

Fábio Lera Orsatti

**Efeito da isoflavona da soja e treinamento resistido
sobre a composição corporal e densidade mineral
óssea em mulheres na pós-menopausa**

Tese de Doutorado

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eliana Petri Aguiar Nahás

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto

***Botucatu
2008***

Fábio Lera Orsatti

**Efeito da isoflavona da soja e treinamento resistido
sobre a composição corporal e densidade mineral
óssea em mulheres na pós-menopausa**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-UNESP, Campus de Botucatu, para obtenção do Título de Doutor na área de Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Eliana Petri Aguiar Nahás

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto

***Botucatu
2008***

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *Sulamita Selma Clemente Colnago* - CRB 8/4716

Orsatti, Fábio Lera.

Efeito da isoflavona da soja e treinamento resistido sobre a composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa / Fábio Orsatti Lera. – 2008.

Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

1. Menopausa.

CDD 618.175

Palavras-chave: Menopausa; Treinamento resistido; Isoflavona; Composição corporal; Densidade mineral óssea

Dedicatória

Ao meu filho (Caio), bênção do Senhor e luz de amor
Todo o amor que na vida eu busquei
Constante alegria que não se explica, felicidade solta no ar
Eterna preocupação com o bem-estar e olhar atento
no seu rir ou chorar
Sabedoria ao ensinar e arte de aprendermos juntos
A cada dia, a cada novo nascer do sol de dizer eu te amo...

Ao meu eterno amor, Marcela, bela e admirável em essência, amiga,
mãe e esposa exemplares. Você é a Soma de força e amor, porto
seguro e continente, revigor e alento em minha vida.
Dedico a você pelo constante carinho e amor com que envolve e
protege os dois homens de sua vida.

Ao conhecê-lo aprendi o respeito, dignidade,
honestidade, integridade, sinceridade.
Ela sempre esteve presente.
Aprendi com ele que nada se obtêm sem esforço e dedicação.
Ela sempre presente.
Tem poucos amigos. Poucos, mas grandes amigos.
Ensinou-me o significado da palavra Amizade.
Ela presente.
Obrigado Seu Mário e Dona Leo por me ensinarem
grande parte do que sei e que sou.
Quem sabe possa ser para meus filhos o exemplo
que vocês foram para mim.
Muito Obrigado...

Ao meu cunhado Juliano, que considero um irmão, por estar sempre
ao meu lado, quase sempre mais preocupado comigo
do que com si próprio.

À meu pai Máximo (*in memoriam*) pelo exemplo de vida com médico
que deixou após enfrentar com coragem um inimigo invencível.
Em você encontrei inspiração para chegar até aqui.

Meu pequenino irmão Fabrício que pouco conheci (*in memoriam*).

Ao meu amado irmão Claudio por buscar em mim orientações em sua
vida profissional e particular. Em quem deposito muita expectativa.

A minha mãe, pelo exemplo ao enfrentar a vida, muitas vezes sozinha,
com dois filhos pequenos, após a perda de um filho e marido. É a
melhor mãe que sabes ser, a ideal para mim...

Às vezes você abusa no exercício de uma das qualidades mais nobres do ser humano, Ser Prestativo. Muitas vezes, coloca a ajuda aos outros à frente de seus próprios interesses. Obrigado Nailza Maestá. Sorte das pessoas, que como eu, desfrutam de seu convívio e amizade.

Aos meus Orientadores, Professora Dr^a **Eliana P. A. Nahás** e
Professor Dr **Jorge Nahás Neto**.
Obrigada por sempre confiarem, incentivarem, e acreditarem em mim.

Minha mais profunda gratidão e admiração pelos grandes seres
humanos e profissionais!

Agradecimentos

*A vida é cheia de possibilidades que nos
desafiam dia a dia;*

*Aproveitar uma chance, uma oportunidade
concedida;*

*É, por meio desses momentos especiais que
aprendemos a mudar, a crescer e agradecer*

A minha orientadora Professora Dr^a **Eliana P. A. Nahás** e ao meu co-orientador Professor Dr **Jorge Nahás Neto**,

Pela oportunidade de realizar o curso de Doutorado na área de Ginecologia na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, tendo vocês como meus orientadores. Obrigado por confiarem, incentivarem e acreditarem em mim. Orientaram-me com sabedoria e dedicação. Souberam ensinar e transmitir profundos conhecimentos, não só na área acadêmica, mas também como pessoa. Minha admiração pelos seres humanos e profissionais.

Muito obrigado...

Ao Grande Mestre Professor Roberto Carlos Burini,

Pelo seu exemplo de dedicação, conhecimento e competência no desenvolvimento da pesquisa científica, incentivando a nós, refletir, questionar e ter senso crítico. Pela convivência enriquecedora do dia-dia e inúmeras oportunidades que o senhor me proporcionou, as quais estimularam meu crescimento desde a época como estagiário. Por todas as valiosas e surpreendentes contribuições, para o meu aprimoramento científico. Obrigada por sempre confiar, incentivar, e acreditar em mim.

Minha mais profunda gratidão e admiração!

A Profa. Dra. Nailza Maestá, pelos anos afio de ensinamento e trabalho árduo ao meu lado nesta jornada (do estágio ao doutorado), sempre me incentivou nos empreendimentos acadêmicos. Pelas importantes colocações na qualificação. Pela elaboração da avaliação nutricional e da composição corporal, meus sinceros agradecimentos.

Aos nutricionistas Erick, Gustavo e João Felipe Mota pela avaliação das dietas, muito obrigado.

Aos Professores Mestres Gustavo Ribeiro da Mota e Edson Castardeli, pelas importantes discussões realizadas entre nós, foram de extrema importância para elaboração deste trabalho.

Aos colegas do CeMENutri (Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição), pela colaboração direta ou indireta para elaboração deste trabalho.

Ao professores de Educação Física Reinaldo C Dalanesi, pelos auxilio na execução do protocolo de treinamento reistido.

Ao Médico Franz Homero Paganini Burini pelos importantes esclarecimentos sobre segurança do exercício físico.

Ao laboratorista Biomédico Fernando Moreto e Claudio Lera Orsatti, pela realização da coleta de sangue e das dosagens sanguíneas.

A seção de pós-graduação, Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, Vera Lúcia A. Mengue, Nathanael Pinheiro Sales, Adnice Ruiz Pedro, LÍlian Nadal Bianchi Nunes e em especial a Regina Célia Spadin, pela ajuda, paciência e orientação com relação aos documentos necessários durante todo o período.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pelo oferecimento da Pós-Graduação.

Aos funcionários da Secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em especial a Ana Cláudia G. Mira, pela permanente prontidão em me atender, pelas

fundamentais cobranças antecipada e sempre nos auxiliando ao máximo em tudo que está ao seu alcance. Muito obrigado.

Ao professor Gilberto Yamamura pelas valiosas colocações em minha qualificação.

Ao Alberto Santos Capelluppi do Comitê de Ética em Pesquisa pela paciência em mandar numerosas cópias de documentos referentes a este estudo, pedidos por mim.

As voluntárias do projeto pela colaboração e participação, pois, sem elas não seria possível à realização deste trabalho.

Epígrafe

“Se alguém procura a saúde, pergunta-lhe primeiro se está disposto a evitar no futuro as causas da doença; caso contrário, abstém-te de ajudar”.

(Sócrates)

Sumário

Lista de abreviatura.....	xviii
Lista de Figura.....	xxi
Lista de tabelas.....	xxv
Resumo.....	xxv
Abstract.....	xxix
1.Introdução.....	32
1.1. Referências.....	46
2.Objetivos.....	53
2.1. Objetivo geral.....	54
2.2. Objetivos específicos.....	54
3. Publicação 1.....	55
4. Publicação 2.....	80
5. Conclusão.....	118
6. Anexos.....	120

Lista de abreviatura

$\geq$	maior igual
<	menor
>	maior
1 RM	uma repetição máxima
ANOVA	análise de variância
CATK	cathepsin K
CC ou WC	circunferência da cintura
CT ou TC	colesterol total
CTX	C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen
DEXA ou DXA	absorção de energia dupla por feixes de raio X
DMO ou BMD	densidade mineral óssea
E₂	estradiol
FF	fase folicular
FFM	fat-free mass
FGF	fator de crescimento fibroblástico
FL	fase lútea
FSH	hormônio folículo estimulante
GH	hormônio do crescimento
GT	gordura do tronco
Homa-IR	homeostasis model assessment-Insulin Resistant
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-I	fator de crescimento <i>insulino-like</i>
IMC ou BMI	índice de massa corporal
MMI	muscle mass index
ISO	isoflavone
MM	massa muscular
LH	hormônio luteinizante
M0	momento inicial
M1	momento intermediário (2 meses de estudo)
M2	momento final (4 meses de estudo)
MLG	massa livre de gordura
MAPKs	proteínas kinases mitogênicas ativadas

n	número de indivíduos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PKc	proteína kinase C
PL	placebo
PGE	prostaglandina E
PM	pós-menopausa
polipeptídio CFS-1	colony stimulating factor-1
PO	período ovulatório
PTH	paratormônio
RANKL	receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand
RCQ ou WHR	relação cintura/quadril
RCTs	randomized controlled trials
RI	resistência insulínica
TCP	treinamento com pesos
TG	triglicerídios
TGF-beta	fator de crescimento transformante beta
TH	terapêutica hormonal
TMR	taxa metabólica de repouso
TR ou TR	treinamento resistido
TRAP	tartrate-resistant acid phosphatase
WHO	World Health Organization

Lista de figuras

INTRODUÇÃO

Figura 1 -	Estrutura química de 17β -estradiol, genisteína, daidzeína e gliciteína.	44
-------------------	---	----

PUBLICAÇÃO 1

Figura 1 –	Gráfico de correlação entre a circunferência da cintura (CC) e a gordura de tronco (GT) em 80 mulheres na pós-menopausa.....	72
-------------------	--	----

PUBLICAÇÃO 2

Figure 1 –	Study Flow chart.....	88
Figure 2 –	Percentage of changes in strength muscle (leg extension) from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone.....	101
Figure 3 –	Percentage of changes in muscle mass (total and limbs) from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone.....	101
Figure 4 –	Percentage of changes in total fat, fat trunk and % fat from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone.	102
Figure 5 –	Percentage of changes in bone mineral density total, lumbar spine and femoral neck in from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone.	102

Lista de tabelas

PUBLICAÇÃO 1

Tabela 1 –	Características descritivas das 80 mulheres na pós-menopausa.....	70
Tabela 2 –	Coeficiente de correlação entre os indicadores antropométricos e a gordura do tronco em 80 mulheres na pós-menopausa.....	71
Tabela 3 –	Coeficiente de correlação entre os indicadores de gordura abdominal e os marcadores de risco metabólicos em 80 mulheres na pós-menopausa.....	71
Tabela 4 –	Associação entre os indicadores de gordura corporal e fatores metabólicos de risco em 80 mulheres na pós-menopausa.....	72

PUBLICAÇÃO 2

Table 1 –	Baseline clinical characteristics of 80 postmenopausal women (mean $\pm$ SD).....	97
Table 2 –	Main effects of soy and exercise on body composition (fat and muscle mass) of study groups at baseline and 9 months (mean $\pm$ SD).....	98
Table 3 –	Main effects of soy and exercise on bone mineral density and biomarkers of bone turnover of study groups at baseline and 9 months (mean $\pm$ SD).....	99
Table 4 –	Percentage of changes in biomarkers of bone turnover in response to exercise and isoflavone from the baseline to 9 months (mean $\pm$ SD).....	100
Table 5 -	. Daidzein and genistein plasma levels at 9 months of intervention (mean $\pm$ SD).....	100

ANEXOS

Anexo I	Valores individuais da idade, idade da menopausa e composição corporal.....	121
Anexo II	Valores individuais dos indicadores bioquímicos, insulina e Homa.....	123
Anexo III	Valores individuais da DMO e indicadores do turnover ósseo.....	125

Resumo

Objetivo: investigar o efeito independente e aditivo do treinamento resistido (TR) e da isoflavona de soja (ISO) sobre a densidade mineral óssea (DMO) e a composição corporal de mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Foi conduzido estudo clínico prospectivo, duplo-cego (ISO), placebo-controlado e randomizado dois (ISO x Placebo) por dois (TR x sem TR). Oitenta mulheres sedentárias na pós-menopausa (amenorréia últimos 12 meses, FSH > 40UIml), idade entre 45 a 70 anos, foram randomizadas a um dos quatro grupos (71 completaram 9 meses de intervenção): ISO + TR (n=15; 55,7±7,0); ISO + sem TR (n=20; 56,6±8,8); placebo + TR (n=18; 56,0±5,8); placebo + sem TR (n=18; 55,3±8,0). As participantes randomizadas para ISO receberam 250mg de extrato de soja, total de 100mg/dia de isoflavona. Aquelas randomizadas para TR realizaram sessões de exercícios resistidos supervisionados, mínimo de dois dias na semana, durante 9 meses, que incluiu 2-3 exercícios para os grupamentos musculares maiores (coxa, peito e costa) e 1 exercício para os menores (bíceps e tríceps), em 3 séries de 8-12 repetições máximas. No momento basal e aos 9 meses, a composição corporal (massa gordurosa e muscular) e a DMO (corpo inteiro, colo de fêmur e coluna lombar) foram estimadas pela absorptometria radiológica de feixes duplos de energia (DXA, Hologic QDR-2000). Valores plasmáticos de CTX (*serum levels of C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen*) e de osteocalcina foram dosados como marcadores da reabsorção e formação óssea, respectivamente. Para avaliação antropométrica foram obtidos: peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC=peso/altura²), circunferência da cintura (CC) e relação cintura/quadril (RCQ). Valores plasmáticos de isoflavona

foram realizados ao final da intervenção para analisar a aderência ao tratamento. Na análise estatística empregaram-se os testes Shapiro-Wilk e Kolmogorov & Smirnov para normalidade das variáveis, o teste de Levene para homogeneidade, correlação linear de Pearson, teste t de *Student*, teste de regressão múltipla em *Forward stepwise*, análise de variância (ANOVA) *one way* e de medidas repetidas (ISO x RT).

Resultados: No momento inicial não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros analisados entre os grupos. O sobrepeso e a obesidade estiveram presentes em 39% e 42%, respectivamente. Com relação à medida da CC, 68,5% apresentavam valores >88 cm. Após nove meses de intervenção, entre as pacientes submetidas ao TR observou-se aumento significativo na força (+35,2%) e na massa muscular (+1,4%). Assim como, o exercício atenuou o ganho de gordura de tronco e na % de gordura corporal total ($p<0,05$). Nos grupos sem TR encontrou-se significativa diminuição da massa muscular (-1,8%) e aumento na gordura corporal total (+1,6%) e no tronco (+9,7%) ($p<0,05$). Nas pacientes submetidas à isoflavona não houve diferenças na composição corporal quando comparadas as do grupo placebo. Não foram observadas variações na DMO ou nos valores de osteocalcina e de CTX nos grupos sob TR ou isoflavona, independentemente. Como também não houve efeito aditivo entre a isoflavona e o TR sobre a DMO e o *turnover* ósseo; porém observou-se uma tendência no efeito aditivo sobre o ganho de massa muscular e na redução da % de gordura corporal total ($p=0,07$). Houve correlação positiva entre os valores de DMO e massa muscular (para coluna lombar, $r=0,39$ e colo do fêmur, $r=0,46$), e entre a medida

da CC e a gordura do tronco ($r=0,96$) ($p<0,05$). As pacientes do grupo ISO apresentaram significativamente maiores valores detectados de isofalvonas do que aquelas do grupo placebo ($p<0,05$).

Conclusões: Em mulheres na pós-menopausa: (1) o treinamento resistido melhorou a massa e a força musculares e atenuou o ganho de massa gordurosa, sem efeitos sobre a DMO e a remodelação óssea; (2) a isoflavona de soja não alterou a composição corporal e a DMO; (3) não houve efeito aditivo entre o treinamento resistido e a isoflavona de soja sobre a composição corporal e a DMO.

Palavras chave: menopausa, treinamento resistido, isoflavona, composição corporal e densidade mineral óssea.

Abstract

Objective: to investigate the independent and additive effects of resistance training (RT) and soy isoflavone (ISO) on bone mineral density (BMD) and body composition in postmenopausal women.

Method: this study used a placebo-controlled, double-blind (soy), randomized two (ISO vs placebo) x two (RT vs no-RT) design. A total of 80 sedentary postmenopausal women (>12 months amenorrhea and FSH >40mIU/ml), aged 45-70 years, was randomized one of four groups (71 completed 9-months intervention): ISO + RT (n=15; 55.7±7.0); ISO + no-RT (n=20; 56.6±8.8); placebo + RT (n=18; 56.0±5.8); placebo + no-RT (n=18; 55.3±8.0). Participants randomized to ISO received 250mg of standardized soy extract, total of 100mg/day of isoflavone. Subjects randomized to RT attended supervised resistance exercise sessions, three days/week for 9-months and included 2-3 exercises for the larger muscle groups, and 1 exercise for smaller groups in 3 series of 8-12 repetitions. At baseline and 9-months, body composition (fat and muscle mass) and BMD (whole body, lumbar spine and femoral neck) were estimated by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA, Hologic QDR-2000). Serum levels of C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (CTX) and osteocalcin were measured as markers of bone resorption and formation, respectively. The anthropometric indicators included: weight, height, body mass index ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$), waist circumference (WC) and waist/hip ratio (WHR). The plasma levels of isoflavones were measured to assess compliance. The Shapiro-Wilk, Kolmogorov & Smirnov for distribution statistics, and Levene's test for homogeneity of variances, ANOVA-repeated measure, ANOVA-one way and post hoc Fisher test, Pearson's correlation, test t and analyze regression forward stepwise were used in the statistical analysis.

Results: There were no significant differences in all baseline parameters between groups. Overweight and obesity were observed in 39% and 42%, respectively. Values of WC > 88cm were observed in 68.5% of the women. After 9-months of intervention, RT groups increased significantly strength (+35.2%) and muscle mass (+1.4%). Furthermore, the exercise attenuated gains of fat trunk and % body fat ($p<0.05$). A significant decreases muscle mass (-1.8%) and increases fat mass in the whole-body (+1.6%) and trunk (+9.7%) was found in no-RT groups ($p<0.05$). In ISO groups, there were no differences in body composition when compared to placebo. Neither ISO nor RT affected independently BMD at any site and levels of osteocalcin and CTX. No additive effects of ISO and RT were found on BMD and bone turnover; however, there were tend in additive effects of soy and exercise on gain muscle mass and reduction % fat ($p=0.07$). There was positive correlation among values of BMD and muscle mass ($r=0.39$, lumbar spine; $r=0.46$, femoral neck); and among waist circumference and %trunk fat ($r=0.96$) ($p<0.05$). The subjects given ISO showed significantly higher detectable levels of isoflavones than those in the placebo group ($p<0.05$).

Conclusions: In postmenopausal women: (1) resistance training improve muscle mass and strength and attenuated gain of fat mass, without effects on bone mineral density or bone turnover; (2) soy isoflavone did not alter bone mineral density and body composition; (3) there were no additive effects of resistance training and soy isoflavone on bone mineral density and body composition.

Key-words: post menopause, resistance training, isoflavone, body composition, bone mineral density

1. Introdução

O aumento na expectativa de vida proporcionou crescimento acentuado da população mais velha, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. O censo demográfico fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), realizado entre os anos de 1991 e 2000, indicou crescimento de 15,5% na população geral, enquanto que o número de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos aumentou 35,6%. Estima-se que a população de idosos poderá exceder 30 milhões em 20 anos, representando 13% da população total¹. Em 2005, foram estimados 17 milhões de idosos, dos quais mais da metade era composto por mulheres (55,3%). Assim, para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, existiam 80 homens para cada 100 mulheres². Em face de estes dados, os profissionais e o sistema de saúde precisam se preocupar e se preparar para o atendimento desta importante parcela da população, uma vez que é evidente a “feminização” do envelhecimento no Brasil³.

