

GERSIEL NASCIMENTO DE OLIVEIRA JÚNIOR

Efeitos da suplementação de proteínas nos parâmetros ósseos em idosos com obesidade sarcopênica submetidos à restrição calórica associada ao treinamento físico: um ensaio clínico controlado e randomizado.

São Paulo

2025

GERSIEL NASCIMENTO DE OLIVEIRA JÚNIOR

Efeitos da suplementação de proteínas nos parâmetros ósseos em idosos com obesidade sarcopênica submetidos à restrição calórica associada ao treinamento físico: um ensaio clínico controlado e randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-Graduação em Ciências do
Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Roschel

São Paulo

2025

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Gersiel Nascimento de Oliveira Júnior

Efeitos da suplementação de proteínas nos parâmetros ósseos em idosos com obesidade sarcopênica submetidos à restrição calórica associada ao treinamento físico: um ensaio clínico controlado e randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Aprovada em: __/__/__

Banca examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Professor Dr. Hamilton Roschel, pela confiança no meu trabalho e pelo constante incentivo a buscar o melhor para minha carreira. Sou grato pelos inúmeros ensinamentos, pelas oportunidades que me proporcionaram crescimento diário e pelas valiosas contribuições à minha formação. Sua orientação foi fundamental para o sucesso deste trabalho e para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Estendo ainda meus agradecimentos ao Professor Dr. Bruno Gualano, cuja colaboração e apoio também foram essenciais para a realização deste estudo.

À equipe da “Sarcobesidade” — Alice, Rafael e Tathiane — expressei minha profunda gratidão pelo companheirismo, pela parceria e pela dedicação incondicional ao longo desses anos de trabalho conjunto. Compartilhamos mais do que tarefas e responsabilidades: construímos uma trajetória marcada por cooperação, superação de desafios e crescimento mútuo. Tivemos inúmeras conversas, discussões produtivas, momentos de frustração e, felizmente, muitas conquistas e alegrias. Este projeto exigiu muito de nós — tempo, energia, resiliência — e, em muitos momentos, estivemos mais presentes uns na vida dos outros do que com nossas próprias famílias. A rotina intensa e a complexidade da pesquisa nos aproximaram e fortaleceram nossos laços. Cada encontro, cada sessão de treinamento, cada hora dedicada à análise dos dados ou à escrita dos artigos refletiu o compromisso e a seriedade com que vocês se dedicaram. Mais do que colegas de trabalho, tornaram-se verdadeiros parceiros de jornada, e sou imensamente grato por ter vivido essa experiência ao lado de vocês. Foi, sem dúvida, gratificante e inspirador compartilhar esse caminho com pessoas tão comprometidas, generosas e apaixonadas pela ciência. Muito obrigado!

Aos meus amigos — membros e ex-membros — do Centro de Medicina do Estilo de Vida: Andresa, Bruna, Carol, Diego, Eimear, Fabi, Fafa, Gabriel, Jhulia, Jhonnatan, Kamilla, Lucas Carvalho, Lucas Porto, Rafa Azevedo — meu sincero agradecimento pelas valiosas discussões científicas e não científicas, pelo companheirismo e pela leveza no dia a dia.. A convivência com vocês foi essencial para tornar o ambiente de trabalho mais acolhedor, criativo e produtivo. Cada conversa, troca de ideias e momento de descontração contribuíram, direta ou indiretamente, para meu crescimento pessoal e profissional.

Em especial, agradeço ao Igor e ao Saulo, pela imensurável colaboração ao longo desses quatro anos. Vocês foram mais do que colegas de laboratório — tornaram-se amigos leais, sempre dispostos a ajudar, ouvir e caminhar lado a lado, mesmo nos momentos mais

desafiadores da jornada. A presença e o apoio de vocês fizeram toda a diferença. Muito obrigado!

Aos pesquisadores e funcionários do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), expresso minha sincera gratidão pelo apoio contínuo ao longo da realização deste trabalho. Em especial, agradeço à Janice, pela dedicação incansável, pela atenção aos detalhes e pela valiosa assistência em todas as etapas do estudo.

Às colaboradoras do LIM-17, Vivi e Wilma, meu agradecimento por tantas conversas acolhedoras, pela presteza na resolução de dúvidas e, principalmente, pela constante disposição em contribuir com o bom andamento das atividades.

Estendo meus agradecimentos às profissionais do Laboratório de Metabolismo Ósseo, Liliam Takayama e Dra. Valéria Caparbo, pelos ensinamentos generosamente compartilhados, pela paciência e pela constante disponibilidade em me auxiliar sempre que necessário. A colaboração de vocês foi essencial para a qualidade e integridade deste trabalho.

Agradeço, de forma profunda e comovida, à minha esposa, Damares Boni. Sua presença constante ao meu lado foi essencial para que esta caminhada fosse possível. Obrigado por me incentivar a dar um passo tão decisivo ao aceitar o desafio de vir para São Paulo, por estar sempre pronta a ouvir meus anseios, acolher minhas incertezas e, principalmente, por acreditar em meu potencial mesmo nas situações em que nem eu conseguia fazê-lo. Seu apoio incondicional, seu amor firme e sua paciência foram meu alicerce nos momentos de maior vulnerabilidade. Mais do que minha companheira de vida, você foi meu porto seguro, minha fortaleza e a razão pela qual consegui seguir em frente nos dias mais difíceis. Esta conquista é também sua — e talvez, mais do que ninguém, você saiba o quanto ela custou e significou.

Estendo minha gratidão a toda a minha família, que esteve ao meu lado com amor, compreensão e suporte ao longo de toda essa jornada. Mãe, obrigada por nunca medir esforços para me apoiar em cada etapa, por sempre estar presente de maneira generosa e firme. Pai, obrigado por confiar em minhas escolhas, por realmente me escutar, e saiba que foi por causa do seu incentivo que encontrei coragem para seguir o caminho que verdadeiramente me realiza. Ao meu irmão Gabriel, agradeço pelo apoio constante, pelas palavras de incentivo e por estar sempre presente, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço também profundamente aos meus sogros, que me acolheram com tanto carinho e generosidade desde o início. O apoio, a compreensão e o incentivo de vocês foram fundamentais para que eu pudesse seguir firme na minha trajetória, trazendo segurança e conforto para a minha caminhada. Sinto-me verdadeiramente grato por poder contar com essa família tão especial.

Agradeço ainda aos meus grandes amigos Marcelo e João Marcos — meus parças de longa data — pelo companheirismo constante, mesmo diante da distância física. Vocês foram fundamentais nessa trajetória e permanecem como parte insubstituível da minha história.

Não poderia deixar de expressar meus mais sinceros e eternos agradecimentos a todos os idosos que fizeram parte deste estudo. Sem a participação de vocês, absolutamente nada disso teria sido possível. Agradeço, de coração, por confiarem em nosso trabalho, por embarcarem com tanto entusiasmo neste projeto e por demonstrarem um engajamento admirável ao longo de toda a intervenção. A presença constante de vocês durante os quatro meses de atividades — três vezes por semana, muitas vezes às 7 horas da manhã, enfrentando o frio de 8 graus — foi um testemunho de comprometimento, resiliência e generosidade. Levo comigo, com enorme carinho e gratidão, cada história compartilhada, cada sorriso e cada passo dado ao nosso lado.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha gratidão por ter me proporcionado experiências acadêmicas transformadoras e por ter contribuído decisivamente para o meu crescimento pessoal e profissional ao longo destes anos de pós-graduação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), agradeço pela concessão da bolsa de doutorado (Processo: 2020/07540-4), essencial para a realização deste trabalho. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Sistema Musculoesquelético, registro meu reconhecimento e apreço pela oportunidade de formação, pelo suporte acadêmico e pelo ambiente de excelência que me acolheu durante toda a trajetória.

Agradeço, por fim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho. O sucesso aqui alcançado é fruto de uma rede de apoio, generosidade e colaboração, e a cada um de vocês, deixo minha mais profunda gratidão.

RESUMO

Oliveira Junior GN. Efeitos da suplementação de proteínas nos parâmetros ósseos em idosos com obesidade sarcopênica submetidos à restrição calórica associada ao treinamento físico: um ensaio clínico controlado e randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

A obesidade sarcopênica, caracterizada pela coexistência de obesidade e sarcopenia, gera impactos adversos na saúde cardiometabólica de idosos. Estratégias não farmacológicas, como restrição calórica, treinamento físico e suplementação proteica têm sido apontadas como potencialmente interessantes; contudo, a eficácia da combinação dessas três estratégias ainda não foi investigada. O objetivo desta tese foi analisar o efeito da suplementação de proteína em parâmetros de saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de restrição calórica e treinamento físico. Esta tese faz parte de um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04981366); NCT04981366). Foram incluídos 105 idosos com obesidade sarcopênica, classificados com obesidade (Índice de massa corporal. $IMC \geq 30$ kg) e obesidade central (circunferência de cintura) e sarcopenia de acordo com os critérios do Foundation for the National Institutes of Health. Os idosos foram aleatoriamente alocados em três grupos: 1) grupo controle (CON, n=35); 2) grupo placebo (PLA: placebo, restrição calórica e treinamento físico, n=35); e 3), grupo proteína (PTN: proteína, restrição calórica e treinamento físico, n=35). A intervenção teve duração de 16 semanas e os seguintes desfechos foram avaliados nos momentos pré e pós-intervenção: Níveis séricos de Telopectídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) e de Propeptídeo N-terminal do procolágeno (P1NP) como biomarcadores da remodelação óssea, densidade volumétrica e parâmetros estruturais do rádio, avaliados por tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, composição corporal e densidade mineral óssea areal dos seguintes locais anatômicos (colo do fêmur, fêmur total, coluna lombar, e corpo total) avaliados pela absorciometria de raio-x de dupla energia. As análises seguiram o princípio de intenção de tratamento através de modelos lineares mistos para análises de medidas repetidas. Os grupos PTN e PLA reduziram de forma significativa a composição corporal em comparação ao grupo CON ($p < 0,05$). O grupo PTN mostrou resultados superiores em relação ao grupo PLA na

redução da massa corporal (Diferença média estimada [DME]: -1,8 kg), IMC (DME: -0,75 kg/m²), e aumento da área massa magra apendicular absoluta (DME: 0,44 kg) e relativa ao IMC (DME: 0,03 kg/IMC) ($p < 0,05$, para todos). Adicionalmente os grupos PTN e PLA apresentaram valores de CTX superiores ao grupo CON ($p < 0,05$, para todos), porém os valores do grupo PTN foram menores em comparação ao PLA (DME: 0,03 ng/ml; $p = 0,022$). Em contraste, o grupo PTN apresentou valores de P1NP superiores ao PLA (DME: 8,20 ng/mL; $p = 0,005$), assim como ao CON (DME: 12,84 ng/mL; $p < 0,001$). Similarmente, o grupo PTN apresentou valores superiores para densidade volumétrica trabecular (PTN vs. CON: DME = 2,01 mg HA/cm³, $p = 0,012$; PTN vs. PLA: DME = 3,63 mg HA/cm³; $p < 0,001$), proporção do volume de osso trabecular em relação ao volume total do osso (PTN vs. CON: DME = 2%; $p = 0,049$; PTN vs. PLA: DME = 3%; $p < 0,001$) número de trabéculas (PTN vs. CON: DME = 0,08 1/mm; $p = 0,015$; PTN vs. PLA: DME = 0,12 1/mm; $p < 0,001$), e valores inferiores para separação trabecular (PTN vs. CON: DME = -0,026 mm; $p = 0,013$; PTN vs. PLA: DME = -0,036 mm; $p < 0,001$) e porosidade cortical (PTN vs. CON: DME = -0,6%; $p < 0,001$; PTN vs. PLA: DME = -0,3%; $p = 0,001$). Em conclusão, nosso estudo demonstra que a adição da suplementação de proteínas a um programa de restrição calórica e treinamento físico resulta em melhorias significantes na composição corporal, e nos parâmetros de saúde óssea para idosos com obesidade sarcopênica. Portanto, a combinação dessas estratégias é segura e eficaz para melhorar a saúde musculoesquelética de idosos com obesidade sarcopênica, devendo ser considerada como um importante tratamento não-farmacológico da obesidade sarcopênica, embora mais estudos sejam necessários para determinar qual a dosagem proteica ideal, tempo de treino e restrição calórica segura para esta população.

Palavras-chaves: Envelhecimento. Treinamento de força. Treinamento aeróbico. Dieta hipocalórica. Proteína. Osso.

ABSTRACT

Oliveira Junior, GN. Effects of protein supplementation on bone parameters in older adults with sarcopenic obesity undergoing caloric restriction combined with exercise training: a randomized controlled trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Sarcopenic obesity, characterized by the coexistence of excess adiposity and low muscle mass and function, has detrimental effects on the cardiometabolic health of older adults. Non-pharmacological strategies, such as caloric restriction, physical training, and protein supplementation, have individually shown promise in this context; however, the combined efficacy of these three interventions has not yet been fully investigated. The objective of this thesis was to analyze the effect of protein supplementation on bone health parameters in older adults with sarcopenic obesity undergoing a structured program of caloric restriction and physical exercise. This thesis is part of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial (clinicaltrials.gov; NCT04981366). A total of 105 older adults with sarcopenic obesity were included, classified according to the criteria of the Foundation for the National Institutes of Health. Participants were randomly assigned to three groups: 1) control group (CON, n=35); 2) protein group (PTN: protein, caloric restriction, and physical training, n=35); and 3) placebo group (PLA: placebo, caloric restriction, and physical training, n=35). A total of 105 older adults with sarcopenic obesity were enrolled, meeting the criteria for general (BMI ≥ 30 kg/m²) and central obesity (waist circumference) and for sarcopenia, as defined by the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH). Participants were randomly allocated to one of three groups: (1) control group (CON, n=35); (2) placebo group (PLA: caloric restriction and physical training plus placebo supplementation, n=35); or (3) protein group (PTN: caloric restriction, physical training, and protein supplementation, n=35). The intervention lasted 16 weeks. Primary outcomes assessed at baseline and post-intervention included serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) and procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) as markers of bone remodeling; trabecular volumetric bone mineral density and microarchitectural parameters of the distal radius, assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography; and body composition and areal bone mineral density of the femoral neck, total hip, lumbar spine, and whole body, assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. The analyses followed the intention-to-treat principle using linear

mixed models for repeated measures analysis. Both intervention groups (PTN and PLA) experienced significant reductions in fat mass compared to the control group ($p < 0.05$). Compared to PLA, the PTN group demonstrated greater reductions in body mass (estimated mean difference [EMD]: -1.8 kg), BMI (EMD: -0.75 kg/m²), and greater increases in both absolute appendicular lean mass (EMD: $+0.44$ kg) and appendicular lean mass relative to BMI (EMD: $+0.03$ kg/BMI) (all $p < 0.05$). In addition, CTX levels were significantly higher in both PTN and PLA compared to CON ($p < 0.05$), although the PTN group presented lower CTX levels than PLA (EMD: -0.03 ng/mL; $p = 0.022$). Conversely, P1NP levels were significantly higher in the PTN group compared to both PLA (EMD: $+8.20$ ng/mL; $p = 0.005$) and CON (EMD: $+12.84$ ng/mL; $p < 0.001$). PTN group also exhibited significantly greater improvements in trabecular volumetric bone mineral density (PTN vs. CON: EMD = $+2.01$ mg HA/cm³; $p = 0.012$; PTN vs. PLA: EMD = $+3.63$ mg HA/cm³; $p < 0.001$), trabecular bone volume fraction (BV/TV) (PTN vs. CON: EMD = $+2\%$; $p = 0.049$; PTN vs. PLA: EMD = $+3\%$; $p < 0.001$), trabecular number (PTN vs. CON: EMD = $+0.08$ 1/mm; $p = 0.015$; PTN vs. PLA: EMD = $+0.12$ 1/mm; $p < 0.001$), as well as lower trabecular separation (PTN vs. CON: EMD = -0.026 mm; $p = 0.013$; PTN vs. PLA: EMD = -0.036 mm; $p < 0.001$) and cortical porosity (PTN vs. CON: EMD = -0.6% ; $p < 0.001$; PTN vs. PLA: EMD = -0.3% ; $p = 0.001$). In conclusion, this study demonstrates that adding protein supplementation to a regimen of caloric restriction and physical training results in significant improvements in body composition and bone health markers in older adults with sarcopenic obesity. The combination of these non-pharmacological strategies is both safe and effective in enhancing musculoskeletal health in this vulnerable population. These findings support the incorporation of comprehensive lifestyle interventions—including exercise, dietary modifications, and protein supplementation—into the clinical management of sarcopenic obesity. Further studies are warranted to determine the optimal protein dosage, duration of training, and safe levels of caloric restriction for this population.

Keywords: Aging. Resistance training. Aerobic training. Diet. Protein. Bone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interações entre músculo e osso por meio de fatores humorais.....25

Figura 2. Representação esquemática da árvore de decisão para a definição de obesidade sarcopênica39

Figura 3. Representação esquemática do desenho do estudo54

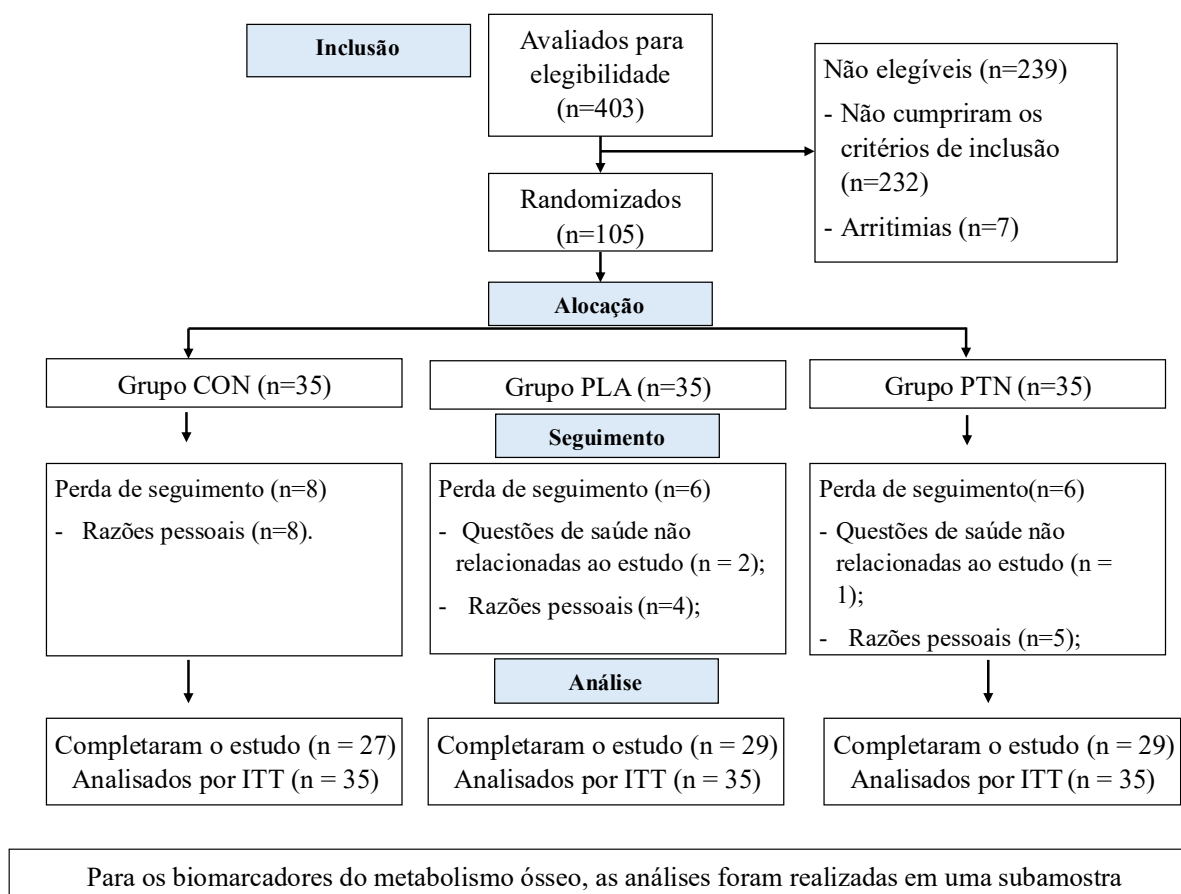


Figura 4. Fluxograma do estudo.66

Figura 5. Impacto da intervenção sobre desfechos clínicos de obesidade sarcopênica:....71

Figura 6. Alterações nos biomarcadores do metabolismo ósseo.85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Evidências prévias, principais achados desta tese e aplicação prática.....	94
---	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diferença percentual nos parâmetros de densidade óssea e microarquitetura entre mulheres de 20 e 80 anos.....	34
Tabela 2. Diferença percentual nos parâmetros de densidade óssea e microarquitetura entre homens de 20 e 80 anos.....	35
Tabela 3. Pontos de corte para o diagnóstico da obesidade sarcopênica	41
Tabela 4. Prescrição do treinamento físico.	64
Tabela 5. Características demográficas, composição corporal, e força muscular no momento baseline.	67
Tabela 1. Resumo dos eventos adversos	72
Tabela 7. Parâmetros nutricionais antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós). ..	74
Tabela 8. Parâmetros antropométricos antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)	76
Tabela 9. Indicadores de composição corporal antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)	77
Tabela 10. Parâmetros de força e funcionalidade antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)	78
Tabela 11. Densidade mineral óssea areal antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)	79
Tabela 12. Parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós).	81
Tabela 13. Marcadores bioquímicos antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1-RM	Teste de força muscular de uma repetição máxima
aDMO	Densidade mineral óssea areal
ASHT	Do inglês, <i>American Society of Hand Therapists</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
BV/TV	Volume de osso trabecular por volume de tecido
CAPPesq	Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
CC	Circunferência da cintura
cOC	Osteocalcina carboxilada
CON	Grupo controle
CONSORT	Do inglês, <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Ct.Po	Porosidade cortical
Ct.Po.Dm	Diâmetro da porosidade cortical
Ct.Th	Espessura cortical
Ct.vDMO	Densidade mineral óssea volumétrica cortical
CTX	Telopetideo C-terminal do colágeno tipo 1
CV	Coefficiente de variação
DXA	Absorciometria de raios-X de dupla energia
DKK1	Dickkopf-1 (inibidor da via Wnt)
DME	Diferença média estimada
EASO	Associação Europeia para o Estudo da Obesidade
ECG	Eletrocardiograma
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo
F load	Estimativa da carga máxima suportada até a fratura
FAO/WHO	Do inglês, <i>Food and Agriculture Organization/World Health</i>
FCmax	Frequência cardíaca máxima
FGF2	Fator de crescimento de fibroblasto 2
FGF21	Fator de crescimento de fibroblasto 21
FNIH	Do inglês, <i>Foundation for the National Institutes of Health</i>
FRAX	Ferramenta de Avaliação de Fratura
Gprc6a ^{-/-}	Camundongos nocaute do gene Gprc6a
Gprc6a ^{ΔMck} ^{-/-}	Camundongos (nocaute) do gene Gprc6a especificamente em células musculares esqueléticas
HA	Hidroxiapatita
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HGS/IMC	Força de preensão manual ajustada pelo IMC
HRp-QCT	Do inglês, <i>High resolution peripheral quantitative computed tomography</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-15	Interleucina 15
IL-6	Interleucina 6
IL6 ^{-/-}	Camundongos nocaute para IL-6
IL-7	Interleucina 7
IMC	Índice de massa corporal
ITT	Intenção de tratar

LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia
Myo-/-	Camundongos nocaute para miostatina
M-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos
MMA	Massa magra apendicular
NHANES	Do inglês, <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NTX	Telopectídeo N-terminal do colágeno tipo 1
OC	Osteocalcina
Ocn-/-	camundongos nocaute para osteocalcina
OPG	Osteoprotegenina
OR	Do inglês, <i>Odds Ratio</i>
P1NP	Propeptídeo N-terminal do procolágeno
PGE2	Prostaglandina E2
PLA	Grupo placebo
PSE	Percepção subjetiva de esforço
PTH	Paratormônio
PTN	Grupo proteína
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
ROI	Região de interesse
RUNX2	Fator de transcrição relacionado ao Runt 2
SARC-F	Questionário clínico utilizado para rastreamento rápido de sarcopenia
scOC	Osteocalcina subcarboxilada
SOD	Superóxido dismutase
vDMO	Densidade mineral óssea volumétrica
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
Tb. N	Número de trabéculas
Tb. Sp	Separação trabecular
Tb. Th.	Espessura trabecular
Tb.vDMO	Densidade mineral óssea volumétrica trabecular
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	Fator de crescimento transformador β
Tt.vDMO	Densidade mineral óssea volumétrica total
ucOC	Osteocalcina não carboxilada
VO2Pico	Pico de consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	OBJETIVO GERAL.....	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3	REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1	TECIDO ÓSSEO.....	24
3.1.1	Funções do tecido ósseo.....	24
3.1.2	Comunicação entre músculo e osso.....	24
3.1.5	Anatomia do tecido ósseo.....	29
3.1.6	Envelhecimento e alterações ósseas	33
3.1.6.1	Impactos das alterações relacionadas a idade sobre o tecido ósseo	36
3.1.7	Aspectos epidemiológicos da obesidade sarcopênica	37
3.1.8	Etiologia e fisiopatologia da obesidade sarcopênica	45
3.1.9	Intervenções não farmacológicas no tratamento da obesidade sarcopênica	48
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
4.1	DELINEAMENTO GERAL.....	53
4.2	LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS	53
4.3	DESENHO EXPERIMENTAL	53
4.4	PARTICIPANTES- SELEÇÃO DA AMOSTRA	55
4.5	ANAMNESE	56
4.6	MASSA CORPORAL, ESTATURA E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	56
4.7	COMPOSIÇÃO CORPORAL	57
4.8	AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR MÁXIMA DINÂMICA E ISOMÉTRICA	57
4.9	TESTE ERGOESPIROMÉTRICO	58
4.10	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	58
4.11	AVALIAÇÃO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA.....	59
4.12	PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO	60
4.13	PROTOCOLO DE RESTRIÇÃO CALÓRICA E ANÁLISE DA DIETA	61
4.14	PROTOCOLO DE TREINAMENTO	62
4.15	ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
5	RESULTADOS	65
5.1	PARTICIPANTES.....	65
5.2	ADERÊNCIA A INTERVENÇÃO	70

5.3 EFICÁCIA DA INTERVENÇÃO SOBRE OS INDICADORES DE OBESIDADE SARCOPÊNICA.....	70
5.4 EVENTOS ADVERSOS	72
5.5 DADOS NUTRICIONAIS	73
5.6 ANTROPOMETRIA	75
5.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL	76
5.8 FORÇA MUSCULAR E FUNCIONALIDADE	77
5.9 DENSIDADE VOLUMÉTRICA MINERAL ÓSSEA E MICROARQUITETURA ÓSSEA.....	80
5.10 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	83
5.11 BIOMARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO	84
6 DISCUSSÃO	86
7 CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICES	116

1. INTRODUÇÃO

A população idosa tem aumentado progressivamente em todo o mundo (1). Paralelamente, observa-se um crescimento na incidência de multimorbidades, especialmente entre os idosos, acompanhando o aumento da expectativa de vida (2). Nesse contexto, tornam-se necessárias e altamente relevantes estratégias eficazes para o manejo das comorbidades associadas ao envelhecimento.

Uma das alterações comuns ao processo de envelhecimento é a redução de massa óssea (3), que ocorre quando a taxa de reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos, excede a taxa de formação óssea, conduzida pelos osteoblastos e osteócitos (4). Evidências apontam que a perda de massa óssea configura-se como um importante problema de saúde pública (5), com impactos socioeconômicos significativos, como o aumento do risco de fraturas e dos custos associados (e.g., hospitalizações, cirurgias e reabilitação), além da redução da produtividade e da qualidade de vida (6, 7). Embora tais alterações no tecido ósseo sejam inerentes ao envelhecimento, outros fatores podem acelerar esse processo, como a baixa massa muscular e a obesidade.

A redução da massa muscular resulta em menor estresse mecânico sobre o osso e na diminuição da secreção de fatores bioquímicos que regulam positivamente a massa óssea (8-10), impactando negativamente a saúde esquelética. Evidências sugerem que o declínio da massa e da função muscular — condição caracterizada como sarcopenia — pode acelerar a perda óssea (11), e, concomitantemente, aumentar o risco de quedas, o que potencializa a ocorrência de fratura (12). indicam que idosos com sarcopenia apresentam maior probabilidade de baixa densidade mineral óssea em comparação àqueles sem a condição (13, 14), além de risco aumentado de fraturas (12). Adicionalmente, há evidências de uma associação direta entre o tecido muscular esquelético e parâmetros de saúde óssea, incluindo densidade (e.g., densidade mineral óssea areal [aDMO] e volumétrica [vDMO]) e características estruturais (e.g., espessura cortical, número de trabéculas e separação trabecular) (15-19). Nesse contexto, comprometimentos musculares podem favorecer o desenvolvimento de osteopenia e/ou osteoporose, culminando no quadro clínico denominado osteosarcopenia (20). Diante dos riscos à saúde associados a essas condições, idosos com sarcopenia demandam cuidados específicos voltados à prevenção da perda óssea adicional.

Outro fator que contribui para uma pior saúde óssea é o acúmulo excessivo de gordura corporal (21). Embora tenha sido evidenciado uma associação positiva entre o índice de massa corporal (IMC) e a aDMO (22, 23), essa relação parece estar mais relacionada aos valores

elevados de IMC do que ao acúmulo de gordura propriamente dito (24). Nesse contexto, apesar do efeito protetor atribuído ao maior estímulo mecânico e à maior produção de estrogênios pelo tecido adiposo (25), evidências indicam que a obesidade pode, paradoxalmente, comprometer a saúde óssea, devido à interação complexa entre o tecido adiposo e o tecido ósseo (26). Por exemplo, a obesidade está associada ao aumento de diversos marcadores de estresse oxidativo, como as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e a superóxido dismutase (SOD) (27). A elevação desses marcadores pode afetar negativamente o tecido ósseo, uma vez que as espécies reativas de oxigênio atuam como moléculas sinalizadoras na regulação da remodelação óssea e na diferenciação de osteoclastos (28, 29). Esse desequilíbrio pode levar a uma reabsorção óssea excessiva, resultando em maior perda óssea e contribuindo para a fisiopatologia de diversas doenças esqueléticas (30).

Além disso, tanto os osteoblastos quanto os adipócitos descendem de uma célula-tronco mesenquimal comum (31, 32), e agentes que inibem a osteoblastogênese estimulam a adipogênese e vice-versa (31). Nesse contexto, o aumento da inflamação gerado pela obesidade parece afetar negativamente o microambiente da medula óssea, inibindo fatores de transcrição relacionados a osteoblastogênese (e.g., c-Maf e RUNX2) (33), comprometendo, assim, a formação óssea (34), o que, por sua vez poderia explicar a maior quantidade de gordura na medula óssea, observada em pacientes que possuem baixa aDMO (35).

Por fim, o excesso de tecido adiposo também pode impactar adversamente o tecido ósseo por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que estimulam a atividade osteoclástica e aumentam a reabsorção óssea (36, 37). Evidências apontam que a obesidade está inversamente associada à aDMO (38-40) bem como a alterações na microarquitetura óssea, como o aumento da porosidade cortical e a redução da densidade mineral óssea volumétrica cortical (41, 42). Além disso, a obesidade parece afetar negativamente o remodelamento ósseo (43), tanto por afetar os biomarcadores relacionados a reabsorção óssea (Telopectídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I, CTX) (44), quanto por afetar os biomarcadores da formação óssea (e.g., Propeptídeo N-terminal do procolágeno, P1NP) (45). Coletivamente, esse conjunto de evidências sugere que a obesidade deve ser considerada como um fator de risco para a deterioração da saúde óssea.

Diante dos efeitos da sarcopenia e da obesidade sobre o tecido ósseo (46), é razoável supor que a coexistência destas duas condições (i.e., obesidade sarcopênica) potencialize os efeitos de ambas as condições observadas isoladamente. De fato, indivíduos com obesidade sarcopênica apresentam menor aDMO de quadril e colo do fêmur quando comparados a indivíduos com obesidade e massa muscular preservada (47), e maior probabilidade de

diagnóstico de osteoporose em comparação a indivíduos eutróficos com sarcopenia (13). Portanto, considerando o elevado risco de comprometimento da saúde óssea em idosos com obesidade sarcopênica, estratégias de manejo devem contemplar não apenas a composição corporal, mas também o conteúdo e a integridade da massa óssea.

Entre as intervenções utilizadas, a restrição calórica é considerada uma estratégia central para o controle da obesidade (48-50); contudo, seus efeitos sobre a saúde musculoesquelética em idosos permanecem controversos (51). Por exemplo, a restrição calórica em idosos altera os biomarcadores de remodelamento ósseo (52), principalmente pelo aumento desproporcional nos marcadores de reabsorção (e.g., CTX) (53), e, consequentemente, reduz a aDMO (49). Portanto, embora a restrição calórica seja uma estratégia amplamente utilizada no tratamento da obesidade, é importante considerar seu impacto sobre a saúde musculoesquelética, sobretudo em idosos com sarcopenia (54, 55).

Uma abordagem para atenuar a redução da aDMO induzida pela restrição calórica é a prática de exercícios físicos (49, 56-58). Contudo, durante a restrição calórica, o exercício isoladamente parece insuficiente para promover ganhos na massa óssea ou neutralizar o aumento dos marcadores de reabsorção óssea (53, 58, 59). Assim, torna-se necessário adotar estratégias complementares capazes de potencializar os efeitos benéficos do exercício físico neste contexto. Entre essas, destacam-se as intervenções nutricionais auxiliares (60). Por exemplo, os macronutrientes (carboidratos, gorduras e proteínas) (61), bem como diversos micronutrientes (e.g., cálcio, vitamina D, vitamina K, magnésio, potássio, e fósforo), exercem influência sobre o metabolismo ósseo (62). Dentre esses, a proteína tem emergido como um dos nutrientes de maior interesse (63).

A adequação da ingestão proteica pode exercer um papel estrutural relevante sobre a massa óssea (63), além de estimular a secreção de fatores de crescimento envolvidos na formação óssea (64, 65). Adicionalmente, a suplementação proteica pode preservar, ao menos parcialmente, a massa muscular durante períodos de restrição calórica (66-68), contribuindo indiretamente para a manutenção da aDMO (69). De fato, estudos observacionais conduzidos em mulheres na pós-menopausa, bem como em homens e mulheres idosos, demonstram associação positiva entre maior consumo proteico e aumento da massa óssea (70), aDMO de corpo todo (71), aDMO de quadril (72, 73), aDMO do colo de Fêmur (71, 73, 74) e da coluna lombar (74). Corroborando essa hipótese, estudo realizado em mulheres adultas (19 a 45 anos) com obesidade (IMC 27–40 kg/m²), submetidas à restrição calórica de 500 kcal/dia, demonstrou que maior ingestão proteica (1,3 vs. 0,7 g/kg/dia), associada ao consumo adequado de cálcio, atenuou o aumento dos marcadores de reabsorção óssea (e.g., CTX, telopeptídeo N-terminal do

colágeno tipo 1 [NTx]) e aumentou os marcadores de formação óssea (e.g., P1NP) (75). De forma semelhante, Thorpe et al. observaram, em adultos com obesidade submetidos à restrição calórica (~620 kcal/dia), que o maior aporte proteico (1,4 vs. 0,8 g/kg/dia) também atenuou a redução da aDMO de corpo total (76).

Deste modo, a suplementação proteica pode representar uma estratégia adjuvante ao treinamento físico para atenuar as alterações nos biomarcadores do metabolismo ósseo e a perda de massa óssea durante a restrição calórica. Contudo, a eficácia terapêutica da combinação dessas três intervenções sobre a saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica ainda não está estabelecida. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da suplementação proteica nos parâmetros de saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de restrição calórica e treinamento físico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da suplementação proteica nos parâmetros de saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de restrição calórica e treinamento físico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o efeito da suplementação de proteína sobre as seguintes variáveis em idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de restrição calórica e treinamento físico.

- ❖ **Biomarcadores relacionados ao metabolismo ósseo**
 - Telopectídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX)
 - Propeptídeo N-terminal do procolágeno (P1NP)
- ❖ **Densidade mineral óssea areal (aDMO):**
 - aDMO da coluna lombar (L1-L4)
 - aDMO do colo do fêmur;
 - aDMO da coluna Lombar;
 - aDMO do corpo inteiro
- ❖ **Parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica:**
 - Densidade mineral óssea volumétrica total [Tt.vDMO (mgHA/cm³)];
 - Densidade mineral óssea volumétrica trabecular: [Tb.vDMO (mgHA/cm³)];
 - Densidade mineral óssea volumétrica cortical, [Ct.vDMO (mgHA/cm³)];
- ❖ **Parâmetros da microarquitetura óssea;**
- ❖ **Parâmetros ósseos estruturais:**
 - Volume de osso trabecular por volume de tecido [BV/TV (%)];
 - Número de trabéculas [Tb.N (mm)];
 - Espessura trabecular [Tb.Th (mm)];
 - Separação trabecular [Tb.Sp (mm)];
 - Espessura cortical [Ct.Th (mm)];
- ❖ **Parâmetros de porosidade cortical:**
 - Porosidade cortical [Ct.Po (%)];
 - Diâmetro médio dos poros [Ct.Po.Dm (mm)];

❖ **Parâmetros biomecânicos do rádio distal**

- Rigidez dos tecidos [Stiffness, S (kN/mm)];
- Estimativa da carga máxima suportada até a fratura [F load, (N)];

3 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão de literatura tem por finalidade abordar a anatomia e a biologia do tecido ósseo, bem como as alterações ósseas induzidas pelo processo de envelhecimento. Serão abordados, ainda, os mecanismos pelos quais o envelhecimento influencia o surgimento da obesidade sarcopênica, discutindo-se sua definição, critérios diagnósticos, prevalência, determinantes etiológicos, bases fisiopatológicas e as consequências dessa síndrome para a saúde óssea. Em sequência, serão exploradas as evidências relativas à eficácia do treinamento físico, em associação à restrição calórica e à modulação da ingestão proteica, como intervenções não farmacológicas promissoras para o tratamento da obesidade sarcopênica e para a preservação da saúde óssea.

