

**O papel da Vitamina D em indivíduos
com sarcopenia**
***The role of Vitamin D in individuals
with sarcopenia***

Bárbara Sofia Neto Duarte

ORIENTADO POR: Dr.ª ABIGAIL CARREIRA BRANCO

REVISÃO TEMÁTICA
I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2021



Resumo

Durante o envelhecimento, o corpo humano está sujeito a alterações consideráveis que estão diretamente relacionadas com o risco de sarcopenia na população idosa. Esta revisão temática tem como objetivo identificar o possível papel da vitamina D na prevenção e tratamento de sarcopenia.

A sarcopenia é uma doença muscular esquelética progressiva e generalizada, associada ao aumento de resultados adversos, essencialmente de origem multifatorial.

A nutrição desempenha um papel importante na saúde dos idosos, uma vez que a ingestão insuficiente de energia, proteína e de alguns micronutrientes tem sido associada ao surgimento de sarcopenia. A deficiência de vitamina D, comum em idosos, também parece contribuir para a sua patogénese pelo papel que desempenha no músculo esquelético. A sua deficiência profunda está associada a dores musculares e fraqueza extrema.

Contudo, as provas existentes são insuficientes para determinar se um regime de suplementação de vitamina D, por si só, é eficaz em idosos com sarcopenia, bem como se a frequência da dose ou a duração do tratamento afetam a sua eficácia na melhoria da massa ou função muscular.

Palavras-chave: Vitamina D; Sarcopenia; Músculo, Esquelético; Envelhecimento

Abstract

During aging, the human body is subject to considerable changes that are directly related to the risk of sarcopenia in the elderly population.

This thematic review aims to identify the possible role of vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia.

Sarcopenia is a progressive and widespread skeletal muscle disease, associated with increased adverse outcomes, essentially of multifactorial origin.

Nutrition plays an important role in the elderly's health, as insufficient intake of energy, protein and some micronutrients has been associated with the onset of sarcopenia. Vitamin D deficiency, common in the elderly, also appears to contribute to its pathogenesis because of the role it plays in skeletal muscle. Its profound deficiency is associated with muscle pain and extreme weakness.

However, existing evidence is insufficient to determine whether a vitamin D supplementation regimen alone is effective in older adults with sarcopenia, as well as whether dose frequency or treatment length affects its effectiveness in improving muscle mass or function.

Keywords: Vitamin D; Sarcopenia; Muscle, Skeletal; Aging

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

BIA - Análise de impedância bioelétrica

DXA - Absorciometria de raio-X de dupla energia

EWGSOP - Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas

IGF-1 - Fator de Crescimento semelhante à insulina tipo 1

IOM - *Institute of Medicine*

MM - Massa Muscular

PTH - Paratormona

RCT - Estudo randomizado controlado

SMD - Diferença média padronizada

SPPB - *Short Physical Performance Battery*

TUG - *Timed-up and Go*

UVB - Radiação ultravioleta B

VDR - Recetores de vitamina D

VitD - Vitamina D

1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D

25(OH) D - 25-hidroxivitamina D

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
1.Introdução	1
2.Metodologia	2
3.Desenvolvimento do tema	2
3.1. Sarcopenia.....	2
3.1.1. Definição.....	2
3.1.2. Diagnóstico.....	3
3.1.3. Causas e fatores de risco.....	5
3.2. Vitamina D.....	7
3.2.1. Funções.....	8
3.2.1.1. Vitamina D e Músculo esquelético.....	8
3.2.2. Deficiência.....	10
3.3. Sarcopenia e Vitamina D	11
4.Conclusões e Análise crítica	14
5.Referências.....	16

1.Introdução

Segundo as Nações Unidas, em 2019, existiam 703 milhões de idosos (≥ 65 anos) a nível global, prevendo que até 2050 estes números aumentem para mais do dobro, em parte motivado pelo aumento da esperança média de vida.⁽¹⁾

Uma consequência inegável do aumento da esperança média de vida é a necessidade de estratégias de preservação da saúde e de qualidade de vida.⁽²⁾

Durante o processo de envelhecimento, o corpo humano está sujeito a alterações consideráveis, nomeadamente na composição e funções corporais e alterações fisiológicas, como, diminuição da produção de hormonas, aumento do *stress* oxidativo, dificuldade em fornecer a quantidade adequada de oxigénio às células e comprometimento da função física, entre outras. ⁽³⁻⁵⁾ Para além de estar ainda associado a perda de apetite, com um consequente declínio da ingestão alimentar e diminuição da atividade física, com implicações na massa corporal magra, força muscular, função física e desempenho.^(6, 7)

Estas mudanças encontram-se diretamente relacionadas com o risco de sarcopenia e fragilidade na população idosa,⁽³⁾ daí a sarcopenia ser uma condição frequentemente relacionada com o envelhecimento, representando uma ameaça à saúde dos idosos, surgindo assim o interesse em torno deste tema.⁽⁸⁾