No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. Atualmente, em muitos países desenvolvidos, 95% atingem a menopausa e 50% delas ultrapassam 75 anos. Com esse crescente aumento da sobrevida da mulher, existe a preocupação em proporcionar qualidade de vida cada vez melhor, na perspectiva primária de conservação da saúde e independência física. A dependência física com o envelhecimento está associada à diminuição da massa e força musculares, denominada sarcopenia (sarco = músculo e penia = falta de)⁴. É processo progressivo que ocorre independente da saúde do indivíduo e pode não se manifestar com perda de peso, pelo ganho de tecido adiposo. Diversos fatores colaboram para a redução da massa muscular: o envelhecimento, o aumento dos processos catabólicos e o sedentarismo⁵. A sarcopenia pode avançar até o

momento em que a mulher fique impossibilitada de realizar atividades comuns da vida diária, tais como as tarefas domésticas, levantar-se de uma cadeira, varrer o chão ou jogar o lixo fora⁶. A disfunção muscular potencialmente altera a biomecânica das atividades físicas; há instabilidade muscular e articular que em várias condições precipita ou agrava patologias das articulações⁷. Esta instabilidade articular está relacionada com o aumento no risco de quedas e fraturas, importante causa de morbimortalidade em mulheres na pós-menopausa⁸.

Com o crescente da idade populacional está aumentando doenças relacionadas ao envelhecimento como a osteoporose. Esta é uma desordem óssea caracterizada por comprometer a força óssea (qualidade e densidade mineral), predispondo ao risco de fratura⁹. Nos primeiros anos pós-menopausa, em resposta ao hipostrogenismo, ocorre rápida perda de massa óssea¹⁰. O declínio na densidade mineral óssea e na integridade estrutural resulta em aumento do risco para osteoporose em mulheres¹¹. A *International Osteoporosis Foundation* estimou no ano de 2004 que existiam 200 milhões de mulheres com osteoporose pelo mundo¹². Enquanto que a *National Osteoporosis Foundation - U.S.A.* estima que em 20 anos o número de mulheres na pós-menopausa irá dobrar, triplicando o número de fraturas osteoporóticas nos Estados Unidos¹³.

No Brasil, a frequência de internações para fraturas de fêmur, em mulheres acima de 60 anos, notificadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no período entre 2001 e 2005 foi na ordem de 18.118². Segundo Cooper *et al.*, em 2050, teremos 629 mil fraturas osteoporóticas de quadril na América do Sul e 6,26 milhões para o mundo¹⁴. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que a osteoporose causa aproximadamente nove milhões de fraturas anualmente em homens e mulheres pelo mundo, dos quais mais de 4,5 milhões (51%) ocorrem na Europa e

América. Além do mais, osteoporose não é somente a maior causa de fratura, mas também se encontra entre as principais doenças que tornam as pessoas dependentes e com sérias complicações¹⁵.

A massa muscular correlaciona positivamente com a densidade mineral óssea, tornando-a potente sinergista na preservação de massa óssea na pós-menopausa^{16,17}. Pelas conseqüências mórbidas da osteoporose associada à sarcopenia, a prevenção é considerada essencial para saúde, qualidade de vida e independência da mulher na pós-menopausa.

1. Efeito do treinamento resistido sobre a composição corporal

O treinamento resistido (com pesos) é considerado intervenção promissora para prevenir a redução da função e estrutura muscular associada ao envelhecimento. Este resulta em melhora nas habilidades funcionais e no estado de saúde em idosos, pelo aumento da força e massa musculares^{17,18}. Embora os sistemas muscular e esquelético sejam estruturalmente interdependentes, adaptam-se a cargas mecânicas propiciadas pelo exercício resistido. Este é considerado ótima intervenção para melhorar a massa muscular¹⁹ e a densidade mineral óssea²⁰ em mulheres na pós-menopausa.

1.1. Adaptações do músculo esquelético ao treinamento resistido

Nos exercícios com pesos são observadas variações quantitativas e qualitativas das proteínas contráteis (actina e miosina) nas fibras musculares, desenvolvendo assim aumento na área da secção transversa do músculo²¹. O

aumento do tamanho da fibra é uma importante adaptação para incrementar a produção de força e potencia muscular. A área média da secção transversa das fibras aumenta consideravelmente no músculo adulto em resposta ao aumento da sobrecarga mecânica proporcionada pelo treinamento resistido. Esse incremento na fibra muscular está associado ao aumento no conteúdo miofibrilar. Nesse processo, a miofibrila é submetida à divisão longitudinal em duas ou mais miofibrilas-filhas. Provavelmente, a divisão longitudinal das miofibrilas ocorre devido ao erro incorporado no entrelaçamento da actina com a miosina assim que os filamentos de actina são ligeiramente deslocados. Esse deslocamento ou tração oblíqua dos filamentos de actina causa estresses mecânicos, provocando a divisão da miofibrila²².

A célula satélite é um dos fatores que contribuem para a hipertrofia. Sua função é facilitar o crescimento, manutenção e reparo do tecido muscular lesado. São células mononucleadas, normalmente inativas, localizadas na área externa da fibra muscular. Tornam-se ativas quando as fibras musculares recebem um trauma (lesão da célula), como no treinamento hipertrófico. Em resposta, as células satélites multiplicam-se e são atraídas para o local da lesão. Estas se fundem com a fibra muscular existente, regenerando a célula lesada. Essa ativação, proliferação, quimiotaxia e fusão contribuem para o crescimento muscular²³. Porém, muito poucos estudos relacionam o efeito do envelhecimento sobre a célula satélite e tão pouco a diferenças entre os sexos.

O treinamento resistido ou hipertrófico exerce efeitos positivos sobre o aumento da força e massa musculares, melhorando o estado funcional e níveis de atividade física da mulher na pós-menopausa, com ganhos de velocidade, poder em subir escadas, equilíbrio e atividades espontâneas gerais²⁴. Em revisão

sistemática sobre os efeitos dos exercícios em mulheres na pós-menopausa, Asikainen *et al.* encontraram 11 estudos clínicos randomizados relacionados à força e massa musculares. Baseados nestes, concluem que a combinação de caminhadas e exercícios com pesos seriam benéficos. Para mulheres sedentárias, a caminhada é facilmente incorporada à rotina diária e que, os exercícios com pesos requerem instrução profissional, mas com poucos equipamentos podem ser realizados em casa²⁵. Mulheres que se exercitam regularmente durante a vida podem ser fisiologicamente 20 a 30 anos mais jovens que as sedentárias.

1.2. Adaptações ósseas ao treinamento resistido

Em 1892, Wolff propôs o conceito “a forma segue a função”, no que se refere ao tecido ósseo. Segundo a lei descrita por Wolff, as características geométricas dos ossos e a distribuição de seus componentes são influenciadas pela magnitude e direção dos estresses funcionais. Mais de um século depois, os parâmetros endógenos e exógenos que influenciam o processo de remodelamento, ainda não estão detalhadamente descritos. De qualquer forma, a lei de Wolff se exterioriza pelas ações dos osteoclastos e osteoblastos, que estão continuamente remodelando a matriz óssea²⁶. O fenômeno de remodelação é um processo contínuo que compreende dois mecanismos sucessivos: primeiramente ocorre a reabsorção, realizada pelos osteoclastos, e em seguida a formação óssea, pelos osteoblastos. Durante o período de crescimento, enquanto o esqueleto aumenta de tamanho, predomina a formação óssea. No indivíduo adulto jovem, o organismo atinge um equilíbrio entre a quantidade de osso reabsorvido pelos osteoclastos e a quantidade de osso formado pelos osteoblastos. Em torno da terceira década de

vida, é comum ter início o predomínio da reabsorção, que reduz progressivamente a massa óssea²⁷. O ciclo reabsorção-formação ocorre de forma difusa e simultânea em diferentes focos do esqueleto, em pequenos conjuntos de células denominados *basic multicellular units* ou unidades multicelulares básicas²⁸. A cada momento cerca de 20% da superfície óssea total está sofrendo remodelação²⁹.

O processo de reabsorção depende da diferenciação e ativação dos osteoclastos. Neste processo estão envolvidos mediadores como a citocina RANKL (*receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand*) e o polipeptídeo CFS-1 (*colony stimulating factor-1*)^{30,31}. Juntos, o CFS-1 e a RANKL são suficientes para induzir a expressão de genes característicos da linhagem osteoclástica, como os que codificam as enzimas TRAP (*tartrate-resistant acid phosphatase*) e a CATK (*cathepsin K*). Os pré-osteoclastos que são recrutados pela ação do CFS-1 e da RANKL se aderem ao osso e passam por citodiferenciação para se tornarem osteoclastos maduros. A RANKL estimula a ativação dos osteoclastos, induzindo a secreção de prótons e enzimas líticas na zona de reabsorção, entre a superfície basal do osteoclasto e o osso. Esta região é chamada de lacuna de *Howship* e consiste de um vacúolo de reabsorção hermeticamente selado onde os osteoclastos ativados depositam sua secreção ácida. A acidificação deste compartimento leva à ativação da TRAP e CATK, que são as principais enzimas responsáveis pela degradação da matriz mineral e orgânica³².

Esse processo de reabsorção óssea é bem mais rápido que o de formação. A quantidade de osso reabsorvida em um período de três semanas leva aproximadamente três meses para ser novamente formada. Após o período de reabsorção, os osteoblastos depositam materiais orgânicos chamados de osteóide, que serão posteriormente mineralizados²⁹. Muitos fatores contribuem para o

acoplamento entre a reabsorção e a formação³³. Entre estes são incluídos os fatores estimuladores de formação óssea liberados durante a reabsorção, como os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e II) e o fator de crescimento transformante beta (TGF-beta). Outros fatores como o paratormônio (PTH), prostaglandina E (PGE), fator de crescimento fibroblástico (FGF) e também TGF-beta e RANKL, têm sido associados com a estimulação tanto da reabsorção como da formação óssea³⁴.

Fatores mecânicos também estão envolvidos com a modulação da atividade dos osteoclastos e osteoblastos, estimulando ou inibindo sua atividade de acordo com a demanda³⁵. Em 1880, Pierre Currier definiu o efeito pizoelétrico como a transformação da energia mecânica em energia elétrica. Desta forma, a união dos sais de cálcio e fosfato (cristais de hidroxiapatita), nas linhas de tensão óssea, age como um cristal de quartzo, ou seja, quando comprimidos geram uma carga elétrica no osso. A ação da gravidade ou mesmo a contração muscular provocam forças mecânicas sobre os cristais de hidroxiapatita, gerando assim, um potencial negativo desenvolvido no local da compressão e um potencial positivo na tração. Pequenas quantidades de corrente fluindo do osso causariam atividade osteoblástica na extremidade negativa da corrente, o que poderia explicar o aumento da deposição óssea nos locais de compressão e o contrário ocorreria pela ação dos osteoclastos, realizando reabsorção nos locais de tensão³⁶.

O mecanismo de remodelação depende da percepção da demanda funcional. A principal célula responsável pela detecção da tensão mecânica é possivelmente o osteócito. O princípio da “mecanotransdução”, ou da tradução do estímulo mecânico em respostas bioquímicas/celulares, envolve principalmente o fluxo do fluido extracelular através do sistema lacuno-canalicular que é

monitorado pelos osteócitos³⁷. Muitos mediadores bioquímicos envolvidos nesse processo foram sugeridos. Entre eles, as prostaglandinas, o óxido nítrico, o Ca^{+2} , e moléculas intracelulares, incluindo a proteína kinase C (PKC) e as proteínas kinases mitogênicas ativadas (MAPKs)^{26,38,39}. Os osteócitos estão aprisionados na matriz e mantém contato com células adjacentes através de seus prolongamentos. Por meio destes prolongamentos, os osteócitos se comunicam com osteoblastos e outros osteócitos, formando uma complexa rede de informação que se assemelha a rede neurona⁴⁰. Dessa forma, a informação referente à deformação mecânica detectada pelo osteócito é repassada aos osteoblastos, que por sua vez aumentam sua proliferação e síntese dos constituintes orgânicos da matriz⁴¹.

A interação entre o estímulo de carga mecânica e os hormônios no metabolismo ósseo é ainda incerta. A teoria do “mecanostato” proposta por Frost descreve o modelo de *feedback* por interação e propõe que o estrogênio controla o nível limiar de tensão mecânica sobre o osso que será formado⁴². Embora o processo de remodelação óssea seja mais complexo do que tensão uniforme ideal, o princípio da massa óssea e arquitetura representam a produção da regulação homeostática de tensões funcionais locais. Segundo Frost, as cargas mecânicas sobre os ossos tencionam e remodelam (tensões dinâmicas) e onde tipicamente houve pico de tensão excedido, um limiar de remodelação acontece. Com o desuso, o processo de remodelação torna-se inútil, podendo ocorrer a osteopenia e a osteoporose³³. Além disso, surge a seguinte questão: como este mecanismo relaciona-se a influências hormonais no mesmo processo de reabsorção e formação óssea? Em nível de reabsorção, o efeito do hipoestrogenismo é similar ao associado com a redução no desuso mecânico, isto é, frequência de ativação

aumentada de unidades reabsortivas seguidas pela restituição incompleta do tecido ósseo removido⁴³.

Recente revisão sistemática avaliou os efeitos do exercício com peso sobre a densidade mineral óssea (DMO) de mulheres na pós-menopausa. Após revisão, 118 estudos foram encontrados até 2004, sendo que apenas 15 apresentavam critérios para análise (estudos randomizados controlados). Destes, 14 estudos foram homogêneos em demonstrar aumento significativo na DMO densidade de coluna lombar após treinamento resistido de alta intensidade. Por outro lado, em 11 estudos houve divergência na resposta ao exercício sobre a DMO de colo de fêmur. A associação com a terapia hormonal mostrou efeito aditivo no ganho de DMO principalmente em coluna lombar. O tempo de intervenção dos estudos variou de 4 a 12 meses, com taxas de aderência de 65% a 99%. Segundo os autores, metodologicamente a qualidade dos estudos analisados foi baixa, dificultando a análise dos resultados⁴⁴.

1.3. Adaptações do tecido gorduroso ao treinamento resistido

O envelhecimento está associado com depósito de gordura preferencial na região abdominal, principalmente em mulheres na pós-menopausa⁴⁵⁻⁴⁷. Existe pouca informação disponível do efeito do treinamento resistido (TR) sobre a gordura visceral. Treuth *et al.*, observaram redução na massa gordurosa do tronco de homens e mulheres, entre 50-70 anos, após 16 semanas de TR, utilizando DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*)⁴⁸. Os mesmos autores, empregando metodologia diferente (ressonância magnética), encontraram significativa redução de gordura intra-abdominal em mulheres idosas após TR⁴⁹. Contudo, nem todos

os trabalhos mostram efeitos similares entre os sexos. Hunter *et al.* estudaram 12 mulheres e 14 homens com idade entre 61-77 anos submetidos a TR. Usando tomografia computadorizada para determinar a gordura intra-abdominal, relataram redução significativa nas mulheres, enquanto homens não mostraram diferença⁵⁰. Martel *et al.* compararam os efeitos do exercício aeróbio, do TR e da dieta sobre a gordura corporal em homens e mulheres dos 65 aos 73 anos. Todos os grupos diminuíram substancialmente a gordura corporal, sendo significativamente maior a redução da gordura visceral comparada a subcutânea. O exercício aeróbio e o TR associados a dieta e dieta isolada reduziram de forma similar a massa gordurosa, sem diferença significativa (39%, 40% e 32%, respectivamente). Contudo, os grupos treinados têm a vantagem de manter a massa muscular, enquanto dieta isolada reduz a massa muscular⁵¹.

O TR resulta em similar redução de gordura comparada ao treinamento aeróbio, apesar da energia gasta com o TR ser substancialmente menor aquela realizada durante uma sessão de treinamento aeróbio. Uma possível explicação seria o aumento na taxa metabólica de repouso (TMR) com TR, pelo ganho de massa muscular. Adicionalmente, um fator importante na redução da massa gorda é o consumo de oxigênio pós-exercício, que está diretamente relacionado com a intensidade do exercício. Tremblay *et al.* demonstraram que exercícios de alta intensidade e intermitentes podem favorecer o aumento na oxidação lipídica durante a recuperação⁵². Binzen *et al.*, estudando 10 mulheres treinadas, demonstraram que 45 minutos de TR de alta intensidade (70-80% de 1 Repetição máxima) elevou significativamente o gasto energético de recuperação uma hora pós-exercício e que a energia foi fornecida pela oxidação de gordura⁵³.

2. Isoflavonas e metabolismo ósseo

Os fitoestrogênios ocorrem naturalmente em alguns vegetais, sendo estrutural e funcionalmente similares ao estradiol. Existem quatro principais classes: as isoflavonas, encontradas na soja e seus derivados; os lignanos, nos cereais integrais e oleoginosas; os flavonóides, em algumas frutas e legumes; e os coumestranos, nos brotos de feijão e de alfafa. Os fitoestrogênios com maior ação estrogênica são as isoflavonas, destacando-se a genisteína, a daidzeína e a gliciteína, presentes na soja (Figura 1). As isoflavonas da soja são compostos não esteróides que se ligam fracamente aos receptores estrogênicos (menos que 1% da afinidade de ligação do estradiol). Essa capacidade de fixação das isoflavonas se deve ao fato de que a distância entre seus dois grupos hidroxila é igual à existente na molécula de 17 β -estradiol. As isoflavonas da soja (genisteína e daidzeína) se ligam preferencialmente aos receptores estrogênicos do tipo β , presentes no sistema nervoso central, ossos, parede vascular e trato urogenital. Apresentam pouca afinidade pelos receptores α dos tecidos mamários e uterinos, diferentemente dos estrogênios. Dependendo da concentração de estradiol e saturação dos receptores, apresentam ação seletiva, isto é, exibem atividade estrogênica em alguns tecidos e antiestrogênicas em outros⁵⁴.

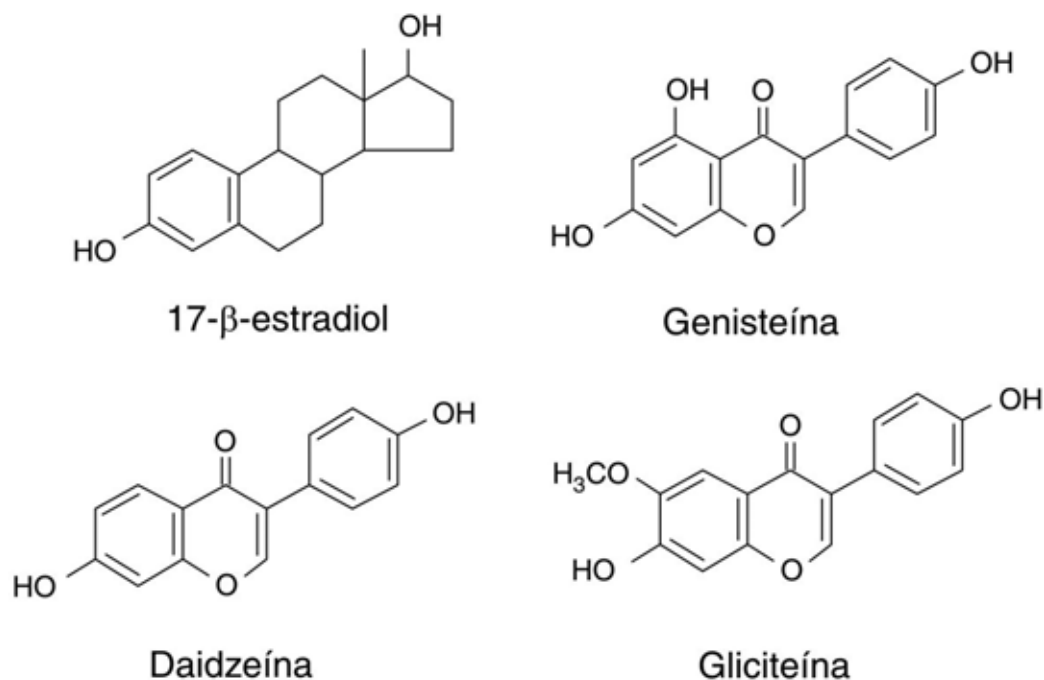


Figura 1 - Estrutura química de 17β-estradiol, genisteína, daidzeína e gliciteína.