3.1 TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo que desempenha um papel fundamental na vida e na função dos animais vertebrados.

3.1.1 Funções do tecido ósseo

Quanto às funções do tecido ósseo, destacam-se a proteção de órgãos vitais, a sustentação corporal e o auxílio à locomoção. Esta última é viabilizada pela interação entre o tecido ósseo e o tecido muscular, mediada por tendões e tecidos conjuntivos fibrosos, que atuam como elementos estruturais de conexão (77). Além destas funções, o osso auxilia em processos chave como a hematopoiese e representa um reservatório de minerais essenciais à homeostase, como cálcio e fósforo (78). Adicionalmente, o osso também exerce função endócrina, secretando proteínas e hormônios capazes de regular tanto o metabolismo osteomineral quanto o metabolismo energético de forma mais abrangente (79).

De maneira adicional, ao longo das últimas décadas, o tecido ósseo tem sido cada vez mais reconhecido por sua influência sobre o tecido muscular (11, 80-82). Nesse sentido, evidências sugerem que o osso e o músculo mantêm uma comunicação molecular ativa e bidirecional, mediada por fatores de sinalização específicos, como osteocinas e miocinas. Essa interação envolve mecanismos autócrinos, parácrinos e endócrinos, evidenciando a complexidade e a importância da relação entre essas duas estruturas.

3.1.2 Comunicação entre músculo e osso

A comunicação entre o tecido muscular e o tecido ósseo, também conhecida como *crosstalk* músculo-osso, tem se revelado uma interação fisiológica crucial para a manutenção

da saúde musculoesquelética (82). Historicamente, as contrações musculares foram consideradas exclusivamente responsáveis por fornecer a carga mecânica necessária para o remodelamento ósseo, conforme descrito pela Lei de Wolff e pela teoria do mecanostato de Frost (83, 84). No entanto, ao longo últimas décadas, a visão tradicional do músculo e do osso como parceiros puramente mecânicos evoluiu para incluir uma complexa rede de comunicação endócrina e parácrina, indicando há existência de efeitos regulatórios adicionais que vão além da estimulação mecânica.

A comunicação entre músculo e osso é orquestrada por uma combinação de forças mecânicas e moléculas sinalizadoras secretadas. Essa interação bidirecional não apenas regula a homeostase tecidual, mas também influencia a diferenciação celular, a proliferação e as funções metabólicas. A carga mecânica gerada pelas contrações musculares é transmitida ao osso, estimulando a osteogênese; simultaneamente, células musculares produzem miocinas, como a irisina, a interleucina 6 (IL-6) e a miostatina, que exercem efeitos endócrinos sistêmicos sobre o tecido ósseo, enquanto células ósseas secretam osteocinas, como a osteocalcina e a esclerostina, que modulam o metabolismo e a massa muscular (Figura 1).

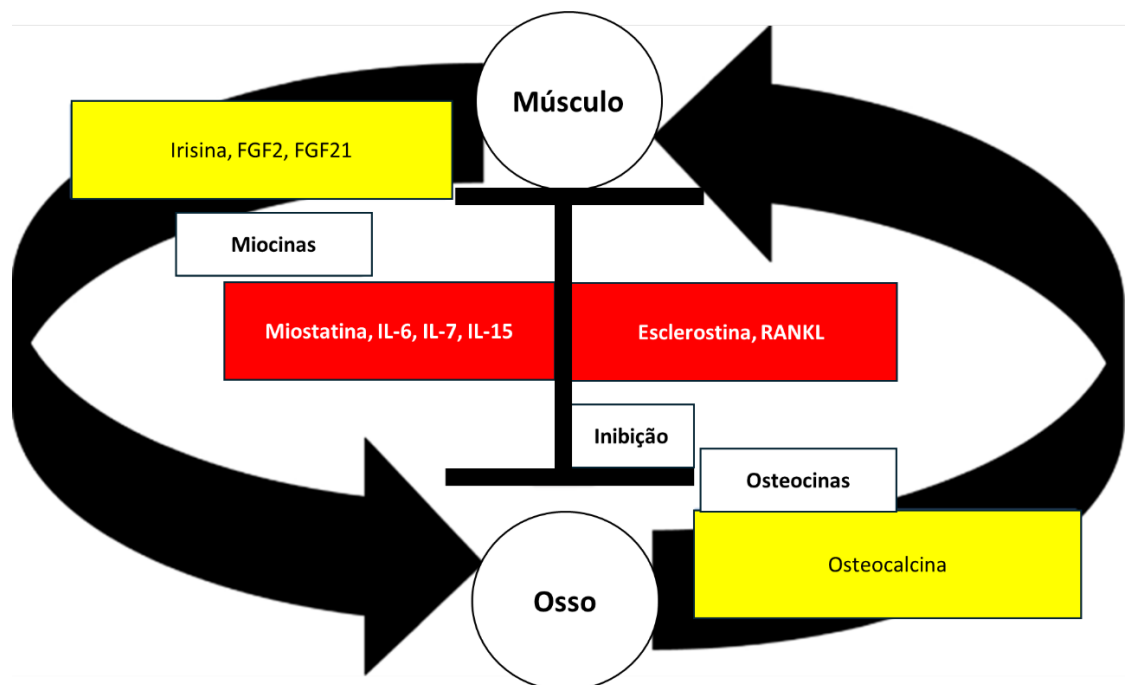


Figura 1. Interações entre músculo e osso por meio de fatores humorais.

IGF-1 fator de crescimento semelhante à insulina-1, FGF2 fator de crescimento de fibroblastos 2, FGF21 fator de crescimento de fibroblastos 21, IL-6 interleucina 6, IL-7, interleucina 7, IL-15, interleucina 15. RANKL, Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B. Retirado e adaptado de Kaji 2024 (85)

Um exemplo central desse diálogo molecular é representado pelos efeitos que a miostatina gera sobre o tecido ósseo. A miostatina é um membro da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF- β) e foi a primeira miocina identificada com função inibitória sobre o crescimento muscular. Ela é expressa no músculo esquelético, onde níveis elevados de miostatina induzem atrofia muscular em condições de desuso, morbidades ou envelhecimento, enquanto sua inibição ou deleção genética resulta em marcada hipertrofia muscular (86).

Além de seu papel bem documentado na regulação muscular, um crescente corpo de evidências tem revelado que a miostatina exerce efeitos diretos sobre células ósseas e desempenha um papel fundamental na comunicação entre músculo e osso, modulando a atividade de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (87). Para destacar o papel da miostatina sobre os osteócitos, Qin et al. (88) conduziram um experimento com cultura de células Ocy454, as quais foram tratadas com 100 ng/ml de miostatina ou veículo por 48 horas. Nesse experimento, foi observado que a miostatina altera o comportamento dos osteócitos aumentando a expressão de esclerostina, proteína 1 relacionada a Dickkopf (DKK1) RANKL em linhagens celulares de osteócitos, todos os quais servem para inibir a função dos osteoblastos e estimular a osteoclastogênese.

Evidências em modelos experimentais indicam que a miostatina regula negativamente o tecido ósseo. A esse respeito, foi demonstrado que camundongos nocaute do gene da miostatina (Myo^{-/-}) apresentam maior conteúdo mineral ósseo, maior área trabecular e cortical em diversas regiões anatômicas, incluindo os membros, coluna e mandíbula (89). Adicionalmente, Bialek et al. (90) demonstraram em camundongos que 4 semanas de tratamento com um anticorpo neutralizante para miostatina (60 mg/kg JA16, Pfizer, Cambridge) ou um receptor chamariz de miostatina solúvel (10 mg/kg ActRIIB-Fc, Pfizer, Cambridge) aumentaram a proporção do volume de osso trabecular em relação ao volume total da região analisada em 132% no fêmur distal e 27% na 5^a vertebra lombar, além de aumentar a espessura trabecular em ambos locais, e aumentar o número de trabéculas no fêmur distal.

De maneira adicional, evidências consistentes demonstram os efeitos que a osteocalcina, uma osteocina gera sobre o tecido muscular. A osteocalcina (OC) é considerada como a principal proteína não colágena do osso, sendo responsável por organizar os cristais de

hidroxiapatita, no arranjo correto (91). A osteocalcina é traduzida como um pré-pró-peptídeo e passa por duas etapas de clivagem para formar a proteína madura. Primeiramente, o peptídeo sinal aminoterminal de 23 aminoácidos é clivado durante a translocação para o retículo endoplasmático. Essa clivagem revela outro peptídeo N-terminal de 26 aminoácidos que tem como alvo a osteocalcina para carboxilação pela γ -glutamil carboxilase, após o que este segundo peptídeo também é clivado. A γ -glutamil carboxilase, que é altamente conservada entre as espécies, carboxila três resíduos de ácido glutâmico na pró-osteocalcina (resíduos 17, 21 e 24 em humanos) (92). Assim, a osteocalcina existe em três formas, carboxilada (cOC) representando um estado em que todos os três sítios de carboxilação estão totalmente carboxilados. A forma subcarboxilada (scOC) inclui todas as formas de osteocalcina com mais de um e menos de três resíduos de ácido glutâmico. A osteocalcina não carboxilada (ucOC) representa a forma sem carboxilação. Todas as três formas podem ser encontradas no tecido ósseo, bem como no sangue (93).

Atualmente há um acúmulo de evidências sobre o papel da osteocalcina no metabolismo energético em modelos murinos; no entanto, as descobertas em humanos ainda são limitadas (93). Em relação ao papel da osteocalcina sobre o tecido muscular, tem sido demonstrado em modelos experimentais que a forma não carboxilada da osteocalcina auxilia no aumento da captação de glicose tanto de maneira dependente, quanto independente de insulina nos músculos esqueléticos após a contração muscular (94, 95).

Além disso, a osteocalcina também é associada com função muscular (96). A esse respeito, foi demonstrado que tanto camundongos nocaute do gene osteocalcina (*Ocn*^{-/-}) quanto camundongos nocaute do gene *Gprc6a* (*Gprc6a*^{-/-}), que codifica o receptor da osteocalcina não carboxilada (ucOC), apresentam menor capacidade de locomoção, percorrendo distâncias menores e atingindo a exaustão mais rapidamente, em comparação a camundongos selvagens (não geneticamente modificados). Essa menor tolerância também foi observada em camundongos geneticamente modificados nos quais o gene *Gprc6a* foi deletado apenas nas células do músculo esquelético (*Gprc6a*^{^Mck}^{-/-}), enquanto permaneceu funcional nos outros tecidos. Essa menor tolerância ao foi relacionada a menor capacidade de captação e metabolização da glicose nesses animais (96). Para reforçar o papel da ucOC sobre a função muscular, eles realizaram a administração exógena de ucOC (100ng/g da massa corporal dos animais) antes do teste de esforço e evidenciaram um aumento no tempo do teste e na distância percorrida. De maneira adicional, foi demonstrado que a administração exógena de ucOC (500 ng/g da massa corporal dos animais) de maneira aguda, ou de maneira crônica (90 ng/hora)

restauraram a tolerância ao esforço de camundongos mais velhos, tornando a distância percorrida por esses animais similar à de camundongos jovens (96).

De maneira adicional, tem sido sugerido que os efeitos da ucOC na melhora da função muscular também seja relacionado aos efeitos da IL-6 (97). A esse respeito, foi evidenciado que o exercício aeróbico aumenta os níveis da ucOC juntamente com o aumento da IL-6 (96). Além disso, camundongos nocaute de IL-6 (IL6^{-/-}) não apresentam o aumento normal da osteocalcina após exercício (96). No mesmo estudo, Mera et al., (96) observaram em cultura de célula de osteoblastos que a presença de 10ng/mL reduz a expressão gênica de osteocalcina, mas aumenta a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e reduz a expressão de osteoprotegenina (OPG), conhecido por ser um receptor de RANKL e um inibidor da reabsorção óssea. Assim, a IL-6, através do seu papel na regulação da reabsorção óssea, parece contribuir para o aumento a produção de ucOC.

Outro efeito da osteocalcina é a sua capacidade de contribuir para a regulação da massa e função musculares (98). Também em modelos experimentais foi demonstrado que ucOC desempenha um papel promotor na regulação da massa e da força musculares. Camundongos idosos (10 meses) tratados com doses diárias de osteocalcina (100 mg/kg) durante 28 dias apresentaram maior quantidade de massa muscular relativa a massa corporal, maior área de secção transversa da fibra muscular, e maior força muscular em comparação ao grupo que não recebeu a osteocalcina (97). De forma complementar, Mera et al. (99) também observaram em camundongos idosos, que aqueles *ocn*^{-/-}, apresentaram massa e volume musculares inferiores em comparação com camundongos normais (não modificados geneticamente), reforçando a contribuição da ucOC para a preservação da função muscular ao longo do envelhecimento. Ademais, a administração exógena de ucOC (90ng/h, durante 28 dias) em camundongos idosos resultou em aumento do volume muscular em comparação aos animais controle tratados.

Resultados de experimentos *in vitro* também corroboram a ação anabólica da ucOC sobre o tecido muscular. Em cultura de célula de mioblastos foi observado que, a exposição concentrações de 0,1 e 1 ng/ml de ucOC por duas horas promoveu um aumento de até 50% na taxa de síntese proteica (99).

Apesar de escassos, as evidências do papel da OC sobre o tecido muscular em seres humanos são interessantes. Levinnger et al. (100) demonstraram em homens adultos (58.1 ± 2.2 anos) com obesidade (IMC = 33.1 ± 1.4 kg/m²), mas sem diabetes, que o exercício de alta intensidade aumentou os níveis de ucOC, mas não o de OC total, e, de maneira interessante, a ucOC foi associada com a sensibilidade à insulina, tanto em repouso ($\beta = 0.59$, $p = 0.023$), quanto após o exercício ($\beta = 0.66$, $p = 0.005$). Em linha com os achados em modelos

experimentais, a IL-6 também parece desempenhar um papel importante na regulação da osteocalcina em humanos. Nesse contexto, o uso de tocilizumabe, um medicamento imunossupressor que atua bloqueando o receptor da IL-6 também atenuou o aumento da ucOC induzida pelo treinamento físico (45 minutos de exercício aeróbico, 3x/semana, durante 12 semanas) (101).

Evidências provenientes de estudos observacionais também demonstram uma associação positiva entre os níveis circulantes de ucOC e parâmetros musculares. Em um estudo transversal envolvendo 2.317 mulheres idosas (≥ 70 anos), observou-se uma correlação positiva entre a porcentagem de ucOC em relação a OC total, mas não os valores absolutos de ucOC e força isométrica dos abdutores do quadril ($\beta = 0,235$, $p = 0,023$) e dos extensores do joelho ($\beta = 0,237$, $p = 0,027$) (102). Ademais, em um ensaio clínico conduzido em 62 pacientes com hipoparatiroidismo (idades entre 31 e 78 anos), o aumento percentual de ucOC, induzido pelo tratamento com paratormônio (PTH), foi positivamente associado à melhora da força máxima dos extensores do cotovelo ($\beta = 0,28$, $P = 0,034$) (103).

À luz das substanciais evidências oriundas de estudos celulares, modelos animais e investigações em humanos, a comunicação entre músculo e osso configura-se como uma mudança de paradigma na compreensão da biologia musculoesquelética (11, 80, 82, 85, 87). Essa interação revela não apenas a natureza interdependente desses tecidos, como também oferece uma base promissora para o desenvolvimento de terapias integradas, capazes de enfrentar a complexidade das doenças musculoesqueléticas, especialmente em contextos associados ao envelhecimento.

A sofisticação desse crosstalk também se manifesta nos efeitos anabólicos e osteogênicos induzidos pela prática de atividade física (104), particularmente pelo treinamento de força, que promove aumentos expressivos na massa e força musculares, além de favorecer a elevação da densidade mineral óssea. Essa reciprocidade funcional reforça a noção de que a saúde musculoesquelética deve ser abordada de forma integrada, enfatizando a necessidade de estratégias terapêuticas que considerem o sistema musculoesquelético como uma unidade funcional intrinsecamente conectada.

3.1.5 Anatomia do tecido ósseo

Quanto a sua divisão estrutural, o osso pode ser dividido em esqueleto axial e apendicular. O esqueleto axial é composto pelos ossos do crânio, vertebrae, costelas, hioide e

esterno. Já o esqueleto apendicular, compreende os ossos das cinturas escapular e pélvica e dos membros superiores e inferiores. Morfologicamente, o osso pode também ser subdividido em dois tipos principais: cortical ou trabecular (105). O osso cortical é caracterizado por sua estrutura compacta e é predominantemente encontrado nas diáfises dos ossos longos. Por outro lado, o osso trabecular é caracterizado pela presença de inúmeras trabéculas, que exibem uma organização irregular e conferem um aspecto esponjoso. Ele é encontrado principalmente nas extremidades de ossos, como vértebras e escápula, e nas metáfises dos ossos longos.(106). A proporção relativa dos dois tipos varia consideravelmente entre os diferentes ossos. Por exemplo a razão entre osso cortical e trabecular é de aproximadamente 25:75% nas vertebrae, 50%: 50% na cabeça do fêmur, e 95%: 5% no corpo ou diáfise do rádio (107).

Em relação à sua composição, o osso é composto de matriz extracelular e matriz celular. A matriz extracelular é formada por 35% de componentes orgânicos, do qual a parte mais representativa é uma proteína específica, o colágeno, que representa aproximadamente 95% da matriz orgânica, e possui um papel estrutural fundamental da matriz extracelular óssea, delimitando os espaços onde ocorre o processo de mineralização (105); os 5% restantes são compostos de proteoglicanos e numerosas proteínas não colágenas (105). Os constituintes inorgânicos da matriz extracelular são principalmente compostos pelos minerais cálcio e fósforo, juntamente com outros íons como sódio, potássio, magnésio, entre outros. Isso permite que o osso funcione como um reservatório controlado de cálcio e fósforo, que podem ser armazenados e mobilizados conforme necessário. Já a matriz celular dos ossos é composta principalmente por três tipos de células fundamentais para a fisiologia óssea: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (105). O tecido ósseo é continuamente formado e remodelado ao longo da vida, e esse processo de remodelação óssea depende do funcionamento coordenado dessas células.

Os osteoblastos são derivados de células-tronco mesenquimais e se destacam por sua função celular de síntese. Eles são ricos de complexos de Golgi e vesículas secretoras, desempenhando um papel central na formação do tecido ósseo (108).

Os osteoclastos são células de grandes dimensões, originados de células hematopoiética da linhagem monócito-macrófago. Tais células são ricas em mitocôndrias e vesículas que permitem com que os osteoclastos desempenhem seu papel fundamental na reabsorção óssea (106). A diferenciação de células precursoras em osteoclastos é regulada através do sistema RANK/RANKL/OPG (106).

Os osteócitos consistem no tipo celular em maior quantidade na camada celular do osso, e estão localizados dentro das lacunas, envoltos por matriz óssea mineralizada (109). Eles são

células originadas a partir da diferenciação dos osteoblastos. Ao serem posicionados em meio ao osso mineralizado ao final do processo de remodelação óssea, o citoplasma dos osteócitos assume um formato alongado, fazendo com que diversos osteócitos, de maneira conjunta, formem um sistema de canais lacunares. Essa ampla distribuição e interconexões fazem com que os osteócitos sejam capazes de detectar os estresses mecânicos induzidos no osso. Ao perceberem os estímulos mecânicos, os osteócitos iniciam cascatas de sinalização intracelular que levam à liberação rápida de mensageiros secundários, como óxido nítrico (ON), prostaglandina E2 (PGE2), ATP e íons de cálcio intracelulares (110). Esses sinais desempenham papéis centrais na conversão do estímulo mecânico em respostas bioquímicas que, por fim, influenciam tanto a formação óssea mediada por osteoblastos quanto a reabsorção óssea mediada por osteoclastos (111).

Essa interação coordenada entre osteoblastos, osteoclastos e osteócitos regula o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, garantindo a manutenção da integridade esquelética ao longo da vida. Esse processo, conhecido como remodelamento ósseo, é essencial para a renovação contínua do tecido ósseo e para a manutenção da homeostase mineral, fornecendo acesso rápido a cálcio e fosfato quando necessário. O ciclo de remodelamento é composto por quatro fases sequenciais: (i) ativação, (ii) reabsorção, (iii) reversão e (iv) formação (108).

A fase de ativação inicia o processo de remodelação quando estímulos locais, como microdanos, deformações mecânicas ou sinais hormonais, são detectados pelos osteócitos incorporados à matriz óssea. (112). Atuando como mecanossensores, os osteócitos passam por apoptose ou modificam seu perfil secretor para liberar fatores como o RANKL, que preparam a superfície óssea para o início da remodelação (109). Concomitantemente, as células de revestimento ósseo se retraem e o microambiente local é alterado, facilitando a exposição da matriz mineralizada e sinalizando o recrutamento de células precursoras de osteoclastos provenientes da medula óssea (113). Esses precursores são recrutados em resposta a sinais osteogênicos e parácrinos, incluindo o fator estimulador de colônias de monócitos/macrófagos (M-CSF) e o RANK (109). Dessa forma, a fase de ativação estabelece um ambiente propício para a subsequente fase de reabsorção, ao delimitar sítios específicos de remodelação na superfície óssea.

Uma vez que a fase de ativação tenha demarcado sítios específicos para a remodelação, inicia-se a fase de reabsorção, caracterizada pela diferenciação de osteoclastos a partir de precursores mononucleares sob a influência do RANKL e do M-CSF (113). Osteoclastos maduros aderem à superfície óssea exposta por meio de complexos de integrinas e formam um

compartimento de reabsorção selado ao estabelecerem uma borda em escova, a qual atua como microambiente para a degradação da matriz óssea (114). Essa fase de reabsorção geralmente dura algumas semanas e ocorre de forma precisamente localizada, de modo que apenas o tecido ósseo afetado seja substituído (112).

A reversão é o processo de transição entre a reabsorção e a formação óssea. Nessa fase, ocorre a preparação da superfície óssea recém absorvida para que ocorra a deposição de uma nova matriz óssea. Durante a fase de reversão, células mononucleares e células de reversão especializadas, pertencentes à linhagem osteoblástica, colonizam rapidamente a superfície reabsorvida com o objetivo de remover detritos residuais e preparar a matriz para a adesão de osteoblastos (113). Nessa fase, sinais extracelulares — incluindo proteínas residuais da matriz e produtos proteolíticos — estimulam o recrutamento e a diferenciação de precursores de osteoblastos a partir de células-tronco mesenquimais (115). A transição que ocorre durante a fase de reversão é ainda modulada pela diminuição da atividade osteoclástica, uma vez que muitos osteoclastos entram em apoptose após cumprirem sua função reabsortiva, reduzindo assim a liberação local de sinais catabólicos (115). Ademais, a comunicação intercelular entre precursores osteoblásticos e remanescentes de osteoclastos assegura que o recrutamento de osteoblastos ocorra de forma rigorosamente sincronizada com a cessação da reabsorção (108).

A fase de formação é caracterizada pelo recrutamento, proliferação e diferenciação de osteoblastos, os quais são responsáveis pela síntese de uma nova matriz osteoide que, posteriormente, sofrerá mineralização para formar osso maduro (112). Precursores de osteoblastos, originados de células-tronco mesenquimais locais presentes na medula óssea aderem à superfície reabsorvida e condicionada durante a fase de reversão (112). O processo de formação é rigorosamente regulado por uma série de fatores autócrinos e parácrinos, que promovem a diferenciação dos osteoblastos e a produção da matriz (116). Ao longo de vários meses, o osteoide é progressivamente mineralizado por meio da deposição controlada de cristais de fosfato de cálcio, predominantemente hidroxiapatita, restabelecendo a competência mecânica do osso (112). À medida que a matriz amadurece, muitos osteoblastos são incorporados ao novo tecido ósseo como osteócitos ou sofrem apoptose, finalizando assim a transição para um estado de repouso ou quiescência.

3.1.6 Envelhecimento e alterações ósseas

O envelhecimento é um processo fisiológico complexo que impacta diversos tecidos e sistemas do organismo, incluindo o sistema musculoesquelético. No tecido ósseo, o envelhecimento está associado a alterações quantitativas e qualitativas que comprometem a sua resistência mecânica e aumentam o risco de fraturas (3). Entre essas alterações, destacam-se mudanças na microarquitetura óssea, na remodelação óssea e na composição da matriz extracelular (117). A seguir, serão descritas as principais modificações que ocorrem ao longo do ciclo de vida, desde o acúmulo da massa óssea até o seu declínio progressivo com o avanço da idade.

O aumento do conteúdo mineral ósseo e, conseqüentemente da densidade mineral óssea ocorre desde o nascimento e ao longo da infância e adolescência, de modo que aproximadamente 90% da massa óssea é adquirida aos 20 anos de idade (118, 119), e o pico de massa óssea é normalmente atingido entre 20 e 30 anos de idade (120). Posteriormente, a massa óssea entra em um período de relativa estabilidade antes de iniciar um declínio relacionado à idade. Essa resposta ocorre tanto em homens quanto em mulheres, porém como uma taxa ligeiramente mais alta de declínio da aDMO relacionada à idade para as mulheres (121), particularmente durante a drástica redução nos níveis de estrogênio, decorrente do período da menopausa (120). Tais declínios são acompanhados pela morte de osteócitos, deterioração de colágeno tipo I (122) e aumento da adipogênese na medula óssea (123). Essas alterações ocorrem devido ao aumento da reabsorção óssea em comparação a formação óssea, culminando em uma redução densidade volumétrica trabecular e cortical (124).

Além da redução da densidade mineral óssea, tanto areal como volumétrica, ocorrem outras alterações na microestrutura óssea, reduzindo a qualidade do tecido ósseo. Por exemplo, Alvarenga et al. demonstraram as alterações na densidade e parâmetros microestruturais e indicadores de resistência óssea para as regiões distais do rádio e da tíbia, para mulheres e homens (125, 126). Para as mulheres, na região distal do rádio, comparando as mudanças percentuais em mulheres de 80 anos *versus* mulheres de 20 anos, o percentual de mudança variou de uma redução de 25,5% na rigidez do tecido, para um aumento de 342,2% na porosidade cortical. Para a região distal da tíbia, as alterações variaram de uma redução de 19,1% no número de trabéculas, até o aumento de 381,5% na porosidade cortical (tabela 1).

Tabela 1. Diferença percentual nos parâmetros de densidade óssea e microarquitetura entre mulheres de 20 e 80 anos

Local	Parâmetro	Diferença percentual
Rádio	Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	
	Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	-25,3
	Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	-8,8
	Tb.N (1/mm)	-15,4
	Tb.Th (mm)	-10,9
	Tb.Sp (mm)	26,7
	Ct.Th (mm)	-8,7
	Ct.Po (%)	342,2
	S (kN/mm)	-25,5
Tíbia	Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	
	Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	NS
	Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	-18,2
	Tb.N (1/mm)	-19,1
	Tb.Th (mm)	NS
	Tb.Sp (mm)	26,3
	Ct.Th (mm)	-12,4
	Ct.Po (%)	381,5
	S (kN/mm)	-21,7

Tt. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total; Tb. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido; Tb. N: número de trabéculas; Tb. Th: espessura trabecular; Tb. Sp: separação trabecular; Ct. Th: espessura cortical; Ct. Po: porosidade cortical; Ct. Po. Dm: diâmetro dos poros; S: rigidez do tecido; F.load: estimativa de carga máxima suportada até a fratura

Para os homens, para a região distal do rádio, as alterações percentuais variaram de uma redução de 20,13% na densidade volumétrica total, até o aumento de 44,93% na porosidade

cortical. Para a região distal da tíbia, as alterações percentuais variaram de uma redução de 63,88% na carga suportada até a fratura, até o aumento de 51,84% na porosidade cortical (tabela 2).

Tabela 2. Diferença percentual nos parâmetros de densidade óssea e microarquitetura entre homens de 20 e 80 anos

Local	Parâmetro	Diferença percentual
Rádio	Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	-20,13
	Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	-16,06
	Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	-9,64
	Tb.N (1/mm)	-7,62
	Tb.Th (mm)	-13,89
	Tb.Sp (mm)	10,78
	Ct.Th (mm)	-19,05
	Ct.Po (%)	44,93
	Fload (N)	-17,69
Tíbia	Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	-23,45
	Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	-38,55
	Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	-10,23
	Tb.N (1/mm)	-17,20
	Tb.Th (mm)	-10,53
	Tb.Sp (mm)	17,89
	Ct.Th (mm)	-18,27
	Ct.Po (%)	51,84
	Fload (N)	-63,88

Tt. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total; Tb. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido; Tb. N: número de trabéculas; Tb. Th: espessura trabecular; Tb. Sp: separação trabecular; Ct. Th: espessura cortical; Ct. Po: porosidade cortical; Ct. Po. Dm: diâmetro dos poros; S: rigidez do tecido; F.load: estimativa de carga máxima suportada até a fratura

Quando analisados de forma integrada, esses estudos indicam que o declínio ósseo relacionado ao envelhecimento não se limita apenas à perda do conteúdo mineral ou à redução da densidade mineral óssea areal, mas se estende aos parâmetros microestruturais do tecido ósseo, comprometendo sua qualidade e aumentando a suscetibilidade a fraturas (125, 126).

3.1.6.1 Impactos das alterações relacionadas a idade sobre o tecido ósseo

Uma taxa normal de perda óssea não tende a apresentar um problema clínico importante, a menos que o indivíduo não tenha gerado um pico de massa óssea alto o suficiente durante a infância e a adolescência; nessas circunstâncias, o desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose pode se tornar um problema clinicamente relevante (127). Porém, mesmo com um grau razoável de acúmulo ósseo durante a infância e a adolescência, essas condições ainda podem se desenvolver durante o envelhecimento com uma taxa acelerada de perda óssea, que pode ocorrer como resultado de um desequilíbrio entre a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e a formação óssea mediada por osteoblastos e osteócitos; em que a taxa de reabsorção óssea excede a taxa de formação óssea. Nesse sentido, embora o declínio da massa óssea relacionado a idade seja inerente ao envelhecimento, outros fatores, por exemplo hormonais, como ocorre na menopausa (128), ou pela presença de morbidades podem acelerar tal redução (13, 39, 129-132). Neste cenário, as alterações na composição corporal, principalmente o aumento do tecido adiposo e a redução do tecido muscular, decorrentes do processo de envelhecimento parecem exercer um papel importante na saúde óssea (39). Nesta perspectiva, um declínio acelerado da massa óssea pode se configurar como um grave problema de saúde com o surgimento da osteoporose.

A osteoporose é uma condição de saúde que enfraquece os ossos, tornando-os frágeis e mais propensos a fraturas. Atualmente ela é definida como uma doença sistêmica, caracterizada pela baixa densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura, mais especificamente uma diminuição do número de trabéculas acoplada à diminuição da espessura trabecular e perda de conectividade, bem como diminuição da espessura cortical e aumento de sua porosidade (133). Tais alterações no conteúdo e integridade óssea aumentam a fragilidade do osso e, consequentemente o risco de fraturas.

Em 2017-2018, de acordo com a pesquisa nacional de saúde e nutrição dos Estados Unidos (do inglês- *National Health and Nutrition Examination Survey*- NHANES), 12,6% da população estadunidense possui osteoporose, tal prevalência aumenta de acordo com o aumento das faixas etárias, por exemplo em pessoas acima de 65 anos estima-se que 17,7% da população

apresente osteoporose (134). Atualmente a presença de osteoporose é associada com uma maior propensão a fraturas, o que gera um impacto negativo físico e psicossocial e financeiro, para o indivíduo e para a sociedade (135, 136). Comumente, as fraturas são acompanhadas de dor, deformidades ósseas, medo, angústia, dificuldade para realizar as atividades diárias, perda da independência e institucionalização (137, 138). Mais importante, idosos com idade superior a 80 anos tem uma sobrevida igual ou inferior a 1 ano após fratura. Adicionalmente, fraturas prévias estão associadas a altas taxas de mortalidade que podem persistir por 5 anos para qualquer fratura e por até 10 anos para fraturas de quadril (139). Essas consequências devastadoras das fraturas osteoporóticas resultam em altos custos econômicos para a sociedade, pois as fraturas geram gastos com tratamento médico, cirurgias, internações e reabilitação (140). Esses custos tendem a aumentar com o envelhecimento da população e, conseqüentemente, maior prevalência de osteoporose e suas complicações. Portanto, é de extrema necessidade criar estratégias que retardem ou minimizem a redução da densidade mineral óssea, bem como as alterações na microarquitetura, com o objetivo de reduzir a incidência de osteoporose e seu ônus.

3.1.7 Aspectos epidemiológicos da obesidade sarcopênica

A obesidade sarcopênica é uma condição clínica e funcional caracterizada pela coexistência de obesidade, caracterizada por excesso de massa gorda e sarcopenia (141). Apesar de ser uma condição reconhecida na literatura científica, a obesidade sarcopênica ainda necessita de critérios diagnósticos padronizados, o que dificulta a comparação de suas prevalências em diferentes populações ao redor do mundo (142). Por exemplo, diversos trabalhos reportam mudanças substanciais na prevalência de obesidade sarcopênica, ao utilizar diferentes métodos de diagnósticos (143-146). Na tentativa de estimar a prevalência global de obesidade sarcopênica, Gao et al. (147) realizaram uma meta-análise abrangendo 50 estudos. Os resultados indicaram uma prevalência global de aproximadamente 15%, com destaque para ao continente americano, onde os índices foram mais elevados: 21% na América do Sul e 19% na América do Norte (147). No Brasil, poucos estudos observacionais (n=12) foram realizados até o momento, e os resultados apresentam uma variação substancial, de 4,8% até 48,4% (148). A respeito desta variação, vale destacar que a utilização de diferentes métodos, bem como diferentes pontos de corte para definir obesidade e sarcopenia (143) exercem uma influência substancial nesse resultado (144).

Além da dificuldade em obter uma estimativa precisa da prevalência da obesidade sarcopênica, essa lacuna diagnóstica compromete o desenvolvimento de estratégias eficazes para sua prevenção e tratamento. Diante desse cenário, tornou-se fundamental a construção de um consenso acerca da definição e dos critérios diagnósticos da obesidade sarcopênica. Nesse contexto, a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo [do inglês - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN)] e a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade [do inglês - *European Association for the Study of Obesity* (EASO)] promoveram uma iniciativa envolvendo um painel internacional de especialistas. Esse grupo iniciou suas atividades por meio de uma revisão sistemática com o objetivo de analisar a literatura científica disponível sobre definições e critérios diagnósticos de obesidade sarcopênica aplicados em estudos com seres humanos (143). Como era esperado, os resultados evidenciaram uma acentuada heterogeneidade nas definições e abordagens diagnósticas, decorrente das distintas concepções de obesidade e sarcopenia, das diferentes metodologias empregadas na avaliação da composição e função corporal, bem como das variações nos valores de referência adotados para as variáveis analisadas, incluindo pontos de corte e métodos divergentes de estratificação estatística.

Após a publicação de uma revisão sistemática, foi conduzido um procedimento de consenso para estabelecer: i) a definição de obesidade sarcopênica; ii) os critérios e procedimentos diagnósticos, incluindo triagem e estadiamento; e iii) as metodologias e pontos de corte recomendados. A elaboração do consenso seguiu o procedimento operacional padrão da ESPEN (149) e contou com a participação de 38 especialistas internacionais de 16 países, representando diferentes áreas da saúde. Os participantes avaliaram cada item por meio de escala Likert de 5 pontos, sendo consideradas aprovadas aquelas declarações que atingiram mais de 75% de concordância.

Ao final, obteve-se elevado grau de aprovação (93,6%) para uma proposta abrangente envolvendo definição, triagem, diagnóstico e estadiamento da obesidade sarcopênica, bem como um algoritmo clínico para orientar a prática. Os principais consensos foram: i) a obesidade sarcopênica é definida pela coexistência de obesidade e sarcopenia; ii) a avaliação deve ocorrer em dois níveis – triagem e diagnóstico – permitindo a classificação da doença em diferentes estágios (Figura. 2).

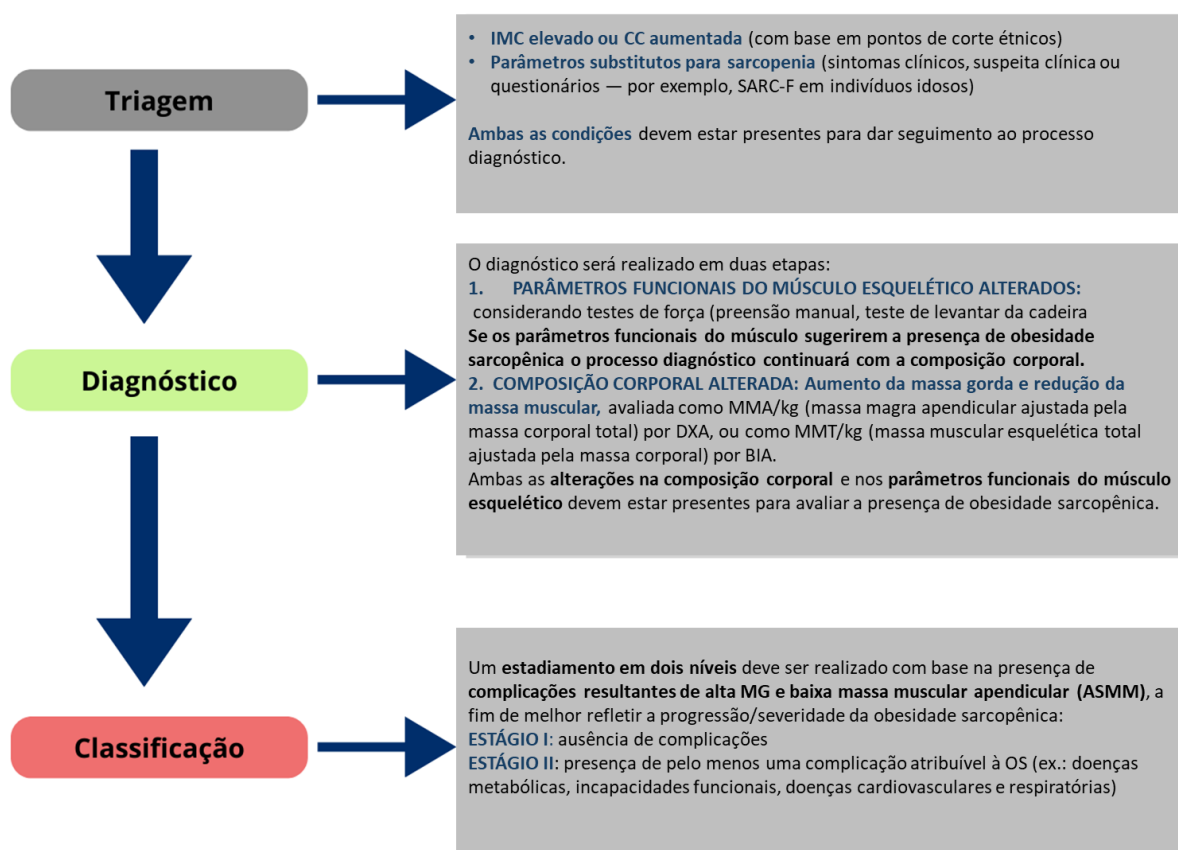


Figura 2. Representação esquemática da árvore de decisão para a definição de obesidade sarcopênica. Extraído e adaptado de Donini et al. (138).