A nutrição desempenha um papel importante na saúde e bem-estar dos idosos, sendo considerado um importante fator contribuinte na complexa etiologia da sarcopenia, que embora seja de origem multifatorial, a deficiência de vitamina D (vitD) parece contribuir para a sua patogénese.⁽⁹⁾

Tendo em conta, o fardo da sarcopenia a nível de saúde pública e declínios associados à idade, força e função muscular, surge o interesse em perceber se a

vitD, por se considerar um dos fatores que influencia o envelhecimento com menos resultados negativos e declínio funcional, pode ter um papel na melhoria da expectativa de vida saudável.^(10, 11)

A presente revisão temática tem como objetivo a identificação de estudos recentes relativamente ao papel da vitD na prevenção e tratamento de sarcopenia, sendo, para tal, necessário primeiramente perceber a influência da vitD no músculo esquelético.

2. Metodologia

Para a elaboração da presente revisão temática procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados “*PubMed*” e “*Scopus*”, dando preferência a artigos publicados a partir de 2016 até junho de 2021. Foram utilizados como termos de pesquisa: “sarcopenia” “sarcopenia OR muscular atrophy”, “sarcopenia AND diagnosis”, “sarcopenia AND muscle mass”, “sarcopenia AND malnutrition”, “sarcopenia AND outcomes”, “sarcopenia AND treatment”, “sarcopenia AND Vitamin D”, “Vitamin D AND metabolism”, “Vitamin D AND physiology”, “Sarcopenia AND prevention and control”, “Vitamin D AND muscle”, “Vitamin D AND aging”. Foram ainda analisadas e posteriormente incluídas referências bibliográficas de interesse dos estudos anteriormente selecionados. Foram excluídos apenas os artigos cujos textos na sua íntegra não estavam disponíveis ou artigos que após leitura do título e do resumo não respondiam aos objetivos acima mencionados.

3. Desenvolvimento do tema

3.1. Sarcopenia

3.1.1. Definição

O termo sarcopenia deriva de duas palavras gregas: *sarx* e *penia*, que significam, respetivamente, carne e redução ou perda.^(12, 13) Apesar de existirem várias definições para sarcopenia, a definição mais citada atualmente é a proposta pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP)⁽¹⁴⁾, apoiada pelo Grupo de Trabalho Asiático sobre Sarcopenia⁽¹⁵⁾, atualizado como EWGSOP2⁽¹⁶⁾ em 2019.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Assim, o EWGSOP2 define sarcopenia como uma doença muscular esquelética progressiva e generalizada, comumente manifestada em idosos, apesar de poder surgir em idades mais precoces, e que está associada ao aumento de resultados adversos, como, quedas, fraturas, alteração na capacidade de realizar atividades diárias, comprometimento cognitivo e da mobilidade, que contribui para a diminuição da qualidade de vida, perda de independência ou necessidade de cuidados de longa duração, aumentando o risco de hospitalização, e consequentemente o tempo de internamento e mortalidade.^(16, 21, 22)

3.1.2. Diagnóstico

O EWGSOP2 propôs uma abordagem gradual para o diagnóstico de sarcopenia.⁽¹⁸⁾ Assim, o EWGSOP2 na prática clínica recomenda a aplicação do questionário SARC-F, a fim de identificar rapidamente casos suspeitos de sarcopenia⁽²³⁾. Caso o resultado seja positivo ou haja suspeita clínica procede-se à avaliação da força muscular, atualmente a medida mais confiável para avaliar a função muscular, que é considerada o parâmetro principal no diagnóstico de sarcopenia por se considerar ser mais importante que a massa muscular (MM) no impacto clínico que

a sarcopenia exerce em indivíduos mais velhos, e, portanto, quando se deteta baixa força muscular é identificado um caso suspeito de sarcopenia. Para a sua avaliação, o EWGSOP2 recomenda o uso da força de preensão, usando como valores de referência: inferior a 27 kgf para homens e 16 kgf para mulheres, quer pela facilidade do seu uso, quer por identificar mudanças no estado nutricional e responder à privação nutricional mais cedo que as medidas antropométricas, quer por ser um forte preditor de resultados adversos, e ainda o *chair stand test*, usando como ponto de corte >15 segundos para cinco elevações, para ambos os sexos. (16-18, 24, 25)

Após confirmação de baixa força muscular, segue-se a medição da MM, a fim de confirmar o diagnóstico de sarcopenia. Esta pode ser estimada por uma variedade de técnicas, no entanto, todas elas apresentam limitações importantes, como variabilidade nos resultados, uso inconsistente de pontos de corte e incapacidade de prever resultados adversos em saúde. Assim, podem ser usados procedimentos como, medição por absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA), que estima a massa magra, impedância bioelétrica (BIA) em cuidados clínicos usuais ou ressonância magnética e tomografia computadorizada em investigação e em cuidados especializados para indivíduos com elevado risco de resultados adversos, como cancro. Habitualmente, a massa magra apendicular é estimada, sendo que, na maioria dos casos é usado o ajuste para a estatura para definir os valores de corte. (16, 18, 26)