Na natureza, as isoflavonas se encontram na forma glicosilada, biologicamente inativas. Após ingestão ocorre complexo mecanismo enzimático de conversão no trato gastrointestinal, resultando na formação de fenóis heterocíclicos estruturalmente similares ao 17β-estradiol. São então absorvidos pelos enterócitos, alcançam a circulação periférica, sendo eliminados em sete a oito horas. As agliconas (genisteína, daidzeína e gliciteína) são as formas ativas, verdadeiramente absorvidas. A taxa de absorção é de 20% a 55%⁵⁵. As concentrações dos diferentes metabólitos das isoflavonas e seus efeitos clínicos têm variação individual mesmo quando controladas as quantidades administradas, sendo difícil estabelecer-se a dose ideal. Recomenda-se de 30 a 100 mg de isoflavona/dia. Os suplementos em forma de cápsulas de extrato de Glicine max

(L.) Merr. a 40% equivalem em média a 50 mg de isoflavona da soja. Wiita & Setchell observaram adequada absorção oral destas isoflavonas glicosídicas, que foram metabolizadas às formas agliconas: genisteína e daidzeína, com a primeira em quantidade duas vezes maior, além de a genisteína apresentar maior atividade pelos receptores β estrogênicos⁵⁶.

Os isoflavonas são propostas como alternativa na prevenção da osteoporose com potenciais efeitos sobre a saúde óssea. Entretanto, as pesquisas sobre os efeitos ósseos dos fitoestrogênicos na pós-menopausa estão relativamente nos estágios iniciais. No esqueleto, as isoflavonas interagem diretamente com os receptores estrogênicos das células ósseas. *In vitro*, daidzeína e genisteína promovem o crescimento e a diferenciação osteoblástica e estimulam a formação óssea⁵⁷. Os resultados dos estudos são promissores, embora com respostas variáveis. Nas observações clínicas, mulheres na pós-menopausa com alta ingestão de isoflavona na dieta têm maiores valores de densidade mineral óssea em coluna e quadril⁵⁸. Por outro lado, estudos clínicos recentes não constaram efeito sobre a densidade mineral óssea ou sobre os marcadores de reabsorção óssea após 6 a 12 meses de suplementação com isoflavona da soja em mulheres na pós-menopausa^{59,60}. Contudo, as pesquisas quanto os efeitos de isoflavona da soja sobre a massa óssea são de curta duração, com amostras pequenas dificultando a significância dos resultados. Não há pesquisas avaliando os efeitos sobre as fraturas ósseas. Os dados sugerem que dieta rica em isoflavona age sobre a formação óssea embora a magnitude do efeito e o exato mecanismo de ação sejam especulativos⁶¹. Assim, até o presente, os benefícios da isoflavona sobre a saúde óssea são inconclusivos.

1.1. Referências

- 1- IBGE. Instituto Brasileiro Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/>
- 2- Datasus. Home page: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
- 3- Pinto-Neto AM, Paiva LHSC, Fonsechi-Carvasan GA. Climatério: Epidemiologia. In: Fernandes CE. Menopausa, Diagnóstico e Tratamento. 1ª ed., São Paulo:Editora Segmento;2003. p. 21-9.
- 4- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr 1997;127:990S–1S.
- 5- Kamel HK, Maas D, Duthie EH. The role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. Drugs Aging 2002;19:865-77.
- 6- Fleck SJ, Kraemer W. Fundamentos do treinamento de força muscular. 3ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006
- 7- Carter ND, Kannus P, Khan K. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. Sports Med 2001;31:427-38.
- 8- Dutta C, Hadley EC, Lexel J. Sarcopenia and physical performance in old age: Overview. Muscle and Nerve 1997; 5:PS5-S12.
- 9- Kanis JA. Assessment of fractures risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Inter 1994;4:368-81.
- 10- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type1 e type 2 osteoporosis in

postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998;13:763-773.

11- Suominen H. Muscle training for bone strength. Aging Clin Exp Res 2006;18:85-93.

12- International Osteoporosis Foundation (IOF). Home page: <http://www.iofbonehealth.org/>

13- National Osteoporosis Foundation - U.S. (NOF). Home page: <http://www.nof.org/>

14- Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 1992; 2(6):285-9.

15- WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level met in Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 2004.

16- Rhodes EC, Martin AD, Taunton JE, Donnelly M, Warren J, Elliot J. Effects of one year of resistance training on the relation between muscular strength and bone density in elderly women. Br J Sports Med 2000;34:18-22

17- Gjesdal CG, Halse JI, Eide GE, Brun JG, Tell GS. Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study. Maturitas 2008;59:191-200.

18- Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: Effects on risk factors for age-related diseases. Sports Med 2000;30: 249-268.

19- Orsatti FL, Nahas EAP, Maesta N, Nahas-Neto J, Burini RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. Maturitas 2008; 59:394-404.

- 20- Kohrt WM, Bloomfield S, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine position stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1985-1996.
- 21- Hakkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ et al. Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *J Appl Physiol* 2001;91:569-80.
- 22- Goldspink G, Harridge S. Aspectos celulares e moleculares da adaptação do músculo esquelético. In: Komi PV. *Força e potência no esporte*, segunda edição, editora Artimed, 2006.
- 23- Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001;91:534-51
- 24- Toth MJ, Beckett T, Poelhnan ET. Physical activity and the progressive change in body composition with aging: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S590-6.
- 25- Asikainen TM, Kukkonen-Hajula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753-78.
- 26- Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:455-98.
- 27- Seeman E. Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003;95:2142-51.
- 28- Frost HM. A new direction for osteoporosis research: a review and proposal. *Bone* 1991;12:429-37.
- 29- Hill PA, Orth M. Bone remodeling. *Br J Orthop* 1998;25:101-7.

- 30- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:3597-3602.
- 31- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- 32- Li YP, Chen W, Liang Y, Li E, Stashenko P. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteoporosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nature Genet* 1999;23:447-51.
- 33- Frost HM. Muscle, Bone, and the Utah Paradigm: a 1999 Overview. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:911-7.
- 34- Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;423:349-55.
- 35- Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *J Cell Biochem* 2003;88:104-12.
- 36- Góes JC, Figueiró SD, Paiva JA, de Vasconcelos IF, Sombra ASB. Piezoelectricity of Native and Anionic Collagen. *J. Mat. Sci. Letter* 1999; 18; 983 – 6.
- 37- Tate MLK, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1-8.
- 38- Rubin J. Regulation of Skeletal Remodeling by Biomechanical Input. *Osteoporosis Int* 2003;5:543-5.
- 39- Nulnd JK, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of Bone Tissue. *Pathol Biol* 2004;1-5.

- 40- Kamioka H, Honjo T, Takano-Yamamoto T. A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. *Bone* 2001;28:145-9.
- 41- Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of it's cells and molecules? *Pediatric Research* 2001;50:309-14.
- 42- Helge EW, Kanstrup I. Bone Density in Female Elite Gymnasts: Impact of Mucle Strength and Sex Hormones. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:174-80.
- 43- Lanyon L, Armstrong V, Ong D, Zanam G, Price J. Is Estrogen Receptor β Key to Controlling Bones's Resistance to Fracture? *J Endocrinol* 2004;182:183-191.
- 44- Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:1225-40.
- 45- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
- 46- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427-36.
- 47- Sowers M, Tomey K, Jannausch M, Eyvazzadeh A, Nan B, Randolph J Jr. Physical functioning and menopause states. *Obstet Gynecol*. 2007 Dec;110(6):1290-6.
- 48- Treuth M, Ryan A, Pratley R, et al. Effects of strength training on total and regional body composition in older men. *J Appl Physiol* 1994;77: 614-20

- 49- Treuth M, Hunter G, Kekes-Szabo T, et al. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. *J Appl Physiol* 1995;78:1425-31.
- 50- Hunter GR, DR Bryan, CJ Wetzstein, PA Zuckerman, MM Bamman. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1023-8.
- 51- Martel GF, Hurlbut MS, Lott ME, et al. Strength training normalizes resting blood pressure in 65 to 73 year-old men and women with high normal blood pressure. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1215-21.
- 52- Tremblay A, Després JP, Leblanc C, Craig CL, Ferris B, Stephens T, Bouchard C. Effect of intensity of physical activity on body fatness and fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 1990 Feb;51(2):153-7.
- 53- Binzen CA, Swan PD, Manore MM. Postexercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6):932-8.
- 54- Nahas EAP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Martins MAD. As isoflavonas da soja na pós-menopausa – evidências recentes e a importância das formulações. *Rev Bras Clin Terap* 2007;33:43-9.
- 55- Setchell KD, Brzezinski A, Brown NM, et al. Pharmacokinetics of a slow-release formulation of soybean isoflavones in health postmenopausal women. *J Agric Food Chem* 2005; 53:1938-44.
- 56- Wiita B, Setchell K. Absorption of an isoflavone supplement in postmenopausal women. *J Nutr* 2002; 132:593S.

- 57- Setchell KD, Lydeking-Oslen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl 3):593S-609S.
- 58- Ho SC, Woo J, Lam S, Chen Y, Sham A, Lau J. Soy protein consumption and bone mass in early postmenopausal Chinese women. *Osteoporosis Inter* 2003;14:835-42.
- 59- Cheong JMK, Martin BR, Jackson GS, et al. Soy isoflavones do not affect bone resorption in postmenopausal women: a dose-response study using a novel approach with ⁴¹Ca. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:577-82.
- 60- Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F, on behalf of the PHYTOS Investigators. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:761-70.
- 61- Weaver CM, Cheong JM. Soy isoflavones and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr* 2005;135:1243-7.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral:

Investigar os efeitos do treinamento resistido (TR) e da isoflavona de soja (ISO) sobre a densidade mineral óssea (DMO) e a composição corporal em mulheres na pós-menopausa.

2.2 Objetivos específicos:

I- Avaliar o efeito do treinamento resistido (TR) sobre a densidade mineral óssea e a composição corporal (massa gordurosa e muscular).

II- Analisar o efeito da isoflavona de soja sobre a densidade mineral óssea e a composição corporal (massa gordurosa e muscular).

III- Estudar o efeito aditivo do treinamento resistido e da isoflavona de soja sobre a densidade mineral óssea e a composição corporal (massa gordurosa e muscular).

IV- Correlacionar os indicadores antropométricos com a gordura corporal.

3. Publicação 1

**Avaliação dos indicadores antropométricos da gordura corporal
em mulheres na pós-menopausa**

*Evaluation of anthropometric indicators of corporal adiposity in postmenopausal
women*

Fábio Lera Orsatti, Eliana Petri Aguiar Nahas, Jorge Nahas-Neto

Setor de Climatério e Menopausa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Botucatu, São Paulo, Brasil.

Resumo

Objetivo: avaliar os indicadores antropométricos da gordura corporal e sua associação com marcadores de risco metabólico em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: realizou-se estudo clínico-transversal, com 80 mulheres sedentárias na pós-menopausa (amenorréia últimos 12 meses, FSH > 40UIml, 40-70 anos).

Excluíram-se diabéticas insulino-dependentes e usuárias de estatinas ou terapia hormonal até seis meses prévios. Para avaliação antropométrica foram obtidos: peso, estatura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$), circunferência da cintura (CC) e relação cintura/quadril (RCQ). A gordura do tronco (GT) foi avaliada pelo DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*). As variáveis metabólicas avaliadas foram: colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicérides (TG), glicemia e insulina, para o cálculo da resistência insulínica (Homa-IR). Para determinação da associação entre as variáveis foi realizada correlação linear de Pearson. Foi realizado o teste de regressão múltipla em *Forward stepwise* para determinar qual indicador antropométrico (variáveis independentes), IMC, CC, RCQ, GT, explicava melhor a variabilidade dos marcadores de risco metabólicos (variáveis dependentes), CT, HDL, LDL, TG, glicemia e insulina, para o cálculo da Homa-IR. *Resultados:* O sobrepeso e a obesidade estiveram presentes em 39% e 42%, respectivamente. Apenas 19% das mulheres foram classificadas como eutróficas. Com relação à medida da CC, 68,5% apresentavam valores >88 cm. Valores médios de CT, LDL e TG estavam acima do recomendável em 60%, 50% e 42,5% das mulheres, respectivamente, porém com valores médios de HDL normais em 82,5%. Pelos valores do Homa-IR observou-se que 37,5% da amostra

apresentavam níveis de resistência insulínica. Foram encontradas correlações positivas significativas entre os indicadores antropométricos e a gordura do tronco ($p < 0,05$). A CC mostrou a melhor correlação com a GT ($r = 0,92$) (Figura 1), seguida pelo IMC ($r = 0,88$) e RCQ ($r = 0,48$) ($p < 0,05$). Todos os indicadores antropométricos e a GT apresentaram correlações negativas com HDL e positivas com Homa-IR ($p < 0,05$). Apenas a RCQ associou-se significativamente com a glicemia ($R^2 = 12\%$), HDL ($R^2 = 27\%$) e TG ($R^2 = 17\%$) e a CC com o Homa-IR ($R^2 = 34\%$).

Conclusão: a circunferência da cintura e a relação cintura quadril são medidas antropométricas que apresentam forte correlação com a gordura abdominal e com os indicadores de riscos metabólicos em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Menopausa; Antropometria; Obesidade; Resistência a Insulina; Risco Metabólico.

Abstract

Objective: to evaluate of anthropometric indicators of corporal adiposity and metabolic risk association in postmenopausal women.

Methods: It was conducted a clinical and sectional study enrolling 80 sedentary postmenopausal women (amenorrhea for at least 12 months, FSH > 40 IU/ml, age 40-70). Exclusion criteria included insulin-dependent diabetic, users of statins or hormone therapy within the preceding 6-months. Anthropometric indicators included: weight, height, body mass index ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$), waist circumference (WC) and waist/hip ratio (WHR). The trunk fat was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Metabolic profiles as total cholesterol (TC), HDL, LDL, triglycerides (TG), glycemia and insulin were measured; and insulin resistant (Homa-IR) were calculated. The Pearson's correlation and analyze regression were used in the statistical analysis.

Results: Overweight and obesity were observed in 39% and 42%, respectively. Only 19% of the participants had normal weight. Values of WC > 88cm were observed in 68.5% of the women. On average, TC, LDL, and TG levels were higher than recommended in 60%, 50% e 42.5% of the women, respectively and HDL was normal in 82.5%. Insulin resistant was observed in 37.5% by Homa-IR. There was positive correlation of anthropometric indicators with trunk fat ($p < 0.05$). The WC was correlation better ($r = 0.92$), following to BMI ($r = 0.88$) and WHR ($r = 0.48$) ($p < 0.05$). All anthropometrics indicators and trunk fat showed

negative correlation with HDL and positive with Homa-IR ($p < 0.05$). The regression analyze showed that only WHR associated with glucose ($R^2 = 12\%$), HDL ($R^2 = 27\%$) and TG ($R^2 = 17\%$) and the WC with Homa-IR ($R^2 = 34\%$).

Conclusion: The WC and WHR were anthropometrics indicators that showed strong correlation with abdominal fat and with indicators metabolic risk in the postmenopausal women.

Keywords: Menopause; Anthropometric measures; Obesity; Insulin Resistant; Metabolic Risk.

Introdução

O processo de envelhecimento é acompanhado por alterações na composição corporal caracterizadas pelo aumento no peso e na massa gordurosa e diminuição da massa muscular. Vários fatores como a dieta, estilo de vida, metabólicos e hormonais influenciam a composição corporal. Nas mulheres, com o advento da menopausa são freqüentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura corporal ¹. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso com a idade ². As alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas às modificações na distribuição corporal da massa gordurosa que propriamente ao ganho de peso. Há aumento do depósito de gordura abdominal influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo ³. Em 2000, Toth *et al.*⁴ demonstraram aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em mulheres na pós-menopausa em comparação ao menacme. Conseqüentemente, associa-se com o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdome. A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da resistência a insulina, diabetes melitus tipo II, dislipidemia; importantes marcadores metabólicos de risco para a doença cardiovascular, principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa ⁵⁻⁷.

Entre os indicadores antropométricos, o índice de massa corpórea (IMC) tornou-se a primeira ferramenta para o diagnóstico de obesidade, amplamente

adotado por ser de fácil aplicação e baixo custo ⁸. Porém, uma desvantagem da medida é que não permite identificar que compartimento corporal está alterado. Assim, torna-se necessário avaliar as reservas de gordura corporal isoladamente. A circunferência da cintura (CC) é uma medida substituta e indireta da gordura abdominal, fornecendo mais informações sobre o risco metabólico do que IMC isolado ^{9,10}. Outra forma comumente empregada para avaliar a distribuição da gordura corporal é a razão das circunferências da cintura pelo quadril (RCQ). Tem-se sugerido que CC seria melhor indicador de gordura intravisceral e de fatores de risco metabólicos do que RCQ ^{11,12}. No entanto, dados recentes mostram associação entre as medidas ¹³⁻¹⁵ ou que RCQ seria melhor indicador de risco cardiovascular ¹⁶ e mortalidade ¹⁷.

Depósitos de gordura corporal são essencialmente subcutâneos e intravisceral, porém, considerável quantidade de gordura pode residir entre o músculo, particularmente em idosos ¹⁸. Pela razão da gordura corporal ser extensa e inacessível não é possível uma medida precisa da adiposidade corporal pelos indicadores antropométricos. Atualmente, o método de maior acuracidade da medida do tecido adiposo abdominal *in vivo* é a tomografia computadorizada. Embora represente uma tecnologia avançada e padrão de referência, sua aplicabilidade na rotina da prática clínica torna-se limitada pelo alto custo, disponibilidade de equipamento e exposição de quantidade significativa de radiação ¹⁹. Outras técnicas que são comparadas à tomografia computadorizada em termos de precisão incluem ressonância magnética e o DXA (*dual energy x-ray absorptiometry*). Este é um método densitométrico simples, que estima a

composição corporal total, individualizando tronco e membros e, expõe a mínima quantidade de radiação ^{19,20}.

A medida da gordura corporal é ainda um desafio para pesquisadores e clínicos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os indicadores antropométricos da gordura corporal e sua associação com marcadores de risco metabólico em mulheres na pós-menopausa.

Métodos

Seleção da Amostra

O grupo populacional constituiu-se de pacientes acompanhadas no Ambulatório de Climatério e Menopausa do Hospital das Clínicas e no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Para participar deste estudo clínico foram selecionadas 80 mulheres na pós-menopausa, na faixa etária de 40 a 70 anos. Incluiu-se no estudo mulheres sedentárias com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e valores do hormônio folículo estimulante (FSH) superior a 40 mIU/ml. Foram excluídas diabéticas insulino-dependentes, hipertensas não-controladas, doenças da tireóide não tratada e usuárias de estatinas ou de terapia hormonal até seis meses antes do estudo. Esclareceram-se aos indivíduos selecionados, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidos, assinando o consentimento esclarecido, exigência da resolução nº. 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde. O

projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, recebendo parecer favorável.

Metodologia

Inicialmente foi realizada triagem médica, para verificação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Preliminarmente, todas as pacientes realizaram anamnese e exame físico geral e ginecológico. Obtiveram-se os seguintes dados: idade, tempo e idade da menopausa, peso, estatura e medidas da circunferência da cintura e do quadril.

Avaliação antropométrica

Para mensuração do peso, utilizou-se balança antropométrica tipo plataforma (Filizola[®], Brasil), graduada a cada 100 gramas, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1kg, com o indivíduo descalço e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro portátil (Seca[®], Brasil) afixado em parede, com precisão de 0,1cm. Para o índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$), empregaram-se os critérios da *World Health Organization* que considera IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso, de ≥ 30 kg/m² obesidade⁸.