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; SARC-F: questionário clínico utilizado para rastreamento rápido de sarcopenia; MMA/kg: massa magra apendicular ajustada ao peso corporal; MMT/kg: massa muscular esquelética ajustada pela massa corporal; BIA: bioimpedância elétrica; DXA: absorciometria de raios-X de dupla energia.

No que se refere aos pontos de corte, o consenso recomenda a adoção de valores previamente estabelecidos na literatura. Para a força de preensão manual, indicou-se o uso dos pontos de corte propostos por Dodds et al. (150) e Auyeung et al. (151), para a força de preensão manual, aplicáveis às populações caucasiana e asiática, respectivamente. Em relação à composição corporal, foram sugeridos os pontos de corte descritos por Gallagher et al. para a massa gorda total (152), e por Levine et al. para a razão entre massa magra apendicular e massa corporal (153). Apesar dessas recomendações, o documento também apresenta uma variedade de pontos de corte alternativos para a classificação da obesidade sarcopênica (Tabela 3). Essa diversidade reforça a ausência de padronização amplamente aceita, tanto no que diz respeito aos

instrumentos de avaliação quanto aos valores de referência empregados na triagem dessa condição.

Por fim, o painel de especialistas destacou que o conceito de força muscular relativa é potencialmente relevante para o diagnóstico da obesidade sarcopênica. No entanto, concordaram que, até o momento, não há evidências suficientes que justifiquem a adoção de métodos de ajuste com base no peso corporal ou no índice de massa corporal (IMC), especialmente diante da ausência de pontos de corte bem estabelecidos para a força de preensão manual (HGS) relativa — com exceção da proposta pela fundação para os institutos nacionais de saúde (do inglês *-foundation for the national institutes of health-* FNIH), que sugere um ponto de corte baseado na razão HGS/IMC. Apesar disso, diversos estudos têm demonstrado que a força de preensão manual ajustada pelo IMC apresenta valor preditivo significativo para desfechos adversos de saúde (154-156).

Tabela 3. Pontos de corte para o diagnóstico da obesidade sarcopênica

Parâmetro	Ponto de corte	Método	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Referência
Função muscular					
Força de preensão manual	Homens (< 27 Kg)	HGS $\leq$ 2.5 desvios padrão abaixo do pico de referência de acordo com o sexo	Homens e mulheres caucasianos $\geq$ 5 anos	49.964	(150)]
	Mulheres (< 16 Kg)				
	Homens (< 35,5 Kg)	Modelos CART e ROC/AUC para identificar pontos de corte associados com desfechos adversos.	Homens e mulheres ($\geq$ 65 anos)	12.984	(157)
	Mulheres (< 20,0 Kg)				
	Homens (< 30 Kg)	2 desvios-padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres caucasianos (20 a 102 anos), População de referência (20-29 anos)	1.030 (população de referência 47)	(158)
	Mulheres (< 20,0 Kg)				
	Homens (< 26 Kg)	Consenso que identificou o ponto de corte correspondente a uma baixa capacidade funcional (velocidade da marcha $\leq$ 0,8 m/s)	Homens e mulheres ($\geq$ 65 anos)	26.625	(159)
Força isométrica dos extensores do joelho	Mulheres (< 16 Kg)	Quintil mais baixo da população asiática idosa em geral	Homens e mulheres asiáticos ($\geq$ 65 anos)	26.344	(151)
	Homens (< 28Kg)				
	Mulheres (< 18 Kg)				
	Valores normativos baseados na idade, sexo, estatura e lado dominante	<5º percentil da população em geral com idade entre 39 e 73 anos entre 2006 e 2010 em todo o Reino Unido	Homens e mulheres (39 -73 anos)	224.830 (r) 224.852 (l)	(160)
	Homens (< 28 Kg)	Valor preditivo (sensibilidade e especificidade) e análise ROC para identificar pontos de corte com base na porcentagem do ganho normalizado do índice de mobilidade (IM) derivado de um questionário sobre atividades da vida diária	Homens e mulheres asiáticos ($\geq$ 60 anos)	950	(161)
	Mulheres (< 16 Kg)				
	Homens (< 0,40 Kg/kg)	Valor preditivo (sensibilidade e especificidade) e análise ROC para identificar pontos de corte relativos à presença de limitação funcional	Homens e mulheres caucasianos ($\geq$ 60 anos)	947	(162)
	Mulheres (< 0,31 Kg/kg)				
	Homens (< 390.9 N/m)	2 desvios-padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres caucasianos (20 a 102 anos), População de referência (20-29 anos)	1.030 (população de referência 27)	(158)
	Mulheres (<266.4 N/m)				
Teste de sentar e levantar de 5 movimentos	$\geq$ 17 s para ambos os sexos	< percentil 21,3 da população de idosos com boa capacidade funcional	Homens e mulheres (70 -79 anos)	3.024	(163)

Tabela 3. Continuação

Parâmetro	Ponto de corte	Método	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Referência
Composição corporal					
Massa gorda %	Mulheres (60-79anos > 43% caucasianas; >43% asiáticos; >41% afro-americanos; Homens (60-79 anos: >31% caucasianos; >29% asiáticos; >29% afro-americanos)	Modelo de regressão múltipla considerando massa gorda como variável de desfecho e IMC, sexo, idade e etnia como variáveis preditoras	Homens e mulheres adultos	1.626	(152)
	Mulheres: >38% Homens: >27%	Porcentagem de gordura corporal maior que a mediana específica do sexo	Homens e mulheres hispanicos (≥ 60 anos)	808	(164)
	Mulheres: >37.2% Homens: >29.7%	Quartil mais alto específico do sexo	Homens e mulheres asiáticos (≥ 65 anos)	1.731	(165)
	Mulheres: >40.7% Homens: >27.3%	Percentil > 60th da gordura corporal da população estudada	Homens e mulheres caucasianos (≥ 60 anos)	992	(166)
	Mulheres: >40.9% Homens: >30.3%	2 quintis mais altos da população do estudo	Mulheres caucasianas 67- 78 anos)	167	(167)
	Mulheres: >40.9% Homens: >30.3%	2 quintis mais altos da população do estudo	Homens e mulheres caucasianos (65-92 anos)	2.747	(168)
	Mulheres: >31,7% Homens: >20,2%	2 quintis mais altos da população de referência	Homens e mulheres asiáticos (20 a 88 anos), População de referência (20-40 anos)	591 (população de referência 145)	(169)
	Mulheres: >36,5% Homens: >20,8%	2 quintis mais altos da população do estudo	Homens e mulheres asiáticos (≥ 40 anos)	309	(170)
	Mulheres: >25% Homens: >32%	Opinião especializada da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica	/	/	(171)

Tabela 3. Continuação

Parâmetro	Ponto de corte	Método	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Referência
Razão entre a massa magra apendicular e a massa corporal	Homens: <29,9%; Mulheres: <25,1%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (28.4 ± 3.1 e 26.3 ± 2.6 anos)	70 (população de referência)	(172)
	Homens: <30,1%; Mulheres: <21,2%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (>40 anos), População de referência (20-39 anos)	10.118 (população de referência 5.944)	(173)
	Homens: <30,65%; Mulheres: <23,9%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥ 65 anos), População de referência (20-39 anos)	3.483 (população de referência 4.192)	(174)
	Homens: <25,7%; Mulheres: <19,64%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres (≥ 60 anos), População de referência (18-59 anos)	4.984 (população de referência 10.877)	(175) (153)
	Homens: <30,3%; Mulheres: <23,8%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥ 20 anos), População de referência (20-39 anos)	11.521 (população de referência 4.987)	(176)
	Homens: <32,5%; Mulheres: <25,7%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥ 60 anos), População de referência (20-39 anos)	2.943 (população de referência 2.781)	(177)
	Homens: <29,53%; Mulheres: <23,2%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥ 60 anos), População de referência (20-39 anos)	2.221 (população de referência 2.269)	(178)

Tabela 3. Continuação

Parâmetro	Ponto de corte	Método	Característica da amostra	Tamanho da amostra	Referência
Razão entre a massa magra apendicular e a massa corporal	Homens: <31,3%; Mulheres: <24,76%;	1 desvio padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥40 anos), População de referência (20-39 anos)	3.320	(179)
	Homens: <32,2%; Mulheres: <25,6%;	Classe I: dentro de -1 a -2 desvios padrão dos valores de adultos jovens saudáveis Classe II: 2 desvios padrão abaixo da média dos valores de adultos jovens saudáveis	Homens e mulheres asiáticos (≥20 anos), População de referência (20-39 anos)	10.485 (população de referência 2.513)	(169)
	Homens: <29,5%; Mulheres: <23,2%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥50 anos), População de referência (20-40 anos)	3.169 (população de referência 2.392)	(180)
	Homens: <26,8%; Mulheres: <21,0%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥50 anos), População de referência (20-40 anos)	2.893 (população de referência 2.113)	(181)
	Homens: <32,2%; Mulheres: <25,5%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥20 anos), População de referência (20-30 anos)	15.132 (população de referência 2.200)	(182)
	Homens: <44%; Mulheres: <52%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres asiáticos (≥60 anos), População de referência (20-39 anos)	1.433 (população de referência 1.746)	(183)
	Homens: <28,27%; Mulheres: <23,47%;	2 desvios padrão abaixo da média da população de referência;	Homens e mulheres caucasianos (18-65 anos), População de referência (20-39 anos)	727 (população de referência 222)	(184)

Extraído e adaptado de Donini et al. (141)

3.1.8 Etiologia e fisiopatologia da obesidade sarcopênica

A obesidade sarcopênica, embora represente a coexistência de duas condições — obesidade e sarcopenia —, deve ser reconhecida como uma entidade clínica distinta, com características fisiopatológicas e prognósticas próprias. Essa distinção decorre, principalmente, de dois aspectos centrais: (1) a interação bidirecional e patogênica entre o excesso de gordura corporal e a perda progressiva de massa e função do músculo esquelético, que agrava mutuamente ambas as condições; e (2) os efeitos clínicos sinérgicos negativos resultantes da combinação entre obesidade e sarcopenia, os quais amplificam o risco de desfechos adversos, como fragilidade, incapacidade funcional e morbimortalidade (142, 185).

A origem da obesidade sarcopênica é multifatorial (185, 186). Nesse sentido, é razoável supor que as alterações inerentes ao processo de envelhecimento, e alterações de hábitos comportamentais, presença de comorbidades, uso de medicamentos podem atuar isoladas ou de maneira conjunta para o surgimento ou progressão da obesidade sarcopênica (185).

O processo de envelhecimento é acompanhado por diversas alterações na composição corporal, entre as quais se destaca a perda progressiva de massa e função do músculo esquelético (187-189), frequentemente associada ao aumento relativo ou absoluto da gordura corporal (190-192). Além disso, mudanças no estilo de vida, como baixos níveis de atividade física — isoladamente ou em combinação com o aumento do tempo em comportamento sedentário — constituem fatores-chave no desenvolvimento tanto da obesidade (193-195) quanto da sarcopenia (196-199). Assim, é plausível considerar que a inatividade física representa um importante fator de risco para o surgimento da obesidade sarcopênica (200). Adicionalmente, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, frequentemente observado em idosos (201), sobretudo naqueles com obesidade (202), também contribui para a fisiopatologia da obesidade sarcopênica. Esses mediadores inflamatórios, produzidos principalmente por adipócitos hipertrofiados e por células imunes infiltradas no tecido adiposo, exercem efeitos deletérios sobre o tecido muscular, favorecendo a degradação proteica acelerada e a apoptose de miócitos por meio de mecanismos associados à inflamação crônica e ao estresse oxidativo (203, 204). Ainda, o aumento na secreção dessas citocinas inflamatórias está fortemente associado à resistência à insulina (205), condição que, por comprometer a ação anabólica da insulina sobre o músculo esquelético (206, 207), pode contribuir para a redução da massa muscular. Ademais, a resistência à insulina tem sido consistentemente associada à piora da função muscular em indivíduos idosos (208, 209).

Do ponto de vista clínico, a obesidade sarcopênica representa uma condição de risco cumulativo, resultante da coexistência de duas entidades clínicas relevantes por si só. Embora diversas definições e critérios diagnósticos tenham sido propostos para a identificação da obesidade sarcopênica (143), há consenso na literatura quanto à sua associação consistente com desfechos adversos. Entre eles, destacam-se o aumento do risco de incapacidade funcional (210, 211), fragilidade (212), risco elevado de anormalidades cardiometabólicas, tais como resistência à insulina e diabetes tipo 2 (177, 213, 214), dislipidemia (174), hipertensão arterial (215-217), e síndrome metabólica (172). Ademais, a presença de obesidade sarcopênica tem sido vinculada a maiores custos com cuidados de saúde, aumento na necessidade de institucionalização (218), e pior qualidade de vida (219).

Além dos desfechos adversos amplamente documentados na população idosa, a presença de obesidade sarcopênica exerce efeitos deletérios adicionais sobre a saúde óssea (20). A redução da massa muscular, característica da sarcopenia, impacta negativamente o tecido ósseo devido à estreita comunicação mecânica e bioquímica entre esses dois compartimentos (81). Músculo e osso interagem dinamicamente para preservar suas estruturas e funções. Por exemplo, a carga mecânica gerada durante o exercício resistido é transmitida ao osso, promovendo não apenas a síntese de proteínas musculares, mas também sinalizando uma elevada demanda energética que favorece a formação óssea — evidenciando uma interação biomecânica robusta (220). Fatores hormonais, como o hormônio do crescimento e o IGF-1, também estimulam tanto a hipertrofia muscular quanto a osteogênese, caracterizando uma via de comunicação endócrina entre os tecidos (80, 221). Além disso, há evidências substanciais de que músculo e osso participam de um crosstalk bioquímico bidirecional, por meio da secreção e recepção de sinais mediados por miocinas, osteocinas e fatores de crescimento, que atuam de maneira autócrina, parácrina e endócrina, modulando o metabolismo de ambos os tecidos (86, 222-228).

Corroborando a relação bidirecional entre músculo e osso, diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação positiva entre a quantidade de massa magra e a aDMO, sugerindo que maiores níveis de massa muscular podem contribuir para a manutenção ou incremento da integridade óssea (229-235). Em uma meta-análise, Nielsen et al. evidenciaram que a presença de sarcopenia está associada a valores reduzidos de aDMO e escore T no colo do fêmur (236), o que se traduz em um risco duas vezes maior para osteopenia e osteoporose entre indivíduos com essa condição (237). Ademais, a presença de sarcopenia não afeta apenas a densidade mineral óssea, mas também parâmetros ósseos relacionados à resistência óssea (238). A este respeito, um estudo observacional com 796 homens com idade

entre 50 e 85 anos demonstrou que aqueles com menor massa magra possuem menor espessura cortical e menor módulo de seção, tanto na porção distal rádio quanto no colo de fêmur (17). De maneira similar, Szulc et al., demonstrou que idosos (≥ 60 anos) com baixa massa magra também possuíam menor área de secção transversa no rádio distal, assim como menor área trabecular e menor área e espessura cortical (18). Adicionalmente, tem sido evidenciado que a baixa massa magra e baixa força muscular são preditores do declínio acelerado de parâmetros da microarquitetura óssea, como a densidade volumétrica total, densidade volumétrica cortical, espessura e área cortical em idosos (≥ 60 anos) (19). Consideradas em conjunto, essas evidências sustentam a noção de que a sarcopenia contribui de forma significativa para o comprometimento da saúde óssea.

O excesso de adiposidade, observado em indivíduos com obesidade, também pode exercer efeitos deletérios sobre o tecido ósseo (21, 25, 36, 39, 46). Embora diversos estudos tenham demonstrado uma associação positiva entre a massa corporal ou o IMC e a densidade mineral óssea (239, 240), essa relação parece não refletir, necessariamente, os efeitos da adiposidade em si (241, 242). De fato, tem sido constante observado que a densidade óssea por unidade de IMC é menor em indivíduos com alta quantidade de gordura corporal (243, 244).

Apesar da obesidade promover uma alta sobrecarga mecânica, bem como níveis hormonais alterados (e.g., globulina ligadora de hormônios sexuais e estrôgenio) (245), os quais, sabidamente afetam positivamente o tecido ósseo, diversos fatores associados a obesidade contribuem negativamente com a saúde óssea (26). Dessa forma, a relação entre adiposidade e tecido ósseo é complexa, ultrapassando uma simples associação unidirecional entre massa corporal e massa óssea (25). Por exemplo, o excesso de gordura corporal, presente em indivíduos com obesidade é frequentemente associado à dislipidemia, resistência à insulina, aumento do estresse oxidativo, e maior produção de citocinas pró-inflamatórias (26). Esses fatores exercem efeitos deletérios sobre o tecido ósseo, inicialmente causando um desequilíbrio entre a formação óssea mediada pelos osteoblastos e a reabsorção mediada pelos osteoclastos, o que resulta em alterações no conteúdo e na arquitetura óssea (36). De modo consistente, estudos anteriores demonstraram que mulheres na pós-menopausa (≥ 40 anos) com obesidade apresentam níveis reduzidos de biomarcadores de formação óssea em comparação aos biomarcadores de reabsorção óssea, indicando um metabolismo ósseo favorecendo a reabsorção (43, 246). Corroborando esses achados, uma meta-análise revelou que, mesmo entre indivíduos com IMC superior a 30 kg/m², o percentual de gordura corporal está negativamente associado à aDMO (21). Além disso, a presença de obesidade também é associada com uma pior qualidade óssea tanto em crianças quanto em adultos e idosos, evidenciado por um menor índice

de força óssea, além de uma menor densidade e uma maior porosidade cortical (41, 42, 247-249).

Corroborando com a hipótese de efeitos negativos da adiposidade e da baixa massa magra (i.e., componente da sarcopenia) sobre o tecido ósseo, Jain and Vokes (39) utilizando, uma amostra representativa da população americana (10.814 participantes, com idade entre 20 a 59 anos, *NHANES* 2011-2018), evidenciaram que, enquanto a massa magra se correlaciona positivamente com a aDMO de corpo total, a adiposidade apresenta correlação negativa com essa mesma variável. Diante do impacto deletério que a presença concomitante de obesidade e baixa massa magra pode exercer sobre o tecido ósseo, é razoável supor que indivíduos com obesidade sarcopênica possuam maior probabilidade de apresentar comprometimento ósseo. De fato, esses indivíduos exibem menor densidade mineral óssea no quadril e no colo do fêmur, além de uma pior geometria óssea, evidenciada por área de secção transversa reduzida e menor momento de inércia da secção transversa, quando comparados àqueles com obesidade, mas com massa e função musculares preservadas (47). Ademais, a obesidade sarcopênica está associada a um aumento significativo na razão de chance para diagnóstico de osteoporose, tanto em homens (OR = 8,67; IC95%: 4,19-17,94), quanto em mulheres (OR=2,93; IC95%: 1,99 – 4,32) (13). Consequentemente, essa redução da aDMO, somada à piora da microarquitetura óssea, resulta em maior incidência de fraturas em pacientes com obesidade sarcopênica (razão da taxa de incidência: 1,88; IC95%: 1,09 - 3,23) (250). Considerando que a coexistência de obesidade e sarcopenia afeta negativamente o tecido ósseo, intervenções direcionadas ao tratamento da obesidade sarcopênica devem priorizar a preservação da saúde óssea.

3.1.9 Intervenções não farmacológicas no tratamento da obesidade sarcopênica

Os hábitos alimentares representam um fator chave no desenvolvimento tanto da sarcopenia quanto da obesidade (251, 252). Contudo, os mecanismos pelos quais a alimentação influencia essas condições diferem. A sarcopenia está frequentemente associada a uma ingestão nutricional inadequada, especialmente no que tange à ingestão proteica (253), enquanto a obesidade resulta do consumo excessivo de energia, que gera um desequilíbrio entre ingestão e gasto energético (186). Considerando esse antagonismo entre as duas condições, o tratamento da obesidade sarcopênica deve buscar tanto a redução do tecido adiposo quanto o aumento da massa muscular.

Embora não existam diretrizes claras e específicas para o manejo da obesidade sarcopênica, as intervenções aplicadas isoladamente no tratamento da obesidade e da sarcopenia têm sido sugeridas como estratégias potenciais para essa condição. Nesse contexto, a restrição calórica é atualmente considerada uma das principais abordagens para o tratamento da obesidade (48, 254). e fato, dietas hipocalóricas demonstram eficácia na redução da massa corporal total e, consequentemente, do tecido adiposo em idosos com obesidade (49, 255). Contudo, embora a restrição calórica promova a redução da adiposidade, ela frequentemente acarreta efeitos colaterais indesejados, resultando em prejuízos à saúde musculoesquelética, sobretudo em populações idosas (51).

Neste cenário, a redução da massa corporal induzida pela restrição calórica promove a diminuição dos níveis de hormônios sexuais (e.g., estrogênio e estradiol), que afetam direta ou indiretamente a atividade osteoblástica e osteoclástica (245). Além disso, a restrição calórica reduz a concentração de IGF-1 (256), um fator que estimula a diferenciação dos osteoblastos e está positivamente associado à aDMO (257). Ademais, a queda nos níveis de estrogênio, aliada ao aumento dos níveis de cortisol induzidos pela restrição calórica, contribui para a diminuição da eficiência da absorção de cálcio (258). Corroborando essas evidências, o aumento da concentração sérica de PTH, frequentemente observado durante a restrição calórica, pode representar uma resposta compensatória à redução da absorção de cálcio durante a perda de massa corporal (52, 75). Por fim, considerando a relação entre músculo e osso (33), a redução da massa muscular decorrente da restrição calórica (259), também impacta negativamente a saúde óssea (260).

Diversos trabalhos conduzidos com mulheres na pós-menopausa e pessoas idosas têm demonstrado que intervenções destinadas à redução do excesso de adiposidade por meio de restrição calórica elevam os marcadores de turnover ósseo (52, 53, 261), especialmente devido ao aumento desproporcional do CTX (53). Em caráter crônico, esse aumento desproporcional da reabsorção óssea pode provocar alterações na arquitetura óssea. A este respeito, Liu et al., (262), observaram, em uma amostra de 1364 participantes (769 mulheres e 595 homens; idade média de 70 ± 8 anos), que a redução da massa corporal esteve associada a menor densidade e espessura cortical, maior porosidade cortical e menor densidade e número de trabéculas. Adicionalmente, a redução da massa corporal também induz em alterações negativas na geometria óssea, com o a redução da área de secção transversa, do módulo de secção, da espessura cortical, e o aumento do *buckling ratio*, (261). Para além dos efeitos na arquitetura e geometria óssea, outro impacto indesejável relacionado à restrição calórica é a diminuição da densidade mineral óssea em idosos (51). De fato, uma perda corporal aproximada de 10% pode

resultar em uma redução do conteúdo ósseo total e na região do quadril entre 1% a 2%, e de 3% a 4% em regiões como o trocânter e o rádio, respectivamente (263).

Dessa forma, um corpo robusto de evidências demonstra que a redução da densidade mineral óssea ocorre concomitantemente à redução da massa corporal e que tal redução parece ser o dobro da taxa de perda óssea em indivíduos com peso estável (245). Adicionalmente, a redução da densidade mineral óssea e o aumento dos marcadores de reabsorção óssea induzidos pela perda de massa corporal não retornam aos níveis anteriores, indicando que as perturbações induzidas pela redução da massa corporal no metabolismo e na massa óssea persistem após a sua recuperação em mulheres adultas, tanto na pré quanto na pós-menopausa (263, 264). Nesse cenário, a redução da aDMO proporcionada pela restrição calórica se caracteriza como um dos principais problemas relacionados a redução da massa corporal (54, 55). Assim, o desenho de estratégias de intervenção para tratar a obesidade sarcopênica deve focar em atenuar as alterações na saúde óssea.

Uma medida para atenuar a redução da aDMO é a prática de exercícios físicos (265-269). De fato, o estímulo mecânico, bem como a produção de miocinas induzidos pela prática de exercícios físicos (222), promovem efeitos positivos sobre o tecido ósseo, dentre os quais destacam-se a manutenção ou o aumento do conteúdo e, consequentemente da densidade mineral óssea, assim como a atenuação dos prejuízos gerados na microarquitetura óssea, aumentando a resistência óssea e tornando o tecido menos suscetível à fraturas. Atualmente, existe um corpo robusto de literatura demonstrando o efeito de exercícios sobre a massa e arquitetura óssea (265, 270-272). A este respeito o treinamento de força, associado ou não ao treinamento aeróbico se configura como um importante estímulo osteogênico (58). Entretanto, quando a prática de exercícios físicos é combinada a um estímulo favorável a degradação do tecido ósseo (i.e., restrição calórica), o estímulo osteogênico parece ser insuficiente para aumentar ou manter a massa óssea (273). De fato, a prática de exercícios físicos *per se* parece ser incapaz de propiciar ganhos de massa óssea, ou até mesmo anular o aumento de marcadores de reabsorção óssea e a perda de massa óssea durante períodos de restrição calórica tanto na população adulta quanto na população idosa (53, 56, 58, 59, 261). Nesta perspectiva, uma meta-análise com 9 ensaios clínicos randomizados realizados com populações em uma ampla faixa-etária de indivíduos com obesidade ou sobrepeso (i.e., adultos, mulheres na pós-menopausa e idosos), demonstrou que a prática de exercícios físicos promove uma pequena atenuação do declínio da densidade mineral óssea no colo do fêmur [diferença média: 0.88%; IC95%: 0,003 - 1,73%] mas sem atenuar as reduções no quadril e coluna lombar (273). Quando analisadas

em conjunto, essas evidências indicam a necessidade de estratégias adjuvantes ao treinamento físico para mitigar a redução da massa óssea durante a restrição calórica.

Uma estratégia auxiliar ao treinamento físico é a adequação nutricional. Com relação à nutrição, sabe-se que os macronutrientes (por exemplo, carboidratos, gorduras e proteínas) (61) e muitos micronutrientes (e.g., cálcio, vitamina D, vitamina K, magnésio, potássio, e fósforo) modulam o tecido ósseo (62). Destes, talvez um dos nutrientes mais interessantes seja a proteína.

A proteína compõe aproximadamente 50% do volume dos ossos e 33% da massa óssea (274). Além disso, a matriz estrutural do osso consiste em proteína envolta em um mineral cristalino. Além do papel estrutural a proteína também pode afetar o tecido óssea de maneira direta, através dos estímulos de fatores de crescimento, além do aumento na absorção de cálcio, bem como de maneira indireta, através do auxílio na manutenção da massa magra (275). Neste contexto, parece lógico supor que a ingestão de proteínas desempenha um papel importante sobre a saúde óssea.

De fato, diversos estudos epidemiológicos demonstram uma associação positiva entre a ingestão proteica e a densidade mineral óssea (72, 276, 277). De modo semelhante, um alto consumo proteico é capaz de atenuar a redução da densidade mineral óssea em idosos após fraturas (278). Complementando as evidências acerca do papel benéfico da ingestão proteica sobre o tecido ósseo, duas meta-análises prévias, realizadas tanto em adultos quanto em idosos, indicaram que o maior consumo de proteínas está positivamente associado a uma maior densidade mineral óssea em diferentes locais anatômicos (i.e., fêmur total, trocânter e região intertrocanterica do fêmur, colo femoral, área de Ward, rádio e coluna lombar) (279, 280).

Quando associada à restrição calórica, uma maior ingestão proteica relaciona-se a maiores concentrações de IGF-1 (69) e a uma maior retenção da massa muscular (259, 281), o que poderia indicar um possível efeito positivo na atenuação dos prejuízos à saúde óssea induzidos pela perda de massa corporal. Corroborando essas evidências, alguns ensaios clínicos randomizados e controlados com mulheres jovens e na pós-menopausa demonstraram efeito benéfico do aumento do aporte proteico na atenuação dos biomarcadores do metabolismo ósseo (275, 282, 283), assim como na redução da aDMO durante a restrição calórica (76, 284).

Porém, vale destacar que esses estudos não controlaram a ingestão de cálcio dos participantes, o que poderia afetar o possível efeito benéfico da ingestão proteica sobre o tecido ósseo durante a restrição calórica. Entretanto, Sukumar et al., (69) evidenciaram, em um grupo de mulheres na pós-menopausa, que a manipulação da ingestão proteica (86 g/d vs. 60 g/d), associada a um consumo adequado de cálcio (1,2 g/d), foi capaz de atenuar a redução da

densidade mineral óssea na coluna lombar, na porção distal do rádio e no fêmur total, bem como na densidade volumétrica trabecular da tíbia, destacando o importante papel da proteína durante a restrição calórica. Adicionalmente, quando combinada com o exercício físico, o maior consumo proteico pode atenuar as alterações na saúde óssea decorrentes da restrição calórica. A este respeito, Josse et al., (75), demonstraram em um grupo de mulheres jovens (19 a 45 anos) que a alta ingestão proteica (em média 1,33g/Kg/d), associado a um alto consumo de cálcio (em média 1840 mg/d) atenuou o aumento de CTX e NTX, reduziu a concentração de RANKL e promoveu o aumento da concentração de PINP e da OPG. Assim, o aumento do aporte proteico parece ser uma importante estratégia para potencializar os efeitos do exercício sobre o tecido ósseo durante a restrição calórica.

Embora os estudos supracitados possibilitem a presunção do efeito benéfico do aumento do aporte proteico sobre os biomarcadores de metabolismo ósseo, e consequentemente sobre o conteúdo e a microarquitetura óssea, em indivíduos com obesidade sarcopênica, submetidos a restrição calórica concomitante a prática de exercícios físico, até o presente momento, nenhum estudo clínico randomizado e controlado investigando os efeitos do aumento do aporte proteico sobre a saúde óssea, em idosos com obesidade sarcopênica submetidos a restrição calórica associada ao treinamento físico, foi realizado.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO GERAL

Esta tese faz parte de um ensaio clínico com desenho aleatorizado, duplo cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, registrado na plataforma clinicaltrials.gov (NCT04981366), intitulado “*Protein Supplementation in Elderly With Sarcopenic Obesity Undergoing Caloric Restriction and Exercise*”, e que tem como objetivo, investigar o papel da suplementação de proteína sobre diversos parâmetros de saúde de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a uma intervenção clínica multimodal (i.e., nutricional e de atividade física). Dentro dessa ampla investigação, o presente trabalho direciona o foco na avaliação do papel da suplementação de proteína sobre a saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de treinamento físico combinado a restrição calórica.

4.2 LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Este ensaio clínico possui aprovação do comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP- HCFMUSP (CAPPesq; protocolo nº04234918.1.0000.0065). O relato deste ensaio clínico está de acordo com Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (285). O estudo foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

4.3 DESENHO EXPERIMENTAL

O presente trabalho trata-se de um estudo experimental, com desenho randomizado duplo cego, com grupos paralelos e controlado por placebo com duração de 16 semanas.

Após aceitarem participar do estudo, os voluntários que cumpriram os critérios de elegibilidade foram randomicamente alocados, com o auxílio de um *software online* (<https://randomizer.org>), numa proporção 1:1:1, em um dos seguintes grupos por uma pessoa não envolvida no estudo: a) PTN: Restrição calórica (i.e. ~300 a 500 Kcal) associados a treinamento físico + suplementação de proteína [40g de suplemento proteico contendo 30g de proteína (Cacau Nature Whey 70% Nutrata®)]; b) PLA: Restrição calórica (i.e. ~300 a 500kcal) associados a treinamento físico + placebo isocalórico (42g de um composto isocalórico); c)

CON: Grupo controle (sem intervenção; orientações gerais sobre alimentação saudável e atividade física).

Após as avaliações iniciais (composição corporal, força muscular, aptidão cardiorrespiratória, avaliação da microarquitetura óssea, coleta sanguínea para as análises bioquímicas e avaliação nutricional), os participantes foram submetidos a 16 semanas de intervenção [restrição calórica (300 a 500 Kcal/d), exercício físico (treino aeróbico e de força, 3x/semana) e suplementação (placebo ou proteína)]. Após as 16 semanas de intervenção, os participantes realizaram as avaliações pós-intervenção (Figura 3).

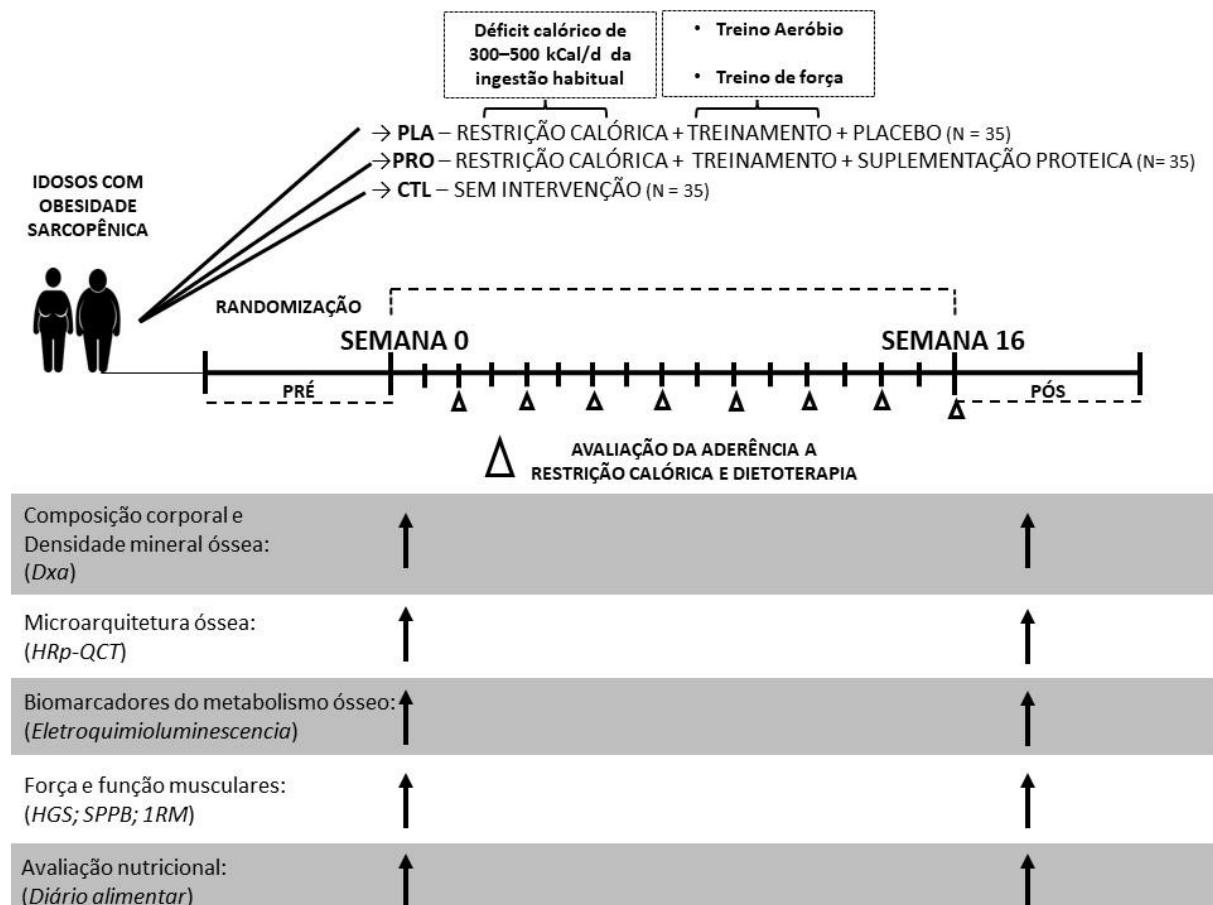


Figura 3. Representação esquemática do desenho do estudo. PTN: Grupo restrição calórica e treinamento físico + proteína; PLA: Grupo restrição calórica e treinamento físico + placebo; CON: Sem nenhuma intervenção. Dxa: densitometria por dupla emissão de raios-x; HRp-QCT: Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta Resolução; HGS: Força de preensão manual; SPPB: Bateria curta de desempenho físico; 1RM: Teste de força muscular dinâmica máxima;

4.4 PARTICIPANTES- SELEÇÃO DA AMOSTRA

O recrutamento dos voluntários foi iniciado em julho de 2021. O fluxo de entrada foi contínuo e a triagem foi realizada no LACRE – HCFMUSP. Os participantes foram recrutados na Divisão de Geriatria da FMUSP e por divulgação na mídia, redes sociais, centros de saúde e em centros de atendimento ao idoso. A triagem inicial foi realizada por telefone, durante a qual os objetivos do estudo foram claramente explicados aos potenciais participantes. Aqueles que demonstraram interesse responderam a um conjunto de questões simples, com o objetivo de verificar os critérios de elegibilidade. Após essa primeira etapa, os participantes selecionados foram convidados a comparecer ao LACRE – HCFMUSP, onde foram submetidos a uma avaliação mais detalhada para os critérios diagnósticos da obesidade sarcopênica.