Por último, após confirmação da sarcopenia segue-se a avaliação da sua severidade, através da avaliação do desempenho físico. É avaliada a velocidade de marcha, um teste rápido, seguro e confiável para sarcopenia, recomendando como ponto de corte $\leq 0,8$ m/s, ou é feito o teste de caminhada de 400m que

avalia a capacidade de locomoção e resistência. Existem, ainda, outros métodos como o *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e o teste *Timed-up and Go* (TUG).^(16, 18)

Os biomarcadores sanguíneos da sarcopenia ainda não estão disponíveis na prática clínica, pois a pesquisa nesta área tem-se mostrado complexa devido às diversas definições de sarcopenia, existência de muitas vias de interação envolvidas na fisiopatologia e efeito de condições relacionadas, que podem mimetizar os sintomas de sarcopenia ou afetar a sarcopenia.⁽¹⁸⁾

Atualmente, a abordagem mais promissora para medir a MM esquelética baseia-se na diluição da creatina D3. Trata-se de um teste de diluição isotópico não invasivo que após a toma de uma dose oral de D3-creatina, determina a concentração de D3- creatinina presente numa amostra de urina em jejum, permitindo estimar o *pool* corporal total de creatina, e, portanto, a MM total. Os resultados obtidos por este método foram mais promissores relativamente ao desempenho físico, fadiga, risco de quedas e limitações de mobilidade que os resultados de massa magra obtidos por DXA.⁽²⁷⁻³⁰⁾

Futuramente, provavelmente serão necessárias várias abordagens, em vez de medidas individuais, para precisão do diagnóstico de sarcopenia.⁽¹⁸⁾

3.1.3. Causas e fatores de risco

Após confirmação do diagnóstico de sarcopenia é recomendada uma abordagem sistemática a fim de determinar as causas subjacentes. A sarcopenia pode ser considerada “primária”, ou seja, quando está relacionada apenas com a idade,

não sendo clara uma outra causa específica, ou “secundária”, quando outros fatores causais são identificados, para além do envelhecimento.^(16, 18)

Assim, a sarcopenia pode estar comumente associada à inatividade física, ser secundária a outras doenças, apresentar uma causa iatrogénica ou ainda estar associada a causas nutricionais, como baixa ingestão proteica e/ou energética, deficiência de micronutrientes (vitD, por exemplo), má absorção ou outras condições gastrointestinais e anorexia.^(16, 18, 31, 32) *Verlann et al.*⁽³³⁾ reportaram uma ingestão significativamente menor, em adultos sarcopénicos em comparação com os não sarcopénicos, de alguns micronutrientes, nomeadamente de Vitamina B12 (-22% de diferença) , vitD (-38% de diferença), fósforo (-5% de diferença) e selénio (-2% de diferença).⁽³³⁾

Fatores individuais como a idade, sexo, baixo peso ao nascimento, bem como diferentes características genéticas que afetam o metabolismo muscular, também influenciam o risco de sarcopenia em idade adulta.^(18, 31)

É ainda de realçar que o próprio processo de envelhecimento está relacionado com diminuição da concentração de hormonas, nomeadamente da hormona de crescimento, testosterona, hormona da tiroide e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que contribuem para a perda de massa e força muscular. A perda de MM resulta ainda de um desequilíbrio entre as vias anabólicas e catabólicas, mediado por citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, ligeiramente aumentados em indivíduos mais velhos, provocado pelo *stress* oxidativo intracelular inerente ao envelhecimento.^(3, 13, 17, 18, 34, 35). O músculo de um indivíduo com sarcopenia sofre alterações celulares, nomeadamente redução do tamanho e número de miofibrilas, principalmente fibras do tipo II, o que se deve em parte à transição das fibras musculares do tipo II a tipo I com o avançar

da idade, bem como à infiltração de gordura intramuscular e intermuscular, que se traduz em comprometimento da força muscular e risco aumentado de quedas, diminuição do número de células satélite, aumento progressivo da fibrose e degeneração da junção neuromuscular. (13, 17, 18, 34, 36, 37)

3.2. Vitamina D

A vitD é uma vitamina lipossolúvel. Apesar de se encontrar presente naturalmente numa pequena variedade de alimentos, a síntese cutânea, após exposição a radiação ultravioleta B (UVB) (comprimentos de onda de 290-315 nm), é a principal via para a sua obtenção, sendo responsável por cerca de 90% da reposição de vitD. No entanto, a taxa de síntese cutânea de vitD pode ser afetada pela estação do ano, latitude, exposição solar diária, horário da exposição solar, roupa, etnia, pigmentação da pele e idade. (31, 38-41)