Na avaliação indireta da gordura corporal utilizou-se a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ). Para a medida da cintura foi considerado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, e o quadril, a maior circunferência medida sobre os grandes trocanteres; avaliadas com a

paciente em posição horizontal, ao final da expiração, com fita inelástica dividida em centímetros, total de 1,5 metros. Considerou-se distribuição ginecóide ou periférica da gordura corporal quando RCQ foi inferior a 0,85 e, androgênica ou central quando RCQ superior ou igual a 0,85. Quanto à circunferência da cintura (CC) isolada, foi considerada aumentada para mulheres, acima de 88 cm ²¹.

Para a medida direta da gordura corporal empregou-se o DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*) de corpo total usando um Hologic QDR-2000 *densitometer plus scanner* (Hologic®, Waltham, MA, USA). Para minimizar a variação inter-observador, todos os *scans* e análises foram realizadas pelo mesmo avaliador e a porcentagem de coeficiente de variação dia a dia foi <1,0% para corpo total. O *scans* para corpo total foi dividido em braços, pernas, troco e cabeça. A composição corporal foi analisado usando o software 5.73A para corpo total.

Avaliação Laboratorial

As amostras sanguíneas foram coletadas por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer®*, *England*), obtendo-se 12 ml de sangue, diretamente em tubo seco com gel separador de soro, divididas em duas amostras. Ao final de cada coleta, eram centrifugadas por 10 minutos (3.000 rpm), sendo uma amostra seguida de análise bioquímica imediata. Estocou-se o soro da segunda amostra a -80°C até a leitura da dosagem hormonal, realizada em único ensaio.

Foram dosados insulina, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e o estradiol (E₂). Considerou-se diagnóstico laboratorial de menopausa quando os valores de FSH superiores a 40 mUI/ml, de LH superiores a 15 mUI/ml e de estradiol inferiores a 20 pg/ml. A taxa de normalidade para insulina, segundo o método empregado, é de 6,0 a 27,0 µIU/ml. Os hormônios foram quantificados pelo Sistema Immulite[®] (DPC[®], USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa hormonal. Nesse sistema, todos os passos são realizados automaticamente. Para o cálculo dos resultados das amostras utiliza-se curva padrão, realizada previamente e armazenada no equipamento.

Realizaram-se mensurações de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e glicemia. As dosagens foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (Technicon[®], USA). O colesterol total (CT), HDL, triglicérides (TG) e a glicemia foram quantificados pelo método colorimétrico, utilizando-se reagentes comerciais específicos (Sera-Pak[®], Bayer, USA). O método é linear até 800 mg/dL para triglicerídios e 900 mg/dL para o colesterol total. Calculou-se o LDL pela fórmula de Friedewald, subtraindo-se o valor do colesterol total, da soma do HDL e do triglicerídio dividido por cinco. Os valores considerados ótimos são: CT inferior a 200 mg/dL, HDL superior a 50 mg/dL, LDL inferior a 130 mg/dL, TG inferior a 150 mg/dL e glicemia de jejum inferior a 100 mg/dL ²¹.

Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicemia de

jejum). O Homa-IR (*Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula: $\text{Insulina } mU/ml \times \text{glicemia de jejum, } mmol/L / 22,5$. Valores que indicam RI foi definido como $\text{Homa-IR} \geq 3,8$ ²².

Análise Estatística

A partir dos dados foram geradas tabelas principais descrevendo as pacientes segundo as características pessoais e laboratoriais, com os dados apresentados em média e desvio padrão (DP). Foi analisada a distribuição das variáveis por meio dos testes Shapiro-Wilk e Kolmogorov & Smirnov, e a análise de homogeneidade das variâncias por meio do teste de Levene. Para variáveis que não apresentaram os critérios acima descritos os valores foram transformados por $\log_{10}$ (TG, Homa-IR). Para determinação da associação entre as variáveis foi realizada correlação linear de Pearson.

Foi realizado o teste de regressão múltipla em *Forward stepwise* para determinar qual indicador antropométrico (variáveis independentes), IMC, CC, RCQ, GT, explicava melhor a variabilidade dos marcadores de risco metabólicos (variáveis dependentes) como hipercolesterolemia ($CT \geq 200 \text{ mg/dL}$), hipertrigliceridemia ($TG \geq 150 \text{ mg/dL}$), intolerância a glicose (glicemia $\geq 100 \text{ mg/dL}$), HDL reduzido ($< 50 \text{ mg/dL}$), LDL elevado ($\geq 130 \text{ mg/dL}$) e log Homa-IR alterado ($\geq 3,8$). O nível de significância escolhido foi de 5% e os dados calculados com o auxílio do *Software STATISTICA*®, versão 6.0.

Resultados

As características descritivas das mulheres na pós-menopausa estão apresentadas na Tabela 1. Os dados médios caracterizam uma amostra sobrepeso com obesidade central. O sobrepeso e a obesidade estiveram presentes em 39% e 42%, respectivamente. Apenas 19% das mulheres foram classificadas como eutróficas. Com relação à medida da CC, 14% apresentavam valores ≤ 80 cm, 17,5% > 80 cm e 68,5% > 88 cm. Para RCQ, apenas 7,5% estavam com distribuição periférica de gordura corporal enquanto 92,5% com distribuição central ($> 0,85$).

A amostra mostrou-se dislipidêmica; valores médios de CT, LDL e TG estavam acima do recomendável em 60%, 50% e 42,5% das mulheres, respectivamente, porém com valores médios de HDL normais em 82,5%. O valor médio de glicose foi considerado aceitável para o critério de risco, com 77,5% da amostra apresentando valores de normalidade. Porém, 37,5% da amostra demonstrou valores de Homa-IR em níveis de resistência insulínica ($\log \geq 3,8$). (Tabela 1).

Foram encontradas correlações positivas significativas entre os indicadores antropométricos e a gordura do tronco ($p < 0,05$). A CC mostrou forte correlação com a gordura do tronco ($r = 0,92$), seguida pelo IMC ($r = 0,88$). No entanto, apesar de significativa, a RCQ apresentou correlação regular com a GT e com o IMC; e forte correlação com a CC (Tabela 2).

Todos os indicadores antropométricos e a GT apresentaram correlações negativas com HDL e positivas com Homa-IR, significativamente ($p < 0,05$). Por outro lado, IMC e CC não demonstraram correlações significativas com o CT e LDL. Apenas a RCQ correlacionou-se positiva e significativamente com TG (Tabela 3).

Para identificar a melhor medida antropométrica indicadora de risco metabólico, foi estabelecido o modelo de regressão múltipla. A análise de regressão *forward stepwise* revelou que a RCQ foi única variável significantemente determinante para glicose, HDL e TG, explicando 12%, 27% e 17% (R^2) da variação, respectivamente. No entanto, CC foi o melhor preditor explicando 34% da variação do Homa-IR (Tabela 4).

Tabela 1. Características descritivas das 80 mulheres na pós-menopausa.

Variáveis	Média $\pm$ DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	55,6 $\pm$ 7,5	40,0	71,0
Tempo de menopausa (anos)	7,4 $\pm$ 5,6	1,0	20,0
Idade de menopausa (anos)	48,1 $\pm$ 3,6	36,0	55,0
IMC (kg/m ²)	29,1 $\pm$ 5,0	18,6	43,1
CC (cm)	92,9 $\pm$ 11,4	68,0	118,0
RCQ	0,9 $\pm$ 0,1	0,8	1,1
Gordura do Tronco (kg)	14,3 $\pm$ 4,6	4,6	25,6
Colesterol Total (mg/dL)	211,4 $\pm$ 36,6	127,0	291,0
HDL (mg/dL)	51,2 $\pm$ 11,9	25,0	76,0
LDL (mg/dL)	130,1 $\pm$ 31,8	60,8	205,0
Triglicerídeos (mg/dL)	150,1 $\pm$ 71,3	40,0	386,0
Glicose (mg/dL)	93,5 $\pm$ 9,0	76,0	115,0
Homa-IR (log ₁₀)	2,5 $\pm$ 1,6	0,4	6,9
Insulina (mUI/ml)	10,8 $\pm$ 6,1	2,0	25,6
FSH (mUI/ml)	67,5 $\pm$ 23,6	41,0	140,0
LH (mUI/ml)	32,6 $\pm$ 12,5	15,2	79,7
Estradiol (pg/ml)	22,5 $\pm$ 4,8	20,0	39,0

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; CT, colesterol total; Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*; FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante e DP, desvio padrão.

Tabela 2. Coeficiente de correlação entre os indicadores antropométricos e a gordura do tronco em 80 mulheres na pós-menopausa.

Variáveis	CC (cm)	RCQ	GT (kg)
IMC (kg/m ²)	0,88*	0,53*	0,88*
CC (cm)		0,69*	0,92*
RCQ			0,48*

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; GT, gordura do tronco.

* Diferença significativa $p < 0,05$ (Correlação Linear de Pearson)

Tabela 3. Coeficiente de correlação entre os indicadores de gordura abdominal e os marcadores de risco metabólicos em 80 mulheres na pós-menopausa.

	CT	Glicose	HDL	LDL	TG	Homa-IR
Variáveis	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(log ₁₀)	(log ₁₀)
IMC (kg/m ²)	0,05	0,22*	-0,32*	0,13	0,17	0,52*
CC (cm)	0,01	0,24*	-0,39*	0,08	0,22	0,57*
RCQ	-0,07	0,35*	-0,51*	-0,05	0,41*	0,47*
GT (kg)	0,06	0,17	-0,33*	0,13	0,19	0,53*

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; GT, gordura do tronco; CT, colesterol total; TG, triglicérides, Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*.

* Diferença significativa $p < 0,05$ (Correlação Linear de Pearson)

Tabela 4. Associação entre os indicadores de gordura corporal e fatores metabólicos de risco em 80 mulheres na pós-menopausa.

	CT	Glicose	HDL	LDL	TG	Homa-IR
Variáveis	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(log ₁₀)	(log ₁₀)
IMC (kg/m ²)	-	-	-	-	-	-
CC (cm)	-	-	-	-	-	0,47*
RCQ	-	0,35*	-0,52*	-0,13	0,41*	0,14
GT (kg)	-	-	-	0,20	-	-
R ²	-	12,0%	27,0%	0,3%	17,0%	34,0%
Valor de p*	-	0,02	<0,001	0,28	<0,001	<0,001

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; GT, gordura do tronco; CT, colesterol total; TG, triglicérides, Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*.

Diferença significativa p<0,05 (Análise de regressão multivariada)

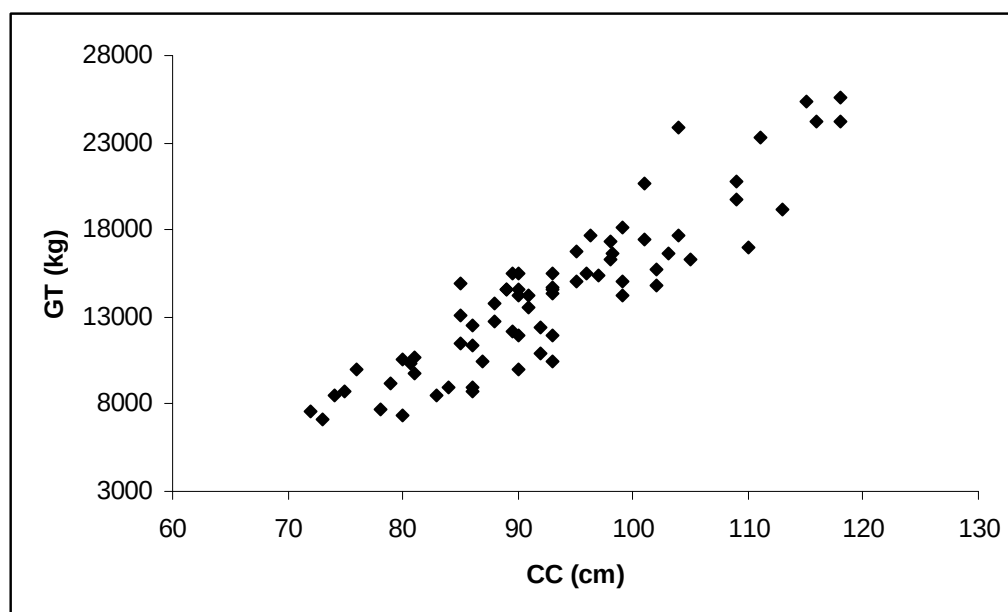


Figura 1- Gráfico de correlação entre a circunferência da cintura (CC) e a gordura de tronco (GT) em 80 mulheres na pós-menopausa.

Discussão

Ferramentas de triagens eficientes são necessárias para indicar com êxito os riscos de doenças em diferentes populações. Algumas doenças crônicas não transmissíveis, como a doença cardiovascular e diabetes melitus progridem insidiosamente. A identificação de fatores de riscos que possam ser empregados na clínica diária, bem como por investigadores científicos é vital. Variáveis diretas como a relação cintura/quadril, a circunferência da cintura, utilizadas em conjunto com o índice de massa corpórea, para monitorar a eficiência de medidas como dieta e exercício físico, são demonstrados como redutor de risco ^{17,23}.

A distribuição da gordura corporal na mulher altera significativamente na pós-menopausa. Uma vez estabelecida, a deficiência estrogênica relaciona-se com o início de novo padrão de distribuição de gordura corporal, com a substituição do estoque preferencial na região glúteo/femural para depósito abdominal ^{1,4}. Em 2007, Sowers *et al.* ¹ estudaram a influência da idade cronológica e ovariana sobre a composição corporal de 543 mulheres na pré e perimenopausa, idade de 42 a 52 anos, durante 6 anos. Observaram aumento absoluto cumulativo de 5,7 cm na circunferência da cintura e de 3,4 kg de massa gordurosa, e redução de 0,23 kg na massa muscular. Houve correlação positiva entre a elevação nos valores de FSH e as alterações na composição corporal, demonstrando a influência da idade cronológica e da falência ovariana.

A primeira observação deste estudo foi o grande número de mulheres sobrepeso e obesas com deposição abdominal de gordura (68,5%). Vários indicadores antropométricos da gordura corporal e abdominal - IMC, RCQ e CC - foram avaliados e correlacionaram-se positivamente entre si e com a gordura de tronco, estimada pelo DXA. Este é método bem aceito para avaliar a composição corporal apresentando alta precisão e simplicidade. Assim, alguns autores consideram-no uma ferramenta para avaliar a adiposidade total abdominal apresentando alta correlação com alguns indicadores indiretos da adiposidade corporal como a CC e o IMC ^{18,24,25}, estando em concordância com os resultados obtidos no presente estudo. No entanto, encontrou-se correlação regular com RCQ, possivelmente por ser uma estimativa antropométrica de distribuição da gordura corporal.

O peso tende a aumentar com o envelhecimento e está associado com aumento dos riscos de doenças e mortalidade ¹⁷. Os fatores de riscos metabólicos avaliados neste estudo - colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e o marcador de resistência à insulina (Homa-IR) - oscilaram dependentes dos diferentes indicadores antropométricos. Estudos prévios encontraram associação entre a gordura de tronco, obtida pelo DXA e anormalidades metabólicas ^{12,15,18,24,25}. Nesta investigação, a gordura de tronco correlacionou-se significativamente apenas com dois dos indicadores de risco metabólico (HDL e Homa-IR), enquanto, que com a RCQ houve correlação significativa com glicose, HDL, TG e Homa-IR. Assim como, a RCQ foi o principal preditor das variações desses indicadores metabólicos. Enquanto que a CC associou-se apenas com o Homa-IR.

A relação entre obesidade e doença cardiovascular pode ser mediado por vários fatores de riscos. Um destes é a resistência à insulina (RI) ⁵. Nossos resultados mostraram associação significativa da gordura de tronco, da RCQ e da CC com o indicador de RI (Homa-IR). Muitas hipóteses têm sido propostas para a associação entre RI e risco cardiovascular ⁷. Pesquisas básicas e clínicas indicam o papel patogênico do acúmulo ectópico de gordura, especialmente depósitos abdominal/visceral. O adipócito pode ser distinguido entre subcutâneo ou visceral, sendo o último mais sensível ao estímulo lipolítico e menos sensível aos estímulos antilipolíticos ^{26,27}. A massa de gordura intra-abdominal excessiva está associada com aumento da liberação de ácidos graxos na circulação, diminuindo o consumo e a oxidação da glicose pelo músculo e outros órgãos. Secreção de insulina aumentada pode temporariamente compensar esta alteração, mas a presença crônica leva a disfunção das células pancreáticas, promovendo diabetes tipo II. Adicionalmente, o excessivo fluxo de ácidos graxos livres levaria ao acúmulo celular em vários órgãos, particularmente no fígado, músculo e pâncreas (lipotoxicidade), com implicação direta na propagação da resistência insulínica e diminuição da função das células beta-pancreáticas ⁵. Excesso de ácido graxo livre também promove substrato para as triglicérides hepáticas e promoção de triacilglicerol ricos em lipoproteína, enquanto seu *clearance* elevado pode contribuir para depleção do HDL circulante ²⁸.

Em concordância aos resultados do presente estudo, dados recentes mostraram a RCQ ou a razão entre a gordura central pela periférica bom preditor de risco cardiovascular ¹⁶ ou de mortalidade ^{17,29}, principalmente em mulheres na

pós-menopausa. Existem evidências que a excessiva adiposidade na região inferior do corpo, mesmo em mulheres obesas com adiposidade na região superior do corpo, proporcionaria efeitos protetores contra “superacumulação” de lipídios, resistência insulínica, diabetes tipo II e aterogênese. Em hipótese a esse mecanismo, observações indicam que em mulheres obesas a secreção de adiponectina pelo adipócito subcutâneo é mantida proporcionalmente ao grau de adiposidade periférica, enquanto que a secreção de adiposidade visceral é atenuada ³⁰. Adiponectina tem papel estabelecido na manutenção da sensibilidade da insulina periférica e assim na homeostase da glicose e triglicerídios ³¹.

A identificação de marcadores de risco metabólico na pós-menopausa alerta para mudanças do hábito alimentar e no estilo de vida, sendo de interesse atual na saúde da mulher ^{6,23}. A conduta direciona-se em reduzir fatores causais, como a obesidade e inatividade física e, o tratamento associado de fatores lipídicos (dislipidemias)²¹. O tratamento deve ser intensivo com mudança dos hábitos, incluindo redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e controle do peso corporal. Reduções de cerca de 5% a 10% do peso corporal e a prática do exercício físico periódico de moderada intensidade (por exemplo, caminhada de 30min/dia) estão associados à redução de risco da doença cardiovascular, especialmente por afetar favoravelmente os valores de colesterol, glicemia e insulina ^{17,23}.

Em conclusão, os resultados desta pesquisa indicaram que circunferência da cintura e principalmente a relação cintura quadril são medidas antropométricas que apresentam forte correlação com a gordura abdominal e com os indicadores

de riscos metabólicos, sendo metodologia simples para triagem clínica do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa.

Referências

- 1- Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:895–901.
- 2- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Change in energy balance and body composition et menopause. *Ann Intern Med* 1995;123:673-5.
- 3- Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5:197-216.
- 4- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:226-31.
- 5- Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1063-77.
- 6- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-1501.
- 7- Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1169-84.9

- 8- WHO. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. In: World Health Organization. Geneva: Reports of WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002
- 9- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074–9.
- 10- Ross, R. & Katzmarzyk, P. T. (2003) Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. *Int. J. Obes.* 27: 204–210.
- 11- Pouliot M-C, Despre's J-P, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–8.
- 12- Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:295-301.
- 13- Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28:850-6.

- 14- Vazquez G, Duval S, Jacobs Jr DR, Silventoinen K. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29:115-28.
- 15- Lee K, Lee S, Kim YJ, Kim YJ. Waist circumference, dual-energy X-ray absorptometrically abdominal adiposity, and computed tomographically derives intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition* 2008;24:625-31.
- 16- Murray S. Is waist-to-hip ratio a better marker of cardiovascular risk than body mass index? *Can Med Assoc J* 2006;174: 308-12.
- 17- Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutrition* 2006; 84:449-60.
- 18- Toscani M, Migliavacca E, Castro JAS, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabol Clin Exper* 2007;56: 992-7.
- 19- Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, Dengel DR. Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol* 2004;97:509-14.
- 20- Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MCW. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 2000;8:36-42.

21- NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). JAMA 2001;285:2444-9.

22- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. Med Clin (Barc) 2001;117:530-3.

23- Meckling KA, Sherfey R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the metabolic syndrome in overweight and obese women. Appl Physiol Nutr Metab 2007; 32:743-52.

24- Miller KK, Biller BMK, Lipman JG, Bradwin G, Rifai N, Klibanski A. Truncal Adiposity, Relative Growth Hormone Deficiency, and Cardiovascular Risk. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:768–74.

25- Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett DW, Shah B, Grundy SM. Influence of Body Fat Content and Distribution on Variation in Metabolic Risk. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4459–66.

26- Jensen MD. Lipolysis: contribution from regional fat. Annu Rev Nutr 1997;17:127–39.

27- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2548-56.

- 28- Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, Cohn JS, Steiner G, Barrett PH, Lewis GF. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999; 103:1191–9.
- 29- Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005;111:1883-90.
- 30- Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003;107:1626-31.
- 31- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:293–300

4. Publicação 2

**Effects of Resistance Training and Soy Isoflavone on Bone
Mineral Density and Body Composition in Postmenopausal
Women**

Fábio Lera Orsatti, Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas-Neto

Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, Sao Paulo
State University/ UNESP - Botucatu, São Paulo, Brazil.

Abstract

Objective: to investigate the independent and additive effects of resistance training (RT) and soy isoflavone (ISO) on bone mineral density (BMD) and body composition in postmenopausal women.

Design & Method: this study used a placebo-controlled, double-blind (soy), randomized two (ISO vs placebo) x two (RT vs no-RT) design. A total of 80 sedentary postmenopausal women (>12 months amenorrhea and FSH >40mIU/ml), aged 45-70 years, was randomly assigned to one of four groups (71 completed 9-months intervention): ISO + RT (n=15); ISO + no-RT (n=20); placebo + RT (n=18); placebo + no-RT (n=18). Participants randomized to ISO received 250mg of standardized soy extract (total of 100mg/day of isoflavone). Subjects randomized to RT attended supervised resistance training sessions, three days/week for 9-months, which included 2-3 exercises for the major muscle groups, and 1 exercise for minor groups in 3 series of 8-12 repetitions. At baseline and at 9 months, body composition (fat and muscle mass) and BMD were estimated by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Serum levels of C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (CTX) and osteocalcin were measured as markers of bone resorption and formation, respectively. Isoflavone plasma levels were measured to assess compliance. ANOVA with time as the repeated measure, post hoc Fisher test, Pearson's correlation and test t were used in the statistical analysis.

Results: There were no significant differences in all baseline parameters. After 9 months of intervention, RT groups showed significantly increased muscle strength (35.2%) and muscle mass (1.4%). Exercising attenuated gains in fat trunk and % body fat ($p<0.05$). Significant decreases in muscle mass (-1.8%) and increases in fat mass of the whole-body (1.6%) and trunk (9.7%) was found in no-RT groups ($p<0.05$). In ISO groups, there were no differences in body composition. Neither ISO nor RT alone affected BMD at any site or levels of osteocalcin and CTX. ISO and RT had no additive effects on BMD and bone turnover but showed a trend to greater muscle mass gain and % fat reduction. Positive correlations were found between BMD values and muscle mass ($r=0.39$, lumbar spine; $r=0.46$, femoral neck), as well as between waist circumference and %trunk fat ($r=0.91$) ($p<0.05$). Subjects receiving ISO showed significantly higher detectable isoflavone levels than those in the placebo group.

Conclusion: In postmenopausal women: (1) resistance training improved muscle mass and strength and attenuated gain of fat mass with no effects on bone mineral density or bone turnover; (2) soy isoflavone did not alter bone mineral density and body composition; (3) there were no additive effects of resistance training and soy isoflavone on bone mineral density and body composition.

Keywords: Soy Isoflavone; Resistance Training; Menopause; Bone Mineral Density; Muscle Mass.

Introduction

Aging is accompanied by changes in body composition which are characterized by body fat increase, primarily at the abdomen, and progressive reduction in muscle mass (sarcopenia). Sarcopenia is a progressive process that occurs in healthy individuals who may not manifest weight loss by gaining fat tissue¹. Several factors such as diet, lifestyle, metabolic and hormonal parameters influence body composition in postmenopausal women²⁻⁴. Sarcopenia is usually associated with functional impairment and physical disability, especially in women, and is the direct cause of reduction in muscle strength^{1,5,6}. Menopause may induce a phase of rapid decreases in aerobic fitness, muscle strength, and balance, especially in sedentary women⁷. In addition, age-related loss of muscle mass is known to have a significant detrimental impact on motor performance and quality of life among elderly women^{3,6,8}.

Over the first years following menopause, bone mass loss rapidly occurs due to hypoestrogenism. The decline in bone mass and structural integrity results in increased risk for osteoporosis⁹. This is not only a major cause of fractures; it also ranks high among diseases that cause people to become bedridden with serious complications, which may be life threatening in elderly people¹⁰. Because of its morbid consequences, the prevention of osteoporosis and its associated fractures is considered essential for the maintenance of health, quality of life, and independence in postmenopausal women¹¹. The maintenance of good muscle

strength in aging women can prevent fragility fractures and lessen the burden of osteoporosis^{10,12}.

In postmenopausal women, sarcopenia and physical inactivity positively correlate with reduction in bone density¹³. The importance of physical activity at all stages of life for optimal bone health and muscle mass is well established¹⁴. Several studies have demonstrated that middle-aged and older women clearly maintain the capacity to enhance bone mineral density at clinically relevant sites given an adequate stimulus via a targeted loading exercise regimen¹⁵⁻¹⁷. Many forms of exercise are used to prevent and treat bone loss (jumping, walking and resistance exercise)⁷. Aerobic exercise is important in maintaining overall health. Nonetheless, resistance muscle training may be more applicable to the basic rules of bone adaptation and site-specific effects of exercise, besides having more favorable effects on maintaining or improving bone mass¹⁰. Furthermore, resistance training is an effective way to restore muscle mass and strength in postmenopausal women^{18,19}. Orsatti et al.²⁰, studying the effects of 16 weeks of resistance training (60–80% of 1-RM) three times a week in 43 postmenopausal women, observed increases in maximal strength and muscle mass, indicating that resistance training may be applied in the rehabilitation or prevention of sarcopenia in postmenopausal women.

Isoflavones belong to a class of compounds called phytoestrogens. The primary isoflavones found in soy are genistein, daidzein and glycitein. These nonsteroidal compounds are structurally similar to estrogen, and weakly bind to estrogenic receptors (<1% of estradiol binding affinity)²¹. Soy isoflavones

preferentially bind to β -estrogen receptors that are found in the central nervous system, bones, vascular walls and the urogenital tract. Unlike estrogens, isoflavones have little affinity with α -estrogen receptors of breast and uterine tissues²². Phytoestrogens exert beneficial effects on bone health²³. In the skeleton, isoflavones interact directly with bone cell estrogenic receptors. In vitro, daidzein and genistein promote the growth and the differentiation of osteoblasts besides stimulating bone formation and preventing bone resorption^{23,24}. Upon clinical observation postmenopausal women with a high dietary consumption of isoflavone showed greater bone mineral density (BMD) values at both the spine and the hip²⁵. Some clinical trials have demonstrated positive effects of soy isoflavone on BMD²⁶⁻²⁹, but these findings have not been universal³⁰⁻³³.

Within this context, the primary purpose of this study was to determine the isolated and combined effects of resistance training and soy isoflavone on body composition (fat and muscle mass), bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women.

Methods

Study design and participants

This clinical randomized, double-blind, placebo-controlled trial included 80 Brazilian women seen at the Climacterium Outpatient Service of the Department of Gynecology of Sao Paulo State University. All subjects were postmenopausal women aged 45 years or older with good overall health, sedentary, spontaneous

amenorrhea for at least 12 months, and follicle-stimulating hormone level greater than 40 mIU/ml. Exclusion criteria included: (1) high-fiber or high-soy diet; (2) hormone therapy (HT) or phytoestrogens use within the preceding 6 months; (3) non-controlled high-blood pressure; (4) history of myopathic, neuropathic, skeletal disorders; (5) history of breast cancer, endometrial carcinoma, cardiovascular disease and thromboembolic disorders; (6) undiagnosed vaginal bleeding; (7) alcoholism; (8) chronic gastrointestinal diseases; (9) use of medications known to affect bone metabolism. Subjects were considered to be sedentary when they reported no leisure physical activities besides everyday household tasks. Informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by the Research Ethics Committee of Botucatu Medical School - UNESP.

Initial evaluation consisted of case history taking, general and gynecological physical examination, oncotic colpocytology, mammography and transvaginal ultrasonography. Data collected included information on age, menarche, time since menopause, parity, HT contraindication, weight, height, and waist circumference. After a pre-study period, participants were randomly assigned to one of two groups: ISO, receiving soy isoflavone extract (n=40) or PL, receiving placebo (n=40). Examiners and subjects had no previous knowledge of group assignment (double-blind). Placebo and active treatment were identical in appearance. The centralized computerized subject randomization process was conducted by a statistician unaware of the study protocol using specific software.

Capsule packages were labeled with code numbers and the statistician in charge was the only unblinded person.

Thus, 40 participants were given 250 mg of standardized soy extract (*Glycine max*), corresponding to 100 mg/day of isoflavone, twice a day in capsules containing 125 mg of soy extract plus 50 mg of isoflavones each. The standardized extract contained approximately 50% of genistein and 35% of daidzein. The other 40 participants received two lactose capsules per day. All the capsules were identical in appearance. Subjects were instructed to return any unused medication during visits for compliance determination.

Subsequently, the participants were randomized to resistance training (RT) or no-RT. Thus, 80 women were randomly assigned to one of four groups: ISO + RT (n=20), ISO + no-RT (n=20), PL + RT (n=20), and PL + no-RT (n=20). Follow-up length was nine months and evaluations were performed during the pre-study period, at baseline and at the end of the study. Nine women withdrew from the study (7 in RT and 2 in no-RT) because of illness, family problems or protocol violation (less than 2 weekly RT sessions) (Figure 1). The remaining 71 subjects completed the nine-month study, and their data were included in the per protocol analysis.

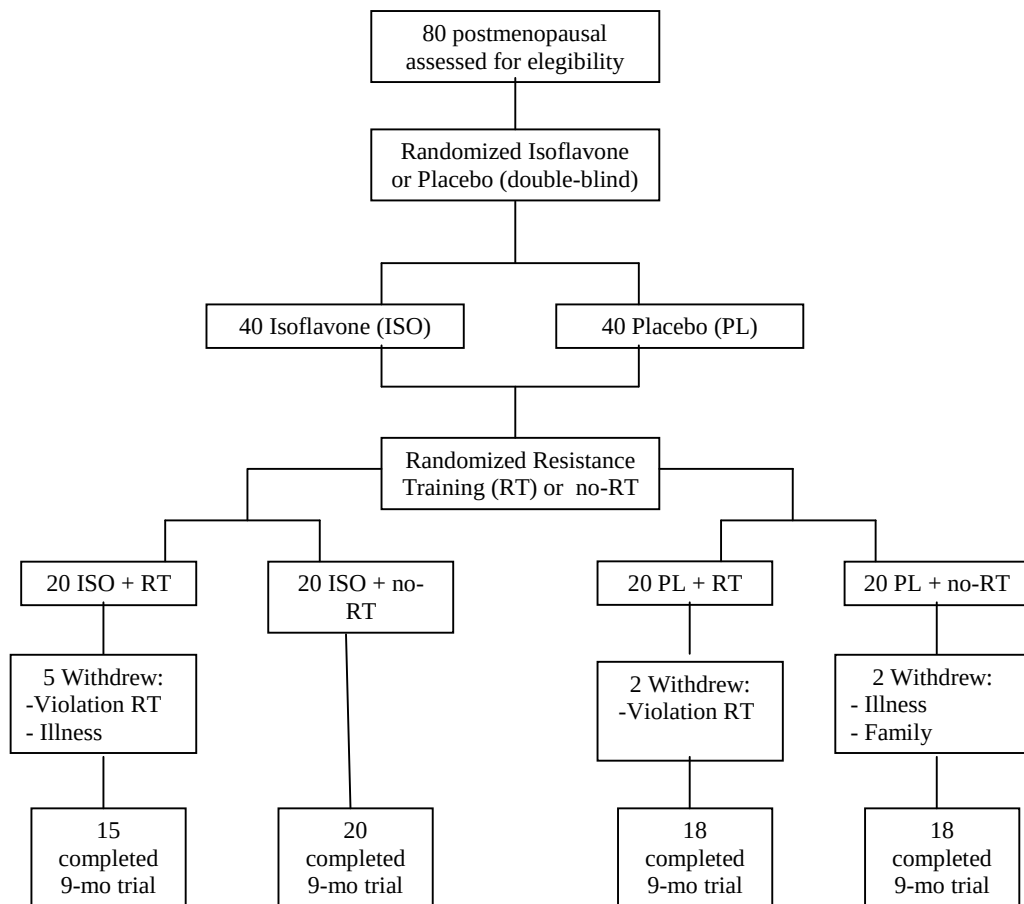


Figure 1- Study Flow chart.

Dietary intake

All the participants had filled alimentary register. Three-day diaries (2 weekdays and 1 weekend day) and 24-h recalls were completed at baseline of the study to estimate calorie intake and diet composition. Total energy, macronutrient (proteins, fats and carbohydrates) and calcium contents were determined using "Virtual Nutri" nutrition analysis software (NutWin). Participants were advised to keep their usual dietary habits.

Exercise intervention

The resistance-training protocol, as adapted for women over 45 years, consisted of at least 2 weekly sessions, on non-consecutive days, for 9 months, under the supervision of trained personnel. Before training, subjects in the exercise group attended a 4-week adaptation period in order to get acquainted with the protocol. Initially, lighter loads were used and subjects performed one set of 15 repetitions at 40–50% of 1-RM. Progression was gradual till 3 sets of 8–12 repetitions at 60–80% of 1-RM were performed³⁴. The protocol consisted of dynamic exercises for both lower and upper limbs for a total of 50–60 min. Two exercises for each major muscle group (chest, back and thigh) and one for each minor muscle group (biceps and triceps) were used, in 3 series of 8–12 repetitions. The load setting for each individual exercise was established by 1-RM testing. Loads were periodically adjusted at the end of each month to maintain loads at 60–80% of 1-RM, according to strength gain and adaptation to training. Subjects performed one set of each of the following exercises: leg press, leg extension, peck deck, bench press, seated row, lat pull down, triceps pulley and biceps curl. Abdominal (3 sets of 30 repetitions) and calf exercises (3 sets of 20 repetitions with body weight) were also included. Air breathing was controlled by expiring during concentric actions and inspiring over eccentric actions in order to prevent apnea. Rest breaks between series and exercises ranged from 1 min and 30 s to 2 min. During training sessions, participants were advised to perform an eccentric action in 2 s and a concentric action in 1s. Subjects were considered as trained if

they had worked out at least three times a week, on non-consecutive days. Attendance was recorded by the trainers. Participants of the no-RT groups were asked to maintain their usual level of physical activity.

Strength assessment

Muscle strength was assessed in all subjects, by the one-repetition maximum (1-RM) test, for dynamic exercises, after an adaptation period for strength testing (3-5 sessions on non-consecutive days). The 1-RM was defined as the maximal weight that could be lifted with proper body alignment and the correct lifting technique. Muscle strength evaluation included all exercises at baseline, but only leg extension after nine months. The 1-RM test was performed using the same apparatus used for resistance training.

Anthropometric measures

Weight variation was assessed by the body mass index (BMI = weight/height²). Height and weight were obtained using a stadiometer (Seca®, Brazil) and a standard balance beam scale (Filizola®, Brasil), respectively, with subjects wearing lightweight clothing and no shoes. Weight was classified according to the system used by the World Health Organization (2002): 18.5 to 24.9 kg/m² = normal weight; 25 to 29.9 kg/m² = overweight; ≥ 30.0 kg/m² = obese. Waist circumference was measured to the nearest 0.5 cm midway between the lowest rib margin and the iliac crest in supine position. Abdominal fat was

indirectly assessed by measuring waist circumference, and was considered high when waist $>88\text{ cm}^{35}$.

BMD and body composition

BMD of the lumbar spine (L_1-L_4), femoral neck, and sub whole body regions (excluding the head region) and body composition (fat and lean mass) were assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at baseline and at nine months using a Hologic QDR-2000 densitometer plus scanner (Hologic®, Waltham, MA, USA). To minimize inter-observer variation, all scans and tests were carried out by the same investigator. Day-to-day percent coefficient of variations were 1.0%, 1.0% and $<1.0\%$ for BMD at the spine, femoral neck, and whole body, respectively. Whole body scans were divided into several regions such as arms, legs, trunk (pelvis, spine, and ribs), and head. Body composition was assessed by using the manual DXA analysis software (version 4.76A:1 for BMD and 5.73A for whole body). The arm region was defined as the region extending from the head of the humerus to the distal tip of the fingers. The reference point between the head of the humerus and the scapula was positioned at the glenoid fossa. The leg region was defined as the region extending from the inferior border of the ischial tuberosity to the distal tip of the toes. The sub whole body was defined as the region extending from the shoulders to the distal tip of the toes. Reference points that could be clearly visualized on the DXA system terminal were selected.

Laboratory assessment

Blood samples were collected from each subject at baseline and at nine months. To minimize diurnal variance, all blood samples were obtained in the morning between 7:00 and 9:00 AM after overnight fasting. A 12-mL blood sample drawn from an antecubital vein (Vacutainer®, England) was centrifuged and an aliquot of the decanted serum was frozen at -80 °C for subsequent analysis.

Follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, and insulin-like growth factor (IGF)-I were assessed by the Immulite System (DPC®, USA), automated immunoassay, according to the manufacturer's instructions. This system automatically performs all the steps of the assay and calculates the results using standard curves previously stored in the machine. FSH values between 25.0 and 134.8 mUI/mL and estradiol, <30.0 pg/mL were considered as expected for menopause status. According to the method used, the normal range for IGF-I was 94–252 ng/dL.

Serum C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (S-CTX) (Serum CrossLaps Assay, Nordic Bioscience Diagnostics®, Herlev, Denmark) was measured as a marker of bone resorption. Serum intact osteocalcin (OC) assessed by a sandwich enzyme immunoassay (EIA) that uses polyclonal antibodies against 20 N-terminal residues (amino acids 1–20) and 7 C-terminal residues (amino acids 43–49; Biomedical Technology®, Stoughton, MA, USA) was measured as a marker of bone formation.

At the end of the study, isoflavone plasma levels were measured to evaluate bioavailability after the oral administration of the standardized soy extract. Plasma

concentrations of genistein and daidzein, the phytoestrogens mostly present in soy, were determined in every participant's sample using reversed-phase high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay and ultraviolet scanning (Shimadzu®, Japan). Blood samples (0.5 ml) were collected in polypropylene tubes containing 50 µl of heparin (50.000 IU). After centrifugation at 3000×*g* at 4 °C for 10 min, each sample was stored at −80 °C until analysis. This method, previously described elsewhere, is highly sensitive and reproducible³⁶. Plasma genistein and daidzein concentrations were expressed in µmol/dl. The detection limit of the isoflavone assay was <2 µmol/dl.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Software STATISTICA® for Windows (Version 6.0). Sample size estimates were determined from formal power calculations. With a desired power ≥0.8, alpha=0.05, and an expected difference between groups of 4% increase in muscle mass (Orsatti et al, 2008) and a 1% increase in spine BMD (Wallace & Cumming, 2000), 25 subjects per group were required (RT and no-RT). The statistical distribution of the variables was evaluated by the tests of Shapiro-Wilk, Kolmogorov & Smirnov, and Levene. Normally distributed variables were reported as mean ± standard deviations. Differences among groups in baseline characteristics were evaluated using one-way analysis of variance. Primary analyses included one-way repeated measures analysis of variance to test for interaction and for main effects of soy isoflavone and resistance training (dependent variables). One-factor analysis of variance was

used to determine whether the percent change (post intervention – baseline values/baseline values $\times$ 100) over the course of the study was significantly different from the baseline measurement in each group (ISO + RT, RT, ISO, Placebo). All analyses were performed with no intention-to-treat. Comparison of daidzein and genistein levels between ISO and PL groups was carried out by an independent *t*-test. Pearson correlations were used to determine the relationship between variables from baseline. Exact *p* values were obtained from the tests employed. Statistical tests were two-tailed and significance was set at 5%.