Para participar do estudo, os participantes elegíveis obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- Idade ≥ 65 anos;
- Índice de massa corporal: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, e de circunferência abdominal $>102 \text{ cm}$ para homens e $>88 \text{ cm}$ para mulheres);
- Sarcopenia tendo como referência valores de corte de acordo com critérios do FNIH (razão entre a força de preensão manual dividida pelo IMC: $<1,0 \text{ kg/IMC}$ para homens, $<0,56 \text{ kg/IMC}$ para mulheres; razão entre massa magra apendicular dividida pelo IMC: $<0,789 \text{ kg/IMC}$ para homens, $<0,512 \text{ Kg/IMC}$ para mulheres) (159).
- Não engajados em programas de exercício físico nos últimos 6 meses;
- Apresentar massa corporal estável (variação $< 2\text{Kg}$ nos últimos 6 meses);
- Sem alterações no uso de fármacos nos últimos 6 meses;
- Não estar em uso de medicamentos glicocorticoides;
- Ausência de acometimentos que comprometam a participação do estudo, tais como comprometimento cognitivo (demência)
- Não ter se submetido a tratamento oncológico nos cinco anos anteriores ao início do estudo
- Não apresentar qualquer problema que acometa o aparelho locomotor que impedisse a participação no programa de treinamento físico;
- Não utilizar qualquer suplemento nutricional nos últimos 2 meses antes do início do estudo.

Para mais, não foram considerados elegíveis idosos: 1) com intolerância à lactose autorrelatada; 2) doença cardiopulmonar (angina instável, infarto do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crônica); 3) com insuficiência cardíaca; 4) sem liberação para prática de exercício físico.

Antes do início do estudo, os indivíduos foram informados sobre os objetivos do estudo e os procedimentos que seriam realizados, bem como os possíveis riscos envolvidos. Em seguida, caso concordassem em participar, deveriam preencher e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os voluntários identificados com obesidade sarcopênica realizaram um eletrocardiograma (ECG) em repouso e em exercício e, os que não apresentaram alterações importantes, seguiram para as demais avaliações. Após as avaliações pré-intervenção, os participantes foram pareados por sexo e em seguida, randomizados por blocos de forma aleatória, com o auxílio de um software online (<https://randomizer.org>), em um dos três grupos do estudo, por uma pessoa sem envolvimento no projeto.

4.5 ANAMNESE

Foi realizada uma anamnese detalhada com todos os participantes, abrangendo informações gerais e específicas sobre o histórico de saúde e hábitos de vida. As perguntas incluíram dados pessoais, como nome completo e data de nascimento, além de questões relacionadas ao histórico médico, como a presença de doenças preexistentes, medicamentos em uso (incluindo dosagens e frequência de administração) e tratamentos em andamento. Também foram investigados aspectos relacionados ao estilo de vida, como hábitos de tabagismo (frequência e tempo de uso de cigarros) e consumo de álcool (quantidade e frequência de ingestão). Adicionalmente, utilizamos a ferramenta de avaliação do risco de fraturas (FRAX, do inglês *Fracture Risk Assessment Tool*), para avaliar o risco de fratura osteoporótica maior e o risco de fratura do quadril em 10 anos. Essas informações foram fundamentais para caracterizar o perfil dos participantes e identificar fatores de risco que pudessem interferir nos desfechos do estudo.

4.6 MASSA CORPORAL, ESTATURA E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

A massa corporal foi mensurada por meio de uma balança digital devidamente calibrada (Filizola®, São Paulo, Brasil), com os participantes posicionados no centro do equipamento,

em posição ereta e de frente para o visor. A estatura foi aferida com um estadiômetro (MD®, Rio de Janeiro, Brasil), com os indivíduos em posição ortostática, mantendo calcanhares, glúteos e parte superior das costas em contato com a escala, e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt (286). Com base nessas medidas, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) pela fórmula: $IMC = \text{massa corporal (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$.

4.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A composição corporal, incluindo a massa magra, a massa gorda, a porcentagem de gordura e a aDMO [dos seguintes locais anatômicos: coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, fêmur total e corpo total], foi avaliada por meio de densitometria por dupla emissão de raios-x (DXA) a partir do equipamento DXA; Hologic QDR4500®, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA. O erro de precisão para as medições da densidade mineral óssea foi determinado de acordo com os padrões que constam nos protocolos da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (287). A mínima variação significativa (com Intervalo de Confiança de 95%) foi de 0,022 g/cm², 0,044 g/cm², 0,046 g/cm², e 0,014 g/cm² para a L1-L4, fêmur total, colo de fêmur e corpo total, respectivamente.

A massa magra apendicular (MMA), foi definida como a soma da massa magra dos 4 membros e posteriormente será dividida pelo IMC, para verificação da baixa quantidade de massa magra, um dos critérios utilizados no diagnóstico da sarcopenia.

4.8 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR MÁXIMA DINÂMICA E ISOMÉTRICA

A força muscular dinâmica máxima foi avaliada a partir do teste e reteste de uma repetição máxima (1-RM) nos equipamentos *leg press* e supino horizontal (Life Fitness, São Paulo, Brasil) conforme as orientações da *American Society of Exercise Physiologists* (288). Anteriormente ao teste para a determinação da força muscular máxima, os participantes foram submetidos a duas sessões de familiarização em dias não consecutivos. Em cada sessão, os participantes realizaram um aquecimento específico composto por duas séries intervaladas por dois minutos. Na primeira série de aquecimento foram executadas oito repetições com 50% do 1-RM estimado e na segunda série três repetições com 70% do 1-RM estimado. Em seguida, os voluntários realizaram até cinco tentativas, com intervalos de 3 minutos entre elas, para atingir a 1-RM. Houve encorajamento verbal em todas as tentativas realizadas. A carga de 1-RM foi

considerada como aquela em que o voluntário levantou a maior carga o possível com uma amplitude completa de movimento e técnica adequada, apresentando também um coeficiente de variação menor que 5% em relação à carga obtida na sessão precedente (289). Os indivíduos foram instruídos a respirar normalmente durante os testes de força e a evitar a realização da manobra de Valsalva.

A força isométrica foi avaliada utilizando um dinamômetro de preensão manual, com o paciente sentado, ombro aduzido e cotovelo posicionado em um ângulo de 90°, sendo realizadas três tentativas em cada mão, seguindo as recomendações da Sociedade americana de terapeutas da mão (ASHT – do inglês - *American Society of Hand Therapists*), e o maior valor obtido foi considerado como a força de preensão manual (290).

4.9 TESTE ERGOESPIROMÉTRICO

A avaliação da potência aeróbia máxima foi realizada por meio da medida direta do pico de consumo de oxigênio (VO₂Pico) durante o teste ergoespirométrico, realizado em esteira rolante (Centurion, 200, Micromed). Utilizou-se um protocolo em rampa, com aumento constante (minuto-a-minuto) na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação). Durante o teste de esforço o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com 12 derivações simultâneas. A Frequência cardíaca e a pressão arterial foram aferidas em repouso, a cada minuto durante o teste, e após o 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação.

Todas as avaliações foram realizadas sob a supervisão de um médico. O consumo de O₂ será avaliado através de um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath). Os limiares metabólicos [primeiro ponto de inflexão do consumo de oxigênio em relação a atividade, i.e., Limiar ventilatório 1, Limiar aeróbico (La) e o segundo ponto de inflexão do consumo de O₂, i.e., limiar ventilatório 2, ponto de compensação respiratório] foram determinados por um único avaliador experiente;

4.10 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Os biomarcadores do metabolismo ósseo, bem como marcadores do metabolismo do cálcio foram avaliados por meio de análises bioquímicas. Para isto, uma amostra de sangue

venoso foi colhida após jejum noturno de ~10-12 horas, centrifugada e armazenada a -80° C. As concentrações séricas do marcador de reabsorção óssea telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) e do marcador de formação óssea propeptídeo N-terminal do procólágeno tipo I (P1NP) foram obtidas por meio do método automatizado de eletroquimioluminescência (Cobas E411, Roche Diagnostics®, Mannheim, Alemanha). Os limites de detecção do CTX e P1NP foram de 10ng/L e 5µg/L, respectivamente. Os coeficientes de variação (CVs) intra- e inter-ensaio, respectivamente, foram de 2,5% e 3,4% para o CTX e 2,2% e 1,8% para o P1NP. A respeito dos marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio, as concentrações de cálcio total e ionizável foram obtidas por meio dos ensaios colorimétricos e eletrodo íon-seletivo, respectivamente. Os níveis de 25-hidroxivitamina D foram mensurados por quimioimunoensaio e o PTH foi analisado por eletroquimioluminescência.

4.11 AVALIAÇÃO DA MICROARQUITETURA ÓSSEA

Os parâmetros de microarquitetura óssea foram medidos na região distal do rádio do membro não dominante, por meio da técnica de Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta Resolução (HR-pQCT – do inglês *High resolution peripheral quantitative computed tomography*), seguindo diretrizes previamente estabelecidas (291). Todos os exames foram realizados por um único avaliador experiente, vendado ao tratamento designado para cada participante.

Atualmente, a HR-pQCT é considerada padrão-ouro para a avaliação tridimensional da estrutura óssea *in vivo*, sendo capaz de mensurar a vDMO, bem como os parâmetros estruturais dos ossos trabecular e cortical. O antebraço dos voluntários foi imobilizado em uma concha de fibra de carbono. A varredura incluiu 110 fatias, correspondendo a uma seção de 9,02 milímetros ao longo da direção axial, partindo de 9,5 mm proximal à linha de referência como a região de interesse (ROI) para a avaliação de dados. A microarquitetura foi medida usando um sistema tridimensional de HR-pQCT que permitiu a aquisição simultânea de uma pilha de fatias paralelas com uma resolução espacial de 82 µM. As imagens foram adquiridas utilizando as seguintes definições: energia efetiva de 60 kVp, corrente de tubo de raio-x de 95 mAs e matriz de 1536 x 1536. O controle de qualidade foi monitorado por meio de exames diários de um padrão- *Phanton* que contém vares de hidroxiapatita (HA) incorporado em um tecido de

resina (QRM, Moehrendorf, Alemanha). O CV é de 0,93% -1,41% para as medições de densidade mineral óssea volumétrica, e 1,49-7,59% para os parâmetros estruturais.

Para as análises morfológicas, exceto para os parâmetros corticais, foi utilizado o método de análise padrão (*standard*), onde o técnico responsável pela análise realiza um processo semiautomático de contorno fatia por fatia para identificar o limite periosteal do osso, extraíndo assim a região óssea do tecido mole circundante. A região óssea foi extraída usando um filtro de *Laplace-Hamming* (ϵ 0.5, *cut-off* 0.4, respectivamente) e um limite global de corte de 400 *permille* (‰) para gerar o volume ósseo segmentado foi usado para realizar a análise morfológica.

Devido as limitações, existentes no método *standard* (e.g., insuficiência para extração do córtex possui uma pequena espessura e, ou altamente poroso, ou quando a estrutura trabecular é rica e bem conectada ao córtex) utilizamos o método de análise avançada, conhecido também como método de análise estendida, para a determinação dos parâmetros corticais (Ct. vDMO, Ct.Th e Ct. Po) (291). Esse método utiliza um algoritmo de duas etapas para a identificação da superfície do periósteo, e posteriormente, para a identificação da superfície endocortical. Na primeira etapa, é criada uma máscara de toda a região óssea, aplicando um filtro de conectividade ao volume ósseo segmentado. Na segunda etapa, uma operação de dilatação-erosão é aplicada ao volume ósseo segmentado original para remover o tecido trabecular, criando assim uma máscara do compartimento cortical (292, 293). Após a criação da máscara, a análise cortical estendida permite a avaliação da porosidade cortical e da densidade mineral do tecido cortical, bem como uma medida direta da espessura cortical. Quando necessário, correções manuais dos contornos foram realizadas.

Além das análises de densidade volumétrica e dos parâmetros estruturais, foi realizada a análise dos modelos de elementos finitos do rádio distal a partir das imagens obtidas diretamente do HR-pQCT, com o intuito de avaliar os parâmetros biomecânicos do osso e, portanto, estimar a susceptibilidade do tecido à fraturas. Para as análises de dos modelos de elementos finitos foi utilizado o *software* fornecido pelo fabricante do equipamento (*Finite Element Software*, v.1.13, *Scanco Medica AG, Switzerland, January 2009, Manufacturer's Guide*).

4.12 PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO

Os suplementos foram entregues em garrafas com doses individualizadas aos participantes em modelo duplo-cego. A entrega da suplementação foi realizada semanalmente.

Um nutricionista vendado ao tratamento designado para cada participantes entregou os suplementos, deu explicações detalhadas sobre como tomá-los e esteve disponível para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o protocolo de suplementação durante todo o estudo.

Os participantes foram orientados a ingerir a suplementação completa no café da manhã com água ou com leite (de acordo com a meta estabelecida a partir do diário alimentar). Para confirmar a aderência da suplementação, os participantes foram orientados a devolverem as garrafas a cada 7 dias.

Os participantes do grupo PTN receberam garrafas individuais porcionadas com 42g gramas de pó, sendo 30g de proteína (Cacau Nature Whey 70% Nutrata®; ingredientes: proteína isolada do soro do leite, proteína hidrolisada do soro do leite, cacau pó, aroma natural de chocolate meio amargo (flavorizante), dióxido de silício (antiumectante), glicosídeo de esteviol (edulcorante natural), eritritol (edulcorante natural), taumatina (edulcorante natural) e emulsificante lecitina de soja; 163kcal, 2.8mg de leucina).

Os participantes do grupo PLA receberam a mesma garrafa, porém com um composto isocalórico, com 45g de carboidrato e de mesmo sabor do whey (ingredientes: Isomaltulose (Palatinose TM), cacau pó, waxy maize, maltodextrina, aroma natural de chocolate, antiumectante dióxido de silício; 163.5kcal).

4.13 PROTOCOLO DE RESTRIÇÃO CALÓRICA E ANÁLISE DA DIETA

Os participantes alocados nos grupos de intervenção (PLA e PTN), tiveram suas dietas ajustadas individualmente por meio de planos alimentares para induzir um déficit calórico de 300-500 kcal/dia com base na ingestão energética habitual avaliada no início do estudo (baseline) e a cada 4 semanas. Esse déficit foi estabelecido a priori seguindo estudos realizados com essa população e mostrando efeitos significantes na redução da massa corporal (~5-10% de redução da massa corporal em 6 meses) (49, 254, 294, 295).

Os participantes foram instruídos a cumprir metas comportamentais semanais e a participar de sessões de pesagem corporal individualmente. Se, a partir dessas sessões semanais de dietoterapia ou pesagem fosse identificado uma possível não-aderência à restrição, era solicitado ao participante o preenchimento de mais um diário alimentar para criar metas tangíveis e orientar de forma individual este participante. No início do estudo, e a cada quatro semanas, os participantes preencheram os diários alimentares em 3 dias não consecutivos, sendo dois dias durante a semana e um dia no fim de semana. Durante o estudo, os diários alimentares permitiram a avaliação da aderência a proposta de restrição calórica, bem como do consumo

calórico e a distribuição de macronutrientes (carboidratos, proteína e gordura) na dieta. Os diários foram conferidos por nutricionistas da equipe treinados no momento de sua devolução, juntamente com o participante e de acordo com o Automatic Multiple Pass Method (296), que consiste em checar o diário alimentar a partir de alguns passos pré-determinados, são estes: 1) lista rápida (coletar as informações lembradas); 2) alimentos esquecidos (perguntar sobre categorias de alimentos esquecidos, exemplo: bebidas, bebidas alcoólicas, doces, lanches salgados, queijos); 3) hora e ocasião (coletar horários de consumo e nomes das refeições); 4) ciclo detalhado (coletar detalhes e quantidades de cada alimento); 5) pergunta final (qualquer outro alimento lembrado). Para auxílio na quantificação das porções alimentares, foi utilizada uma cartilha com desenhos de utensílios e porções, desenvolvida e validada pelo nosso grupo (297), além de um livro contendo fotos de 100 porções alimentares (Portion photos of popular foods).

O consumo calórico, de macronutrientes e de micronutrientes de todos os tempos (baseline, 4, 8, 12 e 16 semanas) foi analisado através de um software nutricional específico (Nutritionist Pro® v.7.3, Axxya Systems, Woodinville, WO, EUA), utilizando a base de dados de alimentos da USDA (United States Department of Agriculture) e quando necessário, incluindo alimentos de acordo com a rotulagem. Na presente tese, são reportados os valores relativos ao momento baseline, e 16 semanas.

Por estarem em restrição calórica, os participantes dos grupos de intervenção (PLA e PTN) receberam também uma suplementação de cálcio (1500mg) e vitamina D (1000UI), a fim de atingirem a recomendação mínima diária de ingestão destes micronutrientes, conforme sugestão prévia na literatura (254, 298).

Adicionalmente, para fins de comparação com os valores de ingestão habitual, foi estimada a necessidade energética diária dos participantes por meio da equação proposta para idosos pela *Food and Agriculture Organization/World Health Organization* (FAO/WHO) (299):

Mulheres: $(10.5 \times \text{peso (kg)} + 596) \times 1.2$ (FA, sedentário)

Homens: $(13.5 \times \text{peso (kg)} + 487) \times 1.2$ (FA, sedentário)

4.14 PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Os grupos de intervenção (PLA e PTN) foram submetidos a um programa de treinamento de força para membros superiores e inferiores, combinado a um programa de

treinamento aeróbico, ambos de intensidade progressiva, com duração de 16 semanas. O treinamento ocorreu na academia do LACRE - HCFMUSP. Caso o voluntário faltasse em alguma sessão, o mesmo era contatado via telefone, para verificar a razão da falta e o agendamento da reposição. A aderência ao exercício foi monitorada através dos diários de treinamento.

As sessões de treinamento foram iniciadas com um aquecimento geral em esteira, seguido pela sessão de treinamento, que ocorreram 3 vezes por semana, intercaladas por 48 horas de recuperação. Todas as sessões foram acompanhadas por um profissional de Educação Física vinculado ao tratamento designado para cada voluntário (PTN ou PLA).

O treinamento de força foi composto por exercícios para os grandes grupos musculares (leg press, supino, cadeira flexora, puxada frontal, cadeira extensora e flexão plantar) com incrementos progressivos de intensidade (300, 301).

Na primeira semana (i.e., 3 sessões) os participantes realizaram 1 série de 15-20 repetições, para se familiarizarem com a técnica correta de execução dos exercícios. Nas semanas subsequentes a progressão do treinamento ocorreu da seguinte forma: 2ª a 4ª semana, 2 séries de 15-20 repetições máximas (RMs); 5ª a 8ª semana, 3 séries de 15-20 RMs; 9ª a 12ª semana, 3 séries de 12-15 RMs; 13ª a 16ª semana, 3 séries de 10-12 RMs. Adicionalmente, as cargas de treinamento foram ajustadas para garantir que os participantes permanecessem sempre dentro do intervalo de repetições prescrito. Caso os participantes mantivessem o número de repetições no intervalo superior da zona alvo de treinamento, em duas séries consecutivas, a carga era ajustada em 5% a 10% para membros inferiores e 2% a 5% para membros superiores. Ao longo de todo o programa foi respeitado um intervalo de 60-90 segundos entre as séries de exercício.

O treinamento aeróbico foi realizado em uma esteira rolante (Movement® RT 250) com incrementos progressivos de volume e intensidade. O controle de intensidade foi realizado pela frequência cardíaca, com auxílio de frequencímetros da marca Polar®, e pela escala BORG de percepção subjetiva de esforço (PSE) (302). A progressão do volume e da intensidade do treinamento ocorreu por meio da manipulação do número de séries e repetições para o treinamento de força, e por meio da manipulação do tempo e da intensidade para o treinamento aeróbico, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Prescrição do treinamento físico.

Tipo de treino	Semanas	Volume	Intensidade	Escala de Borg
				(PSE)
Treino de força	1	1 série	15-20 RM	-
	2-4	2 séries	15-20 RM	-
	5-8	3 séries	15-20 RM	-
	9-12	3 séries	12-15 RM	-
	13-16	3 séries	10-12 RM	-
Treino aeróbico	1-4	30 min	55-65% FC _{max}	9-11 u.a.
	5-8	35 min	55-65% FC _{max}	9-11 u.a.
	9-12	40 min	60-70% FC _{max}	11-13 u.a.
	13-16	40 min	70-80% FC _{max}	13-15 u.a.

Nota: abreviações: RM: repetição máxima, FC_{max}: frequência cardíaca máxima, PSE: percepção subjetiva de esforço; u.a.: unidades arbitrárias.

4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho amostral foi estimado a priori utilizando o software G*Power (versão 3.1.9.2; Universidade de Kiel, Alemanha), assumindo um poder estatístico ($1 - \beta$) de 99% e um nível de significância (α) de 1%. O cálculo foi baseado em uma análise de variância (teste F) para medidas repetidas com interações intra e intergrupos. O tamanho de efeito considerado foi o g de Hedges = 0,61, classificado como grande. Essa estimativa baseou-se em uma meta-análise que demonstrou menor perda de massa livre de gordura em indivíduos submetidos à restrição calórica com aumento no aporte proteico, em comparação àqueles que mantiveram a ingestão proteica habitual (303). Com base nesses parâmetros, foi estimado um total de 81 participantes. Considerando uma possível taxa de desistência de aproximadamente 30% ao longo do estudo, a amostra foi aumentada para 105 participantes, alocados igualmente em três grupos com 35 indivíduos cada.

Para verificar o efeito das intervenções, todos os dados foram analisados usando uma abordagem de intenção de tratar, exceto os biomarcadores do metabolismo ósseo, que foram avaliados em uma subamostra daqueles que completaram o estudo. As variáveis dependentes foram analisadas por um modelo linear misto para medidas repetidas, assumindo grupo (CON, PLA e PTN) e tempo (PRÉ e PÓS) como fatores fixos, e participantes como fator aleatório, e valores basais como covariáveis. Testes post-hoc com ajuste de *Sidak* foram realizados para

comparações múltiplas. Em todos os modelos, foram aplicados o método de máxima verossimilhança restrita, estrutura de covariância de simetria composta e aproximação de graus de liberdade de *Kenward-Roger* (versão 4.2.1; R Core Team 2022). As características basais foram comparadas entre os três grupos usando o modelo linear generalizado, com post-hoc de Sidak. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão; sempre que foram encontradas diferenças entre os grupos, também relatamos a diferença média estimada (DME) entre os grupos e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância foi fixado em $P \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 PARTICIPANTES

A figura 4 apresenta o fluxograma do estudo e a tabela 1 as características basais dos participantes. Foram triados 403 participantes (Homens, $n = 75$, 17%). Destes, 298 não preencheram os critérios de inclusão e 105 ($n = 81$, 77% mulheres) foram diagnosticados com obesidade sarcopênica. Assim, 105 participantes foram randomizados. Ao longo do estudo houve a desistência de 6 participantes do grupo PTN e 6 do grupo PLA, e 8 participantes do grupo CON.

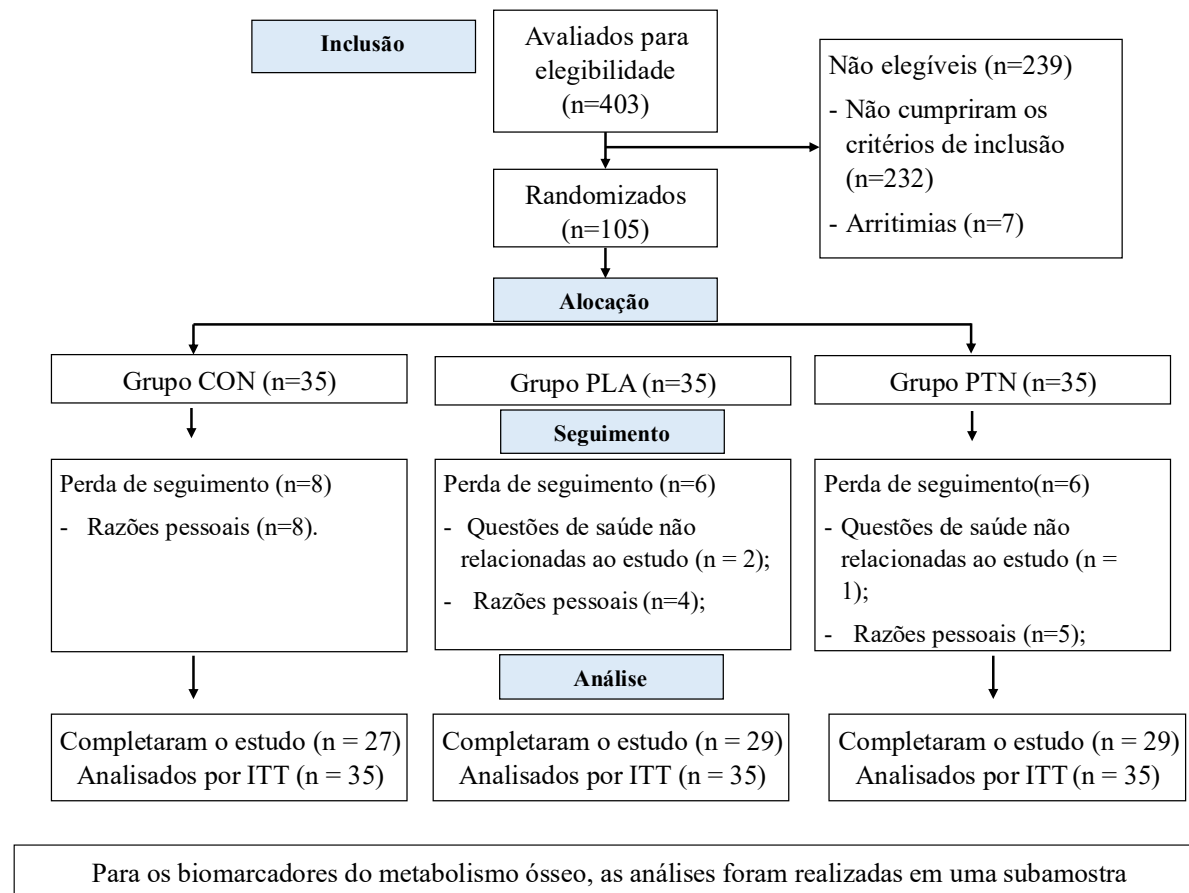


Figura 4. Fluxograma do estudo.

CON: Sem nenhuma intervenção; PLA: Grupo restrição calórica e treinamento físico + placebo; PTN: Grupo restrição calórica e treinamento físico + proteína; ITT: Intenção de tratar

Os três grupos foram comparáveis em relação às características basais, exceto para a espessura cortical, onde o grupo PLA apresentou uma menor espessura cortical comparado ao grupo PTN (Diferença média estimada (DME) = -14,2 g/d, IC 95% = [-26,4: -4,3], $p = 0,0030$); sem diferenças entre PLA vs. CON ou PTN vs. CON (Tabela 4).

Tabela 5. Características demográficas, composição corporal, e força muscular no momento baseline.

Variáveis	CON (n=35)	PTN (n=35)	PLA (n=35)	P valor
Sexo (n, %)				
Mulheres	27 (77%)	27 (77%)	27 (77%)	-
Homens	8 (23%)	8 (23%)	8 (23%)	-
Idade (anos)	71.1 ± 5.3	72.2 ± 5.6	71.8 ± 5.6	0,700
Composição corporal				
Massa corporal (Kg)	84,9 ± 12,9	88,7 ± 15,8	87,3 ± 12,1	0,510
IMC (kg/m ²)	34,5 ± 4,0	36,0 ± 4,8	34,8 ± 4,5	0,318
Circunferência da cintura (cm)	109,0 ± 9,4	111,8 ± 12,5	110,4 ± 9,1	0,526
Massa gorda (Kg)	39,6 ± 8,0	41,75 ± 8,93	40,71 ± 7,48	0,536
Massa gorda (%)	47,7 ± 5,2	48,6 ± 5,6	47,8 ± 4,9	0,745
Massa magra (kg)	41,3 ± 6,9	42,1 ± 8,7	42,4 ± 7,3	0,821
Massa magra apendicular (Kg)	17,4 ± 3,6	17,7 ± 4,2	18,0 ± 3,7	0,825
Massa magra apendicular/IMC (Kg/IMC)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,514
Densidade mineral óssea				
Corpo total (g/cm ²)	1,05 ± 0,12	1,08 ± 0,11	1,10 ± 0,11	0,307
Colo de fêmur (g/cm ²)	0,74 ± 0,11	0,75 ± 0,11	0,75 ± 0,11	0,952
Fêmur total (g/cm ²)	0,89 ± 0,13	0,90 ± 0,13	0,93 ± 0,11	0,435
L1-L4 (g/cm ²)	0,96 ± 0,15	0,98 ± 0,12	1,01 ± 0,16	0,416
Risco de fraturas				
Fraturas maiores (%)	5,6 ± 5,0	5,7 ± 3,9	4,9 ± 4,3	0,176
Fraturas de quadril (%)	2,1 ± 3,2	3,1 ± 3,4	1,8 ± 2,9	0,222
Densidade mineral óssea Volumétrica				
Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	324,7 ± 75,4	331,9 ± 82,0	309,5 ± 58,9	0,421
Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	146,7 ± 38,6	147,7 ± 37,8	154,7 ± 34,09	0,611
Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	972,8 ± 60,3	969,9 ± 59,8	951,0 ± 76,1	0,332
Microarquitetura óssea				
BV/TV ^d (%)	12,3 ± 3,0	12,5 ± 3,4	12,8 ± 2,8	0,763
Tb. N (1/mm)	1,90 ± 0,38	1,86 ± 0,35	1,96 ± 0,33	0,489
Tb. Th ^d (mm)	0,065 ± 0,013	0,064 ± 0,012	0,066 ± 0,011	0,773
Tb. Sp ^d (mm)	0,458 ± 0,092	0,459 ± 0,082	0,442 ± 0,087	0,657
Ct. Th ^d (mm)	0,908 ± 0,193 ^a	0,958 ± 0,242 ^a	0,827 ± 0,201 ^b	0,041

Tabela 5. Continuação

Variáveis	CON (n=35)	PTN (n=35)	PLA (n=35)	P valor
Porosidade Cortical				
Ct. Po ^d (%)	0,032 ± 0,024	0,035 ± 0,025	0,035 ± 0,022	0,608
Ct. Po. Dm. (mm)	0,169 ± 0,029	0,168 ± 0,038	0,172 ± 0,043	0,905
S (kN/mm)	71,6 ± 20,2	72,7 ± 20,0	74,1 ± 18,6	0,872
F.load (N)	3430 ± 948	3458 ± 910	3553 ± 888	0,843
Biomarcadores do metabolismo ósseo				
CTX (ng/mL)	0,35 ± 0,13	0,33 ± 0,19	0,38 ± 0,18	0,548
P1NP (ng/mL)	56,3 ± 22,7	52,8 ± 21,6	59,1 ± 24,7	0,594
Análises bioquímicas				
Cálcio total (mg/dL)	9,4 ± 0,4	9,5 ± 0,5	9,5 ± 0,5	0,359
Cálcio ionizável (mg/dL)	5,0 ± 0,3	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	0,560
25(OH)D (ng/mL)	28,6 ± 9,4	30,8 ± 13,2	31,8 ± 14,2	0,579
PTH (pg/mL)	63,9 ± 26,7	60,4 ± 28,3	73,6 ± 41,3	0,237
Força muscular e funcionalidade				
Força de preensão manual (kg)	19,9 ± 5,6	18,6 ± 5,4	19,3 ± 5,8	0,634
Força de preensão manual /IMC (Kg/IMC)	0,58 ± 0,18	0,52 ± 0,17	0,56 ± 0,18	0,3621
SPPB (u.a.)				
1-RM leg-press (Kg)	106,86 ± 42,97	99,86 ± 35,61	99,56 ± 35,66	0,6676
1-RM bench-press (Kg)	23,24 ± 8,58	21,89 ± 8,82	23,24 ± 8,37	0,7529
Potência aeróbia				
VO2 pico (mL/kg/min)	17,7 ± 3,6	16,5 ± 3,6	17,7 ± 3,2	0,2595
Morbidade				
Diabetes (n, %)	7 (20%)	11 (31%)	12 (34%)	-
Hipertensão arterial (n, %)	23 (66%)	29 (83%)	20 (57%)	-
Doença psiquiátrica (n, %)	5 (14%)	4 (11%)	11 (31%)	-
Doença reumática (n, %)	6 (17%)	4 (11%)	3 (9%)	-
Dislipdemia (n, %)	12 (34%)	16 (46%)	15 (43%)	-
Osteopenia (n, %)	21 (60%)	21 (60%)	20 (57%)	-

Tabela 5. Continuação

Variáveis	CON (n=35)	PTN (n=35)	PLA (n=35)	P valor
Uso de medicamentos (n, %)				
Anti-hipertensivos (n, %)	23 (66%)	29 (83%)	20 (57%)	-
Hipoglicemiantes (n, %)	7 (20%)	11 (31%)	12 (34%)	-
Estatinas (n, %)	13 (37%)	16 (46%)	15 (43%)	-
Hormônio T4 (n, %)	9 (26%)	6 (17%)	11 (31%)	-
Ansiolíticos ou antidepressivos (n, %)	5 (14%)	6 (17%)	12 (34%)	-

Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão ou n° de participantes (%). IMC: Índice de massa corporal; Tt. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total; Tb. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido; Tb. N: número de trabéculas; Tb. Th: espessura trabecular; Tb. Sp: separação trabecular; Ct. Th: espessura cortical; Ct. Po: porosidade cortical; Ct. Po. Dm: diâmetro dos poros; S: rigidez do tecido; F.load: estimativa de carga máxima suportada até a fratura; CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1; P1NP: propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo 1. 25OH-D: 25-hidroxivitamina D; PTH: paratormônio; Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak.

5.2 ADERÊNCIA A INTERVENÇÃO

A aderência à suplementação foi de $99,9 \pm 0,5\%$ no grupo PLA e $99,9 \pm 0,7\%$ no grupo PTN, sem diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$). A aderência à restrição calórica foi avaliada em cada ponto de coleta dos diários alimentares (semanas 4, 8, 12 e 16). A média de aderência à restrição proposta ($\sim 300\text{--}500$ kcal) também não diferiu entre os grupos PTN e PLA ($p > 0,05$), sendo de $81,6 \pm 3,1\%$ no grupo PLA e $80,5 \pm 4,3\%$ no grupo PTN. De forma semelhante, não foram observadas diferenças significativas na adesão ao treinamento físico entre os grupos PLA ($89 \pm 16\%$) e PTN ($85 \pm 16\%$) ($p > 0,05$).

O volume de treinamento não foi diferente entre os grupos, tanto o volume total (PTN = $158.835,2 \pm 52.960,2$ kg vs. PLA = $164.195,1 \pm 56.539,0$ kg, $p = 0,557$), quanto o volume de cada exercício individual (todos $p > 0,05$).

5.3 EFICÁCIA DA INTERVENÇÃO SOBRE OS INDICADORES DE OBESIDADE SARCOPÊNICA

Ao final das 16 semanas, 50 participantes (86,2%) que finalizaram a intervenção (PLA: $n = 26$ [89,7%], PTN: $n = 24$ [82,8%]) e 2 (7,4%) dos participantes do grupo controle saíram da classificação de sarcopenia (Figura 5, Painel A).

De maneira detalhada, 17 (29,3%) participantes que finalizaram a intervenção foram reclassificados com massa magra apendicular relativa ao IMC em níveis adequados, com destaque para a maior prevalência para os participantes do grupo proteína (PTN: $n = 10$, [34,5%] vs. PLA $n = 7$ [24,5%]) (Figura 5, Painel B). Além disso, 48 (82,8%) participantes que finalizaram a intervenção (PTN: $n = 23$ [79,3%]; PLA $n = 25$ [86,2%]) e um participante de grupo controle foram reclassificados com força muscular normal (Figura 5, Painel C).

Adicionalmente 17 (29,3%) participantes que finalizaram a intervenção (PLA: $n = 7$ [24,1%], PTN: $n = 10$ [34,5%]) e 1 (3,7%) participante do grupo controle saíram da classificação de obesidade (Figura 5, Painel D). 29 participantes (50%) dos participantes dos grupos de intervenção que concluíram a intervenção tiveram uma redução da massa corporal igual ou superior a 5% (PLA: $n = 8$, PTN: $n = 21$) enquanto apenas uma participante (3,7%) do grupo controle atingiu tal redução.

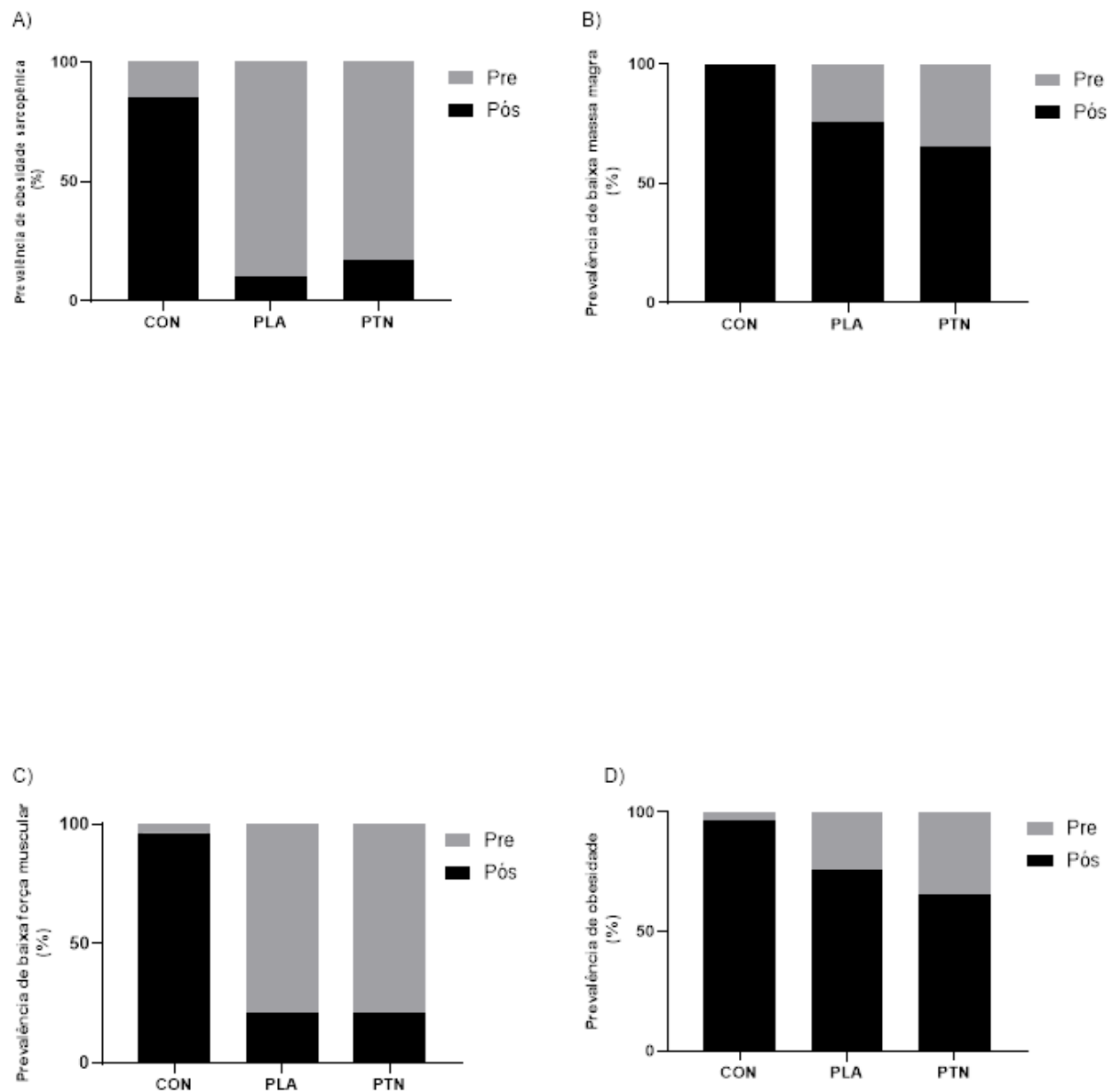


Figura 5. Impacto da intervenção sobre desfechos clínicos de obesidade sarcopênica:

Painel A. Proporção de participantes que reclassificados fora da condição de obesidade sarcopênica em cada grupo; Painel B. Proporção de participantes reclassificados com massa muscular apendicular relativa ao IMC em níveis adequados; Painel C. Proporção de participantes reclassificados com força muscular normalizada após a intervenção; Painel D. Proporção de participantes reclassificados fora da condição de obesidade; CON: grupo controle; PTN: grupo proteína; PLA: grupo placebo.