O precursor de colesterol, 7-desidrocolesterol, é convertido na pele, à medida que vai ocorrendo exposição à radiação UVB, em pré-vitamina D, que posteriormente sofre isomerização térmica dando então origem a vitamina D₃, colecalciferol.⁽³⁹⁾No fígado, a vitamina D₃ é convertida em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), calcidiol, a principal forma circulante de vitD, que circula ligada à proteína de ligação da vitD (DBP) em 85-90% dos casos, a restante circula livre (~1%) ou ligada à albumina (10-15%). De seguida, é convertida nos rins, em 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), calcitriol, a forma ativa de vitD, ligante do recetor da vitD (VDR). De seguida, a 1,25(OH)₂D é então libertada para várias partes do corpo, como ossos, músculos, intestino, entre outros. (31, 38, 40, 42-45) Este

processo é autorregulado por mecanismos de feedback negativo, níveis de fosfato e cálcio séricos, fatores de crescimento de fibroblastos e paratormona (PTH).⁽⁴⁶⁾

3.2.1. Funções

O papel adverso da deficiência de vitD na saúde óssea está bem estabelecido, pois pode acelerar a perda óssea e osteoporose em idosos, uma vez que a vitD promove a absorção de cálcio a nível intestinal e manutenção das concentrações séricas de cálcio e fosfato, apresentando ainda ação no crescimento e reorganização óssea por meio da ação de osteoblastos e osteoclastos.^(31, 40, 42)

No entanto, a condição da vitD é crítica para a função normal de vários órgãos e células para além da saúde óssea, nomeadamente, neurónios, células β pancreáticas, células endoteliais vasculares, células imunes e miócitos, onde os VDR são expressos.^(4, 31) O papel da vitD na esclerose múltipla, doenças autoimunes, infeções, doenças respiratórias, doenças cardiometabólicas e cancro ainda está a ser estudado.⁽⁴⁷⁾ A vitD aparenta desempenhar um papel-chave no músculo esquelético, influenciando a sua função e desempenho.⁽⁴⁸⁾

3.2.1.1. Vitamina D e Músculo esquelético

É sabido que a deficiência profunda de vitD está associada a dores musculares e fraqueza extrema.⁽⁴⁹⁾

Estudos *in situ* em músculos esqueléticos humanos confirmaram a presença de VDR nas células musculares, essencialmente nas fibras musculares de contração rápida.^(5, 31, 44) A vitD afeta a força muscular, tamanho do músculo (baixas concentrações estão relacionadas com atrofia das fibras musculares esqueléticas, nomeadamente do tipo II)⁽⁵⁰⁾, desempenho neuromuscular, coordenação e

contratilidade.^(5, 31, 33, 44, 46, 49, 51) No entanto, os mecanismos pelos quais a vitD afeta a força e a função muscular ainda não são totalmente compreendidos.⁽⁶⁾

A vitD interage com a função do músculo esquelético através de impactos genómicos, decorrentes da interação do heterodímero 1,25-VDR-RXR (recetor do retinoide) em recetores nucleares específicos que afetam a transcrição do gene ou de impactos não genómicos, caracterizados por ativação rápida induzida por outras vias complexas após ligação de 1,25(OH)2D ao recetor não nuclear.^(31, 41)

Diferentes mecanismos podem explicar como a vitD influencia o metabolismo das células musculares. Primeiro, a vitD regula a homeostasia do cálcio. O fluxo de cálcio induzido pela 1,25(OH)2D e a alteração na sinalização do cálcio podem desempenhar um papel na regulação da força muscular contrátil em fibras musculares diferenciadas. Em segundo lugar, a vitD estimula a proliferação e diferenciação de mioblastos e pode influenciar a degeneração gordurosa no músculo. Em terceiro, 1,25(OH)2D induz a libertação de ácido araquidónico, que pode alterar a fluidez e permeabilidade da membrana, afetando a sua função.^(52, 53)

Assim, as evidências sugerem que, com o avançar da idade, a redução da MM está associada à diminuição dos níveis circulantes de vitD, desencadeando fragilidade em idosos, aumento da incidência de quedas e internamento.^(46, 52) Os impactos dos baixos níveis de vitD podem-se encontrar aumentados em idosos, uma vez que a expressão dos VDR no músculo esquelético vai diminuindo com a idade.^(31, 54)

Já há mais de uma década atrás, *Visser et al.*⁽⁵⁵⁾ mostraram que pessoas com concentrações de 25(OH)D <25 nmol/L e alta concentração de PTH (>4.0 pmol/L) apresentavam 2,38 vezes mais probabilidade de sofrer perda de MM apendicular,

comparativamente com pessoas com níveis elevados de 25(OH)D e baixas concentrações da hormona PTH. (4, 6, 55)

3.2.2. Deficiência de vitamina D

A deficiência de vitD tem-se revelado um problema de saúde pública de crescente preocupação, comum em idosos, sendo associada a resultados adversos. (48)