Results

Of the 80 postmenopausal women who were randomized, 71 completed this 9-month trial in the following four groups: ISO + RT (*n* = 15); ISO + no-RT (*n*=20), PL + RT (*n* =18) and PL + no-RT (*n* = 18). As expected, dropout rates were higher in the RT groups (*n* = 8) than in the no-RT groups (*n*=1) because of the time commitment. However, no differences in dropout rates were observed between ISO (*n* = 5) and Placebo (*n* = 4) groups.

At baseline, BMI was lower in the PL + RT group, but not significantly different from that in the other groups. Subject characteristics, plasma concentrations of bone turnover biomarkers, bone mineral density, fat and muscle mass (MM) showed no significant differences among groups (Table 1). Total energy/kg intakes were similar in all groups. Energy/kg intake was 20.9 ± 5.6

kcal/kg per day ($p > 0.05$). No significant difference in macronutrient/kg intake was evident ($p > 0.05$). Carbohydrate/kg intake was 2.8 ± 0.7 g/kg/day, protein/kg intake was 1.1 ± 0.1 g/kg/day and fat/kg intake was 0.7 ± 0.1 g/kg/day ($p > 0.05$). No group differences were apparent in calcium values (671.5 ± 321 mg/day).

No interaction between isoflavone+resistance training and muscle strength changes (Figure 2) were found. There was a main effect of resistance training over muscle strength (Table 2) such that muscle fitness during the 9-month intervention was improved in the RT groups (35.2%) and reduced in the no-RT groups (-1.1%). No main effect of soy isoflavone over muscle strength (ISO vs Placebo groups) was observed (Table 2).

Over body composition (fat and muscle mass), there was a main effect of resistance training (Table 2) such that MM improved in the RT groups (1.4% total-MM and 3.6% limb-MM), and decreased in the no-RT groups (-1.8% total-MM, -0.7% limb-MM) during the 9-month intervention. Exercising attenuated fat trunk gains and % body fat ($p < 0.05$). No main effect of soy (ISO vs Placebo groups) was observed. Isoflavone increased limb-MM, but without statistical significance ($p = 0.05$) (Table 2). There were no significant interactions of isoflavone + resistance training with changes in fat mass or MM (Figures 3 and 4). However, in the RT + ISO group, limb-MM percent change significantly differed ($p = 0.03$) from those in the no-RT + ISO and no-RT + PL groups (Figure 3). Furthermore, the RT + ISO group was the only one to show a reduction in %

body fat ($p=0.07$) (Figure 4). There was a positive correlation between waist circumference and %trunk fat ($r=0.91$) ($p<0.05$).

No significant interaction or main effects of soy isoflavone or exercise were observed over bone turnover plasma markers in response to the 9-month intervention (Table 3 and 4). However, the percentage of changes in CTX levels (bone resorption marker) was higher in the RT groups than in the no-RT groups, though no statistical significance was reached (Table 4). There was no significant interaction or main effects of soy or resistance training on BMD in the femoral neck, lumbar spine, and sub whole body regions (all $p > 0.05$) (Figure 5 and Table 3). There was a positive correlation between BMD values and muscle mass (spine, $r=0.39$ and femoral neck, $r=0.46$) ($p<0.05$).

Table 5 shows that daidzein and genistein plasma concentrations significantly differed among groups after 9 months of intervention ($p < 0.001$). In the subjects given standardized soy extract, the detectable levels of both isoflavones were significantly higher than in the placebo group.

Seven of the 35 soy group subjects (20%) and four of the 36 placebo group subjects (11.1%) reported adverse experiences, most frequently in the gastrointestinal system. No serious adverse event related to isoflavone treatment was reported.

Table 1. Baseline clinical characteristics of 80 postmenopausal women (mean $\pm$ SD).

Variables	ISO + RT (n = 15)	PL + RT (n = 18)	ISO + no-RT (n = 20)	PL + no-RT (n = 18)	p value*
Age (years)	55.7 $\pm$ 7.0	56.6 $\pm$ 8.8	56.0 $\pm$ 5.8	55.3 $\pm$ 8.0	0.99
Postmenopause (years)	7.7 $\pm$ 5.3	8.7 $\pm$ 6.1	6.5 $\pm$ 4.9	7.7 $\pm$ 6.2	0.64
FSH (mUI/mL)	74.0 $\pm$ 27.7	71.8 $\pm$ 24.3	63.0 $\pm$ 21.1	63.3 $\pm$ 21.3	0.15
E ₂ (pg/mL)	23.1 $\pm$ 4.8	21.7 $\pm$ 4.3	22.5 $\pm$ 4.8	23.3 $\pm$ 5.8	0.59
Weight (kg)	73.2 $\pm$ 15.1	62.8 $\pm$ 9.8	75.0 $\pm$ 12.9	73.7 $\pm$ 12.6	0.03
Height (cm)	154.9 $\pm$ 7.0	154.7 $\pm$ 5.6	158.1 $\pm$ 5.8	155.6 $\pm$ 5.2	0.27
WC (cm)	95.7 $\pm$ 10.1	87.3 $\pm$ 7.7	94.1 $\pm$ 12.3	95.1 $\pm$ 11.9	0.09
BMI (kg/m ²)	30.3 $\pm$ 4.7	26.0 $\pm$ 3.0	30.1 $\pm$ 4.7	30.4 $\pm$ 5.3	0.03
MM (kg)	33.7 $\pm$ 6.0	30.3 $\pm$ 4.1	34.1 $\pm$ 4.2	33.6 $\pm$ 4.0	0.08
MM-Limbs (kg)	13.5 $\pm$ 2.8	12.0 $\pm$ 1.9	13.8 $\pm$ 2.0	13.6 $\pm$ 1.9	0.10
MM (%)	52.1 $\pm$ 4.4	54.5 $\pm$ 4.3	51.2 $\pm$ 6.3	51.0 $\pm$ 5.0	0.20
Trunk fat mass (kg)	14.3 $\pm$ 4.2	12.4 $\pm$ 3.3	15.8 $\pm$ 5.4	16.6 $\pm$ 4.3	0.11
Body fat (%)	46.4 $\pm$ 4.5	42.6 $\pm$ 4.4	46.8 $\pm$ 6.9	46.5 $\pm$ 5.5	0.23
Strength muscle (kg)	30.7 $\pm$ 9.2	31.3 $\pm$ 6.8	33.0 $\pm$ 10.2	32.7 $\pm$ 7.9	0.15
BMD total (g/cm ²)	0.968 $\pm$ 0.091	0.994 $\pm$ 0.081	1.019 $\pm$ 0.062	0.987 $\pm$ 0.058	0.49
T-score total (SD)	-1.6 $\pm$ 0.8	-1.5 $\pm$ 0.8	-1.3 $\pm$ 0.7	-1.6 $\pm$ 0.6	0.63
BMD Lumbar spine (g/cm ²)	0.904 $\pm$ 0.162	0.942 $\pm$ 0.152	0.985 $\pm$ 0.118	0.907 $\pm$ 0.080	0.33
T-score Lumbar spine (SD)	-1.3 $\pm$ 1.5	-1.0 $\pm$ 1.4	-0.6 $\pm$ 1.1	-1.2 $\pm$ 0.7	0.32
BMD Femoral neck (g/cm ²)	0.809 $\pm$ 0.094	0.767 $\pm$ 0.124	0.810 $\pm$ 0.093	0.796 $\pm$ 0.094	0.66
T-score Femoral neck (SD)	-0.9 $\pm$ 0.9	-1.2 $\pm$ 1.2	-0.8 $\pm$ 0.9	-1.0 $\pm$ 0.9	0.60
Osteocalcin (ng/mL)	30.0 $\pm$ 13.9	28.9 $\pm$ 16.1	28.9 $\pm$ 16.1	29.8 $\pm$ 12.6	0.91
CTX (ng/mL)	0.54 $\pm$ 0.26	0.48 $\pm$ 0.30	0.45 $\pm$ 0.25	0.52 $\pm$ 0.28	0.80
IGF-1 (ng/dL)	110.3 $\pm$ 23.7	140.3 $\pm$ 62.8	114.7 $\pm$ 35.6	125.5 $\pm$ 61.7	0.44

FSH, follicle stimulant hormone; E₂, estradiol; WC, Waist circumference; BMI, body mass index; MM, muscle mass; BMD, bone mineral density; CTX, serum C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen; IGF-1, insulin growth factor; SD, standard deviations; ISO, isoflavone; PL, placebo; RT, resistance training.

* Significant difference among groups ($p < 0.05$) (one way ANOVA)

Table 2. Main effects of soy and exercise over body composition (fat and muscle mass) in the study groups at baseline and at 9 months (mean $\pm$ SD).

Variables	Main effect of soy			Main effect of exercise		
	ISO (n=35)	PL (n=36)	p *	RT (n=33)	No-RT (n=38)	p *
MM (Kg)						
Baseline	34.0 $\pm$ 5.0	32.1 $\pm$ 4.3		32.0 $\pm$ 5.3	33.8 $\pm$ 4.1	
After 9 months	33.8 $\pm$ 4.8	31.9 $\pm$ 4.1	0.62	32.4 $\pm$ 5.2	33.2 $\pm$ 3.9	0.00
Change (%)	-0.3 $\pm$ 5.1	-0.4 $\pm$ 4.7		1.4 $\pm$ 5.7	-1.8 $\pm$ 3.6	
Limb-MM (kg)						
Baseline	13.6 $\pm$ 2.3	12.8 $\pm$ 2.1		12.7 $\pm$ 2.5	13.7 $\pm$ 1.9	
After 9 months	13.9 $\pm$ 2.5	12.8 $\pm$ 2.0	0.05	13.1 $\pm$ 2.5	13.6 $\pm$ 2.1	0.00
Change (%)	2.3 $\pm$ 7.6	0.2 $\pm$ 6.0		3.6 $\pm$ 6.5	-0.7 $\pm$ 6.6	
MM (%)						
Baseline	51.6 $\pm$ 5.5	52.7 $\pm$ 4.9		53.4 $\pm$ 4.5	51.1 $\pm$ 5.6	
After 9 months	50.9 $\pm$ 5.6	52.3 $\pm$ 5.6	0.79	53.5 $\pm$ 4.9	50.1 $\pm$ 5.8	0.04
Absolute Change (%)	-0.6 $\pm$ 2.1	-0.3 $\pm$ 2.4		-0.1 $\pm$ 2.2	-1.0 $\pm$ 2.1	
Trunk fat mass (kg)						
Baseline	15.2 $\pm$ 4.9	13.6 $\pm$ 4.0		13.2 $\pm$ 3.9	15.3 $\pm$ 4.9	
After 9 months	16.5 $\pm$ 5.8	14.8 $\pm$ 5.0	0.96	14.0 $\pm$ 4.5	16.9 $\pm$ 5.8	0.05
Change (%)	7.6 $\pm$ 13.3	8.6 $\pm$ 9.1		5.9 $\pm$ 11.7	9.7 $\pm$ 10.8	
Whole body fat mass (kg)						
Baseline	31.8 $\pm$ 9.8	28.1 $\pm$ 8.2		27.6 $\pm$ 8.7	31.8 $\pm$ 9.2	
After 9 months	33.0 $\pm$ 10.4	29.3 $\pm$ 9.0	0.95	28.3 $\pm$ 9.0	33.4 $\pm$ 9.9	0.13
Change (%)	4.0 $\pm$ 10.7	3.5 $\pm$ 6.6		2.3 $\pm$ 9.7	4.9 $\pm$ 8.0	
Body fat (%)						
Baseline	46.6 $\pm$ 6.0	44.7 $\pm$ 5.3		44.3 $\pm$ 4.9	46.7 $\pm$ 6.2	
After 9 months	47.3 $\pm$ 6.3	45.9 $\pm$ 6.2	0.26	44.5 $\pm$ 5.5	48.2 $\pm$ 6.4	0.03
Absolute Change (%)	0.7 $\pm$ 2.8	1.2 $\pm$ 2.5		0.3 $\pm$ 3.0	1.6 $\pm$ 2.1	
Muscle strength (kg)						
Baseline	34.7 $\pm$ 9.8	31.5 $\pm$ 7.5		31.9 $\pm$ 8.5	34.3 $\pm$ 8.5	
After 9 months	36.5 $\pm$ 12.1	33.2 $\pm$ 10.2	0.40	42.6 $\pm$ 8.2	33.2 $\pm$ 7.5	0.00
Change (%)	7.2 $\pm$ 15.1	8.2 $\pm$ 18.1		35.2 $\pm$ 48.2	-1.1 $\pm$ 8.4	

MM, muscle mass; SD, standard deviations; ISO, isoflavone; PL, placebo; RT, resistance training.

* Significant difference $p < 0.05$ (ANOVA- repeated measures)

Table 3. Main effects of soy and exercise on bone mineral density and bone turnover in the study groups at baseline and at 9 months (mean $\pm$ SD).

Variables	Main effect of soy		p*	Main effect of exercise		p*
	ISO (n=35)	PL (n=36)		RT (n=33)	no-RT (n=38)	
Total BMD (g/cm ²)						
Baseline	0.997 $\pm$ 0.079	0.990 $\pm$ 0.069		0.987 $\pm$ 0.083	0.999 $\pm$ 0.065	
After 9 months	0.990 $\pm$ 0.072	0.980 $\pm$ 0.068	0.58	0.981 $\pm$ 0.078	0.988 $\pm$ 0.063	0.51
Change (%)	-0.6 $\pm$ 4.3	-1.0 $\pm$ 1.7		-0.6 $\pm$ 4.5	-1.0 $\pm$ 1.6	
Lumbar BMD (g/cm ²)						
Baseline	0.951 $\pm$ 0.143	0.924 $\pm$ 0.119		0.925 $\pm$ 0.155	0.947 $\pm$ 0.108	
After 9 months	0.950 $\pm$ 0.151	0.916 $\pm$ 0.130	0.72	0.916 $\pm$ 0.155	0.947 $\pm$ 0.128	0.51
Change (%)	0.0 $\pm$ 5.9	-0.8 $\pm$ 4.6		-0.8 $\pm$ 4.9	-0.1 $\pm$ 5.6	
Femoral BMD (g/cm ²)						
Baseline	0.810 $\pm$ 0.092	0.782 $\pm$ 0.108		0.791 $\pm$ 0.111	0.800 $\pm$ 0.093	
After 9 months	0.798 $\pm$ 0.093	0.779 $\pm$ 0.108	0.11	0.775 $\pm$ 0.109	0.800 $\pm$ 0.093	0.07
Change (%)	-1.4 $\pm$ 4.1	-0.3 $\pm$ 3.2		-1.9 $\pm$ 3.3	0.0 $\pm$ 3.7	
Osteocalcin (ng/mL)						
Baseline	28.9 $\pm$ 13.0	29.9 $\pm$ 13.9		30.1 $\pm$ 15.5	28.9 $\pm$ 11.5	
After 9 months	30.3 $\pm$ 13.0	30.7 $\pm$ 15.4	0.68	31.8 $\pm$ 17.4	29.4 $\pm$ 11.2	0.55
Change (%)	7.5 $\pm$ 23.6	6.9 $\pm$ 39.3		8.1 $\pm$ 33.0	6.5 $\pm$ 32.8	
CTX (ng/mL)						
Baseline	0.49 $\pm$ 0.26	0.51 $\pm$ 0.28		0.53 $\pm$ 0.30	0.48 $\pm$ 0.25	
After 9 months	0.51 $\pm$ 0.26	0.53 $\pm$ 0.31	0.97	0.54 $\pm$ 0.31	0.51 $\pm$ 0.26	0.52
Change (%)	11.1 $\pm$ 40.4	5.6 $\pm$ 34.7		1.9 $\pm$ 32.8	13.3 $\pm$ 40.3	
IGF-1 (ng/dL)						
Baseline	114.7 $\pm$ 31.1	128.6 $\pm$ 58.6		127.1 $\pm$ 51.2	117.1 $\pm$ 43.8	
After 9 months	110.6 $\pm$ 39.2	121.9 $\pm$ 63.7	0.81	117.5 $\pm$ 52.7	115.4 $\pm$ 53.9	0.45
Change (%)	-0.3 $\pm$ 35.4	-2.9 $\pm$ 35.8		-3.9 $\pm$ 39.1	0.3 $\pm$ 32.2	

BMD, bone mineral density; CTX, serum C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen; IGF-1, insulin growth factor; SD, standard deviations; ISO, isoflavone; PL, placebo; RT, resistance training.

* Significant difference $p < 0.05$ (ANOVA- repeated measures)

Table 4. Percent changes in bone turnover biomarkers in response to exercise and isoflavone from baseline to 9 months (mean $\pm$ SD).

	ISO + RT	PL + RT	ISO + no-RT	PL + no-RT
Variables	(n = 15)	(n = 18)	(n = 20)	(n = 18)
IGF-1 (ng/dL)	-2.5 $\pm$ 36.2	-5.0 $\pm$ 42.4	1.3 $\pm$ 35.7	-0.8 $\pm$ 28.8
Osteocalcin (ng/mL)	3.8 $\pm$ 8.1	0.2 $\pm$ 13.9	-0.3 $\pm$ 5.8	1.4 $\pm$ 7.8
CTX (ng/mL)	6.4 $\pm$ 36.2	1.2 $\pm$ 31.0	14.2 $\pm$ 43.7	12.3 $\pm$ 37.7

IGF-1, insulin growth factor; CTX, serum C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen; SD, standard deviations; ISO, isoflavone; PL, placebo; RT, resistance training. There were no significant differences among groups (one-way Anova)

Table 5. Daidzein and genistein plasma levels at 9 months of intervention (mean $\pm$ SD).

	Isoflavone	Placebo	
Parameter	(n = 35)	(n = 36)	p-values*
Daidzein (μ mol/dl)	220.4 $\pm$ 53.5	125.4 $\pm$ 27.9	<0.0001
Genistein (μ mol/dl)	144.3 $\pm$ 50.5	68.1 $\pm$ 19.5	<0.0001

* Significant difference among groups (p < 0.05) (independent t-test).