5.4 EVENTOS ADVERSOS

Alguns eventos adversos foram observados durante o seguimento do estudo, como queda, dor muscular e pequenos hematomas relacionados à biópsia muscular. Nenhum evento adverso foi relatado relacionado às suplementações (tanto proteína, quanto placebo) (Tabela 6).

Tabela 1. Resumo dos eventos adversos

Relação com a intervenção	CON (n=35)	PLA (n=35)	PTN (n=35)
Definitivamente não relacionado		Câncer de mama (n=1)	
Possivelmente relacionado			Bloqueio atrioventricular de terceiro grau (n=1)
Provavelmente relacionado			
	Dor no joelho esquerdo (n=1)	Dor em ambos os joelhos (n=1)	Dor no joelho direito (n=1)
Definitivamente relacionado			Queda durante o exercício (n=1)
	Dor transitória após biópsia muscular (n=6)	Dor transitória após biópsia muscular (n=6)	Dor transitória após biópsia muscular (n=6)
	Hematoma após biópsia muscular (n=1)	Hematoma após biópsia muscular (n=1)	

Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína

5.5 DADOS NUTRICIONAIS

A análise dos dados nutricionais revelou interações significantes entre grupo e tempo para o valor energético total e para os macronutrientes (proteína, carboidrato e gordura) (Tabela 7).

Em relação ao valor energético total (VET), foram observadas reduções significativas ao longo do tempo nos grupos de intervenção: 24,6% no grupo PTN ($p < 0,001$) e 22,3% no grupo PLA ($p < 0,001$), sem diferença significativa entre esses dois grupos. No grupo CON, o VET não apresentou alteração significativa entre o baseline e o momento pós-intervenção ($p > 0,05$). Nas comparações entre grupos no momento pós, observaram-se diferenças significativas entre PTN vs. CON (diferença média estimada – DME = $-213,2$ kcal; IC95% = $[-325,5; -100,8]$; $p < 0,001$) e PLA vs. CON (DME = $-149,6$ kcal; IC95% = $[-263,1; -36,2]$; $p = 0,004$) (Tabela 7).

O consumo de proteína aumentou significativamente no grupo PTN (16%; $p < 0,001$), sem alterações nos grupos PLA e CON ($p > 0,05$). No momento pós-intervenção, o grupo PTN apresentou maior ingestão proteica em comparação com os grupos PLA (DME = $12,9$ g; IC95% = $[7,0; 18,7]$; $p < 0,001$) e CON (DME = $10,4$ g; IC95% = $[4,0; 16,8]$; $p < 0,001$) (Tabela 7).

O consumo de carboidratos diminuiu significativamente nos grupos de intervenção: 30,6% no grupo PTN e 15,8% no grupo PLA ($p < 0,001$ para ambos). No momento pós-intervenção, o grupo PTN apresentou menor ingestão de carboidratos em comparação com os grupos PLA (DME = $-25,1$ g; IC95% = $[-39,9; -10,1]$; $p = 0,003$) e CON (DME = $-35,5$ g; IC95% = $[-52,1; -18,9]$; $p < 0,001$), sem diferença significativa entre PLA e CON ($p > 0,05$) (Tabela 7).

Da mesma forma, foram observadas reduções no consumo de lipídeos nos grupos de intervenção: 37,2% no grupo PTN e 32,8% no grupo PLA ($p < 0,001$ para ambos). No momento pós-intervenção, os grupos PTN e PLA apresentaram menor consumo de lipídeos em comparação com o grupo CON (PTN vs. CON: DME = $-11,0$ g; IC95% = $[-16,6; -5,4]$; $p < 0,001$; PLA vs. CON: DME = $-8,9$ g; IC95% = $[-14,5; -3,3]$; $p < 0,001$), sem diferença entre PTN e PLA ($p > 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7. Parâmetros nutricionais antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PLA		PTN		P valor (grupo*tempo)
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
Dados	n=35	n=27	n=35	n=29	n=35	n=29	
nutricionais							
Valor energético total (kcal)	1735,73 ± 498,96	1663,02 ± 319,99 ^a	1835,45 ± 542,76	1432,04 ± 342,62 ^b	1838,56 ± 453,10	1385,60 ± 264,99 ^b	<0,001
Proteína (g)	82,01 ± 28,33	81,30 ± 20,61 ^a	81,11 ± 19,06	74,45 ± 18,07 ^a	85,89 ± 23,00	99,67 ± 17,08 ^b	<0,001
Carboidratos (g)	215,45 ± 74,75	213,16 ± 52,17 ^a	220,17 ± 55,76	186,49 ± 32,14 ^a	227,47 ± 64,79	157,89 ± 34,20 ^b	<0,001
Lipídeos (g)	62,86 ± 22,52	55,54 ± 13,79 ^a	62,93 ± 22,27	43,05 ± 18,52 ^b	65,07 ± 20,28	41,31 ± 11,90 ^b	<0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão. Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo;

PTN: grupo proteína. Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak.

5.6 ANTROPOMETRIA

A análise dos dados antropométricos e revelou interações significantes entre grupo e tempo para a massa corporal, o índice de massa corporal e a circunferência da cintura (todos $p < 0,0001$) (Tabela 8).

Em relação à massa corporal e ao índice de massa corporal (IMC), foram observadas reduções significativas nas comparações intragrupos: $-6,7\%$ e $-6,4\%$ no grupo PTN e $-6,0\%$ e $-6,1\%$ no grupo PLA, respectivamente (todos $p < 0,001$). No momento pós-intervenção, ambos os grupos apresentaram menor massa corporal em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: diferença média estimada – DME = $-5,4$ kg; IC95% = $[-6,7; -4,2]$; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = $-3,6$ kg; IC95% = $[-4,9; -2,4]$; $p < 0,0001$). Além disso, a redução foi significativamente maior no grupo PTN em comparação ao grupo PLA (DME = $-1,8$ kg; IC95% = $[-2,8; -0,7]$; $p < 0,001$) (Tabela 8). De forma semelhante, o IMC foi significativamente menor nos grupos de intervenção (PTN e PLA) em comparação ao grupo CON no momento pós-intervenção (PTN vs. CON: DME = $-2,2$ kg/m²; IC95% = $[-2,67; -1,77]$; $p < 0,001$; PLA vs. CON: DME = $-1,46$ kg/m²; IC95% = $[-1,90; -1,02]$; $p < 0,001$). O grupo PTN também apresentou menor IMC em comparação ao grupo PLA (DME = $-0,75$ kg/m²; IC95% = $[-1,20; -0,31]$; $p < 0,001$) (Tabela 8).

A circunferência da cintura reduziu significativamente nos grupos de intervenção: $-6,5\%$ no grupo PTN ($p < 0,0001$) e $-7,2\%$ no grupo PLA ($p < 0,0001$), sem alterações no grupo CON ($p > 0,05$). No momento pós-intervenção, ambos os grupos apresentaram circunferência da cintura significativamente menor em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: diferença média estimada – DME = $-8,1$ cm; IC95% = $[-10,0; -6,2]$; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = $-7,8$ cm; IC95% = $[-9,7; -6,0]$; $p < 0,0001$), sem diferença significativa entre os grupos PTN e PLA ($p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros antropométricos antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PLA		PTN		<i>P</i> valor (grupo*tempo)
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Antropometria	n=35	n=27	n=35	n=29	n=35	n=29	
Massa corporal (kg)	84,9 ± 12,9	82,1 ± 11,1 ^a	87,3 ± 12,1	82,1 ± 10,9 ^b	88,7 ± 15,8	82,7 ± 13,0 ^c	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	109,0 ± 9,4	108,1 ± 7,9 ^a	110,4 ± 9,1	102,5 ± 9,3 ^b	111,8 ± 12,5	104,5 ± 11,3 ^b	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	34,5 ± 4,0	34,3 ± 4,2 ^a	34,8 ± 4,5	32,7 ± 3,3 ^b	36,0 ± 4,8	33,7 ± 4,8 ^c	<0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão. Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína. Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak.

5.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A análise da composição corporal revelou interações significantes entre grupo e tempo para a gordura corporal, massa magra apendicular e massa magra apendicular relativa ao IMC (topos $p < 0,0001$) (Tabela 9).

Em relação à gordura corporal, foram observadas reduções significativas nos grupos de intervenção: -11,1% no grupo PTN e -10,6% no grupo PLA (ambos $p < 0,001$), sem alterações no grupo CON ($p > 0,05$). No momento pós-intervenção, os grupos PTN e PLA apresentaram menor gordura corporal em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: diferença média estimada - DME = -4,7 kg; IC95% = [-5,6; -3,7]; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = -3,8 kg; IC95% = [-4,7; -2,9]; $p < 0,0001$), sem diferença significativa entre os grupos PTN e PLA ($p > 0,05$).

Nas comparações intragrupos, apenas o grupo PTN apresentou aumento significativo da massa magra apendicular (2,3%; $p = 0,019$), sem alterações nos grupos PLA e CON ($p > 0,05$). No momento pós, o grupo PTN apresentou maior massa magra apendicular absoluta em comparação ao grupo CON (DME = 0,6 kg; IC95% = [0,2; 0,9]; $p = 0,0002$) e ao grupo PLA (DME = 0,4 kg; IC95% = [0,1; 0,8]; $p = 0,0040$).

Em relação à massa magra apendicular ajustada pelo IMC, observou-se aumento significativo nos grupos de intervenção: 10,2% no grupo PTN e 3,8% no grupo PLA (ambos p

< 0,001), sem alteração no grupo CON ($p > 0,05$). No momento pós-intervenção, ambos os grupos apresentaram maior razão massa magra apendicular/IMC em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: DME = 0,056 kg/IMC; IC95% = [0,043; 0,070]; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = 0,027 kg/IMC; IC95% = [0,014; 0,040]; $p < 0,0001$). Além disso, o grupo PTN apresentou aumento significativamente maior dessa razão em comparação ao grupo PLA (DME = 0,029 kg/IMC; IC95% = [0,016; 0,042]; $p < 0,0001$) (Tabela 9).

Tabela 9. Indicadores de composição corporal antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PLA		PTN		<i>P</i> valor (grupo*tempo)
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Composição corporal	n=35	n=27	n=35	n=29	n=35	n=29	
Massa gorda (Kg)	39,6 ± 8,0	39,6 ± 7,8 ^a	40,71 ± 7,48	36,4 ± 5,9 ^b	41,8 ± 8,9	37,1 ± 8,7 ^c	<0,001
Massa magra apendicular (Kg)	17,4 ± 3,6	16,5 ± 2,7 ^a	18,0 ± 3,7	17,6 ± 3,5 ^a	17,7 ± 4,2	18,1 ± 3,5 ^b	0,004
Massa magra apendicular/IMC (Kg/IMC)	0,51 ± 0,10	0,48 ± 0,09 ^a	0,52 ± 0,11	0,54 ± 0,11 ^b	0,49 ± 0,12	0,54 ± 0,11 ^c	<0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão. Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína; IMC: Índice de massa corporal; A letra “a” sobrescrita indica diferença em relação ao grupo CON no momento pós; Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak

5.8 FORÇA MUSCULAR E FUNCIONALIDADE

As análises da força muscular e funcionalidade revelaram interações significantes entre grupo e tempo para a força de preensão manual absoluta e relativa ao IMC e SPPB (topos $p < 0,0001$) (Tabela 10).

A força de preensão manual absoluta aumentou significativamente apenas nos grupos de intervenção (PTN: +24,7%; PLA: +22,8%; ambos $p < 0,001$), assim como a força relativa ao IMC (PTN: +36,5%; PLA: +30,4%; ambos $p < 0,001$). No momento pós-intervenção, tanto o grupo PTN quanto o grupo PLA apresentaram maiores níveis de força de preensão manual, em

termos absolutos (PTN vs. CON: DME = 5,9 kg; IC95% = [4,5; 7,4]; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = 6,1 kg; IC95% = [4,6; 7,5]; $p < 0,0001$) quanto relativos ao IMC (PTN vs. CON: DME = 0,216 kg/IMC; IC95% = [0,167; 0,264]; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = 0,212 kg/IMC; IC95% = [0,165; 0,259]; $p < 0,0001$), sem diferença entre PTN e PLA ($p > 0,05$).

A funcionalidade, avaliada pelo SPPB, também aumentou significativamente em ambos os grupos de intervenção (PTN: +16,9%; PLA: +28,0%; ambos $p < 0,0001$). No momento pós-intervenção, os grupos PTN e PLA apresentaram melhor funcionalidade em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: DME = 1,8 u.a.; IC95% = [0,7; 2,8]; $p < 0,0001$; PLA vs. CON: DME = 2,2 u.a.; IC95% = [1,2; 3,3]; $p < 0,0001$), sem diferença entre PTN e PLA ($p > 0,05$). (Tabela 10).

Tabela 10. Parâmetros de força e funcionalidade antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PTN		PLA		P
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	valor (grupo* tempo)
Força e funcionalidade	n=35	n=27	n=35	n=29	n=35	n=29	
Força de preensão manual (kg)	19,9 ± 5,6	18,1 ± 5,1 ^a	18,6 ± 5,4	23,2 ± 5,4 ^b	19,3 ± 5,9	23,7 ± 4,8 ^b	<0,001
Força de preensão manual /IMC (Kg/IMC)	0,58 ± 0,18	0,54 ± 0,17 ^a	0,52 ± 0,17	0,71 ± 0,21 ^b	0,56 ± 0,18	0,73 ± 0,18 ^b	<0,001
SPPB (u.a.)	9,3 ± 1,6	9,0 ± 1,6 ^a	8,9 ± 2,1	10,4 ± 2,5 ^b	8,2 ± 2,2	10,5 ± 2,7 ^b	<0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão. Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína; IMC: Índice de massa corporal; SPPB: short physical performance battery; U.A.: unidade arbitrária; Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak

Densidade mineral óssea

Observou-se interação significativa tempo x grupo para a aDMO de corpo total ($p = 0,0329$). Houve uma redução da aDMO nos grupos PTN (-1,9%) e PLA (-1,8%) (ambos $p < 0,001$), sem alterações no grupo CON ($p > 0,05$). No momento pós-intervenção, ambos os grupos apresentaram menores valores de aDMO de corpo total em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: DME = -0,008 g/cm²; IC95% = [-0,016; -0,001]; $p = 0,0344$; PLA vs. CON: DME = -0,009 g/cm²; IC95% = [-0,018; -0,002]; $p = 0,0152$), sem diferença entre PTN e PLA ($p > 0,05$) (Tabela 11).

De forma similar, identificou-se interação tempo x grupo para a aDMO da região lombar (L1-L4) ($p = 0,0273$). Ambos os grupos de intervenção apresentaram redução da aDMO lombar (PTN: -1,0%; PLA: -1,0%; ambos $p < 0,001$), sem alteração no grupo CON ($p > 0,05$). No momento pós, tanto PTN quanto PLA apresentaram menor aDMO em L1-L4 em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: DME = -0,011 g/cm²; IC95% = [-0,015; -0,003]; $p = 0,0047$; PLA vs. CON: DME = -0,014 g/cm²; IC95% = [-0,022; -0,008]; $p = 0,0026$), sem diferença entre os grupos de intervenção ($p > 0,05$) (Tabela 11).

Por fim, foi observada uma redução significativa da aDMO no fêmur total (efeito principal do tempo: DME = -0,011 g/cm²; $p = 0,0054$), sem interação tempo x grupo. Para a região do colo do fêmur, não foram identificadas alterações significativas (Tabela 11).

Tabela 11. Densidade mineral óssea areal antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PTN		PLA		P valor (grupo*tempo)
	PRÉ n=35	PÓS n=27	PRÉ n=35	PÓS n=29	PRÉ n=35	PÓS n=29	
Densidade mineral óssea areal							
Corpo total (g/cm ²)	1,05 ± 0,12	1,05 ± 0,11 ^a	1,08 ± 0,11	1,06 ± 0,11 ^b	1,10 ± 0,11	1,08 ± 0,11 ^b	0,033
L1-L4 (g/cm ²)	0,96 ± 0,15	0,96 ± 0,14 ^a	0,98 ± 0,12	0,97 ± 0,12 ^b	1,01 ± 0,16	1,00 ± 0,16 ^b	0,027
Colo de fêmur (g/cm ²)	0,74 ± 0,11	0,74 ± 0,11	0,75 ± 0,11	0,74 ± 0,12	0,75 ± 0,11	0,75 ± 0,12	0,936
Fêmur total (g/cm ²)	0,89 ± 0,13	0,88 ± 0,13	0,90 ± 0,13	0,90 ± 0,13	0,93 ± 0,11	0,93 ± 0,12	0,203

Dados expressos em média ± desvio padrão; Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína. Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak

5.9 DENSIDADE VOLUMÉTRICA MINERAL ÓSSEA E MICROARQUITETURA ÓSSEA

Dois participantes apresentaram uma área comum inferior a 75% (69% e 72%, respectivamente), motivo pelo qual seus dados no momento pós-intervenção não foram incluídos nas análises. A média da área comum entre os exames pré e pós foi de $91,0 \pm 6,0\%$.

Observou-se interação significativa grupo x tempo para a densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vDMO), número de trabéculas (Tb.N), razão entre volume ósseo e volume total de tecido (BV/TV), espessura trabecular (Tb. Th.) separação trabecular (Tb.Sp) e porosidade cortical (Ct.Po.) (todos $p < 0,05$).

Nas comparações intragrupos, apenas o grupo PTN apresentou aumento significativo da Tb.vDMO (+2,9%; $p < 0,001$), do BV/TV (+1,6%; $p < 0,001$) e do Tb.N (+2,2%; $p < 0,001$), além de redução da Tb. Th (-3,1%; $p = 0,032$) Tb.Sp (-3,9%; $p = 0,010$) e da Ct.Po. (-11,4%; $p < 0,001$).

Nas comparações entre grupos no momento pós-intervenção, o grupo PTN apresentou maiores valores de Tb.vDMO (PTN vs. CON: DME = 2,01 mg HA/cm³; IC95% = [0,34; 4,17]; $p = 0,012$; PTN vs. PLA: DME = 3,63 mg HA/cm³; IC95% = [1,64; 5,61]; $p < 0,001$), BV/TV (PTN vs. CON: DME = 2%; IC95% = [0; 4]; $p = 0,049$; PTN vs. PLA: DME = 3%; IC95% = [1; 5]; $p < 0,001$) e Tb.N (PTN vs. CON: DME = 0,08 1/mm; IC95% = [0,03; 0,14]; $p = 0,015$; PTN vs. PLA: DME = 0,12 1/mm; IC95% = [0,07; 0,17]; $p < 0,001$), sem diferenças entre os grupos PLA e CON (todos $p > 0,05$).

Em contraste, o grupo PTN apresentou menores valores de Tb.Sp. (PTN vs. CON: DME = -0,026 mm; IC95% = [-0,048; -0,004]; $p = 0,013$; PTN vs. PLA: DME = -0,036 mm; IC95% = [-0,057; -0,014]; $p < 0,001$), Ct.Po. (PTN vs. CON: DME = -0,6%; IC95% = [-0,9; -0,3]; $p < 0,001$; PTN vs. PLA: DME = -0,3%; IC95% = [-0,6; -0,1]; $p = 0,001$), além de menor Tb. Th. (PTN vs. CON: DME = -0,003 mm; IC95% = [-0,005; -0,000]; $p = 0,026$; PTN vs. PLA: DME = -0,003 mm; IC95% = [-0,005; -0,001]; $p = 0,001$), em comparação aos grupos CON e PLA. Nenhuma outra diferença significativa foi observada nos demais parâmetros da microarquitetura óssea (Tabela 12).

Tabela 12. Parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós).

	CON		PLA		PTN		P valor
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	(Grupo* tempo)
Densidade mineral							
óssea	n=35	n=27	n=35	n=28	n=35	n=28	
volumétrica							
Tt. vDMO (mg HA/cm ³)	324,7 ± 75,4	328,9 ± 72,9	309,5 ± 58,9	308,6 ± 66,8	331,9 ± 82,0	340,2 ± 85,6	0,145
Tb. vDMO (mg HA/cm ³)	146,7 ± 38,6	148,7 ± 40,4 ^a	154,7 ± 34,09	155,1 ± 35,5 ^a	147,7 ± 37,8	152,0 ± 37,9 ^b	0,001
Ct. vDMO (mg HA/cm ³)	972,8 ± 60,3	975,5 ± 57,5	951,0 ± 76,1	948,7 ± 76,3	969,9 ± 59,8	969,9 ± 62,5	0,551
Microarquitetura							
óssea	n=35	n=27	n=35	n=28	n=35	n=28	
BV/TV ^d (%)	12,2 ± 3,0	12,3 ± 3,2	12,9 ± 2,8	12,9 ± 3,0	12,5 ± 3,2	12,7 ± 3,5	0,001
Tb. N (1/mm)	1,90 ± 0,38	1,90 ± 0,35 ^a	1,96 ± 0,33	1,93 ± 0,34 ^a	1,86 ± 0,35	1,90 ± 0,33 ^b	0,001
Tb. Th ^d (mm)	0,066 ± 0,012	0,067 ± 0,011 ^a	0,066 ± 0,013	0,068 ± 0,012 ^a	0,066 ± 0,014	0,064 ± 0,013 ^b	0,008
Tb. Sp ^d (mm)	0,488 ± 0,132	0,469 ± 0,117 ^a	0,459 ± 0,092	0,474 ± 0,106 ^a	0,493 ± 0,127	0,474 ± 0,101 ^b	0,001
Ct. Th ^d (mm)	0,908 ± 0,193	0,911 ± 0,203	0,827 ± 0,201	0,826 ± 0,203	0,958 ± 0,242	0,968 ± 0,240	0,344
Porosidade							
Cortical	n=35	n=27	n=35	n=28	n=35	n=28	
Ct. Po ^d (%)	3,2 ± 2,4	3,5 ± 2,5 ^a	3,5 ± 2,2	3,4 ± 2,6 ^a	3,5 ± 2,5	3,1 ± 1,3 ^b	<0,001
Ct. Po. Dm. (mm)	0,169 ± 0,029	0,171 ± 0,030	0,172 ± 0,043	0,174 ± 0,038	0,168 ± 0,038	0,166 ± 0,038	0,613

Tabela 12. Continuação

	CON		PLA		PTN		P valor (Grupo* tempo)
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Parâmetros biomecânicos	n=35	n=27	n=35	n=28	n=35	n=28	
S (kN/mm)	71,6 ± 20,2	69,7 ± 18,2	74,1 ± 18,6	75,1 ± 19,6	72,7 ± 20,0	73,5 ± 18,9	0,944
F.load (N)	3430 ± 948	3347 ± 863	3553 ± 888	3598 ± 940	3458 ± 910	3503 ± 860	0,601

Dados expressos em média ± desvio padrão; Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína; Tt. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total; Tb. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular; Ct. vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical; BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido; Tb. N: número de trabéculas; Tb. Th: espessura trabecular; Tb. Sp: separação trabecular; Ct. Th: espessura cortical; Ct. Po: porosidade cortical; Ct. Po. Dm: diâmetro dos poros; S: rigidez do tecido; F.load: estimativa de carga máxima suportada até a fratura. Valores seguidos por letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre si ($p < 0,05$) pelo teste de Sidak. A letra “d” sobrescrita indica que o método de mensuração é baseado em equações e não em estimativas diretas.

5.10 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Os níveis de cálcio total e ionizável, 25(OH)D e iPTH não se alteraram ao longo da intervenção (todos $p > 0,05$; Tabela 13).

Tabela 13. Marcadores bioquímicos antes (Pré) e após 16 semanas de intervenção (Pós)

	CON		PLA		PTN		P valor (grupo*tempo)
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Análises bioquímicas	n=35	n=29	n=35	n=29	n=35	n=27	
Cálcio total (mg/dL)	9,4 ± 0,4	9,1 ± 0,5	9,5 ± 0,5	9,5 ± 0,4	9,5 ± 0,5	9,4 ± 0,5	0,105
Cálcio ionizável (mg/dL)	5,0 ± 0,3	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	0,189
25(OH)D (ng/mL)	28,6 ± 9,4	30,3 ± 11,1	31,8 ± 14,2	31,4 ± 12,6	30,8 ± 13,2	30,0 ± 10,3	0,598
PTH (pg/mL)	63,9 ± 26,7	67,1 ± 25,3	73,6 ± 41,3	81,3 ± 45,6	60,4 ± 28,3	70,2 ± 32,1	0,546

Dados expressos em média ± desvio padrão; Abreviações: CON: grupo controle; PLA: grupo placebo; PTN: grupo proteína. 25OH-D: 25-hidroxivitamina D; PTH: paratormônio.

5.11 BIOMARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO

Foram observadas interações significativas grupo x tempo para os marcadores de remodelação óssea CTX ($p = 0,0331$), P1NP ($p = 0,0016$) e para a razão entre P1NP/CTX ($p = 0,0164$).

Nas análises intragrupos, observou-se aumento do CTX nos grupos PTN (+11,8%; $p < 0,001$) e PLA (+21,1%; $p < 0,001$). No momento pós-intervenção, ambos os grupos apresentaram valores significativamente maiores de CTX em comparação ao grupo CON (PTN vs. CON: DME = 0,05 ng/mL; IC95% = [0,02; 0,08]; $p < 0,001$; PLA vs. CON: DME = 0,08 ng/mL; IC95% = [0,04; 0,13]; $p < 0,001$; Figura 6A e 6D). Além disso, os valores foram superiores no grupo PLA em comparação ao grupo PTN (DME = 0,03 ng/mL; IC95% = [0,01; 0,06]; $p = 0,022$).

Da mesma forma, o P1NP aumentou significativamente nos grupos PTN (+24,8%; $p < 0,001$) e PLA (+8,4%; $p < 0,001$). No momento pós, o grupo PTN apresentou valores superiores de P1NP em relação ao grupo CON (DME = 12,84 ng/mL; IC95% = [6,40; 19,27]; $p < 0,001$), bem como em relação ao grupo PLA (DME = 8,20 ng/mL; IC95% = [1,79; 14,61]; $p = 0,005$; Figura 6B e 6E).

A razão entre P1NP e CTX também foi modulada de forma distinta entre os grupos, com aumento no grupo PTN (+7,2%; $p < 0,001$) e redução no grupo PLA (-11,5%; $p < 0,001$). Na comparação entre grupos no momento pós, o grupo PTN apresentou valores superiores em relação ao CON (DME = 13,36 u.a.; IC95% = [7,33; 19,39]; $p = 0,0185$; Figura 6C e 6F), enquanto o grupo PLA apresentou valores inferiores (DME = -19,78 u.a.; IC95% = [-34,77; -4,79]; $p = 0,0103$). A comparação direta entre PTN e PLA indicou uma razão significativamente maior no grupo PTN (DME = 34,17 u.a.; IC95% = [13,85; 54,48]; $p < 0,0001$; Figura 6C e 6F).

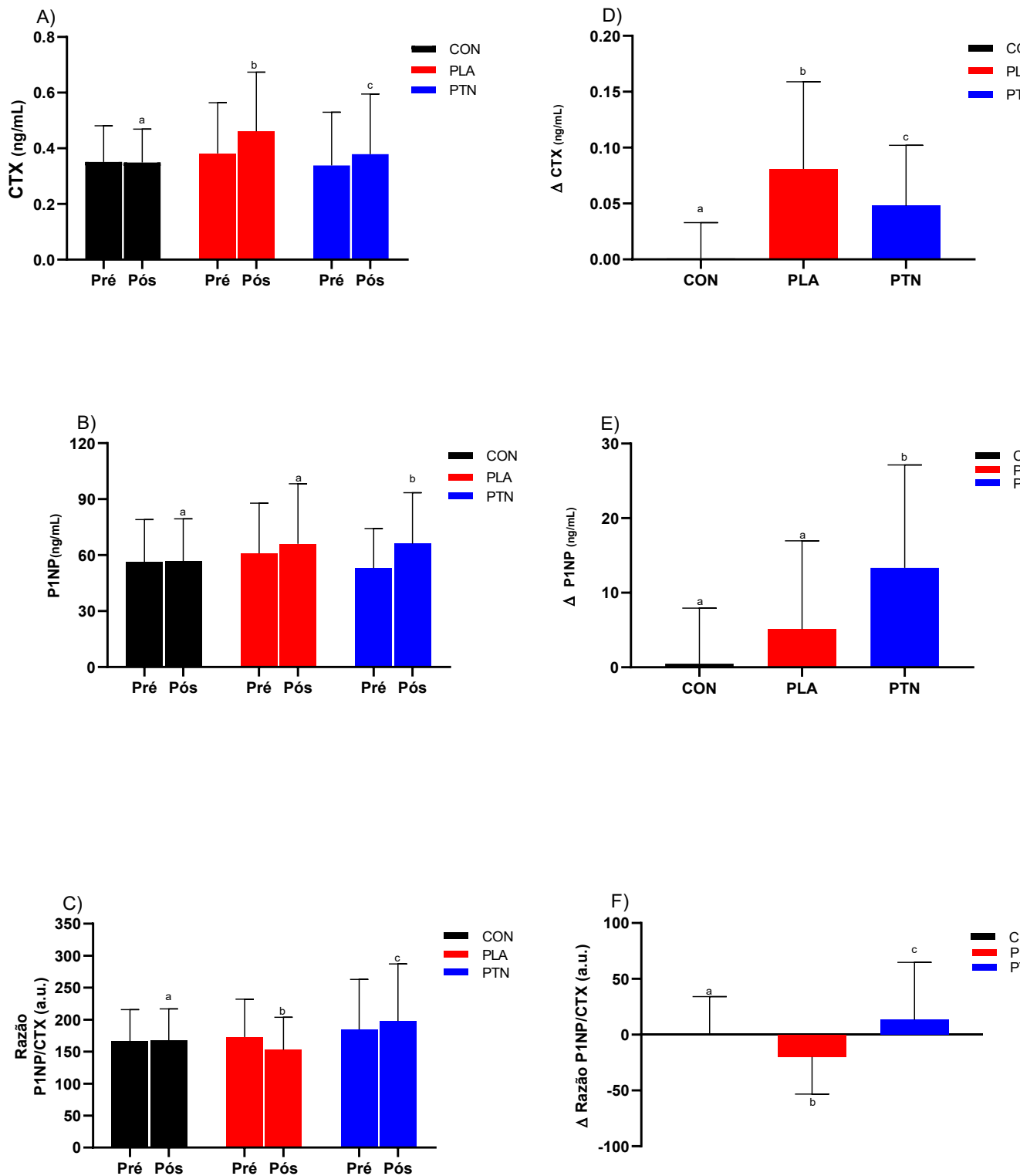


Figura 6. Alterações nos biomarcadores do metabolismo ósseo.

Painel A: CTX pré e pós 16 semanas de intervenção; Painel B: P1NP pré e pós 16 semanas de intervenção; Painel C: razão entre P1NP e CTX; Painel D: delta CTX (pós – pré); Painel E: delta P1NP (pós – pré); Painel F: delta (pós – pré) razão P1NP e CTX; Dados expressos em média ± desvio padrão; CON: grupo controle (n=27); PLA: grupo placebo (n=29); PTN: grupo proteína (n=29). Valores seguidos por letras diferentes no mesmo painel diferem significativamente entre si (p < 0,05) pelo teste de Sidak.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação proteica sobre a saúde óssea de idosos com obesidade sarcopênica submetidos a um programa de treinamento físico combinado à restrição calórica. Os principais achados indicaram que o programa de exercícios e restrição calórica promoveu redução da massa corporal, do IMC e da gordura corporal, além de aumentos na força muscular isométrica e na funcionalidade. No entanto, essa estratégia não esteve isenta de efeitos adversos para essa população. Observou-se uma alteração no metabolismo ósseo, caracterizada por um aumento desproporcional do CTX em relação ao aumento do P1NP. Ademais, não foram verificados ganhos de massa magra nesse grupo. Por outro lado, a adição da suplementação proteica ao programa de restrição calórica e treinamento físico resultou em benefícios adicionais, como maior redução da massa corporal. Além disso, essa intervenção foi associada à atenuação do aumento do CTX e a um incremento do P1NP, alterações que se refletiram positivamente na microarquitetura óssea distal do rádio, com aumento da densidade mineral óssea volumétrica trabecular, do número de trabéculas, bem como redução da separação trabecular e da porosidade cortical.

A obesidade sarcopênica é uma condição multifatorial que demanda um manejo clínico complexo (60, 298). Por um lado, a redução da massa corporal é fundamental para mitigar os efeitos adversos associados à obesidade, sendo frequentemente alcançada por meio da restrição calórica em diversas populações. Por outro lado, tanto a restrição calórica quanto a consequente redução da massa corporal podem resultar em uma diminuição significativa da massa muscular esquelética, agravando o quadro de sarcopenia ou osteosarcopenia (185). Nesse contexto, algumas recomendações atuais para o tratamento da obesidade sarcopênica enfatizam intervenções que favoreçam, simultaneamente, o aumento da massa e da funcionalidade da musculatura esquelética, concomitantemente à redução da massa corporal (60, 185, 298, 304).

Uma redução de 5–10% da massa corporal inicial é considerada clinicamente significativa para indivíduos com obesidade (305). No presente estudo, ao final das 16 semanas de intervenção, os grupos suplementados com proteína (PTN) e placebo (PLA) apresentaram reduções de aproximadamente 9% e 5,5% da massa corporal inicial, respectivamente. Adicionalmente, é relevante destacar que 29,3% ($n = 17$) dos participantes que completaram o protocolo foram reclassificados para a categoria de sobrepeso, de acordo com os critérios adotados no início do estudo. Esses resultados demonstram que a intervenção baseada em exercício físico combinado à restrição calórica foi eficaz na redução da massa corporal. Além disso, a adição da suplementação proteica a essa intervenção potencializou os efeitos obtidos,

com resultados comparáveis aos de alguns tratamentos farmacológicos aprovados para a perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade, como a liraglutida, a bupropiona-naltrexona e o orlistat (306-308). Tais achados estão em consonância com uma metanálise prévia, que demonstrou que dietas hiperproteicas promovem benefícios superiores para a perda de peso em comparação com dietas com teor proteico padrão (68). Embora esse não seja o escopo do presente estudo, tal efeito pode ser parcialmente atribuído à maior saciedade promovida pela ingestão elevada de proteínas (309), à preservação da massa magra durante a redução da massa corporal (310, 311) e ao maior gasto energético decorrente do efeito térmico da proteína (312). Esses mecanismos, em conjunto, podem contribuir para a superioridade das dietas hiperproteicas na indução da perda de massa corporal (313). Assim, a combinação de um aporte proteico adequado com estratégias estruturadas de exercício físico e restrição calórica configura uma abordagem terapêutica potencialmente eficaz e segura para a redução da massa corporal em populações com excesso de adiposidade, como os idosos com obesidade sarcopênica.

A combinação de exercícios físicos tem se mostrado eficaz na mitigação dos efeitos deletérios sobre a massa muscular e a saúde óssea, além de potencializar melhorias na força muscular e na funcionalidade em indivíduos idosos submetidos a restrição calórica (49, 53, 58, 261, 273, 295). Em consonância com a literatura, os resultados do presente estudo indicam que a associação entre exercício físico e restrição calórica constituiu uma estratégia eficaz para o manejo da obesidade sarcopênica, sendo que 86,2% dos idosos que completaram o programa de intervenção foram reclassificados como não portadores dessa condição. No entanto, embora os benefícios do exercício físico estejam bem documentados, especialmente em relação à força e à funcionalidade, sua prática isolada, quando combinada à restrição calórica, parece não ser suficiente para induzir aumentos significativos na massa magra em idosos (259). De fato, após 16 semanas de intervenção, o grupo PLA, submetido ao treinamento físico e à restrição calórica, não apresentou aumento significativo na massa magra apendicular ($p > 0,05$). Além disso, uma análise qualitativa revelou que apenas 24,1% ($n = 7$) dos participantes do grupo PLA que concluíram o estudo foram reclassificados como possuindo níveis normais de massa magra apendicular, reforçando a limitação que apenas a prática de exercícios físicos é incapaz de promover melhorias para o tecido muscular em uma população idosa com obesidade sarcopênica.