A concentração sérica de 25(OH)D é usada como indicador do estado de vitD, pois inclui a quantidade total de 25(OH)D, independentemente de este provir da dieta (fonte animal ou vegetal) ou de síntese cutânea, para além de se tratar de um metabólito estável, com um tempo médio de vida de 2-3 semanas. O nível ideal para a saúde varia para diferentes populações. (38, 51, 56, 57)

Assim, tem havido alguma controvérsia relativamente aos pontos de corte a utilizar na definição de deficiência e suficiência de vitD. (44) A deficiência de vitD é caracterizada pelo *Institute of Medicine (IOM)* como um nível de 25(OH)D <50 nM /L (-20 ng/mL) (58, 59), no entanto, diferenças sazonais, variações étnicas, composição corporal e mudanças na globulina de ligação da vitD podem afetar os níveis normais da vitamina. (31) Já a *Endocrine Society*, define a deficiência de vitD como valores de 25(OH)D <20 ng/mL, a insuficiência com valores compreendidos entre 21-29 ng/mL e a suficiência como ≥ 30 ng/mL para máxima saúde musculoesquelética. (60) Esta definição foi aceite ainda pela *National Osteoporosis Foundation*, *International Osteoporosis Foundation*, *American Association for Clinical Endocrinologists* e *American Geriatric Society* (61). (62)

A probabilidade de sofrer deficiência de vitD aumenta com a idade, atingindo cerca de 70% de idosos caucasianos e asiáticos, devido à diminuição da exposição solar, redução da síntese cutânea de vitD, baixa ingestão de vitD, má absorção

intestinal ou diminuição na capacidade do rim em sintetizar 1,25(OH)2D.^(31, 48) De uma forma crítica, o comprometimento da síntese de vitD em idosos pode contribuir para a progressão de sarcopenia e risco aumentado de quedas.⁽⁶³⁾

3.3. Sarcopenia e Vitamina D

No que diz respeito à prevenção e tratamento da sarcopenia, embora a eficácia da suplementação oral calórica e proteica seja aceite, o papel da suplementação de vitD, apesar de cada vez mais relatado, ainda é controverso.^(46, 64)

No que diz respeito ao seu papel na prevenção da sarcopenia, um estudo prospectivo⁽⁵⁵⁾ em idosos mostrou que níveis de 25(OH)D baixos (<25 nmol/L) foram associados 2,57 vezes (IC95% 1,40-4,70), com base na força de preensão e 2,14 vezes (IC95% 0,73-6,33) com base na MM, a uma maior probabilidade de sofrer sarcopenia em comparação com idosos com níveis elevados de 25(OH)D (>50 nmol/L),⁽⁵⁵⁾ tal como *Hirani et al.*⁽⁶⁵⁾ vieram mais tarde a mostrar.⁽⁶⁵⁾ Já no estudo transversal do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) verificou-se uma associação positiva significativa entre a concentração de 25(OH)D e o teste de caminhada de 2,4 m e *chair stand test* em indivíduos com ≥ 60 anos.^(49, 66) Não podendo, no entanto, estabelecer-se causalidade em nenhum dos estudos anteriormente referidos.

Já no que diz respeito ao possível papel da vitD no tratamento da sarcopenia, uma meta-análise recente⁽⁹⁾ mostrou um aumento moderado da força de preensão em pacientes sarcopénicos que receberam vitD coadministrada com proteína comparativamente ao grupo placebo (Diferença média padronizada (SMD): 0,38 kgf \pm 0,18; IC95% 0,01-0,75%; $\rho=0,04$), bem como diminuição estatisticamente

significativa no *sit-to-stand-time* (SMD:0,25s±0,09; IC95% 0,06-0,43; $\rho=0,007$). Relativamente à MM e desempenho físico não foram encontradas diferenças significativas.⁽⁹⁾ *Bauer et al.*⁽⁶⁷⁾ mostraram que 13 semanas de administração de 800 IU vitD e suplemento nutricional de *whey* enriquecido com 3 g de leucina melhoraram, do ponto de vista estatístico, significativamente a MM apendicular (diferença média estimada entre os grupos de 0,17 Kg; IC95% 0,004-0,338; $\rho=0,045$) e *chair-stand time* apresentou uma melhoria significativamente maior no grupo de intervenção comparativamente ao grupo controlo (diferença média estimada entre os grupos de -1,01 s; IC95% -1,77 a -0,19; $\rho=0,018$).⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Já *Lin et al.*⁽⁶⁸⁾ mostraram que 12 semanas de suplemento de *whey*, 1,2 g de leucina e 120 IU de vitD não só aumentou a MM apendicular (alteração de 15,8 Kg (2,99) para 17 Kg (3,83) após as 12 semanas; $\rho<0,001$), como melhorou a velocidade de marcha em idosos <75 anos ($\rho=0,005$).⁽⁶⁸⁾ *Rondanelli et al.*⁽⁷⁰⁾ encontraram um efeito benéfico significativo através da suplementação com *whey* (22 g), aminoácidos essenciais (incluindo 4 g de leucina) e vitD (100 IU) aliado a exercício físico regular em idosos sarcopénicos com um ganho de 1,7 Kg de massa isenta de gordura ($\rho<0,001$). Além disso, melhorou significativamente a MM esquelética relativa (Diferença média: 0,27 Kg/m²; IC95% 0,07-0,47; $\rho=0,009$) e a força de preensão (Diferença média: 3,68 kgf; IC95% 2,55-4,81; $\rho<0,001$), sendo que 68% dos sarcopénicos deixaram de o ser. Os autores mostraram ainda que a suplementação apresenta um efeito positivo na concentração de IGF-1, hormona que melhora a função muscular, aumenta a produção de células-satélite musculares e estimula a produção de proteínas musculares contráteis.^(69, 70) Os achados de *Dimori et al.*⁽⁷¹⁾ são consistentes com os relatados por *Rondanelli et al.*, mostrando ainda que a descontinuação da intervenção nutricional resultou em