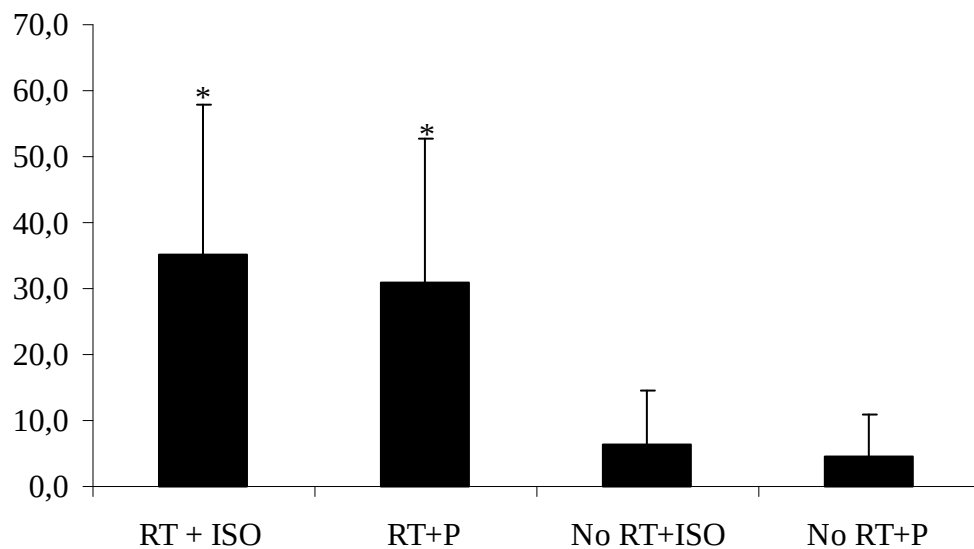


Figure 2. The percent change in strength muscle (leg extension) from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone. All p values were calculated using ANOVA (one way) - Fisher. Significantly different between groups ($p < 0.05$) *= differences between No RT + ISSO and No RT+P

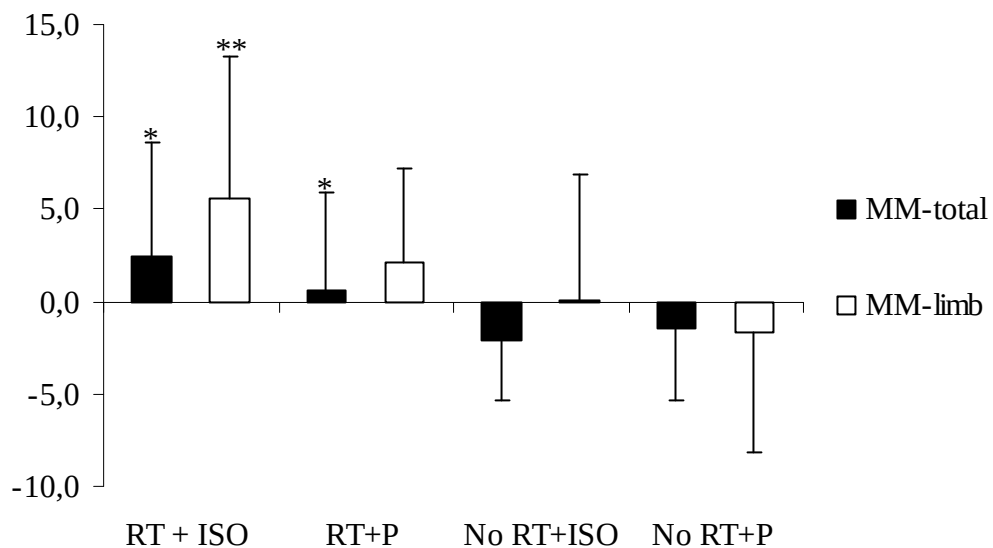


Figure 3. The percent change in muscle mass (total and limbs) from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone. All p values were calculated using ANOVA (one way) - Fisher. Significantly different between groups ($p < 0.05$) *= differences between No RT + ISSO and No RT+P. **= differences between RT+P, No RT + ISSO and No RT+P.

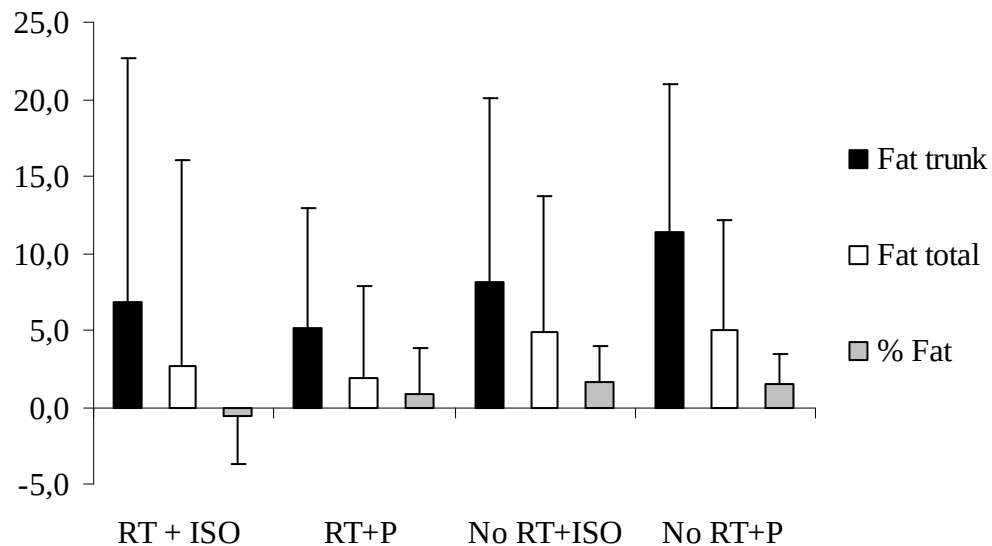


Figure 4. The percents changes in total fat and fat trunk and the absolute change in % fat from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone. The changes shown no was significantly different from groups (% fat - $F=2,36$ and $p=0,07$). All p values were calculated using ANOVA (one way).

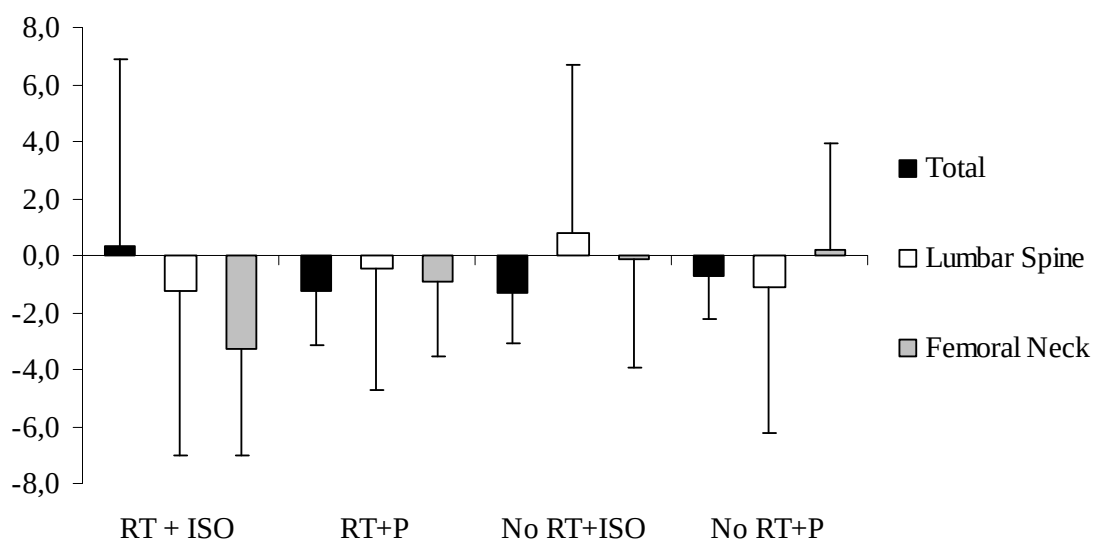


Figure 5. The percent change in BMD from the baseline to 9 months in response to exercise and isoflavone. The changes shown no was significantly different from groups. All p values were calculated using ANOVA (one way).

Discussion

The primary findings of this investigation assessing the isolated and combined effects of exercise and soy isoflavone for 9 months in postmenopausal women were: (1) resistance training favorably changed body composition increasing muscle mass and strength attenuating % body fat gains with no effects on bone mineral density or bone turnover; (2) standardized soy extract (100 mg/day of isoflavone) did not improve bone turnover markers or changed bone mineral density and body composition (fat and muscle mass); (3) there were no apparent additive or synergistic effects of soy isoflavone and resistance training on markers of bone turnover, bone mineral density or body composition. However, in the ISO + RT group, limb muscle mass increased and % body fat was reduced, though no statistical significance was reached.

Important changes in the body composition of a female occur around the menopausal period. These changes include a decrease in bone and muscle mass and an increase in fat mass that can be managed by exercise, nutrition and estrogen replacement, or by their combined intervention^{3,4,11,14}. Although animal experiments have consistently indicated that soy isoflavone delays estrogen-related bone loss, the results obtained from studies on humans are still controversial²³. Clinical trials have shown that the effects of isoflavone on bone mass range from improvement of BMD in the lumbar spine and femoral neck²⁶⁻²⁸ to no effect at all^{30,32,33}. Morabito et al.²⁸ reported that 54 mg/day of genistein for

1 year significantly increased BMD of the lumbar spine and of the femoral neck in 90 Italian postmenopausal women. Alekel et al.²⁷ demonstrated that soy protein (80 mg of isoflavone) was effective in preserving BMD in 72 American perimenopausal women. On the other hand, the daily intake of soy extracts containing 80 mg of isoflavones significantly increased whole body bone mineral content, but not BMD after 1 year in 203 postmenopausal Chinese women. However, this effect was observed only in women with low initial bone mass³⁰.

Our data are in line with studies that have not found favorable changes in BMD or bone turnover biomarkers in response to soy isoflavone³¹⁻³³. Gallagher et al.³¹ observed that soy protein containing 96 mg/day of isoflavones did not affect BMD in the spine or femoral neck in 65 American postmenopausal women over 15 months. Recently, Brink et al.³³ reported that 110 mg/day of soy isoflavone for 1 year did not prevent postmenopausal bone loss in the lumbar spine and did not affect bone turnover in 237 European postmenopausal white women. The isolated effects of soy isoflavones on bone turnover biomarkers have been investigated in a few human trials. Cheong et al.³⁷ studied thirteen postmenopausal women receiving 43 g of soy protein (97.5 mg or 135.5 mg of isoflavone) for 7 months, and found that none of the isoflavone levels had a significant effect on CTX or osteocalcin. However, Morabito et al.²⁸, studying bone markers in women at early menopause, demonstrated that genistein treatment (54mg/day) reduced bone resorption and increased bone formation. Similarly, Arjmandi et al.³⁸ reported that soy supplementation positively influenced the insulin-like growth factor (IGF-I), known to correlate with bone formation, in 71 postmenopausal women.

In this study, no favorable effects on bone mineral density or bone turnover were observed in the resistance training (RT) groups. However, there is evidence that RT has a positive influence on the skeleton and increases BMD in postmenopausal women. The net gain of BMD after exercise interventions among older people is 1% per year¹⁰. Martyn-St James and Carroll¹⁷ conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of randomized controlled trials (RCTs) of progressive, high-intensity resistance training on BMD amongst postmenopausal women, and showed that, at the lumbar spine, 14 RCT study groups were homogenous in demonstrating a significant increase of 0.006 g/cm² (95% CI 0.002-0.011) following high-intensity resistance training. In contrast, at the femoral neck, marked heterogeneity was apparent within 11 RCT study groups with a positive (not significant) change of 0.010 g/cm² (95% CI -0.002 to 0.021). Subgroup analyses showed more anatomical variability of BMD responses to resistance training according to participants' hormone therapy use. On the other hand, the impact of exercising on markers of bone metabolism is not well established. Evidence suggests that targeted loading composed of jumps and resistance training increase BMD in the absence of a change in bone resorption and formation in postmenopausal women³⁹. Nonetheless, in agreement with our results, more recent studies showed that moderate-intensity endurance exercise training did not favorably alter bone turnover^{40,41}.

The American College of Sport Medicine's Position: Stand Physical Activity and Bone Health¹⁴ reports that exercise intervention trials including high-intensity progressive resistance training have demonstrated increases in hip and

spine BMD in estrogen-deficient women and in those on hormone therapy. However, moderate-intensity resistance training has not been found to produce the same increases in hip BMD as high-intensity training. In a study including 53 women (mean 58.2 years), Stengel et al.¹⁹ observed that high-velocity resistance training (power training) resulted in more pronounced stimuli than low-velocity resistance training (strength training). As a matter of fact, power training (PT) was more effective than strength training (ST) in reducing bone loss in postmenopausal women. The PT group maintained BMD at the spine ($0.7 \pm 2.1\%$, not significant) and total hip ($0.0 \pm 1.7\%$, not significant), whereas the ST group had significant losses at both sites ($-0.9 \pm 1.9\%$ and $-1.2 \pm 1.5\%$, respectively). In our study, although special care was taken while sedentary women were submitted to high-intensity ($> 80\%$ of 1-RM) or high-velocity (power) resistance training, only 6% of them progressed to 80% of 1-RM, while the others remained at 60-70% of 1-RM (moderate intensity). This might be attributed to the wide age range (45-70 years) of the participants, as well as to cultural aspects related to strength.

To the best of our knowledge, this is the first clinical trial on the effects of isoflavone and/or resistance training on bone mineral density and bone turnover conducted among Brazilian postmenopausal women followed up for nine month. In this study, combined rather than isolated interventions were expected to be more beneficial. However, resistance training and soy isoflavone had no additive effects on bone mineral density. In agreement with others, no increase in bone mass was observed here. According to Evans et al.⁴¹, soy protein isolate (91.2 mg of isoflavone) and moderate-intensity exercise (walking) for 9 months had no

additive effects on bone turnover or BMD, and did not prevent lumbar spine and femoral neck BMD loss in 43 postmenopausal women (62 ± 5 years). Wu et al.⁴⁰ reported that combined intervention of 75 mg/day of isoflavone intake and walking exercise 3 times/week for 1 year showed a trend for a greater effect on BMD at total hip than either intervention alone, although no improved bone turnover or increased BMD of the lumbar spine and femoral neck were observed.

At the end of this study, the subjects engaged in resistance training gained strength and muscle mass (MM), whereas those in the non-exercising groups exhibited loss. In addition, the combination of isoflavone intake with resistance training (ISO + RT) showed a trend for greater MM gain, particularly limb-MM. The ISO + RT group was the only one to show a significant difference in MM percent change (+6%) when compared with the ISO + no-RT (0%) and PL + no-RT (-2%) groups. However, no impact on muscle strength gain was evident. The percent change observed in the RT groups was similar and significantly higher than in the other groups.

Physical exercise is an effective way to restore muscle mass and improve the quality of life of postmenopausal women^{20,42,43}. Progressive resistance exercise or strength training is considered a promising intervention for reversing the loss of muscle function and the deterioration of muscle structure that associate with aging^{3,41}. In addition to increasing muscle mass and improving function, resistance training has been shown to increase resting and total energy expenditure, and to induce decreases in total and abdominal fat^{43,44}. The American College of Sports Medicine currently recommends strength or resistance training

as key components of an overall fitness program³⁴. There is general consensus that physical exercise is a powerful intervention to obtain long-term benefits in muscle function, to reduce the frequency of falls, and to maintain independence and a high quality of life in older persons^{5,42}. In this study, there was a significantly positive correlation among muscle mass and BMD values. Although the skeletal and muscular systems are structurally interdependent, both adapt to mechanical loading; however, the nature of their relationship is still unknown. The factors necessarily required to elicit changes to these systems have been studied. Fat-free mass has been suggested as a stronger determinant of bone mass with aging than either total mass or fat mass, although fat mass may also be an independent determinant¹³. Physical activities that help preserve muscle mass (e.g., resistance exercise) may also be effective in preserving bone mass¹⁴.

In women, muscle mass and strength decline during perimenopause and this phenomenon seems to be estrogen-dependent^{3,4}. The role of estrogen in sarcopenia remains unclear⁴⁵. Theoretically, estrogen has a direct anabolic action on the skeletal muscle that contains estrogenic receptors⁴⁶. However, this effect may also be mediated through the conversion of estrogens into testosterone. Thus, both may inhibit the production of catabolic cytokines (interleukins-1 and -6 and TNF), suggesting that the loss of these hormones at menopause has direct or indirect effects on muscles^{45,47}. Estrogen or soy isoflavones given to postmenopausal women produce a small increase in lean tissue mass that may be mediated through estrogen receptor alpha on muscle or through decreased inflammation⁴⁸. Aubertin-Leheudre et al.⁴⁹ investigated whether six months of

isoflavone supplementation (70 mg of isoflavones/day) would increase fat-free mass (FFM) and muscle mass index (MMI) in obese–sarcopenic postmenopausal women. Eighteen subjects completed the study (12 on isoflavone and six on placebo), and body composition was measured by DXA. After 24 weeks, they found that limb and leg FFM and MMI significantly increased in the isoflavone group, but not in the placebo group.

In this study, no reduction in body fat was observed after the nine-month intervention. Nonetheless, two weekly sessions of resistance training associated with lower trunk fat gains and lower % body fat gains. Furthermore, the ISO + RT group showed a tendency for change in absolute %body fat. Little is known about the effects of isoflavones on body composition or fat and lean mass distribution in postmenopausal women. The rationale for studying the effect of soy protein on body fat distribution is that isoflavone may bind to estrogenic receptors of fat and lean tissues promoting gynoid fat deposition⁵⁰. The results reported in the literature are conflicting. Goodman-Gruen and Kritz-Silverstein⁵¹ investigated the association between dietary isoflavone intake and body composition in 208 participants to the Soy Health Effects Study (aged 45–74 years). They observed a significant inverse relation between soy consumption and body mass index, abdominal circumference and fat mass, as well as no correlation with lean mass, suggesting that an isoflavone-rich diet is associated with reduced body fat and may play a role in the prevention of obesity-related chronic diseases. On the other hand, in agreement with our findings, Moeller et al.⁵⁰ assessed body composition and physical activity in 69 perimenopausal women, and found that 40g of soy

protein/day did not prevent abdominal fat deposition, but physical activity positively correlated with the regional distribution of fat and muscle mass. In 2007, Maesta et al.⁴³ assessed the effect of soy protein and progressive resistance training on body composition in postmenopausal women concluding that there were no additive effects of soy and exercise. Soy protein supplementation did not influence body composition indicators. Indeed, the increase in muscle mass and reduction in abdominal fat were correlated with resistance training.

The findings herein reported should be interpreted with caution as this pilot study presented some limitations. First, the sample size was relatively small due to the inclusion criteria and nature of the intervention (resistance training) used. Second, the duration of the intervention (9 months) was short, which might explain why no effect of resistance training and isoflavone on BMD was found. Third, moderate-intensity exercise regimens, more typically performed by postmenopausal women, produce a reduced impact on BMD and bone turnover markers when compared to high-intensity training. Finally, the drop-out rate ranged from 2.5% in the no-RT groups to 20% in the RT groups. These rates are high, but still comparable with those observed in other trials involving exercising¹⁶. As a matter of fact, the most frequently reported reason for dropping-out and poor compliance was lack of interest to continue with the resistance-training protocol. This study was designed to assess the effect of resistance training combined with soy isoflavone on bone mineral density and body composition in the women who completed the program, and not to determine the effectiveness of such intervention in a public health or community setting. Thus, the subjects who

dropped out or did not meet compliance requirements were not retested and no intention-to-treat analysis was performed *post hoc*.

In conclusion, our results indicate that standardized soy extract (100 mg/day of isoflavone) did not change bone mineral density and body composition (fat and muscle mass); and that soy isoflavone and resistance training had no apparent additive or synergistic effects. Despite failing to favorably change bone mineral density, resistance training was found to be a safe and effective intervention for reversing the loss of muscle function by increasing muscle mass and strength in postmenopausal women.

References

- 1- Evans WJ. Effects of exercise on senescent muscle. Clin Orthop 2002;403(Suppl. 1):211–20.
- 2- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal distribution. Int J Realt Metab Disord 2000;24:226–31.
- 3- Sirola J, Rikkonen T. Muscle performance after the menopause. J Br Menopause Soc 2005; 11:45–50.
- 4- Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:895–901.

- 5- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older person is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889–96.
- 6- Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Grobbee DE, Lamberts SW. Fat mass rather than muscle strength is the major determinant of physical function and disability in postmenopausal women younger than 75 years of age. *Menopause* 2006;13:474-81.
- 7- Asikainen TM, Kukkonen-Hajula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753-78.
- 8- Larsson L, Ramamurthy B. Aging-related changes in skeletal muscle: mechanisms and interventions. *Drugs Aging* 2000;17:303–16.
- 9- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 e type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.
- 10- Suominen H. Muscle training for bone strength. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:85-93.
- 11- NAMS. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:340-67.