Outro tecido potencialmente afetado pela restrição calórica é o tecido ósseo, para o qual a prática de exercícios físicos, *per se*, também parece não ser suficiente para promover benefícios estruturais significativos. De fato, evidências anteriores demonstram que programas de treinamento físico associados à restrição calórica em idosos não são capazes de aumentar o

conteúdo ou a densidade mineral óssea, podendo inclusive falhar em atenuar o aumento de marcadores de reabsorção óssea (53, 58, 59). Em consonância com esses achados, observamos em nosso grupo placebo que a redução da massa corporal induzida pela restrição calórica, mesmo quando combinada ao treinamento físico, resultou em alterações globais no metabolismo ósseo. Dentre essas alterações, destaca-se o aumento desproporcional da atividade de remodelamento ósseo, com predominância de processos de reabsorção, além da simples manutenção da massa magra apendicular. Quando considerados em conjunto, esses dados reforçam a necessidade de adoção de estratégias complementares ao treinamento físico que sejam capazes de ampliar os benefícios associados à intervenção durante períodos de restrição calórica em idosos.

Diante da limitação do exercício físico em promover adaptações significativas na massa magra e nos parâmetros de saúde óssea durante a restrição calórica, o aumento do aporte proteico tem sido amplamente sugerido como uma estratégia terapêutica adjuvante relevante (60, 66). De fato, correlações positivas entre a ingestão proteica e massa muscular (314, 315), bem como uma melhor saúde óssea têm sido observadas em diferentes populações (280, 316, 317). Além disso, meta-análises reforçam essa associação, demonstrando que dietas ricas em proteínas estão positivamente relacionadas à preservação da saúde musculoesquelética (277, 303). Interessantemente, Bopp et al. (318) observaram uma correlação fraca a moderada entre a perda de massa magra e a ingestão proteica em mulheres na pós-menopausa submetidas à restrição calórica e treinamento aeróbico, destacando o potencial modulador das proteínas nesse contexto. Em consonância com essas evidências, nossos achados demonstraram que a adição da suplementação proteica à intervenção com exercício físico e restrição calórica resultou em aumento significativo da massa magra apendicular, sendo que 34,5% ($n = 10$) dos participantes do grupo PTN foram reclassificados como tendo massa magra apendicular normal. Esses resultados estão alinhados com uma meta-análise recente, na qual idosos submetidos à restrição calórica apresentaram maior retenção de massa magra quando consumiram dietas com maior teor proteico (319). De acordo com essa revisão (319), uma ingestão diária de proteínas em torno de 1,3 g/kg (intervalo: 1,0–1,6 g/kg) foi associada a uma maior retenção de massa magra (diferença média ponderada: 0,45 kg; IC95% = 0,20–0,71) em comparação à ingestão mais baixa (~0,79 g/kg/dia). Em nosso estudo, o grupo PTN apresentou um aumento no consumo proteico relativo à massa corporal (de 1,0 g/kg para 1,23 g/kg ao final da intervenção), o que pode ter contribuído para o aumento observado de 2,1% na massa magra apendicular. Por outro lado, nos grupos PLA e CON, cujo consumo proteico permaneceu abaixo de 1 g/kg/dia, não foram observadas alterações significativas nesse parâmetro.

Além dos benefícios já consolidados sobre a saúde muscular, evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados indicam que o aumento do aporte proteico durante períodos de restrição calórica pode também exercer efeitos benéficos sobre a saúde óssea (67, 75, 76, 282, 284), indicando o potencial efeito adjuvante desta estratégia. Corroborando com trabalhos prévios, nossos achados indicam que o aumento do aporte proteico durante a restrição calórica e um programa de treinamento físico promove pequenas, mas significativas, alterações nos tecidos muscular e ósseo. Tais alterações sugerem que a maior ingestão de proteínas, quando associada a um programa estruturado de treinamento físico e restrição calórica, atua de forma sinérgica não apenas na preservação da massa magra, mas também na promoção da integridade óssea. Portanto, o presente estudo oferece suporte adicional à literatura ao demonstrar que estratégias nutricionais otimizadas, como a adequação do aporte proteico, podem potencializar os benefícios do exercício físico, protegendo a saúde musculoesquelética de idosos com obesidade sarcopênica durante intervenções para redução da massa corporal.

Nos últimos anos, um número substancial de evidências tem reforçado a teoria de um *crosstalk* entre o músculo e o osso (11, 80, 81), evidenciando que a saúde musculoesquelética é modulada por um equilíbrio dinâmico entre o turnover ósseo e muscular. Ambos os processos são regulados por uma interação complexa entre fatores anabólicos/osteogênicos e catabólicos/osteolíticos, que influenciam a homeostase de ambos os tecidos (221). Apesar dos efeitos prejudiciais da restrição calórica sobre esses dois tecidos, incluindo a redução da síntese proteica muscular (320) e o aumento da reabsorção óssea (59), evidências sugerem que intervenções como a prática de exercícios físicos e a suplementação proteica podem atenuar esses efeitos, tanto de forma aguda (321), quanto crônica (69, 310, 311). Nesse contexto, a combinação dessas estratégias parece não só minimizar os impactos negativos sobre os tecidos musculoesqueléticos, mas também promover benefícios significativos para a saúde óssea e para o aumento da massa magra, mesmo durante períodos prolongados de restrição calórica. Em linha com nossa hipótese, os achados do presente estudo demonstraram alterações positivas tanto na massa magra apendicular quanto nos marcadores de saúde óssea. Especificamente, observamos uma interação entre os efeitos benéficos no músculo e no osso, corroborando a hipótese de que o aporte proteico desempenha um papel fundamental na preservação e melhoria da saúde musculoesquelética. Além disso, nossos resultados reforçam a teoria de que as mudanças no músculo e no osso não ocorrem de forma isolada, mas estão intrinsecamente relacionadas, sendo possíveis consequência de um *cross-talk* contínuo entre os dois órgãos.

De fato, o músculo e o osso interagem de forma bioquímica e biomecânica, e um número crescente de evidências científicas tem demonstrado essa interação cruzada entre esses dois

tecidos (11, 80-82, 87, 101, 104, 322, 323). Diversos fatores produzidos pelo tecido muscular, como o IGF-1, irisin, FGF-2, osteonectina e TGF- β , são conhecidos por estimular a osteogênese (58). Apoiando a essa interação músculo-osso, pesquisas anteriores indicaram que alterações no volume de músculo da coxa podem prever respostas na densidade mineral óssea durante a restrição calórica (260). Em linha com essas descobertas, o presente estudo revelou que melhorias na massa livre de gordura ocorreram simultaneamente à supressão do aumento dos níveis de CTX, acompanhadas de aumentos nos níveis de P1NP e da razão P1NP/CTX, sugerindo um ambiente favorável à formação óssea. Tais achados coletivamente indicam que o aumento do aporte proteico pode reduzir os efeitos deletérios no metabolismo ósseo induzidos pela restrição calórica. Isso é particularmente relevante, pois taxas elevadas de remodelamento ósseo, que favorecem a reabsorção, têm sido associadas a um aumento da gravidade da osteoporose e maior risco de fraturas em idosos (324). É importante destacar que a restrição calórica comumente promove esta alteração (245), principalmente pelo aumento desproporcional de CTX em relação ao P1NP (53). No presente estudo, como esperado, a restrição calórica aumentou o remodelamento ósseo, conforme evidenciado pelo aumento dos níveis de marcadores de reabsorção óssea, como o CTX, e marcadores de formação óssea, como o P1NP. No entanto, um achado interessante foi que, enquanto o grupo placebo apresentou um aumento desproporcional nos biomarcadores favorecendo a reabsorção óssea, o grupo suplementado com proteína apresentou uma redução no remodelamento ósseo, principalmente pela atenuação do CTX e pelo aumento do P1NP, resultando em um ambiente mais favorável à formação óssea. Coletivamente, esses resultados indicam que a suplementação proteica pode atenuar os efeitos negativos da restrição calórica no metabolismo ósseo, promovendo um equilíbrio mais saudável entre os processos de formação e reabsorção óssea.

Além dos benefícios observados nos marcadores do metabolismo ósseo, também foi possível observar aumentos na densidade trabecular, no número de trabéculas, e reduções na separação trabecular e na porosidade cortical, indicando que as alterações no metabolismo ósseo foram acompanhadas por mudanças significativas na densidade e na microarquitetura óssea. Essas modificações são de extrema importância, uma vez que declínios relacionados à idade na densidade trabecular, no número de trabéculas e na separação do rádio são particularmente pronunciados (125, 126) representando fatores críticos na previsão do risco de fraturas em idosos (325). Embora haja uma escassez de estudos investigando o efeito da suplementação proteica sobre a microarquitetura óssea, um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, realizados em mulheres na pós-menopausa mostraram que um maior consumo de proteínas (30% do valor energético total, aproximadamente 1,04 g/kg), em

comparação ao consumo habitual de proteínas (18% do valor energético total, aproximadamente 0,78 g/kg) (326) atenuou as alterações induzidas por 12 meses de restrição calórica (500 a 600 kcal) sobre o conteúdo mineral ósseo trabecular. Nesse estudo, o grupo com maior consumo proteico apresentou aumentos significativos no conteúdo mineral ósseo trabecular (+6,6% vs. -1,9%; $p = 0,043$), na densidade mineral óssea total da tíbia (+0,6% vs. -3,6%; $p = 0,049$), e na densidade mineral óssea trabecular (+1,9% vs. -5,2%; $p = 0,041$), medidos por tomografia computadorizada quantitativa periférica. Adicionalmente, um estudo observacional com 1016 idosos revelou uma associação entre o consumo de proteínas e vários parâmetros de densidade volumétrica óssea no rádio, bem como com parâmetros estruturais, como número de trabéculas, espessura trabecular, espessura cortical e carga (Fload) (326). Esses achados fornecem evidências que reforçam o papel importante da ingestão de proteínas, especialmente quando associada ao exercício físico, na manutenção e/ou melhora da saúde óssea, particularmente em parâmetros que estão fortemente relacionados ao risco de fraturas. No entanto, estudos de maior duração são necessários para confirmar se essas melhorias induzidas pelo aumento do aporte proteico podem efetivamente reduzir o risco de fraturas em populações idosas.

Paradoxalmente, também observamos uma redução na espessura trabecular. Embora essa alteração seja geralmente considerada um indicativo de prejuízo à estrutura óssea, não observamos nenhuma alteração negativa na rigidez ou na carga de falha estimada, sugerindo que o declínio na espessura trabecular não comprometeu a resistência óssea. Além disso, quando analisamos as mudanças estruturais em conjunto, como a diminuição na separação trabecular e o aumento no número de trabéculas, pode-se inferir que houve um processo de regeneração óssea, com a adição de trabéculas novas e mais finas. Por outro lado, o aumento dos marcadores de reabsorção óssea observados no grupo PLA pode indicar que trabéculas mais finas são reabsorvidas de maneira mais rápida, o que explicaria o aumento na espessura média das trabéculas restantes nesse grupo, corroborando a diferença na espessura média trabecular observada entre o grupo PTN e o grupo PLA. Em apoio a esses achados, um estudo comparando mulheres com e sem fraturas encontrou diferenças na densidade mineral óssea trabecular (vBMD. Tb.), no BV/TV, no número de trabéculas e na separação trabecular, mas não na espessura trabecular (327). Adicionalmente, as mudanças relacionadas à idade na densidade volumétrica trabecular (-25,3%), no número de trabéculas (-15,4%) e na separação trabecular (26,7%) foram maiores do que as observadas na espessura trabecular (10,89%) (125, 126). Esses estudos sugerem que a densidade trabecular, o número de trabéculas e a separação

trabecular são mais afetados do que a espessura trabecular, enfatizando a importância desses parâmetros como preditores da saúde óssea.

Apesar de ambos os grupos de intervenção apresentarem reduções estatisticamente significativas, essas mudanças foram inferiores a menor variação detectável na aDMO (corpo total = 0,014 g/cm²; L1-L4 = 0,022 g/cm²), sugerindo que essas mudanças podem representar apenas uma flutuação normal devido a variabilidade técnica. Nesse sentido, embora nossos dados mostrem um efeito positivo da suplementação proteica nos biomarcadores do metabolismo ósseo e na microarquitetura óssea, tais achados não se traduziram em mudanças positivas na aDMO. Curiosamente, estudos anteriores que investigaram o efeito da ingestão proteica na aDMO utilizaram intervenções com períodos mais longos (*i.e.*, um ano) (69, 76), em comparação com o período de intervenção de 16 semanas do presente estudo. De fato, a duração da intervenção é um fator crucial para a detecção de alterações fisiológicas reais na densidade mineral óssea. A mineralização óssea segue um processo complexo, no qual a mineralização primária, responsável por aproximadamente 60% a 70% da mineralização total do osso, ocorre nas primeiras 3 semanas após a deposição inicial de colágeno, enquanto a mineralização secundária, que é mais gradual e contínua, pode se estender por mais de um ano (328). Quando analisados coletivamente, esses resultados sugerem que nosso curto período pode ter sido insuficiente para detectar o efeito da maior ingestão de proteínas na aDMO.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, não isolamos os efeitos do exercício para mitigar os impactos adversos da restrição calórica. Contudo, considerando a abundância de evidências que demonstram os efeitos prejudiciais da restrição calórica sobre a massa muscular e óssea (49, 51), incluir um grupo com restrição calórica sem exercício não seria eticamente justificável para essa população. Em segundo lugar, devido à circunferência da perna dos participantes exceder o tamanho do aparelho do membro inferior, não foi possível avaliar os parâmetros de HR-pQCT da tíbia. Em terceiro lugar, exceto pelo número de trabéculas, todos os outros parâmetros estruturais de HR-pQCT são baseados na densidade, devido à resolução isotrópica limitada da TC Xtreme de primeira geração (82 µm). A espessura trabecular (Tb.Th), que varia de 100 a 150 µm, não pode ser medida com precisão devido à resolução de 82 µm, que permite observar apenas um ou dois voxels de largura, impossibilitando a medição direta 3D devido ao efeito de volume parcial (291, 329). Dessa forma, os resultados de BV/TV, espessura trabecular e separação trabecular devem ser interpretados com cautela, uma vez que todos esses parâmetros dependem da densidade volumétrica (291). Quarto, a duração do estudo foi relativamente curta, o que dificulta a

obtenção de conclusões definitivas sobre a eficácia e viabilidade da intervenção a longo prazo. No entanto, as mudanças observadas no metabolismo ósseo estão alinhadas com as alterações nos parâmetros de densidade volumétrica estrutural e trabecular, sugerindo que esses efeitos podem ser sustentados a longo prazo. Por fim, é importante ressaltar que essas descobertas se aplicam principalmente às características dos participantes do estudo, como adultos mais velhos com obesidade sarcopênica sem osteoporose.

7 CONCLUSÃO

De acordo com nossos resultados, o aumento do aporte proteico aumentou o biomarcador de formação óssea e atenuou o aumento do biomarcador de reabsorção óssea. Além disso, foi observado uma alteração positiva na densidade volumétrica trabecular e no número de trabéculas e na separação trabecular. O maior consumo proteico também proporcionou uma redução da porosidade cortical. Por fim, o maior consumo proteico também promoveu um aumento na massa magra apendicular.

Portanto, a suplementação proteica potencializa os efeitos do treinamento físico e atua como uma estratégia eficaz para aumentar a massa magra apendicular, além de atenuar as alterações na saúde óssea comumente induzida pela restrição calórica, possivelmente através de mecanismos relacionados à supressão da reabsorção óssea, concomitante ao aumento da formação óssea. Estas descobertas apoiam a visão clínica de que uma maior ingestão de proteínas deve ser incorporada nas modificações do estilo de vida para tratar a obesidade sarcopênica e sugerem que a combinação de exercício e maior ingestão de proteínas também pode mitigar o efeito adverso da restrição calórica na saúde musculoesquelética.

Quadro 1. Evidências prévias, principais achados desta tese e aplicação prática

O que se sabia antes desse estudo?
• A obesidade sarcopênica é uma síndrome que, apesar da variedade de pontos de corte propostos para seu diagnóstico, apresenta alta prevalência, sobretudo entre idosos; • Essa condição está associada a piores desfechos clínicos, incluindo comprometimento da saúde óssea e maior risco de osteoporose e fraturas; • Estudos com populações semelhantes e abordando intervenções não-farmacológicas de forma isolada (i.e., apenas treinamento de força, apenas treinamento aeróbico, apenas restrição calórica, apenas suplementação de proteínas) mostram eficácia e potencial efeito na saúde óssea da população com obesidade e sarcopenia.
O que esse estudo adiciona à literatura?
• Mudanças no estilo de vida, como a combinação de dieta com foco na redução da massa corporal e treinamento físico, são eficazes para o manejo da obesidade sarcopênica, mas induzem alterações no metabolismo ósseo, com aumento da reabsorção. • A adição da suplementação proteica a essas intervenções potencializa os benefícios, promovendo efeitos favoráveis sobre a saúde muscular e o metabolismo ósseo, com indução à formação óssea. Tais mudanças foram acompanhadas por aumento da densidade mineral óssea trabecular e melhorias na microarquitetura do rádio.
Como esses achados impactam a prática clínica?
• A prática de exercícios físicos combinada à restrição calórica surge como uma abordagem promissora para o tratamento da obesidade sarcopênica; • A suplementação de proteínas, quando associada ao exercício e à restrição calórica, contribui para preservar e melhorar a saúde musculoesquelética em idosos; • Profissionais de saúde que lidam com essa população devem avaliar e orientar mudanças no estilo de vida para os seus pacientes, considerando capacidade funcional, preferências e limitações.

REFERÊNCIAS

1. He W, Goodkind D, Kowal PR. An aging world: 2015. In: Office USGP, editor. Washington, DC2016.
2. Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *The Gerontologist*. 2015;55(6):901-11.
3. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2012;4(2):61-76.
4. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1996;11(3):337-49.
5. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3318-25.
6. Becker DJ, Kilgore ML, Morrissey MA. The societal burden of osteoporosis. *Current rheumatology reports*. 2010;12(3):186-91.
7. Shen Y, Huang X, Wu J, Lin X, Zhou X, Zhu Z, et al. The Global Burden of Osteoporosis, Low Bone Mass, and Its Related Fracture in 204 Countries and Territories, 1990-2019. 2022;Volume 13 - 2022.
8. Isaacson J, Brotto M. Physiology of Mechanotransduction: How Do Muscle and Bone "Talk" to One Another? *Clinical reviews in bone and mineral metabolism*. 2014;12(2):77-85.
9. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *Journal of bone metabolism*. 2014;21(1):29-40.
10. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing research reviews*. 2015;21:55-70.
11. Bettis T, Kim BJ, Hamrick MW. Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018;29(8):1713-20.
12. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(3):485-500.
13. Chung JH, Hwang HJ, Shin HY, Han CH. Association between Sarcopenic Obesity and Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Korean. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):77-84.
14. Kirk B, Phu S, Brennan-Olsen SL, Bani Hassan E, Duque G. Associations between osteoporosis, the severity of sarcopenia and fragility fractures in community-dwelling older adults. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(3):443-50.
15. Edwards MH, Ward KA, Ntani G, Parsons C, Thompson J, Sayer AA, et al. Lean mass and fat mass have differing associations with bone microarchitecture assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography in men and women from the Hertfordshire Cohort Study. *Bone*. 2015;81:145-51.
16. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Marocolo M, Barbosa-Neto O, et al. Low appendicular muscle mass is correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:225.
17. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):721-9.

18. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(1):169-78.
19. Wagner P, Chapurlat R, Ecochard R, Szulc P. Low Muscle Strength and Mass Is Associated With the Accelerated Decline of Bone Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men: the Prospective STRAMBO Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018;33(9):1630-40.
20. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(10):2781-90.
21. Dolan E, Swinton PA, Sale C, Healy A, O'Reilly J. Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2017;75(10):858-70.
22. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush TL, Sherman S, Sherwin R, et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1994;9(9):1467-76.
23. Bierhals IO, Dos Santos Vaz J, Bielemann RM, de Mola CL, Barros FC, Goncalves H, et al. Associations between body mass index, body composition and bone density in young adults: findings from a southern Brazilian cohort. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019;20(1):322.
24. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1640-6.
25. Hou J, He C, He W, Yang M, Luo X, Li C. Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:600181.
26. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res*. 2017;39:1-13.
27. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity (2005)*. 2006;30(3):400-18.
28. Lee NK, Choi YG, Baik JY, Han SY, Jeong DW, Bae YS, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood*. 2005;106(3):852-9.
29. Ha H, Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Kim HM, Kim HH, et al. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. *Experimental cell research*. 2004;301(2):119-27.
30. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2017;14(2):209-16.
31. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009;66(2):236-53.
32. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nature clinical practice Rheumatology*. 2006;2(1):35-43.
33. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing research reviews*. 2014;15:51-60.

34. da Silva SV, Renovato-Martins M, Ribeiro-Pereira C, Citelli M, Barja-Fidalgo C. Obesity modifies bone marrow microenvironment and directs bone marrow mesenchymal cells to adipogenesis. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(12):2522-32.
35. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;22(2):279-85.
36. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2011;6:30.
37. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & ageing : I & A*. 2005;2:14.
38. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, Hur NW, Rhee Y, Han DS, et al. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(3):218-25.
39. Jain RK, Vokes T. Fat Mass Has Negative Effects on Bone, Especially in Men: A Cross-sectional Analysis of NHANES 2011-2018. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(6):e2545-e52.
40. Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Discordance between fat mass index and body mass index is associated with reduced bone mineral density in women but not in men: the Busselton Healthy Ageing Study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(1):259-68.
41. Sukumar D, Schlussek Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapses SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(2):635-45.
42. Sundh D, Rudang R, Zoulakis M, Nilsson AG, Darelid A, Lorentzon M. A High Amount of Local Adipose Tissue Is Associated With High Cortical Porosity and Low Bone Material Strength in Older Women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(4):749-57.
43. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;47(3):185-93.
44. Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Buntner B, Pardela M, Drozd M. Assessment of bone metabolism in obese women. *Endocrine regulations*. 1998;32(4):177-81.
45. Lopez-Gomez JJ, Perez-Castrillon JL, Garcia de Santos I, Perez-Alonso M, Izaola-Jauregui O, Primo-Martin D, et al. Influence of Obesity on Bone Turnover Markers and Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2022;14(8).
46. Gregori G, Paudyal A, Barnouin Y, Celli A, Segoviano-Escobar MB, Armamento-Villareal R, et al. Indices of sarcopenic obesity are important predictors of finite element analysis-derived bone strength in older adults with obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1279321.
47. Hammoud E, Toumi H, Jacob C, Pinti A, Lespessailles E, El Hage R. Influence of sarcopenia on bone health parameters in a group of eumenorrheic obese premenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2020;38(3):385-91.
48. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *Jama*. 2007;297(9):986-94.
49. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *The New England journal of medicine*. 2011;364(13):1218-29.

50. Christensen P, Bliddal H, Riecke BF, Leeds AR, Astrup A, Christensen R. Comparison of a low-energy diet and a very low-energy diet in sedentary obese individuals: a pragmatic randomized controlled trial. *Clinical obesity*. 2011;1(1):31-40.
51. Papageorgiou M, Kerschman-Schindl K, Sathyapalan T, Pietschmann P. Is Weight Loss Harmful for Skeletal Health in Obese Older Adults? *Gerontology*. 2019;1-13.
52. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr., Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):347-52.
53. Villareal DT, Shah K, Banks MR, Sinacore DR, Klein S. Effect of weight loss and exercise therapy on bone metabolism and mass in obese older adults: a one-year randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(6):2181-7.
54. Bales CW, Buhr G. Is obesity bad for older persons? A systematic review of the pros and cons of weight reduction in later life. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2008;9(5):302-12.
55. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(7):487-91.
56. Beavers KM, Beavers DP, Martin SB, Marsh AP, Lyles MF, Lenchik L, et al. Change in Bone Mineral Density During Weight Loss with Resistance Versus Aerobic Exercise Training in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1582-5.
57. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, Jolley D, Shaw JE, Zimmet PZ. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(12):1703-12.
58. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, Napoli N, Qualls C, Villareal DT. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2019.
59. Shah K, Armamento-Villareal R, Parimi N, Chode S, Sinacore DR, Hilton TN, et al. Exercise training in obese older adults prevents increase in bone turnover and attenuates decrease in hip bone mineral density induced by weight loss despite decline in bone-active hormones. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(12):2851-9.
60. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs P, et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*. 2018;10(5).
61. Gao S, Qian X, Huang S, Deng W, Li Z, Hu Y. Association between macronutrients intake distribution and bone mineral density. *Clinical Nutrition*. 2022;41(8):1689-96.
62. Cashman KD. Diet, Nutrition, and Bone Health. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11):2507S-12S.
63. Dolan E, Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(1):45-55.
64. Hamrick MW, McNeil PL, Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2010;10(1):64-70.
65. Bikle DD, Tahimic C, Chang W, Wang Y, Philippou A, Barton ER. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone*. 2015;80:79-88.
66. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Adv Nutr*. 2017;8(3):511-9.
67. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJ. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass

- during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(2):279-86.
68. Muscariello E, Nasti G, Siervo M, Di Maro M, Lapi D, D'Addio G, et al. Dietary protein intake in sarcopenic obese older women. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:133-40.
 69. Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, Schluskel Y, Stahl TJ, Gordon CL, et al. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: a randomized, controlled trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(6):1339-48.
 70. Meng X, Zhu K, Devine A, Kerr DA, Binns CW, Prince RL. A 5-year cohort study of the effects of high protein intake on lean mass and BMC in elderly postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(11):1827-34.
 71. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):773-9.
 72. Langsetmo L, Shikany JM, Cawthon PM, Cauley JA, Taylor BC, Vo TN, et al. The Association Between Protein Intake by Source and Osteoporotic Fracture in Older Men: A Prospective Cohort Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(3):592-600.
 73. Devine A, Dick IM, Islam AF, Dhaliwal SS, Prince RL. Protein consumption is an important predictor of lower limb bone mass in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(6):1423-8.
 74. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(12):2504-12.
 75. Josse AR, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Diets higher in dairy foods and dietary protein support bone health during diet- and exercise-induced weight loss in overweight and obese premenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(1):251-60.
 76. Thorpe MP, Jacobson EH, Layman DK, He X, Kris-Etherton PM, Evans EM. A diet high in protein, dairy, and calcium attenuates bone loss over twelve months of weight loss and maintenance relative to a conventional high-carbohydrate diet in adults. *J Nutr*. 2008;138(6):1096-100.
 77. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed research international*. 2015;2015:421746.
 78. Proff P, Romer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clinical oral investigations*. 2009;13(4):355-62.
 79. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(12):3820-8.
 80. Brotto M, Johnson ML. Endocrine crosstalk between muscle and bone. *Curr Osteoporosis Rep*. 2014;12(2):135-41.
 81. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Current Osteoporosis Reports*. 2020;18(4):388-400.
 82. Kirk B, Lombardi G, Duque G. Bone and muscle crosstalk in ageing and disease. *Nature reviews Endocrinology*. 2025.
 83. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *The Anatomical record*. 1987;219(1):1-9.

84. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *The Angle orthodontist*. 1994;64(3):175-88.
85. Kaji H. Crosstalk between muscle and bone. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2024;42(4):391-8.
86. Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exercise and sport sciences reviews*. 2011;39(1):43-7.
87. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine*. 2014;45(2):165-77.
88. Qin Y, Peng Y, Zhao W, Pan J, Ksiezak-Reding H, Cardozo C, et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *The Journal of biological chemistry*. 2017;292(26):11021-33.
89. Wallner C, Jaurich H, Wagner JM, Becerikli M, Harati K, Dadras M, et al. Inhibition of GDF8 (Myostatin) accelerates bone regeneration in diabetes mellitus type 2. *Scientific reports*. 2017;7(1):9878.
90. Bialek P, Parkington J, Li X, Gavin D, Wallace C, Zhang J, et al. A myostatin and activin decoy receptor enhances bone formation in mice. *Bone*. 2014;60:162-71.
91. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochemical Pharmacology*. 2017;132:1-8.
92. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. 1989;69(3):990-1047.
93. Sullivan TR, Duque G, Keech AC, Herrmann M. An Old Friend in a New Light: The Role of Osteocalcin in Energy Metabolism. 2013;31(2):65-75.
94. Lin X, Parker L, McLennan E, Hayes A, McConell G, Brennan-Speranza TC, et al. Undercarboxylated Osteocalcin Improves Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Muscles of Corticosterone-Treated Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(8):1517-30.
95. Lin X, Parker L, McLennan E, Zhang X, Hayes A, McConell G, et al. Recombinant Uncarboxylated Osteocalcin Per Se Enhances Mouse Skeletal Muscle Glucose Uptake in both Extensor Digitorum Longus and Soleus Muscles. 2017;Volume 8 - 2017.
96. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galán-Díez M, et al. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise. *Cell metabolism*. 2016;23(6):1078-92.
97. Gu P, Tao D, Xu Y, Yang Q, Bai T, Hu S, et al. Osteocalcin inhibits myocyte aging through promotion of starvation-induced autophagy via IL-6/STAT3 signaling. *Experimental gerontology*. 2023;173:112082.
98. Determe W, Hauge SC, Demeuse J, Massonnet P, Grifnée E, Huyghebaert L, et al. Osteocalcin: A bone protein with multiple endocrine functions. *Clinica Chimica Acta*. 2025;567:120067.
99. Mera P, Laue K, Wei J, Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Molecular Metabolism*. 2016;5(10):1042-7.
100. Levinger I, Jerums G, Stepto NK, Parker L, Serpiello FR, McConell GK, et al. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin and insulin sensitivity in obese men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(12):2571-6.
101. Chowdhury S, Schulz L, Palmisano B, Singh P, Berger JM, Yadav VK, et al. Muscle-derived interleukin 6 increases exercise capacity by signaling in osteoblasts. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(6):2888-902.
102. Levinger I, Scott D, Nicholson GC, Stuart AL, Duque G, McCorquodale T, et al. Undercarboxylated osteocalcin, muscle strength and indices of bone health in older women. *Bone*. 2014;64:8-12.

103. Harsløf T, Sikjær T, Sørensen L, Pedersen SB, Mosekilde L, Langdahl BL, et al. The Effect of Treatment With PTH on Undercarboxylated Osteocalcin and Energy Metabolism in Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(7):2758-62.
104. Zhao Z, Yan K, Guan Q, Guo Q, Zhao C. Mechanism and physical activities in bone-skeletal muscle crosstalk. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1287972.
105. Marks SC, Odgren PR. Chapter 1 - Structure and Development of the Skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology* (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2002. p. 3-15.
106. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
107. Dempster DW, Lian J, Goldring SJPotmbd, metabolism dom. Anatomy and functions of the adult skeleton. 2006;6:7-11.
108. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092:385-96.
109. Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiological reviews*. 2022;102(1):379-410.
110. Choi JUA, Kijas AW, Lauko J, Rowan AE. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;Volume 9 - 2021.
111. Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J. Chapter 6 - The Osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology* (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2002. p. 93-107.
112. Allen MR, Burr DB. Chapter 5 - Bone Growth, Modeling, and Remodeling. In: Burr DB, Allen MR, editors. *Basic and Applied Bone Biology* (Second Edition): Academic Press; 2019. p. 85-100.
113. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone research*. 2022;10(1):48.
114. Takegahara N, Kim H, Choi Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases. *Experimental & molecular medicine*. 2024;56(2):264-72.
115. Delaisse JM. The reversal phase of the bone-remodeling cycle: cellular prerequisites for coupling resorption and formation. *BoneKey reports*. 2014;3:561.
116. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling *. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(33):25103-8.
117. Zhang L, Guan Q, Wang Z, Feng J, Zou J, Gao B. Consequences of Aging on Bone. *Aging and disease*. 2023;15(6):2417-52.
118. Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(4):263-73.
119. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *Jama*. 1992;268(17):2403-8.
120. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(8):462-74.
121. Riggs BL, Melton Iii LJ, 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(12):1945-54.

122. Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, Mansell JP, Thomsen JS, Mosekilde L. Age-related changes in the biochemical properties of human cancellous bone collagen: relationship to bone strength. *Calcif Tissue Int.* 1999;65(3):203-10.
123. Nehlin JO, Jafari A, Tencerova M, Kassem M. Aging and lineage allocation changes of bone marrow skeletal (stromal) stem cells. *Bone.* 2019;123:265-73.
124. McCalden RW, McGeough JA, Barker MB, Court-Brown CM. Age-related changes in the tensile properties of cortical bone. The relative importance of changes in porosity, mineralization, and microstructure. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 1993;75(8):1193-205.
125. Alvarenga JC, Caparbo VF, Domiciano DS, Pereira RMR. Age-related reference data of bone microarchitecture, volumetric bone density, and bone strength parameters in a population of healthy Brazilian men: an HR-pQCT study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2022;33(6):1309-21.
126. Alvarenga JC, Fuller H, Pasoto SG, Pereira RM. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2017;28(4):1335-46.
127. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(7):2491-500.
128. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids.* 2015;99(Pt A):11-5.
129. Choi H, Yoo JI. Sarcopenia and Hip-Structure Analysis Variables in Korean Elderly Population. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2020;23(3):482-9.
130. Franca CF, Miranda C, Martins FM, Pelet DCS, de Souza Lino AD, Souza MVC, et al. Relationship of sarcopenia with bone geometry and mass among postmenopausal women. *Menopause.* 2023;30(1):63-9.
131. De Lorenzo A, Pellegrini M, Gualtieri P, Itani L, Frank G, El Ghoch M, et al. The Association between Obesity and Reduced Weight-Adjusted Bone Mineral Content in Older Adults: A New Paradigm That Contrasts with the Obesity Paradox. *Nutrients.* 2024;16(3).
132. Rikkonen T, Sund R, Sirola J, Honkanen R, Poole KES, Kroger H. Obesity is associated with early hip fracture risk in postmenopausal women: a 25-year follow-up. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2021;32(4):769-77.
133. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *Journal of internal medicine.* 2015;277(6):650-61.
134. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. *NCHS data brief.* 2021(405):1-8.
135. Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. *Calcified Tissue International.* 2013;92(1):42-9.
136. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2006;17(5):637-50.
137. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of*

cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(12):1726-33.

138. Vellucci R, Terenzi R, Kanis JA, Kress HG, Mediatl RD, Reginster JY, et al. Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018;29(7):1477-91.

139. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama*. 2009;301(5):513-21.

140. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Sharma H, Burge R, Edgell ET. Direct and Indirect Costs of Non-Vertebral Fracture Patients with Osteoporosis in the US. *PharmacoEconomics*. 2010;28(5):395-409.

141. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obesity facts*. 2022;15(3):321-35.

142. Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(5):261-77.

143. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2020;39(8):2368-88.

144. Purcell SA, Mackenzie M, Barbosa-Silva TG, Dionne IJ, Ghosh S, Siervo M, et al. Prevalence of Sarcopenic Obesity Using Different Definitions and the Relationship With Strength and Physical Performance in the Canadian Longitudinal Study of Aging. *Frontiers in physiology*. 2020;11:583825.

145. Khor EQ, Lim JP, Tay L, Yeo A, Yew S, Ding YY, et al. Obesity Definitions in Sarcopenic Obesity: Differences in Prevalence, Agreement and Association with Muscle Function. *The Journal of frailty & aging*. 2020;9(1):37-43.

146. Fu Y, Li X, Wang T, Yan S, Zhang X, Hu G, et al. The Prevalence and Agreement of Sarcopenic Obesity Using Different Definitions and Its Association with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2023;94(1):137-46.

147. Gao Q, Mei F, Shang Y, Hu K, Chen F, Zhao L, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(7):4633-41.

148. Alves Guimaraes MS, Araujo Dos Santos C, da Silva Castro J, Juvanhol LL, Canaan Rezende FA, Martinho KO, et al. Prevalence, diagnostic criteria, and factors associated with sarcopenic obesity in older adults from a low middle income country: A systematic review. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;41:94-103.

149. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015;34(6):1043-51.

150. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PloS one*. 2014;9(12):e113637.

151. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(3):300-7.e2.

152. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):694-701.

153. Levine ME, Crimmins EM. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(10):2101-6.
154. Peterson MD, Duchowny K, Meng Q, Wang Y, Chen X, Zhao Y. Low Normalized Grip Strength is a Biomarker for Cardiometabolic Disease and Physical Disabilities Among U.S. and Chinese Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1525-31.
155. Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, Wang CY, Fryar CD, Ogden CL. Associations of Relative Handgrip Strength and Cardiovascular Disease Biomarkers in U.S. Adults, 2011-2012. *American journal of preventive medicine*. 2016;50(6):677-83.
156. Chun SW, Kim W, Choi KH. Comparison between grip strength and grip strength divided by body weight in their relationship with metabolic syndrome and quality of life in the elderly. *PloS one*. 2019;14(9):e0222040.
157. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(7):1410-8.
158. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology*. 2003;95(5):1851-60.
159. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. 2014;69(5):547-58.
160. Spruit MA, Sillen MJ, Groenen MT, Wouters EF, Franssen FM. New normative values for handgrip strength: results from the UK Biobank. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(10):775.e5-11.
161. Assantachai P, Muangpaisan W, Intalapaporn S, Sitthichai K, Udompunturak S. Cut-off points of quadriceps strength, declines and relationships of sarcopenia-related variables among Thai community-dwelling older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14 Suppl 1:61-8.
162. Martien S, Delecluse C, Boen F, Seghers J, Pelssers J, Van Hoecke AS, et al. Is knee extension strength a better predictor of functional performance than handgrip strength among older adults in three different settings? *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;60(2):252-8.
163. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(2):251-9.
164. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
165. Ishii S, Chang C, Tanaka T, Kuroda A, Tsuji T, Akishita M, et al. The Association between Sarcopenic Obesity and Depressive Symptoms in Older Japanese Adults. *PloS one*. 2016;11(9):e0162898.
166. Bahat G, Kilic C, Topcu Y, Aydin K, Karan MA. Fat percentage cutoff values to define obesity and prevalence of sarcopenic obesity in community-dwelling older adults in Turkey. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020;23(5):477-82.
167. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *International journal of obesity and related*

metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2004;28(2):234-41.

168. Pedrero-Chamizo R, Gómez-Cabello A, Meléndez A, Vila-Maldonado S, Espino L, Gusi N, et al. Higher levels of physical fitness are associated with a reduced risk of suffering sarcopenic obesity and better perceived health among the elderly: the EXERNET multi-center study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2015;19(2):211-7.

169. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *International journal of obesity* (2005). 2009;33(8):885-92.

170. Lee J, Hong YP, Shin HJ, Lee W. Associations of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity With Metabolic Syndrome Considering Both Muscle Mass and Muscle Strength. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2016;49(1):35-44.