prejuízo dos benefícios alcançados na MM e estado funcional⁽⁷¹⁾. *Nasini et al.*⁽⁷²⁾ mostraram que a fortificação de iogurte com 3 g de β -hidroxi- β -metilbutirato, 1000 IU de vitD e 500 mg de vitamina C, durante 12 semanas, resultou numa melhoria significativa da força de preensão e velocidade de marcha em idosos sarcopénicos ($\rho < 0,001$). Além disso, mostrou ainda um aumento significativo nas concentrações de vitD e IGF-1 no grupo de intervenção, com diferenças significativas entre os dois grupos ($\rho < 0,001$ para ambos).^(11, 72) Um estudo randomizado controlado⁽⁷³⁾ (RCT) mostrou que 6 meses de suplementação com 22 g de *whey*, 702 IU de vitD e 109 mg de vitamina E aumentou significativamente o índice relativo de MM (diferença média: 0,18 Kg/m²; IC95% 0,01-0,35; $\rho = 0,04$) e melhorou a força de preensão (diferença média: 2,68 Kg; IC95% 0,71-4,65; $\rho = 0,009$) em idosos com sarcopenia. Corroborando ainda os resultados dos estudos anteriores relativamente à concentração de IGF-1.^(73, 74)

Bischoff-Ferrari et al.⁽⁷⁵⁾ mostraram que idosos sujeitos a doses mais altas de vitD (60.000 IU ou 24.000 IU mais 300 mg de calcifediol mensal) não obtiveram melhorias no desempenho físico e ainda aumentaram o risco de quedas comparativamente ao grupo controlo (24.000 IU mensais).^(75, 76)

Uma revisão sistemática e meta-análise⁽⁷⁷⁾ de 29 estudos mostrou que suplementação de vitD tem efeito pequeno, mas significativamente positivo na força muscular global (diferença média padronizada de 0,17 kgf; IC95% 0,03-0,31; $\rho = 0,02$), no entanto, este achado foi mais marcado em indivíduos com nível sérico de 25(OH)D < 30 nmol/L e com ≥ 65 anos, tal como já tinha sido mostrado anteriormente por *Stockton et al.*⁽⁷⁸⁾, não apresentando efeito significativo na MM.^(6, 69, 77) Já *Shea et al.*⁽⁷⁹⁾ não encontraram nenhum efeito benéfico da

suplementação de 800 IU de vitD, durante 12 meses, na potência, força, função ou MM de idosos com concentração sérica de 25(OH)D média de 20 ng/mL.^(63, 79) No entanto, *Hajj et al.*⁽⁸⁰⁾ mostraram que a suplementação com 10000 IU de vitD durante 6 meses, em idosos pré-sarcopénicos, aumentou significativamente a MM esquelética apendicular no grupo de intervenção (diferença de 3,01% \pm 2,38; $\rho=0,001$), sendo a variação percentual média entre os grupos significativamente diferente ($\rho<0,001$). Não observou diferenças entre os grupos em relação à força de preensão ($\rho=0,290$),^(80, 81) acabando por corroborar os achados de *Remelli et al.*, que concluíram que o papel da suplementação de vitD em indivíduos sarcopénicos permanece controverso.^(11, 64)

4. Conclusões e Análise crítica

A sarcopenia está associada a resultados adversos à saúde, nomeadamente, quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade, para além de estar associada a aumento dos custos hospitalares,^(18, 82) daí ser importante um diagnóstico atempado, para que se possa atuar em tempo útil.

