HRT: Prevention and management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:53–71.
- [6] Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29.
- [7] Shifren JL, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause* 2017;12: 0000000000000903.
- [8] Chang AL, Fu T, Amir O, Tang JY. Association of facial skin aging and vitamin D levels in middle-aged white women. *Cancer Causes Control CCC* 2010;21:2315–6.
- [9] Bouillon R. Can vitamin D prevent falls and fractures? *Lancet* 2017;5:407–9.
- [10] Li S, Ou Y, Zhang H, Zhang Z, Zhou H, Liu L, et al. Vitamin D status and its relationship with body composition, bone mineral density and fracture risk in urban central south Chinese postmenopausal women. *Ann Nutr Metab* 2014;64:13–9.
- [11] Vuksanovic M, Mihajlovic G, Beljic Zivkovic T, Gavrilovic A, Arsenovic B, Zvekcic Svorcan J, et al. Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Climacteric* 2017;20:31–6.
- [12] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59.
- [13] Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: is there a threshold in the relation? *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:627–62e13–8.
- [14] Ahn JD, Kang H. Physical fitness and serum Vitamin D and cognition in elderly Koreans. *J Sports Sci Med* 2015;14:740–6.
- [15] Hall S. *Basic biomechanics*. McGraw-Hill Higher Education; 2014.
- [16] Fleck SJ, Kraemer W. *Designing resistance training programs*, 4E. Human Kinetics. .
- [17] Knuttgen HG, Kraemer WJ. Terminology and measurement in exercise performance. *J Strength Cond Res* 1987;1:1–10.
- [18] Menant JC, Weber F, Lo J, Sturnieks DL, Close JC, Sachdev PS, et al. Strength measures are better than muscle mass measures in predicting health-related outcomes in older people: time to abandon the term sarcopenia? *Osteoporosis Int* 2017;28:59–70.
- [19] Stessman J, Rottenberg Y, Fischer M, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs JM. Handgrip strength in old and very old adults: mood, cognition, function, and mortality. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:526–32.
- [20] Chaturvedi V. Grip strength and mortality. *Natl Med J India*. 2015;28:287–9.
- [21] Macera CA. Muscular strength and mortality in men. *Clin J Sport Med* 2009;19:150–1.
- [22] Germain CM, Batsis JA, Vasquez E, McQuoid DR. Muscle strength, physical activity, and functional limitations in older adults with central obesity. *J Aging Res* 2016;2016:8387324.
- [23] Kraschewski JL, Sciamanna CN, Ciccolo JT, Rovniak LS, Lehman EB, Candotti C, et al. Is exercise used as medicine: association of meeting strength training guidelines and functional limitations among older US adults. *Prev Med* 2014;66:1–5.
- [24] Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017 Epub Ahead of Print.
- [25] Ghose RR. Vitamin D deficiency and muscle weakness in the elderly. *New Zeal Med J* 2005;118:U1582.
- [26] Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S, et al. calcium homeostasis and aging. *Bone Res* 2016;4:16041.
- [27] Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:78–84.
- [28] Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063–8.
- [29] Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporosis Int* 2015;26:2413–21.
- [30] Gao LH, Zhu WJ, Liu YJ, Gu JM, Zhang ZL, Wang O, et al. Physical performance and life quality in postmenopausal women supplemented with vitamin D: a two-year prospective study. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36:1065–73.
- [31] Anek A, Bunyaratavej N, Jittivilai T. Effects of short-term Vitamin D supplementation on musculoskeletal and body balance for prevention of falling in postmenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2015;98(Suppl 8):S26–31.