171. Seger J, Horn D, Westman E, Lindquist R, Scinta W, Richardson L, et al. American Society of Bariatric Physicians Obesity Algorithm: adult adiposity evaluation and treatment 2013. 2017.

172. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes care*. 2010;33(7):1652-4.

173. An KO, Kim J. Association of Sarcopenia and Obesity With Multimorbidity in Korean Adults: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):960.e1-7.

174. Baek SJ, Nam GE, Han KD, Choi SW, Jung SW, Bok AR, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(3):247-60.

175. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(6):974-80.

176. Cho Y, Shin SY, Shin MJ. Sarcopenic obesity is associated with lower indicators of psychological health and quality of life in Koreans. *Nutr Res*. 2015;35(5):384-92.

177. Chung JY, Kang HT, Lee DC, Lee HR, Lee YJ. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(1):270-8.

178. Hwang B, Lim JY, Lee J, Choi NK, Ahn YO, Park BJ. Prevalence rate and associated factors of sarcopenic obesity in Korean elderly population. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(7):748-55.

179. Kim JH, Cho JJ, Park YS. Relationship between sarcopenic obesity and cardiovascular disease risk as estimated by the Framingham risk score. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(3):264-71.

180. Kim MK, Baek KH, Song KH, Il Kang M, Park CY, Lee WY, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3250-6.

181. Lee S, Kim TN, Kim SH. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(12):3947-54.

182. Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Journal of hepatology*. 2015;63(2):486-93.
183. Oh C, Jho S, No JK, Kim HS. Body composition changes were related to nutrient intakes in elderly men but elderly women had a higher prevalence of sarcopenic obesity in a population of Korean adults. *Nutr Res*. 2015;35(1):1-6.
184. Poggiogalle E, Lubrano C, Sergi G, Coin A, Gnessi L, Mariani S, et al. Sarcopenic Obesity and Metabolic Syndrome in Adult Caucasian Subjects. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(9):958-63.
185. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(9):513-37.
186. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(6):693-700.
187. Naruse M, Trappe S, Trappe TA. Human skeletal muscle-specific atrophy with aging: a comprehensive review. *Journal of applied physiology*. 2023.
188. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing research reviews*. 2018;47:123-32.
189. Alcazar J, Rodriguez-Lopez C, Delecluse C, Thomis M, Van Roie E. Ten-year longitudinal changes in muscle power, force, and velocity in young, middle-aged, and older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023.
190. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, Andreone A, Sassi C, Albisinni U, et al. Health and ageing: a cross-sectional study of body composition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(4):569-78.
191. Ding J, Kritchevsky SB, Newman AB, Taaffe DR, Nicklas BJ, Visser M, et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):405-10.
192. Ofenheimer A, Breyer-Kohansal R, Hartl S, Burghuber OC, Krach F, Schrott A, et al. Reference values of body composition parameters and visceral adipose tissue (VAT) by DXA in adults aged 18-81 years-results from the LEAD cohort. *European journal of clinical nutrition*. 2020;74(8):1181-91.
193. Leskinen T, Sipilä S, Alen M, Cheng S, Pietiläinen KH, Usenius JP, et al. Leisure-time physical activity and high-risk fat: a longitudinal population-based twin study. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(11):1211-8.
194. Piirtola M, Kaprio J, Waller K, Heikkilä K, Koskenvuo M, Svedberg P, et al. Leisure-time physical inactivity and association with body mass index: a Finnish Twin Study with a 35-year follow-up. *International journal of epidemiology*. 2017;46(1):116-27.
195. Waller K, Kaprio J, Kujala UM. Associations between long-term physical activity, waist circumference and weight gain: a 30-year longitudinal twin study. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(2):353-61.
196. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(3):1081-8.
197. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing research reviews*. 2010;9(4):369-83.

198. Kim SH, Kim TH, Hwang HJ. The relationship of physical activity (PA) and walking with sarcopenia in Korean males aged 60 years and older using the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3), 2008-2009. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(3):472-7.
199. Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Yearlong physical activity and sarcopenia in older adults: the Nakanojo Study. *European journal of applied physiology*. 2010;109(5):953-61.
200. Ryu M, Jo J, Lee Y, Chung YS, Kim KM, Baek WC. Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age and ageing*. 2013;42(6):734-40.
201. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(12):877-82.
202. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:204164.
203. Shokri-Mashhadi N, Moradi S, Heidari Z, Saadat S. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Experimental gerontology*. 2021;150:111330.
204. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2020;64:101185.
205. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
206. Greenhaff PL, Karagounis LG, Peirce N, Simpson EJ, Hazell M, Layfield R, et al. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;295(3):E595-604.
207. Timmerman KL, Lee JL, Dreyer HC, Dhanani S, Glynn EL, Fry CS, et al. Insulin stimulates human skeletal muscle protein synthesis via an indirect mechanism involving endothelial-dependent vasodilation and mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3848-57.
208. Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Insulin resistance and muscle strength in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(10):1278-82.
209. Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans WJ, Fiore V, Dicioccio L, et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(10):890-5.
210. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obesity research*. 2004;12(12):1995-2004.
211. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age and ageing*. 2017;46(3):413-20.
212. Yang M, Hu M, Zhang Y, Jia S, Sun X, Zhao W, et al. Sarcopenic obesity is associated with frailty among community-dwelling older adults: findings from the WCHAT study. *BMC geriatrics*. 2022;22(1):863.

213. Poggiogalle E, Mendes I, Ong B, Prado CM, Mocciaro G, Mazidi M, et al. Sarcopenic obesity and insulin resistance: Application of novel body composition models. *Nutrition*. 2020;75-76:110765.
214. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PloS one*. 2010;5(5):e10805.
215. Han K, Park YM, Kwon HS, Ko SH, Lee SH, Yim HW, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2010. *PloS one*. 2014;9(1):e86902.
216. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, Curhan GC, McLean RR, Murabito JM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(2):526-34.
217. Park SH, Park JH, Song PS, Kim DK, Kim KH, Seol SH, et al. Sarcopenic obesity as an independent risk factor of hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2013;7(6):420-5.
218. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14(3):695-701.
219. Öztürk ZA, Türkbeyler İ H, Abiyev A, Kul S, Edizer B, Yakaryılmaz FD, et al. Health-related quality of life and fall risk associated with age-related body composition changes; sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity. *Internal medicine journal*. 2018;48(8):973-81.
220. Avin KG, Bloomfield SA, Gross TS, Warden SJ. Biomechanical aspects of the muscle-bone interaction. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(1):1-8.
221. Elphinstone J, Hamrick MW. Muscle and Bone Biology – Similarities and Differences. In: Duque G, editor. *Osteosarcopenia: Bone, Muscle and Fat Interactions*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3-27.
222. Lombardi G. Exercise-Dependent Modulation of Bone Metabolism and Bone Endocrine Function: New Findings and Therapeutic Perspectives. *Journal of Science in Sport and Exercise*. 2019;1(1):20-8.
223. Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in clinical chemistry*. 2020;94:155-218.
224. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(5):1633-42.
225. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(39):12157-62.
226. Zhang J, Valverde P, Zhu X, Murray D, Wu Y, Yu L, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Research*. 2017;5(1):16056.
227. Adhikary S, Choudhary D, Tripathi AK, Karvande A, Ahmad N, Kothari P, et al. FGF-2 targets sclerostin in bone and myostatin in skeletal muscle to mitigate the deleterious effects of glucocorticoid on musculoskeletal degradation. *Life sciences*. 2019;229:261-76.
228. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated

- receptor gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(8):3143-8.
229. Genaro PS, Pereira GA, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Influence of body composition on bone mass in postmenopausal osteoporotic women. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;51(3):295-8.
230. Gentil P, Lima RM, Jaco de Oliveira R, Pereira RW, Reis VM. Association between femoral neck bone mineral density and lower limb fat-free mass in postmenopausal women. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2007;10(2):174-8.
231. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Lauque S, Grandjean H, Vellas B. Body composition and osteoporosis in elderly women. *Gerontology*. 2000;46(4):189-93.
232. Gonnelli S, Caffarelli C, Cappelli S, Rossi S, Giordano N, Nuti R. Gender-specific associations of appendicular muscle mass with BMD in elderly Italian subjects. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(4):340-8.
233. Kirchengast S, Huber J. Sex-specific associations between soft tissue body composition and bone mineral density among older adults. *Annals of human biology*. 2012;39(3):206-13.
234. Locquet M, Beaudart C, Bruyere O, Kanis JA, Delandsheere L, Reginster JY. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018;29(5):1057-67.
235. Sutter T, Toumi H, Valery A, El Hage R, Pinti A, Lespessailles E. Relationships between muscle mass, strength and regional bone mineral density in young men. *PloS one*. 2019;14(3):e0213681.
236. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *European Geriatric Medicine*. 2018;9(4):419-34.
237. He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(2):473-82.
238. Scott D, Johansson J, McMillan LB, Ebeling PR, Nordstrom P, Nordstrom A. Associations of Sarcopenia and Its Components with Bone Structure and Incident Falls in Swedish Older Adults. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(1):26-36.
239. Qiao D, Li Y, Liu X, Zhang X, Qian X, Zhang H, et al. Association of obesity with bone mineral density and osteoporosis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Public health*. 2020;180:22-8.
240. Zhang Y, Pu J. The Saturation Effect of Obesity on Bone Mineral Density for Older People: The NHANES 2017-2020. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:883862.
241. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(1):146-54.
242. Xu L, Nicholson P, Wang QJ, Wang Q, Alen M, Cheng S. Fat mass accumulation compromises bone adaptation to load in Finnish women: a cross-sectional study spanning three generations. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(11):2341-9.
243. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei medical journal*. 2010;51(6):857-63.

244. Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Onambele GL. Body Fat Percentage, Body Mass Index, Fat Mass Index and the Ageing Bone: Their Singular and Combined Roles Linked to Physical Activity and Diet. *Nutrients*. 2019;11(1).
245. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annual review of nutrition*. 2012;32:287-309.
246. Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD, Heymsfield SB, Chowdhury HA, Modlesky CM, et al. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003;14(2):116-22.
247. Pollock NK, Laing EM, Baile CA, Hamrick MW, Hall DB, Lewis RD. Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5):1530-8.
248. Taes YE, Lapauw B, Vanbillemont G, Bogaert V, De Bacquer D, Zmierzak H, et al. Fat mass is negatively associated with cortical bone size in young healthy male siblings. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(7):2325-31.
249. Wetzsteon RJ, Petit MA, Macdonald HM, Hughes JM, Beck TJ, McKay HA. Bone structure and volumetric BMD in overweight children: a longitudinal study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(12):1946-53.
250. Gandham A, Mesinovic J, Jansons P, Zengin A, Bonham MP, Ebeling PR, et al. Falls, fractures, and areal bone mineral density in older adults with sarcopenic obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2021;22(5):e13187.
251. Barazzoni R, Gortan Cappellari G. Double burden of malnutrition in persons with obesity. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2020;21(3):307-13.
252. Murawiak M, Krzyminska-Siemaszko R, Kaluzniak-Szymanowska A, Lewandowicz M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K, et al. Sarcopenia, Obesity, Sarcopenic Obesity and Risk of Poor Nutritional Status in Polish Community-Dwelling Older People Aged 60 Years and Over. *Nutrients*. 2022;14(14).
253. Coelho-Junior HJ, Calvani R, Azzolino D, Picca A, Tosato M, Landi F, et al. Protein Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(14).
254. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S, American Society for N, Naaso TOS. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):923-34.
255. Witham MD, Avenell A. Interventions to achieve long-term weight loss in obese older people: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*. 2010;39(2):176-84.
256. Murphy C, Koehler K. Caloric restriction induces anabolic resistance to resistance exercise. *European journal of applied physiology*. 2020;120(5):1155-64.
257. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:235060.
258. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr*. 2006;136(6):1453-6.
259. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition reviews*. 2010;68(7):375-88.
260. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Napoli N, Shah K, Hilton T, Sinacore DR, et al. Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in

frail, obese older adults. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(2):551-8.

261. Armamento-Villareal R, Sadler C, Napoli N, Shah K, Chode S, Sinacore DR, et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27(5):1215-21.

262. Liu CT, Sahni S, Xu H, McLean RR, Broe KE, Hannan MT, et al. Long-Term and Recent Weight Change Are Associated With Reduced Peripheral Bone Density, Deficits in Bone Microarchitecture, and Decreased Bone Strength: The Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018;33(10):1851-8.

263. Villalon KL, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Jankowski CM, Schwartz RS, et al. A losing battle: weight regain does not restore weight loss-induced bone loss in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(12):2345-50.

264. Hinton PS, Rector RS, Linden MA, Warner SO, Dellsperger KC, Chockalingam A, et al. Weight-loss-associated changes in bone mineral density and bone turnover after partial weight regain with or without aerobic exercise in obese women. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(5):606-12.

265. Kistler-Fischbacher M, Weeks BK, Beck BR. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 1): A systematic review. *Bone*. 2021;143:115696.

266. Kistler-Fischbacher M, Weeks BK, Beck BR. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 2): A meta-analysis. *Bone*. 2021;143:115697.

267. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AGE*. 2012;34(6):1493-515.

268. Martyn-St James M, Carroll S. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *British Journal of Sports Medicine*. 2009;43(12):898-908.

269. Zhang S, Huang X. Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis. 2022;31(15-16):2100-11.

270. Ashe MC, Gorman E, Khan KM, Brasher PM, Cooper DM, McKay HA, et al. Does frequency of resistance training affect tibial cortical bone density in older women? A randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(2):623-32.

271. Liu-Ambrose TY, Khan KM, Eng JJ, Heinonen A, McKay HA. Both resistance and agility training increase cortical bone density in 75- to 85-year-old women with low bone mass: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2004;7(4):390-8.

272. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018;33(2):211-20.

273. Mesinovic J, Jansons P, Zengin A, de Courten B, Rodriguez AJ, Daly RM, et al. Exercise attenuates bone mineral density loss during diet-induced weight loss in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sport and health science*. 2021;10(5):550-9.

274. Heaney RP. Effects of protein on the calcium economy. *International Congress Series*. 2007;1297:191-7.
275. Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, Wall DE, Insogna KL. The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):26-31.
276. Weaver AA, Tooze JA, Cauley JA, Bauer DC, Tylavsky FA, Kritchevsky SB, et al. Effect of Dietary Protein Intake on Bone Mineral Density and Fracture Incidence in Older Adults in the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(12):2213-22.
277. Groenendijk I, Grootswagers P, Santoro A, Franceschi C, Bazzocchi A, Meunier N, et al. Protein intake and bone mineral density: Cross-sectional relationship and longitudinal effects in older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023;14(1):116-25.
278. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1998;128(10):801-9.
279. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot L. High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational and structural biotechnology journal*. 2019;17:1101-12.
280. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017;36(6):481-96.
281. Kim JE, O'Connor LE, Sands LP, Slebodnik MB, Campbell WW. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2016;74(3):210-24.
282. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. A high dairy protein, high-calcium diet minimizes bone turnover in overweight adults during weight loss. *J Nutr*. 2004;134(3):568-73.
283. Jesudason D, Nordin BC, Keogh J, Clifton P. Comparison of 2 weight-loss diets of different protein content on bone health: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(5):1343-52.
284. Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(5):528-36.
285. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials. *Nature medicine*. 2025.
286. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual: Human Kinetics*; 1988.
287. Shepherd JA, Lu Y, Wilson K, Fuerst T, Genant H, Hangartner TN, et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy X-ray absorptiometry: the 2005 ISCD Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2006;9(1):31-6.
288. Brown LE, Weir JP. Asep procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2001;4(3).
289. Silva-Batista C, Tricoli V, Laurentino GC, Batista MAB, Okuno NM, Ugrinowitsch C. Efeito da familiarização na estabilização dos valores de 1RM para homens e mulheres. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2011;17.
290. MacDermid J, Solomon G, Valdes K. *Clinical Assessment Recommendations: American Society of Hand Therapists*; 2015.

291. Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, Paccou J, Ghasem-Zadeh A, Chapurlat R, et al. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2020;31(9):1607-27.
292. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*. 2010;47(3):519-28.
293. Buie HR, Campbell GM, Klinck RJ, MacNeil JA, Boyd SK. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone*. 2007;41(4):505-15.
294. Colleluori G, Villareal DT. Aging, obesity, sarcopenia and the effect of diet and exercise intervention. *Experimental gerontology*. 2021;155:111561.
295. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *The New England journal of medicine*. 2017;376(20):1943-55.
296. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):324-32.
297. Scagliusi FB, Polacow VO, Artioli GG, Benatti FB, Lancha AH, Jr. Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003;103(10):1306-13.
298. Bouchonville MF, Villareal DT. Sarcopenic obesity: how do we treat it? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(5):412-9.
299. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. *Food and nutrition bulletin*. 2005;26(1):166.
300. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2019;33(8):2019-52.
301. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(7):1510-30.
302. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
303. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(6):1281-98.
304. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Current obesity reports*. 2019;8(4):458-71.
305. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? 2015;23(12):2319-20.
306. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
307. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):11-22.

308. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Archives of family medicine*. 2000;9(2):160-7.
309. Belza A, Ritz C, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety¹²³. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(5):980-9.
310. Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, Sauter ER, Whigham LD, McClung JP, et al. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: a randomized controlled trial. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(9):3837-47.
311. Pasiakos SM, Margolis LM, Orr JS. Optimized dietary strategies to protect skeletal muscle mass during periods of unavoidable energy deficit. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2015;29(4):1136-42.
312. Mikkelsen PB, Toubro S, Astrup A. Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate¹²³. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(5):1135-41.
313. Astrup A, Raben A, Geiker N. The role of higher protein diets in weight control and obesity-related comorbidities. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):721-6.
314. Isanejad M, Mursu J, Sirola J, Kroger H, Rikkinen T, Tuppurainen M, et al. Dietary protein intake is associated with better physical function and muscle strength among elderly women. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1281-91.
315. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):150-5.
316. Chevalley T, Bonjour JP, Audet MC, Merminod F, van Rietbergen B, Rizzoli R, et al. Prepubertal Impact of Protein Intake and Physical Activity on Weight-Bearing Peak Bone Mass and Strength in Males. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(1):157-66.
317. Surdykowski AK, Kenny AM, Insogna KL, Kerstetter JE. Optimizing bone health in older adults: the importance of dietary protein. *Aging health*. 2010;6(3):345-57.
318. Bopp MJ, Houston DK, Lenchik L, Easter L, Kritchevsky SB, Nicklas BJ. Lean mass loss is associated with low protein intake during dietary-induced weight loss in postmenopausal women. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(7):1216-20.
319. Kim JE, O'Connor LE, Sands LP, Slebodnik MB, Campbell WW. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2016;74(3):210-24.
320. Carbone JW, McClung JP, Pasiakos SM. Recent Advances in the Characterization of Skeletal Muscle and Whole-Body Protein Responses to Dietary Protein and Exercise during Negative Energy Balance. *Advances in Nutrition*. 2019;10(1):70-9.
321. Areta JL, Burke LM, Camera DM, West DWD, Crawshay S, Moore DR, et al. Reduced resting skeletal muscle protein synthesis is rescued by resistance exercise and protein ingestion following short-term energy deficit. 2014;306(8):E989-E97.
322. Aryana I, Rini SS, Soejono CH. Importance of Sclerostin as Bone-Muscle Mediator Crosstalk. *Annals of geriatric medicine and research*. 2022;26(2):72-82.
323. Jang SY, Choi KM. Bidirectional crosstalk between bone and muscle: the role of RANKL pathway in osteosarcopenia. *Journal of Endocrinology*. 2024;262(3).
324. Follet H, Boivin G, Rumelhart C, Meunier PJ. The degree of mineralization is a determinant of bone strength: a study on human calcanei. *Bone*. 2004;34(5):783-9.
325. Cheung WH, Hung VW, Cheuk KY, Chau WW, Tsoi KK, Wong RM, et al. Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and

Meta-Analysis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2021;36(12):2381-98.

326. Langsetmo L, Shikany JM, Burghardt AJ, Cawthon PM, Orwoll ES, Cauley JA, et al. High dairy protein intake is associated with greater bone strength parameters at the distal radius and tibia in older men: a cross-sectional study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018;29(1):69-77.

327. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6508-15.

328. Allen MR, Burr DB. Bone growth, modeling, and remodeling. *Basic and applied bone biology*: Elsevier; 2019. p. 85-100.

329. Armbrrecht G, Belavy DL, Backstrom M, Beller G, Alexandre C, Rizzoli R, et al. Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE 2005. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2399-410.

APÊNDICES

APÊNDICE I – Comitê de Ética

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da restrição calórica e da suplementação de proteínas associadas ao treinamento de força na obesidade sarcopênica: um estudo clínico randomizado.

Pesquisador: Hamilton Augusto Roschel da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 04234918.1.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.084.516

Apresentação do Projeto:

Projeto de pós-doutorado

O presente estudo será prospectivo, com desenho randomizado e de grupos paralelos, de acordo com os critérios adotados pelo CONSORT. O estudo também terá desenho duplo-cego, onde tanto os pesquisadores quanto os participantes estarão vendados quanto aos tratamentos. Os participantes serão recrutados através de anúncios e divulgações do estudo em jornais e revistas e mídias eletrônicas, onde subsequentemente todos os voluntários passarão por consultas médicas para verificar os critérios de elegibilidade.

Após as avaliações basais, os

participantes serão pareados por gênero e pela massa muscular, e em seguida, serão alocados aleatoriamente, numa proporção 1:1, em um dos seguintes grupos experimentais por uma pessoa não envolvida no estudo: a) Suplementação de Placebo e Restrição Calórica combinados ao

Treinamento de Força, onde os participantes serão submetidos a um programa de treinamento de força juntamente à uma intervenção dietética de restrição calórica, e receberão 40g de dextrose a serem consumidos durante o café da manhã, e não consumirão qualquer proteína adicional em suas refeições além daquela do consumo habitual (N = 20);

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.084.516

b) Suplementação de Proteínas e Restrição Calórica combinados ao Treinamento de Força, onde os participantes serão submetidos a um programa de treinamento de força juntamente à uma intervenção dietética de restrição calórica, e receberão porções de 40g de suplemento proteico (Whey Protein) a serem consumidos durante o café da manhã (N = 20).

Após as avaliações iniciais e a randomização ao devido tratamento, terá início o programa de treinamento de força, realizado três vezes por semana, durante 4 meses.

Após os 4 meses de treinamento, os participantes retornarão ao laboratório para as pós-avaliações.

Objetivo da Pesquisa:

Principal:

O objetivo do presente estudo será investigar a influência de um regime de restrição calórica e da suplementação de proteínas pré-refeição associados a um programa de treinamento de força sobre a massa, a força e a função muscular de idosos com obesidade sarcopênica, bem como sobre alguns dos mecanismos associados à regulação da massa muscular, comparando a efetividade combinada da restrição calórica e da suplementação de proteínas ao treino de força com cada uma delas de maneira isolada. Além disso, o presente estudo também tem por objetivo investigar o efeito da combinação e da comparação acima mencionada destas estratégias sobre a saúde metabólica, cardiovascular e cognitiva desta população.

Secundário:

1) Identificar a influência de um regime de restrição calórica e da suplementação de proteínas associados a um programa de treinamento de força sobre:

- Força muscular;
- Hipertrofia muscular;
- Função muscular;
- Peso corporal, índice de massa corporal e gordura corporal;
- Controle glicêmico e sensibilidade à insulina (corpo inteiro e no músculo esquelético);
- Perfil lipídico;
- Marcadores inflamatórios;
- Função endotelial;
- Número de células satélite, miofibrilos e capilares no músculo esquelético;
- Função cognitiva executiva;
- Hormônios gastrointestinais (incretinas).

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.084.516

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo.

Riscos:

A biópsia muscular, procedimento que será realizado na coxa, especificamente na porção externa mais volumosa do músculo vasto lateral, se trata de um procedimento rápido e seguro. A biópsia não gera dores, exceto pelo pequeno incômodo no momento da anestesia. Semelhantemente, como serão coletadas pequenas amostras de sangue da veia antecubital durante o teste oral de tolerância à glicose, é esperado apenas um incômodo na região no momento da picada da agulha. Tanto a biópsia muscular quanto as coletas de sangue são procedimentos completamente limpos e assépticos, e serão conduzidos por pessoas experientes. Por fim, por ser caracterizado por uma alta intensidade, as sessões iniciais do treinamento físico podem levar os participantes a certo cansaço físico até que uma adaptação inicial ocorra.

Benefícios:

Como um dos principais benefícios decorrentes da participação voluntária no presente, destaca-se o treinamento físico gratuito com profissionais qualificados. Adicionalmente, as avaliações padrão-ouro sobre o estado de saúde e condicionamento físico dos participantes constitui outro interessante benefício decorrente da participação. Como os participantes também serão submetidos a regimes de restrição calórica, estes terão acesso direto a consultas nutricionais, onde nutricionistas fornecerão um aconselhamento profissional visando uma melhora dos hábitos alimentares.

Ao término da participação no estudo, caso os participantes tenham interesse, estes também poderão receber aconselhamento de profissionais de educação física e de nutrição sobre como realizar um treinamento físico e dieta adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de acordo com os aspectos éticos.

Grande relevância, considerando o aumento da população idosa e da obesidade no Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE claro, com linguagem leiga e de acordo com a Resolução 466.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 3.084.516

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1245381.pdf	07/12/2018 18:43:19		Aceito
Outros	Formass.pdf	07/12/2018 18:42:55	Vitor de Salles Painelli	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoass.pdf	01/12/2018 16:12:39	Vitor de Salles Painelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	26/10/2018 03:19:55	Vitor de Salles Painelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	26/10/2018 03:19:17	Vitor de Salles Painelli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Dezembro de 2018

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

APÊNDICE II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

**TÍTULO DA PESQUISA: EFEITOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA E DA
SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNAS ASSOCIADAS AO TREINAMENTO FÍSICO
NA OBESIDADE SARCOPÊNICA: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Hamilton Roschel

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 – Apresentação e Convite à participação.

Convidamos o(a) senhor(a) a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é um conjunto de procedimentos que procura criar ou aumentar o conhecimento sobre um assunto. Estas descobertas embora frequentemente não tragam benefícios diretos ao participante da pesquisa, podem no futuro ser úteis para muitas pessoas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios, para que possa fazer um julgamento consciente. Inicialmente explicaremos as razões da pesquisa. A seguir, forneceremos um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), documento que contém informações sobre a pesquisa, para que leia e discuta com familiares e ou outras pessoas de sua confiança. Uma vez compreendido o objetivo da pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica em todas as páginas do TCLE e sua assinatura na última página. Uma via assinada

deste termo deverá ser retida pelo senhor(a) ou por seu representante legal e uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável.

2A) Justificativa, objetivos e procedimentos

Sabe-se que o envelhecimento é um processo natural do corpo humano. Porém, ele pode causar a perda de massa, força e função muscular. Estas perdas levam a uma vida sedentária, e assim, ao aparecimento de distúrbios metabólicos, como a obesidade, causando uma perda ainda maior da massa muscular. A esse quadro nós chamamos de 'obesidade sarcopênica'. Além das pioras musculares, a obesidade associada ao envelhecimento aumenta o risco de doenças cardiovasculares e cerebrais. Assim, estratégias vêm sendo desenvolvidas para tentar reverter tais pioras. Destacam-se a restrição de calorias (vulgo 'dieta'), o treinamento de força (a popular 'musculação') combinado ao treinamento aeróbico (a popular 'caminhada/corrida') e a ingestão de proteínas. No entanto, os efeitos combinados destas estratégias na obesidade sarcopênica ainda não foram investigados. Assim, o objetivo deste projeto será: verificar a influência de um regime de restrição calórica e da suplementação de proteínas associadas a um programa de treinamento de força combinado ao treinamento aeróbico sobre a massa, a força e a função musculares (e mecanismos associados) de idosos com obesidade sarcopênica, bem como sobre a saúde óssea, metabólica, cardiovascular e mental desta população.

2B) Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados – Abaixo estão descritos os exames que serão feitos por você:

Somando-se o período de intervenção (16 semanas) com as avaliações pré- (2 semanas) e pós-intervenção (2 semanas), a sua participação total no estudo durará aproximadamente 20 semanas. Antes de iniciar a sua participação no estudo você será sorteado(a) a um dos seguintes grupos: A) grupo controle (que manterá suas atividades habituais), B) grupo que consumirá placebo durante o período de treinamento físico combinado à restrição calórica, ou C) grupo que consumirá proteínas durante o período de treinamento físico combinado à restrição calórica. Caso você seja sorteado a um dos grupos de treinamento, você só saberá o grupo em que esteve ao final da sua participação. Caso você tenha sido sorteado(a) para o grupo controle, ao fim do estudo você terá a oportunidade de participar em um programa de intervenção similar ao oferecido aos demais participantes. Durante as 16 semanas de treinamento, você será submetido a 3 sessões semanais de treino, totalizando 48 sessões ao longo das 16 semanas.

Antes e após as 16 semanas de intervenção, você será submetido(a) aos seguintes testes:

- Teste na esteira – Para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória você terá que andar em uma esteira até o seu esforço máximo (momento em que você fica muito cansado), para sabermos como o seu coração e seu pulmão respondem ao exercício. Esse teste é utilizado de forma rotineira no hospital.

- Testes de função muscular: você terá que fazer 2 testes de função muscular. O primeiro envolverá movimentos de sentar e levantar por 30 s. No segundo, você partirá da posição sentada e terá que percorrer uma ida e volta num percurso de 3 m.

- Exame de sangue: iremos coletar uma amostra de sangue antes e após sua participação no programa de exercícios físicos para analisar marcadores associados à sua saúde cardiovascular, saúde metabólica, saúde óssea, saúde celular e da sua saúde mental. Para essa coleta, você deverá comparecer ao LACRE após 12 horas de jejum. Ao chegar no laboratório, você permanecerá em repouso por alguns minutos e uma enfermeira treinada posicionará uma agulha na veia do seu braço para realizarmos uma coleta de sangue. Após o término da coleta, a enfermeira colocará um pequeno curativo no local, o qual poderá ser removido após 1 ou 2 horas, e então você receberá um pequeno lanche.

- “Teste do açúcar”, conhecido como curva glicêmica. Esse procedimento pode causar desconforto por conta do líquido que é muito doce. Esse exame é realizado para sabermos se você tem uma utilização ruim do açúcar. O “teste do açúcar” terá duração aproximada de 4 horas, será realizado Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e será supervisionado por médicos. Nesse teste, você tomará, pela boca, 75 gramas de açúcar com 300 ml de água.

- Análise da função cognitiva: Será aplicado um questionário com tarefas que farão você prestar atenção, memorizar e avaliar o seu tempo de reação para as respostas exigidos nesse questionário. Queremos saber se o exercício físico pode influenciar sua capacidade de prestar atenção, memorizar e aumentar a velocidade de resposta nesse questionário específico.

- Realização de uma punção no músculo da coxa (biópsia muscular por agulha de sucção) que será feita por um médico experiente. Nessa etapa, estudaremos os mecanismos celulares explicando as potenciais melhoras observadas com a intervenção. Você será orientada a deitar-se em uma maca, com os joelhos dobrados e a músculo da coxa relaxado. O médico fará uma “limpeza” do local e, em seguida, te dará um remédio para prevenir dor no local da

punção do músculo. Vale à pena lembrar que essa técnica tem sido muito utilizada pelo nosso grupo e outros grupos de todo o mundo, com uma baixíssima taxa de problemas após o procedimento. Você poderá sentir um desconforto leve como dor ou inchaço.

- Avaliação da composição corporal, ou seja, do quanto você tem de gordura, músculo e de osso. Este exame será realizado em um equipamento chamado DXA, o qual consiste em uma máquina que “escaneia” seu corpo, sem nenhum risco.

- Avaliação da estrutura óssea (microarquitetura óssea): neste exame será feito algumas “fotos” do seu osso da perna que mostrará a chance que você tem quebrar os seus ossos. Esse exame não oferece nenhum risco à sua saúde.

- Avaliação da gordura visceral e da área muscular da coxa. Nesse exame será feito algumas fotos da sua barriga e também da sua perna que mostrará a quantidade de gordura que você possui na região abdominal e, a quantidade de músculo que você possui na coxa.

- Avaliação da função endotelial por hiperemia reativa: Nesta avaliação, nós estudaremos como as suas artérias estão funcionando quando estimulamos ela a funcionar. Colocaremos o manguito do aparelho de pressão no seu braço e deixaremos ele apertado por 3 minutos. Após esse período, o manguito será liberado e será filmado como a sua artéria do braço estará funcionando.

- Avaliação da fome e saciedade: Nessa avaliação, nós estudaremos se a ingestão de proteínas no café da manhã altera os seus hormônios gastrointestinais e, se isso influencia no seu apetite, no almoço.

- Aplicação de questionários: você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a determinar se os exercícios ajudaram a melhorar a sua qualidade de vida e o seu cansaço.

- Todos os procedimentos descritos acima não fazem parte de sua rotina de acompanhamento no hospital e, portanto, são considerados experimentais.

2C) Desconfortos, riscos e benefícios

A biópsia muscular será realizada na coxa, na porção externa mais volumosa, mas não causará nenhum dano nem dor a você, exceto pelo pequeno incômodo da picada no momento da anestesia. Similarmente, uma pequena quantidade de sangue será coletada da sua veia do antebraço, sendo que é esperado apenas um incômodo no momento da picada da agulha. Tanto a biópsia muscular quanto a coleta de sangue são procedimentos completamente limpos e assépticos, e serão conduzidos por pessoas experientes. Por ser caracterizado por uma alta

intensidade, as sessões iniciais do treinamento físico podem levá-lo(a) a certo cansaço físico até que você se adapte as mesmas.

Para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória você terá que andar em uma esteira até o seu esforço máximo (momento em que você fica muito cansado), para sabermos como o seu coração e seu pulmão respondem ao exercício. O teste tem duração de 8 a 12 minutos geralmente, mas você pode interromper a execução do mesmo a qualquer momento, caso esteja cansado demais ou sentir-se mal. A intensidade da caminhada (velocidade da esteira ou inclinação da mesma) aumentará a cada minuto. Esse teste será realizado por um médico experiente e é considerado seguro.

Ao participar como voluntário(a) desta pesquisa, além de receber um treinamento físico gratuito com profissionais qualificados, você poderá melhorar significativamente a sua saúde muscular, cardiovascular, óssea e mental, bem como a sua composição corporal em decorrência do treinamento e das estratégias aliadas. Adicionalmente, você receberá avaliações padrão-ouro (isto é, as melhores avaliações que existem) do seu estado de saúde e condicionamento físico. Além disso, você terá direito a consultas nutricionais, onde você receberá aconselhamento profissional sobre como melhorar os seus hábitos alimentares. Você poderá tirar todas as dúvidas que tiver sobre a sua alimentação. E é claro, ao participar, você estará contribuindo para a produção de informações que podem ajudar milhões de pessoas ao redor do mundo que possuem a mesma condição clínica que você. Ao término da sua participação, caso você tenha interesse, você também poderá receber aconselhamento de profissionais de educação física e de nutrição sobre como realizar um treinamento físico e dieta adequados.

2D) Forma de acompanhamento e assistência

O(A) senhor(a) será acompanhado(a) pela equipe médica do hospital durante o estudo e após o término do mesmo. Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa. O investigador principal é o **Professor Doutor Hamilton Roschel**, que pode ser encontrado no **LIM/17 - Laboratório de Investigação em Reumatologia, localizado na Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, 3º andar, sala 3147, Telefone (11) 3061-8789, horário de atendimento às quartas-feiras, das 13:00h às 17:00h**. Os investigadores executantes são os Professores Alice Erwig Leitão, Gersiel Nascimento de Oliveira Júnior, Rafael Genario, Tathiane Christine Franco, Victoria Hevia Larraín, que podem ser encontrados na **Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, 3º andar, sala 3147, Telefones (48) 99660-6204, (34) 99249-1072, (54) 99674-3732,**

(11)99679-0600, (11) 99557-6200, horário de atendimento **de segunda a sexta-feira, das 10:00h às 18:00h**. Outros investigadores envolvidos são os **Professores Doutores Bruno Gualano e Guilherme G. Artioli**, que podem ser encontrados no **Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, 3º andar, sala 3147**, Telefone **(11) 3061-8789**, horário de atendimento **às quartas-feiras, das 13:00h às 17:00h**. Se apresentar qualquer evento adverso, entre em contato com os investigadores ou ligue para **Telefone 24 horas (11) 2661-0000 / (11) 2661-6000 / (11) 3477-7492**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

2E) Liberdade de recusar-se e retirar-se do estudo

A escolha de entrar ou não nesse estudo é inteiramente sua. O(A) senhor(a) tem o direito de retirar-se deste estudo a qualquer momento e, se isso acontecer, o seu médico continuará a tratá-lo(a) sem qualquer prejuízo ao tratamento ou represália.

2F) Manutenção do sigilo e privacidade

Os seus dados serão analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente sob qualquer circunstância. Solicitamos a sua autorização para que os dados obtidos nesta pesquisa sejam utilizados em uma publicação científica, meio como os resultados de uma pesquisa são divulgados e compartilhados com a comunidade científica.

2G) Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento

Ao aceitar fazer parte desta pesquisa, você deverá assinar e rubricar todas as páginas de duas vias do termo de consentimento, as quais serão assinadas e rubricadas também pelo pesquisador responsável. Uma via do termo de consentimento com as devidas assinaturas será entregue à você antes de iniciar qualquer procedimento do estudo e a outra via ficará com o pesquisador responsável.

2H) Garantia de Ressarcimento

O(A) senhor(a) não terá qualquer custo, pois o custo desta pesquisa será de responsabilidade do orçamento da pesquisa. O (A) senhor(a) tem direito a ressarcimento em caso de despesas decorrentes da sua participação na pesquisa.

2I) Garantia de indenização

O (A) senhor(a) tem direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“EFEITOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNAS ASSOCIADAS AO TREINAMENTO FÍSICO NA OBESIDADE SARCOPÊNICA: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (**Hamilton Roschel**) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (**Gersiel Nascimento de Oliveira Júnior**) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Nome do participante/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE III – Modelo de entrega dos resultados aos idosos

PROJETO SARCOBESIDADE

[NOME DO PACIENTE]

RESULTADOS DE EXAMES

São Paulo, ano de conclusão.

1. INTRODUÇÃO

A coexistência da obesidade e sarcopenia (i.e., obesidade sarcopênica), está associada com diversos prejuízos à saúde, tais como risco aumento do desenvolvimento de doenças cardiometabólica, osteoporose e um maior risco de mortalidade por todas as causas. Uma estratégia amplamente utilizada para o tratamento da obesidade é a restrição calórica. Apesar desta ser a estratégia padrão para tratamento da obesidade, ela não é livre de consequências negativas para o tecido muscular e ósseo. Ressaltando a necessidade do desenvolvimento de outras estratégias auxiliares a ela. Uma importante contramedida para atenuar essas alterações é o treinamento físico. Assim, a combinação desta estratégia potencializa as alterações na composição corporal, contribuindo para a redução da gordura corporal e uma menor perda de massa muscular. Além disso, a restrição calórica combinada ao treinamento físico é capaz de promover melhorias na função muscular, aumentando a força muscular e a capacidade cardiorrespiratória.

A seguir vamos apresentar as melhorias obtidas pelo senhor após as 16 semanas de intervenção nos seguintes componentes:

- 1- Composição corporal
- 2- Testes físicos
- 3- Exames bioquímicos

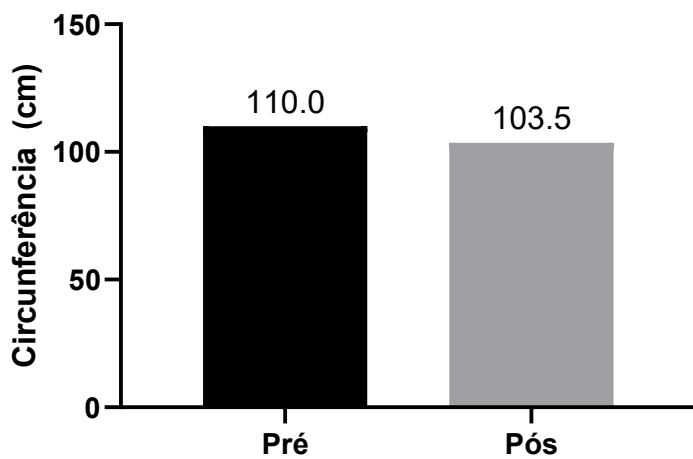
IMC	Classificações
Menor do que 18,5	Abaixo do peso normal
18,5 - 24,9	Peso normal
25,0 - 29,9	Excesso de peso
30,0 - 34,9	Obesidade classe I
35,0 - 39,9	Obesidade classe II
Maior ou igual a 40,0	Obesidade classe III

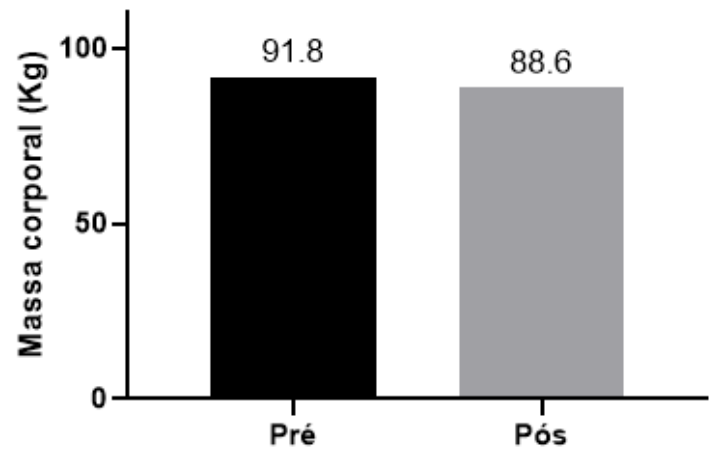
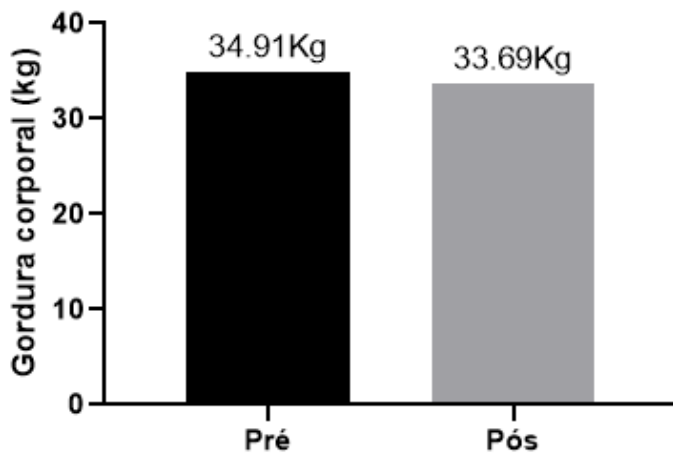
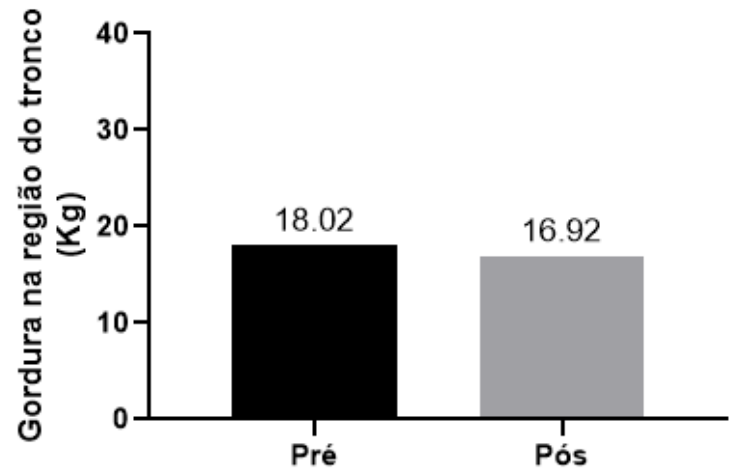
Classificação segundo a OMS a partir do IMC

2 RESULTADOS DE EXAMES

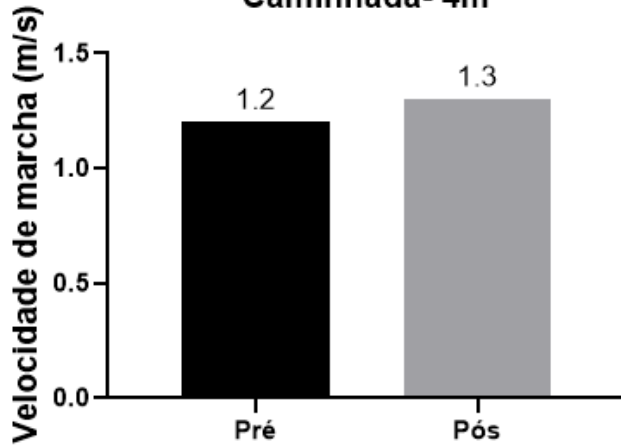
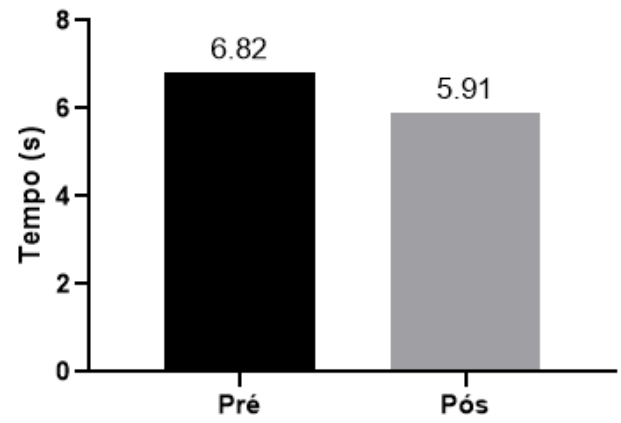
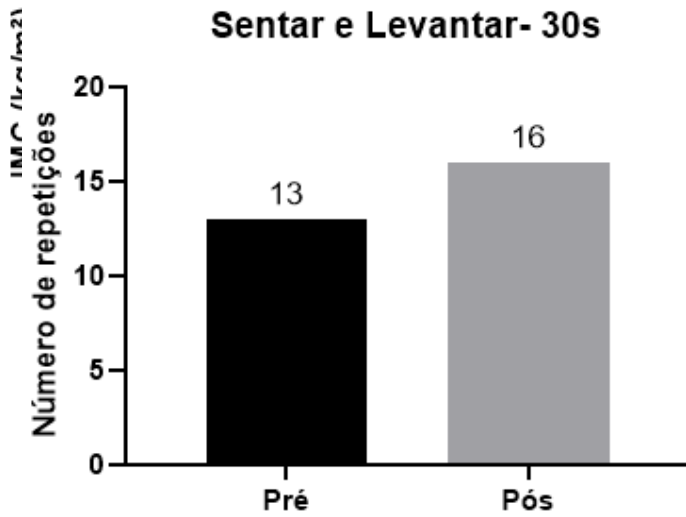
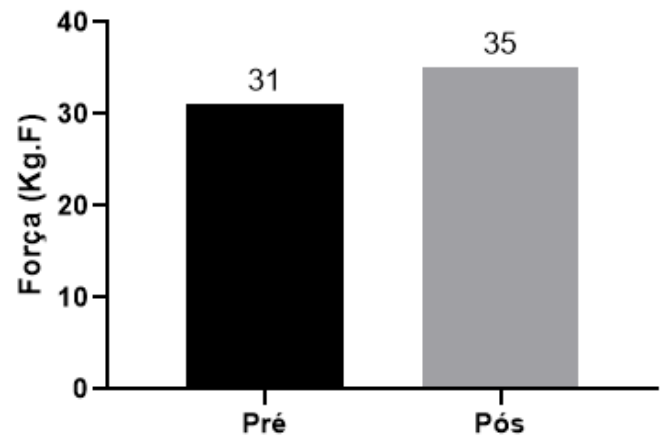
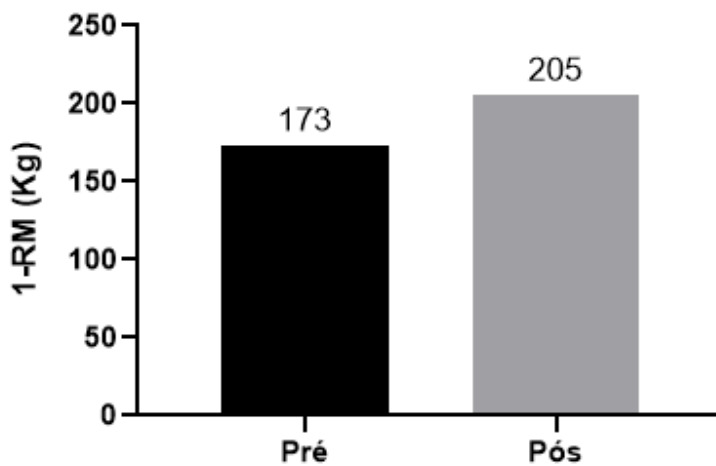
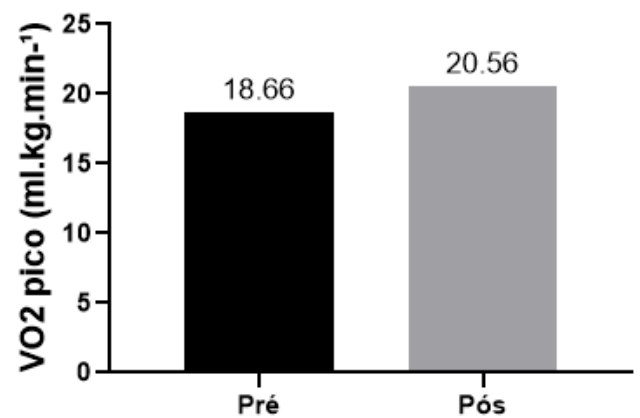
2.1 COMPOSIÇÃO CORPORAL

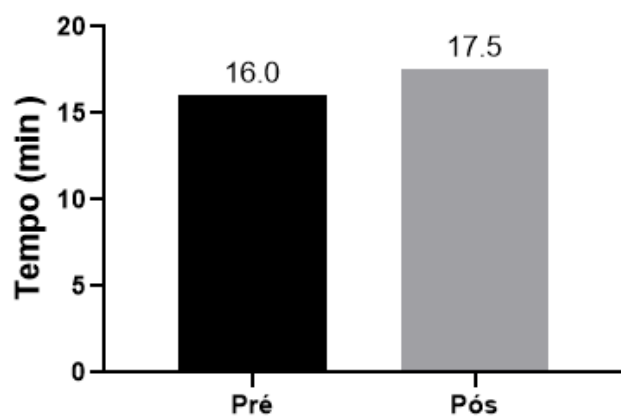
Cintura



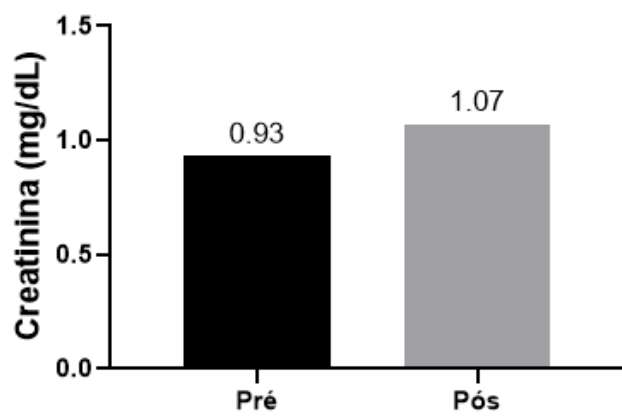
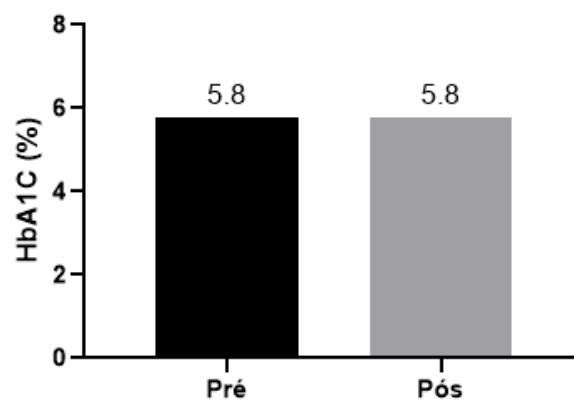
Massa corporal**Gordura Total****Gordura do tronco**

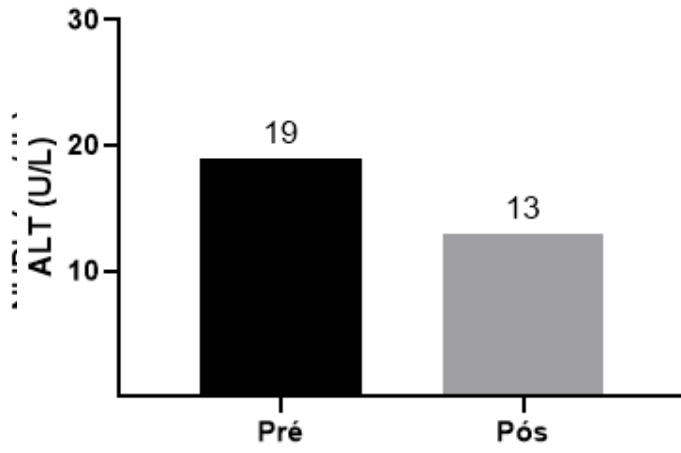
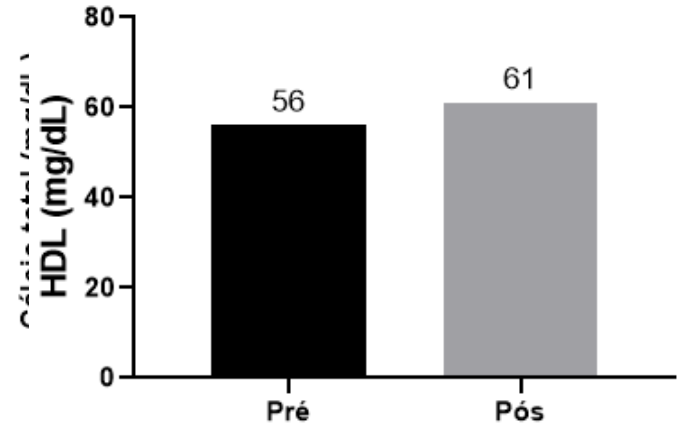
2.2 TESTES FÍSICOS

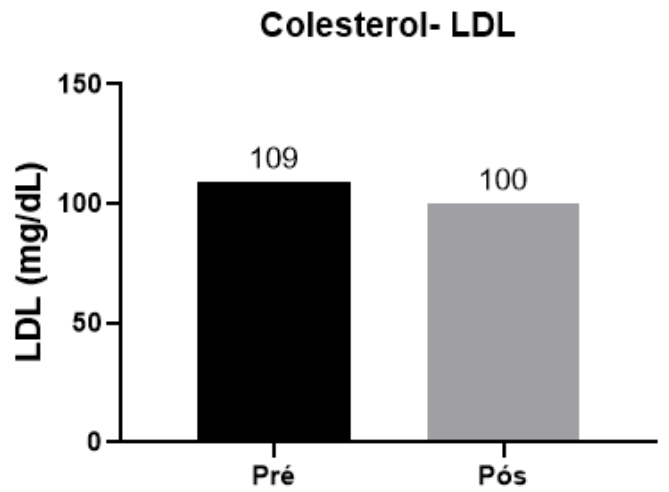
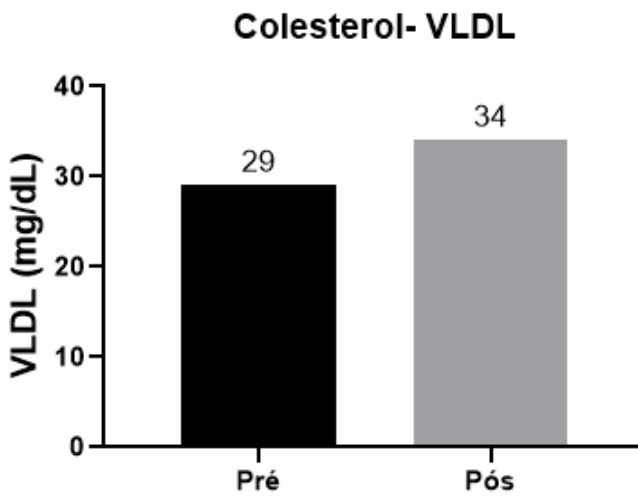
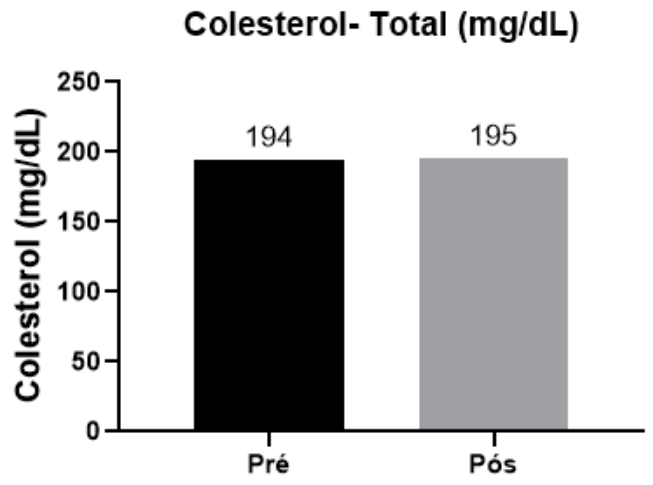
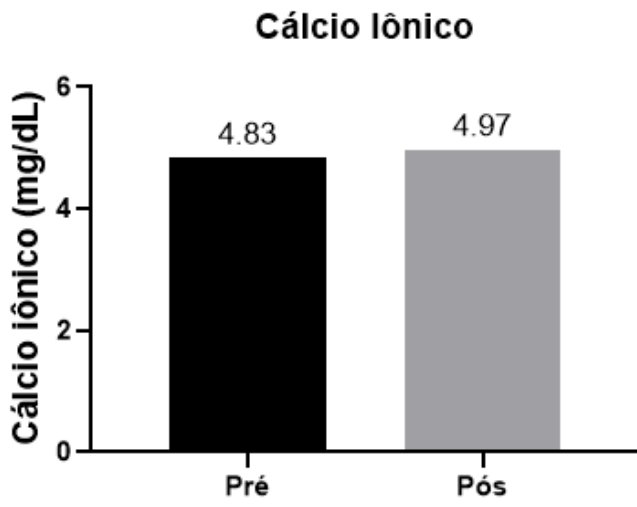
Caminhada- 4m**Timed Up and Go**30.3ka/m²29.3ka/m²**Sentar e Levantar- 30s****Força de Preensão Manual****Leg press****Potência aeróbica máxima**

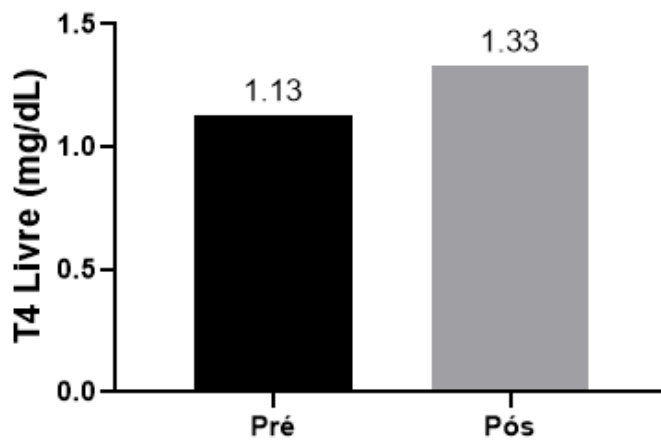
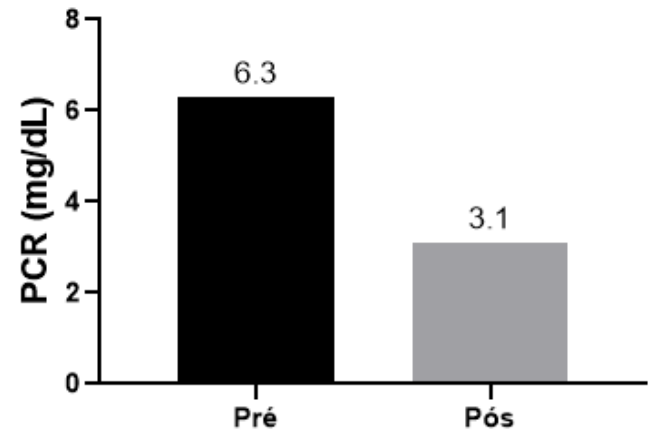
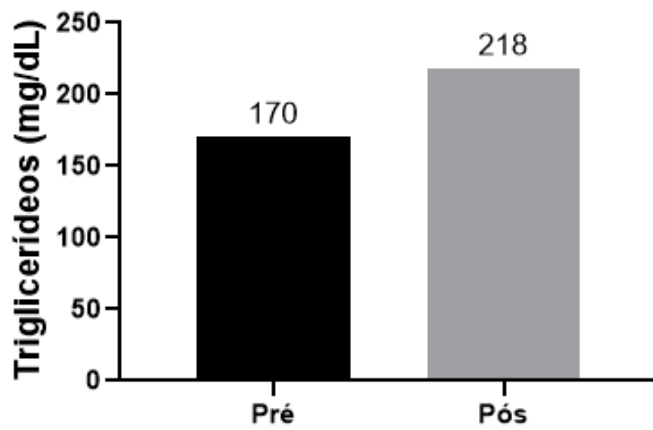
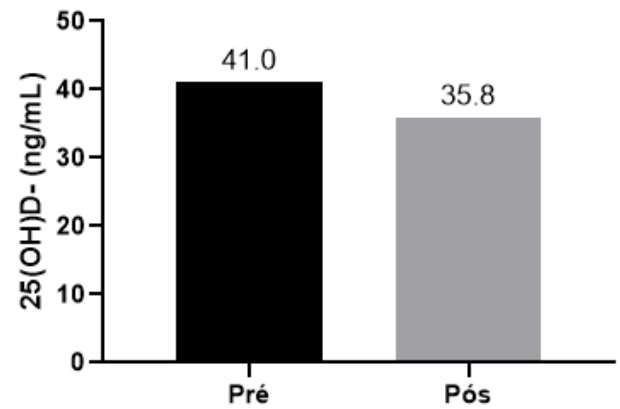
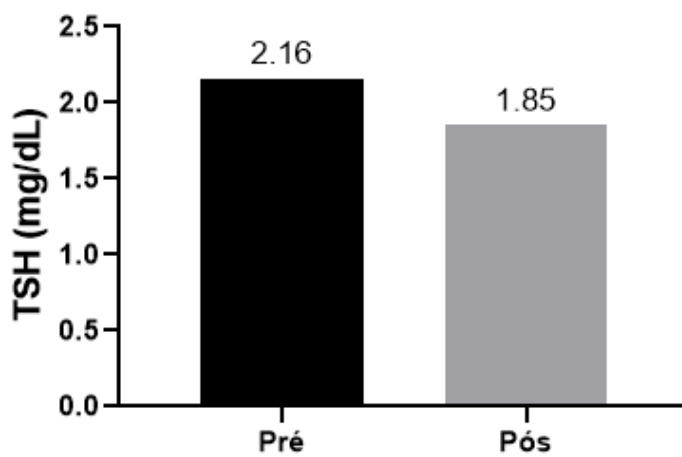
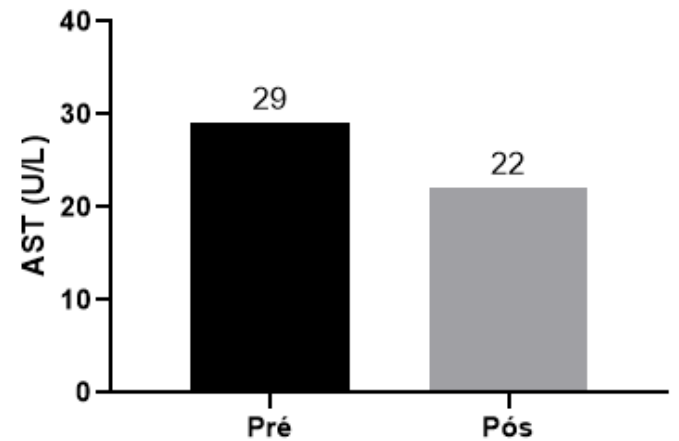
Duração do teste ergométrico

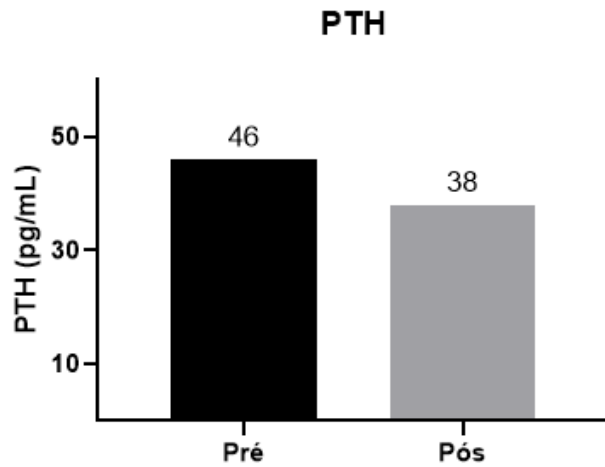
2.3 EXAMES BIOQUÍMICOS

Creatinina**Hemoglobina Glicada**

Alanina aminotransferase**Colesterol- HDL (mg/dL)**



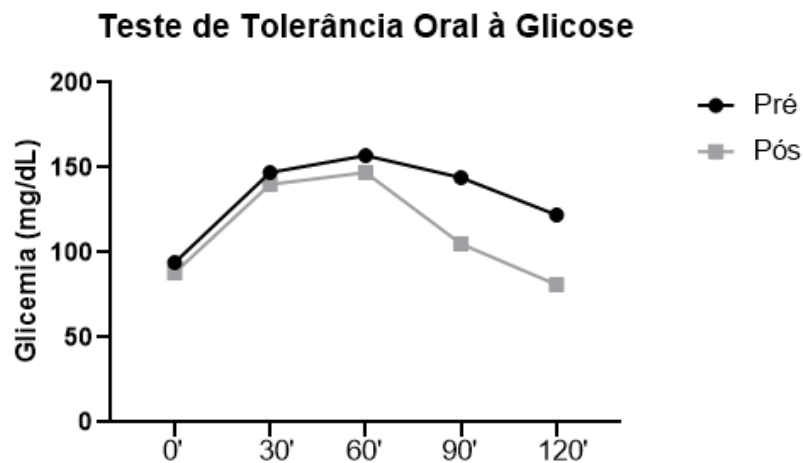
Tiroxina Livre**Proteína C reativa****Triglicerídeos (mg/dL)****25-Hidroxitamina D****Hormônio tireo-estimulante****Aspartato Aminotransferase**



solares UVB. Uma revisão publicada recentemente na Nature Reviews Endocrinology discute as diferenças nas recomendações para suplementação de vitamina D em mais de 40 países, trazendo também a imagem abaixo que representa, de forma esquemática, a forma como diferentes agências e países recomendam que seja feita a interpretação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina-D-(25(OH)D).

- 25-hidroxivitamina-D:

A vitamina D é essencial para a homeostase do cálcio e dos ossos e ainda pode ter outros efeitos para a saúde. Como as fontes alimentares são escassas, a principal fonte nos seres humanos é a produção cutânea catalisada pelos raios

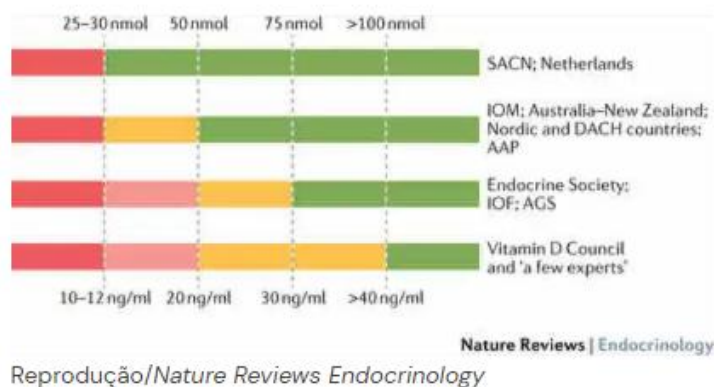


Código de cores:

Cor vermelha = estado de deficiência grave que deve ser corrigida sem exceção;

Cor laranja = deficiência leve, com correção desejável;

Cor verde = estado de suficiência onde suplementação não traria benefícios adicionais.



- Alanina aminotransferase e Aspartato aminotransferase

A AST (aspartato aminotransferase) e a ALT (alanina aminotransferase) são enzimas presentes nas células do fígado (hepatócitos) e que são liberadas no sangue em consequência de lesão hepática de diversas naturezas. A elevação dessas enzimas é a anormalidade mais comumente encontrada em rotina de testes hepáticos, tornando-se, por isso, marcador útil para diagnóstico e monitoramento das doenças do fígado.

- Cálcio total e cálcio iônico

O cálcio ionizado encontra-se livre no plasma na forma divalente Ca^{++} , enquanto o cálcio não-ionizado encontra-se ligado à albumina e a outras proteínas plasmáticas, tornando-se inativo. O cálcio iônico é importante para a maioria das funções do cálcio no organismo, incluindo seu efeito sobre o coração, sistema nervoso e a formação óssea. Em comparação com a dosagem de cálcio total, a determinação do cálcio ionizado oferece a vantagem de se referir à fração do elemento fisiologicamente atuante.

- Creatinina

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina (creatina fosforilada) no músculo, e é geralmente produzida em uma taxa praticamente constante pelo corpo — taxa diretamente proporcional à massa muscular da pessoa: quanto maior a massa muscular, maior a taxa. A dosagem dos níveis de creatinina no sangue é um dos métodos mais usados para avaliação da função renal, ou seja, o exame de creatinina é importante para avaliar se os seus rins estão funcionando adequadamente.

- Hemoglobina glicada (HbA1c)

A hemoglobina glicada é um exame capaz de medir o índice glicêmico no organismo, ou seja, os níveis de açúcar presentes no sangue. O exame serve para controlar o diabetes já existente e para diagnosticar a pré-diabetes e diabetes de pacientes que ainda não sabem que têm a doença.

- Perfil lipídico

É um grupo de exames pedidos frequentemente em conjunto para avaliar o risco de doença cardíaca coronariana. São bons indicadores do risco de infarto do miocárdio ou de acidente vascular cerebral causados por bloqueio de vasos sanguíneos ou endurecimento das artérias (aterosclerose). O LDL, ou low density cholesterol, é conhecido popularmente como mau colesterol porque quando se encontra em elevadas concentrações é associado a maior risco de doenças cardiovasculares. No entanto, o LDL é fundamental para o bom funcionamento do corpo, pois participa na formação de diversos hormônios. O ideal é que os níveis de colesterol LDL estejam abaixo de 130 mg/dl, entretanto, para algumas pessoas são necessários controles mais rígidos como abaixo de 100, 70 ou 50 mg/dl, a depender de condições como hábito de vida, histórico de doenças ou a presença de outros fatores de risco cardiovasculares. Veja mais sobre o LDL e o que fazer para controlar. Já o colesterol HDL, ou high density cholesterol, é conhecido popularmente como bom colesterol e é importante que esteja aumentado na circulação, pois representa maior proteção cardíaca. É recomendado que seu valor esteja acima dos 40 mg para homens e mulheres, como forma de prevenir o risco de doenças cardiovasculares e, para isso, é indicada a realização de atividade física e ter uma alimentação rica em gorduras boas e fibras, presente em peixes, azeite, vegetais e sementes, por exemplo.

O colesterol VLDL é o tipo de colesterol que tem como função o transporte dos triglicerídeos e do colesterol para os tecidos do corpo, e faz parte do grupo colesterol não-HDL, por isso,

deve ser mantido em valores baixos, não sendo recomendado que seus valores estejam acima dos 30 mg/dL. O colesterol não-HDL é a soma de todos os tipos de colesterol, exceto o HDL e, assim como o colesterol LDL isolado, também é considerado pelos médicos um importante fator de risco de doenças cardiovasculares, e podem ser utilizados para o acompanhamento e orientação do tratamento. O colesterol não-HDL deve estar com níveis 30 mg/dl acima do considerado ideal para o LDL, assim, se o máximo do valor do LDL recomendado para uma pessoa for 130 mg/dl, o colesterol não-HDL é considerado normal se for de até 160 mg/dl.

Já o colesterol total é a soma do HDL, LDL e do VLDL, e o desejável é que esteja com valor abaixo de 190 mg/dL, já que quando está alto também aumenta o risco de doenças como infarto, AVC, angina ou pancreatite, por exemplo. Entretanto, deve-se ter em consideração que, se o colesterol bom (HDL) estiver muito alto, pode aumentar o valor do colesterol total, por isso, é sempre importante comparar os valores do perfil lipídico completo.

Por fim, os triglicerídeos, são uma importante fonte de energia para o corpo e para os músculos, entretanto, quando estão elevados na circulação sanguínea, podem facilitar o acúmulo de gordura nos vasos sanguíneos e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O valor desejável de triglicerídeos no exame de perfil lipídico é menor que 150 mg/dl, e quanto maior o seu valor, maior as chances de complicações. Além das doenças cardiovasculares, os triglicerídeos excessivamente elevados também podem provocar pancreatite.

- Proteína C reativa

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína produzida pelo fígado que, geralmente, é aumentada quando existe algum tipo de processo inflamatório ou infeccioso acontecendo no corpo, sendo um dos primeiros indicadores a estar alterado no exame de sangue nessas situações. Essa proteína é muito utilizada para avaliar a possibilidade de existir alguma infecção ou processo inflamatório não visível, como apendicite, aterosclerose ou suspeita de infecções virais e bacterianas, por exemplo. No entanto, a PCR também pode ser usada para avaliar o risco que uma pessoa tem de desenvolver doenças cardiovasculares, já que, quanto mais alta, maior o risco deste tipo de doenças.

- Tiroxina livre

É a dosagem da fração livre e ativa do hormônio tiroxina (T4) produzido na tireóide, circulante na corrente sanguínea. Este hormônio é um dos produtos da tireoide e ele age em vários órgãos e tecidos, como coração, intestino, cérebro, esqueleto, no controle de temperatura, na placa de crescimento e entre outros.

- Hormônio tireo-estimulante

O TSH regula a quantidade de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), hormônios produzidos pela glândula tireóide (situada na base do pescoço) que atuam no metabolismo. Sua função é garantir que esses hormônios não sejam insuficientes nem excessivos.

- Curva de tolerância oral à glicose (TOTG)

O exame da curva glicêmica, também chamado de teste oral de tolerância à glicose, ou TOTG, é um exame que pode ser solicitado com o objetivo de auxiliar no diagnóstico de diabetes, pré-diabetes, resistência à insulina ou outras alterações relacionadas às células pancreáticas. Esse exame é feito a partir da análise da concentração de glicose no sangue em jejum e depois da ingestão de um líquido açucarado fornecido pelo laboratório.

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS:

Lembre-se de:

- Estabelecer horários para se alimentar;
- Prestar atenção na MASTIGAÇÃO! Levar no mínimo 20 minutos para terminar as refeições principais: almoço e jantar. Dica de ouro: quando colocar a garfada na boca, soltar o garfo e só servir a próxima garfada ao engolir a anterior;
- Evitar o consumo exagerado de açúcar simples: chocolates ao leite, chocolate branco, bolos e docinhos, tapioca pura, refrigerantes, bebidas adoçadas (energético, sucos artificiais...), balas, guloseimas (amendoim doce, confetes, pirulitos, jujubas);
- Evitar comprar para ter em casa alimentos com muitos ingredientes no rótulo;
- Não esqueça de tomar água, tente ingerir pelo menos 1,5L ao dia;

- Evitar passar muito tempo sentado – a cada 1h30, levantar e ficar 10 minutinhos em pé;
- Evitar o consumo de carnes embutidas (patês, mortadela, peito de peru, presunto, bacon, salsicha...);
- Consumir frutas, legumes e vegetais;
- Focar em fazer refeições com QUALIDADE, prezando por boas fontes alimentares: raízes, proteína, feijão, salada e legumes.

[NOME DO PACIENTE], saiba que a sua participação no nosso projeto foi fundamental!!
Obrigada por tudo e esperamos que você continue se exercitando e cuidando da alimentação!
Com carinho, Alice, Gersiel, Rafael e Tathiane.