O estudo da sarcopenia em humanos tem-se mostrado complexo, quer por ainda não existir uma definição consensual, quer pela dificuldade em determinar os parâmetros de diagnóstico. O longo processo de envelhecimento, a grande variabilidade entre indivíduos e outros vários fatores que afetam os músculos que não estão essencialmente relacionados com o envelhecimento em si, tornam difícil de definir o diagnóstico e de promover o tratamento para esta doença.⁽⁸³⁾

A nutrição desempenha um grande efeito na saúde muscular. A ingestão insuficiente de energia, proteína e de alguns micronutrientes tem sido associado

ao surgimento de sarcopenia.^(6, 31) O papel da suplementação de vitD, ainda é controverso, apesar de cada vez mais relatado.^(46, 64)

As evidências existentes são insuficientes para determinar se um regime de suplementação de vitD por si só é eficaz em idosos com sarcopenia, e além disso, em abordagens que conciliam mais do que uma intervenção, os efeitos obtidos não podem ser atribuídos apenas a um dos componentes.⁽⁸⁴⁾

Assim, devido à heterogeneidade e aos resultados conflitantes dos estudos, o papel exato da suplementação para tratar e prevenir a sarcopenia ainda é incerto e continua sob investigação, pelo que, seria útil uma abordagem ao longo da vida de modo a prevenir e tratar a sarcopenia.⁽¹⁸⁾ Outros estudos seriam também necessários para esclarecer o efeito da suplementação da vitD no músculo esquelético e os níveis séricos ideais para manter uma boa função física em idosos,⁽⁶⁴⁾ bem como para definir claramente e otimizar as recomendações de vitD, uma vez que não está claro se a dose, a frequência da dose ou a duração do tratamento afetam a sua eficácia na melhoria da massa ou função muscular.^(46, 81) Talvez seja importante considerar, em estudos futuros, as concentrações séricas de 25(OH)D basais, uma vez que indivíduos com deficiência de vitD parecem ser mais responsivos à suplementação.^(49, 85)

Até se chegar a uma conclusão concreta seria prudente seguir as recomendações do IOM, onde indicam que pessoas com <70 anos devem ter uma ingestão de vitD de 600 IU/dia e pessoas com \geq 70 anos uma ingestão de 800 IU/dia de VitD.^(58, 76, 85) A abordagem mais eficaz atualmente para o tratamento de sarcopenia, passa pela conciliação de exercício físico e suplementação nutricional num plano de tratamento individualizado.^(11, 32, 70)

5.Referências

1. Nations U. World Population Ageing 2019: Highlights. 2019. [citado em: 25-05-2021].
2. Crescioli C. Targeting Age-Dependent Functional and Metabolic Decline of Human Skeletal Muscle: The Geroprotective Role of Exercise, Myokine IL-6, and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3)
3. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med.* 2019; 132:42-49.
4. Behnaz Abiri MRV. Vitamin D and sarcopenia In: *Obesity, Weight Management and Control.* 2017. 6.
5. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, Gudbrandsen OA, Dierkes J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017; 30(1):3-15.
6. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr.* 2018; 37(4):1121-32.
7. Jyväkorpi SK, Ramel A, Strandberg TE, Piotrowicz K, Błaszczuk-Bębenek E, Urtamo A, et al. The sarcopenia and physical frailty in older people: multi-component treatment strategies (SPRINTT) project: description and feasibility of a nutrition intervention in community-dwelling older Europeans. *Eur Geriatr Med.* 2021; 12(2):303-12.
8. Sousa-Santos AR, Afonso C, Borges N, Santos A, Padrão P, Moreira P, et al. Factors associated with sarcopenia and undernutrition in older adults. *Nutr Diet.* 2019; 76(5):604-12.
9. Gkekas NK, Anagnostis P, Paraschou V, Stamiris D, Dellis S, Kenanidis E, et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas.* 2021; 145:56-63.
10. Hassan-Smith ZK, Jenkinson C, Smith DJ, Hernandez I, Morgan SA, Crabtree NJ, et al. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct

effects on human skeletal muscle function and gene expression. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0170665.

11. Kupisz-Urbańska M, Płudowski P, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients*. 2021; 13(4)

12. Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(5):956-61.

13. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(1):17-26.

14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4):412-23.

15. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(3):300-07.e2.

16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(1):16-31.

17. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020; 12(5)

18. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019; 393(10191):2636-46.

19. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing*. 2019; 48(1):48-56.

20. Kim H, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, et al. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; 16 Suppl 1:110-22.

21. Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, Billis E, Gliatis J. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 987:213-18.
22. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Amaral TF. Sarcopenia and length of hospital stay. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(5):595-601.
23. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14(8):531-2.
24. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31(6):793-98.
25. Sousa-Santos AR, Amaral TF. Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr.* 2017; 17(1):238.
26. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(2):269-78.
27. Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, Ensrud KE, Cauley JA, Kado DM, et al. Strong Relation Between Muscle Mass Determined by D3-creatine Dilution, Physical Performance, and Incidence of Falls and Mobility Limitations in a Prospective Cohort of Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74(6):844-52.
28. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, Cummings S, Cawthon PM. D(3) -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10(1):14-21.
29. Schaap LA. D3-Creatine Dilution to Assess Muscle Mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74(6):842-43.
30. Shankaran M, Czerwieniec G, Fessler C, Wong PA, Killion S, Turner SM, et al. Dilution of oral D(3) -Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(3):540-46.
31. Abiri B, Vafa M. Vitamin D and Muscle Sarcopenia in Aging. *Methods Mol Biol.* 2020; 2138:29-47.
32. Mariangela Rondanelli EC, Catherine Klersy, Milena Anna Faliva, Gabriella Peroni, Mara Nichetti, Clara Gasparri, Giancarlo Iannello, Daniele Spadaccini, Vittoria Infantino, Riccardo Caccialanza, Simone Perna. Improving rehabilitation

in sarcopenia: a randomized-controlled trial utilizing a muscle-targeted food for special medical purposes *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2020.

33. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, Cederholm T, Hemsworth J, Hill TR, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr.* 2017; 36(1):267-74.

34. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017; 96:10-15.

35. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone.* 2017; 105:276-86.

36. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol.* 2017; 8:1045.

37. McCormick R, Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: changes to life-style as a therapy. *Biogerontology.* 2018; 19(6):519-36.

38. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019; 60(3):237-44.

39. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(4):234-52.

40. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72(2):87-95.

41. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH, Jr. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* 2019; 60:66-69.

42. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019; 40(4):1109-51.

43. Emiliano Corpas KV, Ricardo Correa and Antonio Ruiz-Torres Vitamin D and Calcium deficiency in the elderly. In: *Endocrinology of aging* 2021.

44. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 2019; 119(4):825-39.

45. Abrams GD, Feldman D, Safran MR. Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle and Athletic Performance. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26(8):278-85.
46. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients*. 2016; 8(6)
47. Pfothenhauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017; 117(5):301-05.
48. Ana Rita Sousa-Santos CA, Alejandro Santos, Nuno Borges, Pedro Moeira, Patrícia Padrão, Isabel Fonseca, Teresa F. Amaral. The association between 25(OH)D levels, frailty status and obesity indices in older adults *PLoS One*. 2018; 13
49. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 173:313-16.
50. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6):628-33.
51. Crescioli C. Vitamin D Restores Skeletal Muscle Cell Remodeling and Myogenic Program: Potential Impact on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4)
52. Kim MK, Baek KH, Song KH, Il Kang M, Park CY, Lee WY, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(10):3250-6.
53. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011; 125(3-5):159-68.
54. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(2):265-9.
55. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5766-72.
56. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its

Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr.* 2017; 8(6):947-57.

57. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:246.

58. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editores. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright © 2011, National Academy of Sciences.; 2011.

59. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1):53-8.

60. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.

61. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(1):147-52.

62. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2):153-65.

63. McKendry J, Currier BS, Lim C, McLeod JC, Thomas ACQ, Phillips SM. Nutritional Supplements to Support Resistance Exercise in Countering the Sarcopenia of Aging. *Nutrients.* 2020; 12(7)

64. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients.* 2019; 11(12)

65. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Hsu B, et al. Longitudinal Associations Between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian men: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 73(1):131-38.
66. Bischoff-Ferrari H.A. DT, Orav E.J., Orav E.J., Hu F.B., Zhang Y., Karlson E.W., Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80(3):752-58.
67. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(9):740-7.
68. Lin CC, Shih MH, Chen CD, Yeh SL. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults: An open-label, parallel-group study. *Clin Nutr*. 2021; 40(3):1323-29.
69. Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(3):363-71.
70. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Mageri R, Guido D, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(3):830-40.
71. Dimori S, Leoni G, Fior L, Gasparotto F. Clinical nutrition and physical rehabilitation in a long-term care setting: preliminary observations in sarcopenic older patients. *Aging Clin Exp Res*. 2018; 30(8):951-58.
72. Nasimi N, Sohrabi Z, Dabbaghmanesh MH, Eskandari MH, Bedeltavana A, Famouri M, et al. A Novel Fortified Dairy Product and Sarcopenia Measures in Sarcopenic Older Adults: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(4):809-15.
73. Bo Y, Liu C, Ji Z, Yang R, An Q, Zhang X, et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019; 38(1):159-64.

74. Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clin Exp Res.* 2021
75. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(2):175-83.
76. Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D Supplementation and Increased Risk of Falling: A Cautionary Tale of Vitamin Supplements Retold. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(2):171-2.
77. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):4336-45.
78. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011; 22(3):859-71.
79. Shea MK, Fielding RA, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on lower-extremity power and function in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(2):369-79.
80. El Hajj C, Fares S, Chardigny JM, Boirie Y, Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018; 14(1):4.
81. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients.* 2020; 12(6)
82. Antunes AC, Araújo DA, Veríssimo MT, Amaral TF. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet.* 2017; 74(1):46-50.
83. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev.* 2019; 99(1):427-511.

84. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(10):1148-61.
85. Tessier AJ, Chevalier S. An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline. *Nutrients*. 2018; 10(8)