- 12- Carter ND, Kannus P, Khan K. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med* 2001;31:427–38.
- 13- Gjesdal CG, Halse JI, Eide GE, Brun JG, Tell GS. Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study. *Maturitas* 2008;59:191-200.
- 14- Kohrt WM, Bloomfield S, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine position stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1985-96.
- 15- Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;67:10-8.
- 16- Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000333.
- 17- Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:1225-40.
- 18- Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:133-42.
- 19- von Stengel S, Kemmler W, Kalender WA, Engelke K, Lauber D. Differential effects of strength training versus power training on bone mineral density in

postmenopausal women: a 2-year longitudinal study. *Br J Sports Med* 2007;41:649-55.

20- Orsatti FL, Nahas EAP, Maesta N, Nahas-Neto J, Burini RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59:394-404.

21- Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. *Climateric* 1998;1:302-8.

22- Morito K, Hirose t, Kinjo J et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors α and β . *Biol Pharm Bull* 2001;24:351-6.

23- Setchell KD, Lydeking-Oslen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl 3):593S-609S.

24- Li B, Yu S. Genistein prevents bone resorption diseases by inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. *Biol Pharma Bull* 2003;26:780-6.

25- Greendale GA, FittsGerald G, Huang MH, et al. Dietary soy isoflavones and bone mineral density: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2002;155:746-54.

26- Potter SM, Baum JA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Nutr* 1998; 68:1375S-9S.

27- Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:844-52.

- 28- Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: A randomized double-blind placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 2002 ;17:1904-12.
- 29- Lydeking-Oslen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, Holm-Jensen T. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss: a 2 year randomized, placebo controlled trial. *Eur J Nutr* 2004;43:246-57.
- 30- Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: A double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4740-47.
- 31- Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004;11:290-98.
- 32- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65-74.
- 33- Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:761–70.

- 34- Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for health adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:364-80.
- 35- National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- 36- Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y. Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1466S-73S.
- 37- Cheong JMK, Martin BR, Jackson GS, et al. Soy isoflavones do not affect bone resorption in postmenopausal women: a dose-response study using a novel approach with ⁴¹Ca. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 577–82.
- 38- Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, et al. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J* 2005;4:8-14.
- 39- Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med* 2004;164:1084-91.
- 40- Wu J, Oka J, Tabata I, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:780–9.
- 41- Evans EM, Racette SB, Van Pelt RE, Peterson LR, Villareal DT. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14:481-8

- 42- Asbury EA, Chandruangphen P, Collins P. The importance of continued exercise participation in quality of life and psychological well-being in previously inactive postmenopausal women; a pilot study. *Menopause* 2006;13:561-7.
- 43- Maesta N, Nahas EA, Nahas-Neto J, et al. Effects of soy protein and resistance exercise on body composition and blood lipids in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;56:350–8.
- 44- Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(6):1023–8.
- 45- Kamel HK, Maas D, Duthie EH. The role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging* 2002;19:865-77.
- 46- Lemoine S, Grainer P, Tiffocche C, Rannaou-Bekono F, Thieulant ML, DeLamarche P. Estrogen receptors alpha mRNA in human skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:439–43.
- 47- Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev* 2002;60:39–51.
- 48- Chilibeck PD, Cornish SM. Effect of estrogenic compounds (estrogen or phytoestrogens) combined with exercise on bone and muscle mass in older individuals. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:200-12.
- 49- Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil C, Dionne IJ. Six months of isoflavone supplement increases fat-free mass in obese–sarcopenic postmenopausal women: a randomized double-blind controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1442–4.

50- Moeller LE, Peterson CT, Hanson KB, et al. Isoflavone-rich soy protein prevents loss of hip lean mass but does not prevent the shift in regional fat distribution in perimenopausal women. *Menopause* 2003;10:322–31.

51- Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:427–32.

5. Conclusões

Nas mulheres na pós-menopausa avaliadas no presente estudo:

- 1- O treinamento resistido (TR) aumentou a massa e a força musculares e, atenuou o ganho de massa gordurosa, sem efeitos sobre a densidade mineral óssea (DMO) e a remodelação óssea.
- 2- A isoflavona de soja não apresentou efeitos sobre a densidade mineral óssea, a remodelação óssea e a composição corporal (massa gordurosa e muscular).
- 3- Não houve efeito aditivo do treinamento resistido e da isoflavona de soja sobre a densidade mineral óssea, a remodelação óssea e a composição corporal (massa gordurosa e muscular).
- 4- A circunferência da cintura e a relação cintura quadril são medidas antropométricas que apresentaram forte correlação com massa gordurosa abdominal.

6. Anexos

Anexo I – Valores individuais da idade, idade da menopausa e composição corporal.

Idade	Tempo de menopausa	IMC	RCQ	CC	MM	% gordura
57,0	8,0	25,9	0,8	80,0	37189,2	45,1
53,0	2,0	33,1	1,0	113,0	43161,9	46,5
58,0	8,0	33,0	1,0	116,0	43607,4	53,0
66,0	20,0	31,9	1,0	97,0	36275,2	46,9
61,0	9,0	38,3	0,9	93,0	40009,7	41,6
41,0	2,0	40,6	0,9	109,0	42496,4	51,2
58,0	8,0	26,8	0,9	88,0	32721,4	45,3
43,0	7,0	32,9	1,0	105,0	36178,8	49,1
55,0	4,0	31,1	1,0	99,0	38307,5	47,8
60,0	5,0	36,9	1,0	113,0	44258,6	49,1
51,0	3,0	24,9	0,9	86,0	41014,5	35,7
64,0	14,0	26,3	0,9	80,7	29728,4	46,1
43,0	2,0	26,3	0,8	85,0	39754,7	42,7
56,0	8,0	29,2	0,9	99,0	39514,6	44,0
71,0	20,0	30,5	1,0	103,0	38552,5	50,3
49,0	6,0	31,7	0,9	98,0	44547,6	43,5
59,0	7,0	31,4	0,9	91,0	41132,5	42,0
40,0	7,0	18,6	0,8	68,0	32973,0	31,6
50,0	8,0	32,8	1,0	102,0	46348,5	42,5
65,0	19,0	31,3	0,9	93,0	46346,0	40,1
65,0	15,0	30,4	0,9	99,0	37147,8	50,3
56,0	6,0	22,7	0,8	76,0	28719,6	43,5
47,0	4,0	33,7	1,0	101,0	43554,4	43,6
45,0	1,0	22,5	0,8	73,0	31847,5	36,6
55,0	9,0	26,6	0,9	90,0	39567,7	41,2
51,0	3,0	25,1	0,8	85,0	36727,0	40,6
59,0	14,0	33,8	1,0	96,0	40197,4	48,7
53,0	2,0	26,2	0,9	93,0	35339,8	44,5
62,0	14,0	30,0	0,9	96,3	38608,7	48,8
63,0	9,0	24,5	0,9	79,0	27173,5	45,8
65,0	10,0	23,9	0,9	89,0	33041,7	47,4
54,0	2,0	28,2	0,9	90,0	34790,7	47,0
47,0	3,0	33,7	0,9	95,0	34434,5	47,5
54,0	2,0	27,4	0,9	93,0	33124,8	49,7
58,0	8,0	35,9	0,9	115,0	40799,9	57,9
60,0	8,0	27,8	0,8	89,5	34275,0	39,8
40,0	7,0	27,2	0,9	92,0	37543,7	39,1
68,0	15,0	27,1	0,9	90,0	36653,0	44,1
52,0	1,0	31,7	0,8	95,0	42806,4	47,0
60,0	7,0	29,1	0,9	90,0	33972,6	50,2
63,0	15,0	30,3	1,0	98,0	39360,9	44,0
71,0	20,0	34,3	1,0	105,0	37148,6	52,0

51,0	2,0	31,7	0,8	88,0	42618,6	45,7
57,0	7,0	35,2	0,9	109,0	35860,7	55,4
56,0	8,0	25,8	0,9	83,0	35465,0	36,8
55,0	4,0	24,5	1,0	93,0	32241,3	42,8
69,0	17,0	27,3	0,9	84,0	28186,8	46,4
58,0	8,0	27,6	0,9	86,0	34777,3	44,6
58,0	8,0	28,4	0,9	89,5	33926,2	47,2
55,0	9,0	27,1	0,9	93,0	38004,2	38,6
56,0	4,0	37,0	0,9	104,0	36250,4	59,7
53,0	3,0	26,7	0,8	81,0	32527,2	45,5
44,0	2,0	32,6	1,0	104,0	46024,2	47,5
59,0	9,0	29,4	0,8	89,0	37884,4	48,9
44,0	2,0	20,6	0,8	72,0	27850,3	37,3
52,0	2,0	26,1	0,9	86,0	35232,4	45,3
50,0	1,0	21,0	0,9	77,0	33527,7	29,7
52,0	3,0	22,7	0,8	74,0	32142,0	42,9
62,0	10,0	21,8	0,8	81,0	30715,6	42,4
56,0	3,0	30,7	0,9	101,0	40378,6	48,1
48,0	1,0	29,6	1,0	98,2	35128,4	48,9
67,0	17,0	27,7	0,9	91,0	37173,5	45,6
55,0	5,0	22,2	0,8	81,0	36454,4	38,4
47,0	2,0	43,1	0,9	118,0	44602,0	59,6
55,0	4,0	32,8	1,0	95,0	29713,0	52,3
54,0	6,0	34,3	1,0	111,0	41641,1	51,7
47,0	4,0	34,0	0,8	101,0	36570,2	56,9
52,0	2,0	26,4	0,9	85,0	36572,5	45,5
50,0	3,0	23,4	0,9	75,0	29583,4	39,2
52,0	2,0	22,1	0,8	80,0	35138,0	37,0
47,0	1,0	40,4	1,0	118,0	41567,6	55,1
56,0	5,0	32,2	1,0	102,0	40486,9	47,1
63,0	9,0	21,9	0,9	78,0	26692,4	46,5
58,0	10,0	30,1	1,0	103,0	43831,6	45,0
47,0	3,0	25,6	0,9	86,0	34882,7	34,6
69,0	20,0	25,4	0,9	87,0	32070,0	38,7
68,0	20,0	35,5	1,1	110,0	39046,7	53,7
65,0	20,0	25,4	1,0	92,0	33122,3	42,9
60,0	11,0	25,9	1,0	90,0	32270,2	36,5

Anexo II – Valores individuais dos indicadores bioquímicos, insulina e Homa.

CT	HDL	LDL	TG	Glicose	Insulina	Homa
240,0	55,0	165,2	99,0	82,0	5,7	1,2
231,0	38,0	147,8	165,0	104,0	21,0	5,4
162,0	35,0	98,8	141,0	96,0	17,3	4,1
239,0	42,0	157,8	196,0	95,0	12,2	2,9
220,0	48,0	127,2	224,0	110,0	9,8	2,7
215,0	48,0	147,0	100,0	85,0	15,8	3,3
291,0	69,0	196,0	130,0	81,0	4,8	1,0
207,0	50,0	132,6	122,0	92,0	9,5	2,2
190,0	41,0	124,8	121,0	84,0	14,7	3,0
156,0	43,0	84,2	144,0	105,0	7,0	1,8
223,0	64,0	132,8	131,0	112,0	10,1	2,8
168,0	57,0	95,4	78,0	90,0	9,1	2,0
194,0	59,0	127,0	40,0	76,0	6,3	1,2
209,0	58,0	138,6	62,0	98,0	22,9	5,5
186,0	34,0	117,0	175,0	96,0	13,4	3,2
228,0	46,0	151,2	154,0	106,0	12,1	3,2
208,0	52,0	124,4	158,0	84,0	7,2	1,5
167,0	54,0	101,8	56,0	94,0	3,7	0,9
204,0	53,0	134,8	81,0	111,0	20,6	5,6
184,0	34,0	118,6	157,0	85,0	13,5	2,8
271,0	44,0	187,8	196,0	97,0	20,5	4,9
213,0	63,0	126,4	118,0	80,0	4,8	0,9
166,0	25,0	72,2	344,0	114,0	24,7	6,9
185,0	56,0	108,0	105,0	81,0	2,0	0,4
178,0	35,0	95,0	240,0	96,0	21,6	5,1
250,0	50,0	170,8	146,0	92,0	4,4	1,0
226,0	66,0	123,2	184,0	104,0	21,6	5,5
172,0	36,0	107,0	145,0	82,0	23,6	4,8
226,0	76,0	132,6	87,0	102,0	8,2	2,1
251,0	61,0	170,4	98,0	90,0	4,3	1,0
216,0	64,0	128,6	117,0	95,0	6,7	1,6
280,0	46,0	174,8	296,0	100,0	25,6	6,3
270,0	47,0	205,0	90,0	87,0	8,3	1,8
195,0	58,0	122,4	73,0	86,0	8,3	1,8

191,0	50,0	116,8	121,0	84,0	8,0	1,7
218,0	42,0	126,8	246,0	90,0	15,3	3,4
236,0	68,0	149,4	93,0	81,0	11,9	2,4
212,0	51,0	126,6	172,0	92,0	6,1	1,4
224,0	74,0	136,6	67,0	86,0	11,5	2,4
234,0	44,0	158,0	160,0	95,0	12,2	2,9
183,0	28,0	103,0	260,0	101,0	10,8	2,7
229,0	36,0	157,0	179,0	96,0	19,4	4,6
255,0	50,0	163,2	209,0	115,0	17,3	4,9
220,0	50,0	133,8	181,0	89,0	7,5	1,6
159,0	56,0	86,4	83,0	99,0	2,0	0,5
225,0	68,0	138,2	94,0	98,0	4,2	1,0
223,0	58,0	137,8	136,0	84,0	6,6	1,4
192,0	74,0	80,0	190,0	97,0	6,1	1,5
190,0	55,0	116,2	94,0	94,0	8,3	1,9
278,0	56,0	144,8	386,0	87,0	5,5	1,2
198,0	56,0	114,8	136,0	91,0	11,4	2,6
160,0	61,0	86,2	64,0	90,0	7,4	1,6
162,0	47,0	90,2	124,0	108,0	3,7	1,0
178,0	51,0	110,6	82,0	89,0	4,7	1,0
170,0	40,0	108,6	107,0	97,0	5,9	1,4
229,0	48,0	146,4	173,0	102,0	9,2	2,3
243,0	58,0	133,6	257,0	85,0	3,8	0,8
217,0	57,0	146,2	69,0	86,0	4,5	0,9
176,0	67,0	99,4	63,0	90,0	5,7	1,3
245,0	62,0	147,6	177,0	95,0	8,9	2,1
193,0	42,0	106,6	222,0	109,0	15,2	4,1
219,0	43,0	138,8	186,0	100,0	12,9	3,2
235,0	73,0	141,8	101,0	92,0	2,6	0,6
236,0	61,0	153,8	106,0	91,0	10,1	2,3
286,0	55,0	197,2	169,0	93,0	15,3	3,5
233,0	36,0	152,2	224,0	88,0	12,9	2,8
250,0	61,0	150,0	195,0	99,0	17,9	4,4
244,0	63,0	158,0	115,0	81,0	7,3	1,5
177,0	69,0	86,4	108,0	88,0	6,8	1,5
140,0	68,0	60,8	56,0	89,0	4,3	0,9
127,0	30,0	80,0	85,0	89,0	11,7	2,6
163,0	51,0	84,4	138,0	88,0	18,3	4,0
166,0	44,0	97,0	125,0	80,0	4,2	0,8
237,0	45,0	161,4	153,0	93,0	14,5	3,3
195,0	35,0	121,8	191,0	94,0	10,0	2,3
210,0	45,0	100,2	324,0	104,0	7,6	1,9
212,0	35,0	155,0	110,0	99,0	19,9	4,9
291,0	47,0	178,6	327,0	91,0	21,1	4,7
169,0	41,0	80,6	237,0	111,0	11,0	3,0

Anexo III – Valores individuais da DMO e indicadores do turnover ósseo.

Densidade Total	Coluna	Colo	Osteocalcina	CTX
1,005	1,115	0,717	31,08	0,534
1,065	1,007	0,828	27,61	0,353
0,966	0,994	0,709	10,62	0,085
0,888	0,786	0,740	31,2	0,727
1,075	0,958	0,759	12,05	0,114
0,911	0,856	0,805	33,57	0,461
0,995	0,899	0,822	38,25	0,984
1,014	1,196	0,941	26,71	0,775
0,953	0,986	0,945	18,25	0,406
0,929	0,873	0,981	34,57	0,601
1,023	0,959	0,835	25,56	0,742
0,979	0,912	0,790	34,23	0,78
1,059	1,091	0,921	34,08	0,46
1,022	1,005	0,847	22,85	0,344
0,993				
1,155	1,273	1,081	9,47	0,408
1,085	1,019	0,976	32,5	0,369
0,944	0,738	0,716		
0,797	1,047	0,781	25,45	0,373
0,957	0,899	0,636	52,02	0,956
1,005	1,152	0,812	19,59	0,29
0,959	0,930	0,627	33,87	0,526
1,058	0,959	0,926	21,82	0,327
1,012	0,914	0,735	46,28	0,808
1,030	0,771	0,779	57,81	0,877
1,095	1,099	0,922	30,24	0,513
0,964	0,865	0,761	42,6	0,865

0,972	0,891	0,730	40,09	0,527
1,032	0,929	0,984	24,72	0,303
0,874	0,672	0,785	14,78	0,175
0,943	0,917	0,744	24,13	0,343
0,865	0,838	0,752	44,5	0,806
0,979	0,858	0,784	15,83	0,324
1,062	0,978	0,931	35,72	0,343
1,050	1,137	0,848		
1,141	1,171	0,911	35,65	0,602
1,026	0,998	0,803	31,87	0,794
1,097	1,120	0,891	14,57	0,082
1,100	1,195	0,857	35,01	0,804
0,983	0,944	0,689	23,35	0,374
0,982	0,820	0,861	16,97	0,368
0,866	0,882	0,670	14,69	0,155
1,041	1,013	0,857	14,06	0,118
0,993	0,725	0,836	29,62	0,524
0,883	0,830	0,675	74,76	1,18
0,967	0,773	0,728	47,71	0,895
0,882	0,754	0,599	14,62	0,211
1,028	0,983	0,801	26,39	0,392
1,004	0,756	0,750	28,91	0,498
0,895	0,694	0,819	19,23	0,374
0,939	1,015	0,877	26,93	0,483
1,029	0,916	0,840	36,07	0,753
1,120	1,196	0,941		
0,958	0,845	0,788	53,04	1,07
0,911	0,842	0,639	29,94	0,386
1,077	1,120	0,910	27,85	0,423
0,998			29,23	0,425
1,049	0,997	0,734	38,21	0,513
0,921	0,786	0,672	16,76	0,168
1,089			36,65	0,671
0,974	0,987	0,933	14,74	0,166
1,085	0,948	0,766	21,19	0,215
1,023				
1,007	0,769	0,888	20,5	0,401
0,865	0,629	0,732		
0,957	0,942	0,789	44,19	0,757
1,038	1,041	0,825	16,35	0,203
0,983	0,937	0,853		
0,961	0,889	0,636	9,68	0,065
0,997	0,869	0,716	49,46	0,627
0,928	0,828	0,759	35,48	0,553
1,037	1,205	0,939	27,63	0,442
0,934	0,900	0,749	33,28	0,565

1,104	1,023	0,869	56,65	1,16
1,054	1,006	0,689	34,11	0,404
1,024	0,890	0,678	16,81	0,347
0,912	0,987	0,804	11,08	0,588
0,989	0,901	0,635	36,98	0,771
1,085	0,872	0,641	19,89	0,365

Anexo IV – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 06 de dezembro de 2004

OF 602/2004-CEP
MACAH/asc

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Eliana Aguiar Petri Nahas
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª. Eliana,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Benefícios da isoflavona (Glycine Max) associada ao exercício físico com peso em mulheres na pós-menopausa", de autoria de Fábio Lera Orsatti, orientado por Vossa Senhoria e Co-orientado pelo Prof. Dr. Jorge Nahas Neto, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 06/12/2004.

Situação do Projeto: APROVADO

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP