



Cecília Teresa Pinheiro Vilaça

**Diets hipoglucídicas e hiperproteicas:
efeitos na sensibilidade à insulina em
adultos pré-obesos/obesos**

**Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da
Saúde da Universidade da Beira Interior para obtenção
do Grau de Mestre em Medicina**

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Covilhã, Setembro de 2008

Cecília Teresa Pinheiro Vilaça

Dietas hipoglucídicas e hiperproteicas: efeitos na sensibilidade à insulina em adultos pré-obesos/obesos

Orientador: *Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata,*

Professor da Faculdade de C. da Saúde da Universidade da Beira Interior

Dissertação de Mestrado em Medicina apresentada em Setembro de 2008 à FCS-UBI



“ The doctor of the future will no longer treat the human frame with drugs, but rather will cure and prevent disease with nutrition.”

Thomas Addison (1793-1860)

RESUMO

Introdução – Actualmente muito se tem escrito no que respeita à segurança e à eficácia de algumas abordagens terapêuticas para o controlo da obesidade e suas comorbilidade associadas, sendo várias as opiniões contraditórias. Através desta Monografia pretendeu-se realizar uma revisão bibliográfica dos efeitos da utilização de uma Dieta Hipoglucídica (HG) e Hiperproteica, uma abordagem ainda pouco convencional mas que tem sido alvo de diversos estudos, na sensibilidade à insulina, factor de risco cardiovascular.

Objectivos – Os principais objectivos desta dissertação foram: 1) sistematizar as alterações que ocorrem na sensibilidade à insulina em resposta à instituição de uma dieta HG; 2) avaliar se essas alterações concorrem para a melhoria da sensibilidade à insulina e para a diminuição do risco cardiovascular; 3) determinar se uma dieta com restrição glucídica é mais eficaz na melhoria da sensibilidade à insulina, do que as dietas hipolipídicas recomendadas pela maioria da Comunidade Científica. Pretendeu-se, por fim, fazer uma breve revisão sobre as dietas HG na Síndrome Metabólica.

Métodos – Realizou-se uma pesquisa electrónica no Cochrane, Pubmed, Medline, Google Scholar e Medscape e em alguns *sites* de entidades nacionais e internacionais relacionadas com a obesidade e a diabetes, tendo-se seleccionado 188 artigos para a elaboração desta dissertação.

Discussão/Conclusão – Após a análise dos estudos seleccionados, constatou-se que existem diferenças significativas entre a maioria no que concerne ao seu desenho: diferentes durações, grande variação do tamanho das amostras, diferentes condições metabólicas basais intra e inter-estudos, nomeadamente no que respeita à sensibilidade à

insulina, utilização de diferentes metodologias para determinar a sensibilidade à insulina. Contudo, é possível inferir que na maioria dos estudos há redução da razão TAG/HDL (triacilgliceróis/high density lipoproteins), diminuição da glicemia (sobretudo em indivíduos diabéticos) e da insulinemia, redução da medicação hipoglicemiante, parâmetros associados à melhoria da sensibilidade à insulina. As dietas hipoglicídicas com baixo teor lipídico são descritas como sendo pelo menos tão eficazes como as dietas hipolipídicas na melhoria da sensibilidade à insulina. Observa-se que este efeito positivo é potenciado se a dieta, para além de hipoglicídica, for hipocalórica, hiperproteica e com baixo teor de lípidos (estes maioritariamente monoinsaturados). A curto prazo estas dietas são descritas como seguras e eficazes na redução dos parâmetros de risco cardiovascular. Deste modo é aceitável sugerir uma dieta hipoglicídica e hiperproteica a alguns indivíduos com insulino-resistência, desde que se faculte um acompanhamento especializado durante o regime dietético. Pelo exposto é crucial a realização de estudos mais controlados e de maior duração, que avaliem os benefícios induzidos a longo prazo por estas dietas na sensibilidade à insulina, devido à escassez de informação consistente sobre este assunto.

Palavras-chave: dietas hipoglicídicas, cetogénese, dietas hiperproteicas, dietas hipolipídicas, sensibilidade à insulina, insulino-resistência, glicemia, insulinemia, hemoglobina glicada, síndrome de insulino-resistência, síndrome metabólica, obesidade.

ABSTRACT

Introduction – Nowadays, there are many controversial views with regard to safety and efficacy of some therapeutic approaches for the control of obesity and its comorbidities. This Dissertation intended to review the effects of low-carb high-protein diet, one alternative therapeutic approach, on insulin sensitivity, a cardiovascular risk factor.

Objectives – The main purposes of this dissertation were: 1) to review all the changes that can occur in insulin sensitivity as a result of a low-carbohydrate diet; 2) to assess whether these changes will improve insulin sensitivity and reduce cardiovascular risk; 3) to determine whether a low-carb diet is more effective in improving the insulin sensitivity, than those low-fat diets recommended by the biggest part of the Scientific Community. It was also intended to perform a brief review on the effects of low-carbohydrate diets on the metabolic syndrome.

Methods – To do so, an electronic research was performed using Cochrane, Pubmed, Medline, Google Scholar and Medscape, and some websites of the main National and International entities related to obesity and diabetes, from which 188 articles were selected to elaborate this dissertation.

Discussion/Conclusions – After careful evaluation of the selected material, it was found that there are significant differences between the majority, with regard to the studies` design: different duration, wide variation in sample size, different basal metabolic conditions within and between studies, particularly with respect to differences in insulin sensitivity between individuals, and the use of different methodologies to determine insulin sensitivity. However, it is possible to infer that in most studies there is

a reduction on TAG/HDL (triacylglycerol/high density lipoproteins) ratio, on blood glucose (especially in diabetic individuals) and on plasma insulin, and it was also observed a reduction on anti-diabetic medication, facts associated with an improvement on insulin sensitivity. Low-carb diets are described as being at least as effective as low-fat diets, on improving sensitivity to insulin. It was also seen that this positive effect is enhanced when the diet, apart from having a low carbohydrate percentage, is calorie restricted, has a high protein and low fat contents (most of which monounsaturated). In the short outcome, these diets are described as being safe and effective at reducing cardiovascular risk factors. Thus, it is reasonable to suggest a low-carbohydrate high-protein diet to some individuals with insulin-resistance, provided this program is done under medical supervision. Due to lack of consistent information on this subject, more controlled studies that access the benefits on increased insulin sensitivity and the safety of these diets on the long term are needed.

Key-words: low-carbohydrate diets, ketogenesis, high-protein diets, low-fat diets, insulin sensitivity, insulin-resistance, glycaemia, plasma insulin, glycated haemoglobin, insulin-resistance, metabolic syndrome, obesity.

AGRADECIMENTOS

- ✓ **Ao Professor Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata**, Professor da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Especialista e Consultor em Medicina Interna e Medicina Desportiva, Doutorado de Faculdade de Medicina de Lisboa, pela honra em ter acedido a ser o orientador deste trabalho, pela revisão desta dissertação e pelas sugestões críticas, revelando a vastidão de conhecimentos que lhe é reconhecida a nível nacional.
- ✓ **Aos colegas do Estudo LEV, Dr. Hugo Oliveira e Dr.^a Ana Rita Aleixo**, Licenciados em Medicina, pela equipa que formámos na determinação e tratamento dos dados antropométricos desta tese; foi um prazer trabalhar neste projecto ao longo de um semestre, a vossa colaboração foi imprescindível para a concretização deste trabalho. Em associação com o Sr. Professor Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata, formámos a equipa que participou neste Estudo.
- ✓ **Ao Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE**, pela disponibilização de recursos humanos e técnicos para a elaboração do Estudo que esteve na base desta dissertação.
- ✓ **À Universidade da Beira Interior**, em especial à Faculdade de Ciências da Saúde e a todo o corpo docente e não docente, pela minha formação académica.
- ✓ **Aos Professores**, pelo legado de Conhecimento, pela curiosidade e gosto de aprender inculcidos.
- ✓ **Aos meus pais Abel e Adelina**, pela estimulação e preocupação reveladas desde sempre com a minha formação, e pela criação de condições de vida compatíveis com a sua execução desta dissertação.
- ✓ **A todos os meus Familiares, Amigos, e ao Paulo** – meu namorado – que ao longo dos anos acreditaram em mim, criticaram, apoiaram as minhas decisões, e me estimularam a trabalhar no sentido da concretização dos meus projectos.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

- **ACE/AACE – American Association of Clinical Endocrinologists**
- **Acetil-CoA – Acetil-Coenzima A**
- **ADA – American Diabetes Association**
- **AF – Actividade Física**
- **AGLs – Ácidos Gordos Livres**
- **AGs – Ácidos Gordos**
- **AHA – American Heart Association**
- **AOS – Apneia Obstrutiva do Sono**
- **Apo A-1 – Apolipoproteína A-1**
- **Apo B-100 – Apolipoproteína B-100**
- **AVC – Acidente Vascular Cerebral**
- **CCK – Colecistoquinina**
- **CHCB – Centro Hospitalar da Cova da Beira**
- **CPT-I – Carnitina Palmitoiltransferase-I**
- **CV - Cardiovasculares**
- **DCBHC – Dietas Cetogénicas com Baixo teor de Hidratos de Carbono**
- **DCMBHC – Dietas Cetogénicas com Muito Baixo Teor de Hidratos de Carbono**
- **DCV – Doenças Cardiovasculares**
- **DM – Diabetes Mellitus**
- **DGS – Direcção Geral de Saúde**
- **ESC-EASD – European Society of Cardiology-European Association for the Study of Diabetes**
- **EUA – Estados Unidos da América**
- **EV – Endovenoso(a)**
- **FIRI – Fasting Insulin Resistance Index**
- **GLUT – Glucose Transporter 4**
- **HbA1c – Hemoglobina A1c (hemoglobina glicada)**

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• HC – Hidratos de Carbono• HDL – High Density Lipoproteins• HG – Hipoglucídica• HOMA – HHomeostasis Model Assessment• HP - Hiperproteica• HTA – Hipertensão Arterial• ICA – Índice Cintura-Anca• IDF – International Diabetes Federation• IFG – Impaired Fasting Glucose• IG – Índice Glicémico• IGF-I - Insulin-like Growth Factor-I• IGT – Impaired Glucose Tolerance• IL-6 – Interleucina 6• IMC – Índice de Massa Corporal• INE – Instituto Nacional de Estatística• IOTF – International Obesity Task Force• IR – Insulino-resistência• IRC – Insuficiência Renal Crônica• IRS – Insulin Receptos Substrates• LDL – Low Density Lipoproteins | <ul style="list-style-type: none">• LPL – LipoProteína Lipase• LPS – Lipase Hormono-Sensível• NAASO – North American Association for the Study of Obesity• NAFLD – NonAlcoholic Fatty Liver Disease• NCEP/ATP III – National Cholesterol Education Program/Adult Panel Treatment• NHANES III – Third National Health And Nutrition Examination Survey III• NHLBI – National Health, Lung and Blood Institute• OMS – Organização Mundial de Saúde• PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor 1• PC – Perímetro de Cintura• PCOS – Polycystic Ovary Syndrome• PPARγ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ• PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral• QUICKI – QUantitative Insulin sensitivity Check Index• RIA – Radioimunoensaio |
|---|--|

- **SAT – Subcutaneous Adipose Tissue**
- **SI – Sensibilidade à Insulina**
- **SNAF – Serviço de Nutrição e Actividade Física**
- **SPEO – Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade~**
- **TA – Tensão Arterial**
- **TAG – Triacilgliceróis (triglicerídeos)**
- **TEP – Tromboembolismo Pulmonar**
- **TID – Termogénese Induzida pelos Alimentos**
- **TNF- α – Tumor Necrosis Factor α**
- **VALSIM – estudo sobre a “preVALência da Síndrome Metabólica”**
- **VAT – Visceral Adipose Tissue**
- **VET – Valor Energético Total**
- **VLDL – Very Low Density Lipoproteins**
- **WHO – Whorld Health Organization**
- **LDL – Low Density Lipoprotein**
- **LH - Lipase Hepática**
- **LHS – Lipase Hormono-Sensível**

ÍNDICE ANALÍTICO

AGRADECIMENTOS.....	1
ABREVIATURAS UTILIZADAS	2
ÍNDICE ANALÍTICO.....	5
I. INTRODUÇÃO	7
I.A. Objectivos.....	7
I.B. Métodos.....	9
I.C. Enquadramento teórico e pertinência do tema.....	10
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
II.A. Importância da insulino-resistência e da existência de estudos nesta área .	17
II.A.1. Avaliação da Sensibilidade à Insulina (SI).....	17
II.A.2 Síndrome Metabólica (SM)	20
II.B. Insulino-resistência e comorbilidades: dimensão actual e custos	29
II.C. Terapêuticas da obesidade: diferentes abordagens, resultados semelhantes	42
II.C.1. Intervenções Dietéticas.....	44
II.C.2. Terapia Comportamental.....	48
II.C.3. Actividade Física	50
II.C.4. Farmacoterapia	52
II.C.5. Cirurgia	53
II.D. Importância dos factores nutricionais na Sensibilidade à Insulina.....	54
II.D.1. Efeitos metabólicos das dietas hipoglicídicas	57
II.D.1.a. Metabolismo das dietas hipoglicídicas e metabolismo em jejum	61
II.D.1.b. Metabolismo nas dietas hipoglicídicas: questões actuais.....	63
II.D.2. Dietas hipoglicídicas: critérios de definição e outros macronutrientes	65
II.D.3. Eficácia das dietas hipoglicídicas na melhoria se sensibilidade à insulina	66
II.D.3.a. Resultados com replicação	68
II.D.3.b. Efeitos da alteração da composição dos hidratos de carbono sobre a sensibilidade à insulina	72
II.D.3.c. Dietas hipoglicídicas sem restrição lipídica: efeitos sobre a sensibilidade à insulina	74

II.D.3.d. Gorduras saturadas, polinsaturadas e monoinsaturadas: efeitos na sensibilidade à insulina	76
II.D.3.e. Efeitos da utilização de uma dieta hipoglicídica sem restrição calórica sobre a sensibilidade à insulina.....	78
II.D.3.f. Dietas hipoglicídicas <i>versus</i> hipolipídicas: efeitos na sensibilidade à insulina	79
II.D.3.g. Dietas hipoglicídicas: o “paradoxo dos ácidos gordos” e da insulino-resistência	80
III. CONCLUSÕES FINAIS	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

I

INTRODUÇÃO

I.A. OBJECTIVOS

Esta Dissertação tem por base um Estudo Clínico elaborado pelo Serviço de Nutrição e Actividade Física (SNAF) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), que teve início em Fevereiro de 2008 e que será concluído em 2010, em que vinte e seis (26) adultos pré-obesos/obesos, com diferentes co-morbilidades médicas foram submetidos a uma dieta hipoglucídica e hiperproteica durante dezasseis (16) semanas, ao longo das quais receberam sessões de grupo semanais com ensino sobre controlo de peso, alimentação e actividade física (AF), sendo posteriormente reavaliados ao longo dos dois anos seguintes, nomeadamente, no que concerne à manutenção do peso¹ perdido, às alterações do perfil lipídico, à sensibilidade à insulina, ao estado inflamatório.

¹ Ao longo do texto utilizar-se-á com frequência a expressão *peso* com o significado de *massa corporal*, por uma questão de conformidade com a linguagem corrente, embora cientificamente se trate da *massa corporal*. Outras expressões, como Índice de Massa Corporal, Massa Gorda, Massa Muscular, referem-se correctamente à massa e não ao peso destes componentes corporais. Fica desde já a ressalva.

Neste contexto, e por ser parte integrante da bibliografia em estudo, decidiu-se elaborar um Monografia (*“Diets hipoglucídicas e hiperproteicas: efeitos na sensibilidade à insulina em adultos pré-obesos/obesos”*) como Dissertação de Mestrado, com o intuito de esta constituir-se como revisão teórica para a elaboração de uma Tese de Doutoramento sobre o mesmo tema. Este estudo, ainda por publicar, ainda não é parte de nenhuma bibliografia, embora sirva de base (parte experimental) ao Doutoramento.

No que concerne ao estudo que serve de base a esta dissertação, os resultados imediatos serão apresentados (em Poster) em Outubro no *The Obesity Society Scientific Annual Meeting* da Associação Norte Americana para o Estudo da Obesidade (NAASO) e em Congressos Nacionais ainda no presente ano.

Esta dissertação tem como principais objectivos:

- 1) sistematizar as alterações que ocorrem na sensibilidade à insulina em indivíduos pré-obesos/obesos que consomem uma dieta hipoglucídica e hiperproteica;
- 2) avaliar se essas alterações:
 - a) vão no sentido da melhoria da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, da diminuição do risco cardiovascular;
 - b) são mais eficazes na melhoria da sensibilidade à insulina do que as induzidas pela chamada “dieta equilibrada” (dieta hipolipídica);
- 3) rever literatura sobre:
 - a) a definição, epidemiologia, co-morbilidades e custos da Síndrome Metabólica;
 - b) os aspectos metabólicos e nutricionais das dietas hipoglucídicas.

I.B. MÉTODOS

Para a realização desta dissertação, efectuou-se uma pesquisa electrónica nas seguintes bases de dados: Cochrane, Pubmed, Medline, Google Scholar e Medscape. A estratégia de pesquisa nestas bases teve quatro grupos de itens:

- (i) palavras para pesquisa dos parâmetros a avaliar (*insulin resistance, insulin sensitivity, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, serum biomarkers cardiovascular disease*);
- (ii) palavras para pesquisa do regime dietético em estudo (*low-carbohydrate diet, low-carb diet, hipoglucidic diet, dietary carbohydrate restriction, ketogenic diet, ketosis, low-glycemic load*);
- (iii) palavras para a pesquisa acerca de outros regimes alimentares (*high-fat diet, high-protein diet, high-carb diet, low-fat diet*);
- (iv) palavras para pesquisa acerca de obesidade e síndrome metabólica (*obesity, metabolic syndrome, epidemiology, management, treatment strategies, weight loss, cost, Portugal*).

As palavras dos grupos (i) e (ii) foram associadas com o operador booleano “AND” de forma a obter estudos adequados ao tema.

Na base de dados Medscape fez-se uma pesquisa mais específica nos directórios Nutrition e Weight Management.

Na pesquisa, não se procedeu a restrição de idioma, nem de data de publicação; contudo os artigos foram seleccionados tendo em conta as actualizações mais recentes (recomendações, critérios), sendo na sua maioria posteriores ao ano de 2000.

Agradeço o contributo do meu orientador que me permitiu ter acesso a vários artigos completos mais relevantes, cujo acesso directo apenas é permitido a assinantes das revistas/jornais.

Procedeu-se a uma pesquisa electrónica em sites de entidades nacionais relacionadas com a obesidade, nomeadamente no site da Direcção-Geral da Saúde (DGS) onde se consultou o Programa Nacional de Combate à Obesidade, no da Sociedade Portuguesa Para o Estudo da Obesidade (SPEO), no site Plataforma Contra a Obesidade e ainda no Instituto Nacional de Estatística (INE). Foram também consultados alguns sites internacionais como: Organização Mundial de Saúde (OMS), International Obesity Task Force (IOTF), International Diabetes Federation (IDF), American Diabetes Federation (ADA), U.S. Department of Health & Human Services (HHS.gov), bem como alguns capítulos de livros, manual e electronicamente, que se encontram referenciados na Bibliografia.

Da pesquisa efectuada seleccionaram-se 188 artigos que foram posteriormente utilizados para a elaboração desta dissertação.

I.C. ENQUADRAMENTO TEÓRICO E PERTINÊNCIA DO TEMA

No que concerne à obesidade e suas comorbilidades, diariamente ouve-se falar de inúmeras terapêuticas (desde não farmacológicas a cirúrgicas) para prevenir e combater aquela que foi considerada pela OMS a Epidemia Global do século XXI ^(WHO 1998). Contudo, na bibliografia encontramos diversas ideias, por vezes contraditórias, no que respeita a eficácia e segurança de algumas abordagens terapêuticas desta entidade clínica.

Assim sendo, a esta dissertação foi atribuído o título “*Dietas hipoglucídicas e hiperproteicas: efeitos na sensibilidade à insulina em adultos pré-obesos/obesos*”, pelas seguintes razões:

- ✓ **Dieta hipoglucídica (HG) e hiperproteica (HP)** – No Reino Unido, de acordo com um estudo desenvolvido por Flegal, K e colaboradores (2002, pp. 1723-1727) um terço da população tenta perder peso, enquanto outro terço tenta manter o peso corporal. A população acredita ser viável perder peso através da modificação dos constituintes da dieta sem diminuir o consumo de calorias e/ou sem aumentar o gasto energético. Actualmente, as dietas HG e HP são cada vez mais aceites na Comunidade Científica, e, apesar da controvérsia que até há poucos anos suscitavam, trabalhos recentes apontam que podem ter um impacto positivo no controlo da obesidade e, conseqüentemente, na diminuição da resistência periférica à insulina ^(Kennedy 2005). Esta dissertação de Mestrado tem por base os primeiros quatro meses de um programa de emagrecimento, enquanto a de Doutoramento fundamentar-se-á no programa completo de 24 meses (quatro meses de dieta e dezoito de manutenção). Neste estudo, doentes obesos e com alterações da sensibilidade à insulina foram exclusivamente alimentados com refeições (carteiras, tostas, wafers) fornecidas pelo SNAF do hospital e legumes constantes de uma lista fornecida, renunciando por escrito a qualquer outro consumo alimentar sob pena de perderem o fornecimento gratuito das refeições. As referidas refeições eram constituídas por cerca de 50%-65% de prótidos, 15%-30% glícidos (não ultrapassando os 50g/dia) e 10%-20% de lípidos. A variabilidade da percentagem proteica deve-se ao facto de as diferentes opções permitidas não terem exactamente

a mesma composição, oscilando dentro dos limites referidos, sem contar com a ingestão dos legumes permitidos. Durante o período em que decorreu o estudo, os participantes receberam sessões de grupo semanais com ensino sobre controlo de peso, alimentação e actividade física (AF); todos os elementos do grupo receberam sessões para aprender a reconstituir as refeições em pó. Os elementos do grupo foram incentivados a iniciar actividade física após o primeiro mês do programa, tendo-lhes sido facultado um programa de treino adequado à sua idade, à sua condição física e ao seu estado de saúde; assim sendo, os resultados obtidos neste estudo, exceptuando os relativos às primeiras quatro semanas, são devidos à conjugação dos efeitos da dieta e a actividade física.

- ✓ **Sensibilidade à Insulina (SI)** – Em 1939, a comunidade científica conheceu o conceito de “diminuição da sensibilidade à insulina” que definia a relação entre uma resposta glicémica deficiente à insulina exógena, encontrada num grupo de pessoas obesas com diabetes mellitus ^(Himsworth 1939). O esclarecimento deste conceito foi possível na década de 60 com a utilização do radioimunoensaio (RIA) para quantificar a insulina: demonstrou-se que a obesidade induzia um estado de resistência periférica à insulina associado a consequente hiperinsulinismo (aumento da secreção as células pancreáticas, com posterior insuficiência e exaustão das mesmas) ^(Carey 1996); actualmente, a definição e quantificação de insulino-resistência faz-se através de “clamp” euglicémico hiperinsulinémico (como será abordado no próximo capítulo – Quadro 4) ^(DeFronzo 1979). Posteriormente, provou-se que o hiperinsulinismo (em valor absoluto) pode estar presente, independentemente do biótipo, e até mesmo constituir um marcador de um estadio pré-diabético. Com o

interesse crescente por esta área, e com o desenvolvimento de estudos, demonstrou-se que a diminuição da resposta à insulina (endógena e exógena) não se restringe apenas ao metabolismo glucídico, antes influenciando todas as actividades biológicas da insulina, como o metabolismo dos lípidos e das proteínas, o crescimento e o desenvolvimento, a função endotelial e a expressão genética ^(Roith 2001). A insulina secretada na corrente sanguínea atinge rapidamente os tecidos-alvo, onde interage com uma tirosina cinase transmembranária (abundante a nível tecidual). Hoje, admite-se que a alteração da sensibilidade à insulina/insulino-resistência resulte, fundamentalmente, de quatro mecanismos (Shulman 2000):

- ✓ diminuição da actividade da cinase a nível do receptor da insulina, com eventuais mutações do gene do último;
- ✓ mutações/modificações de pós-translação do receptor da insulina, ou das suas moléculas efectoras;
- ✓ defeitos na ligação insulina-receptor , ou a nível do pós-receptor;
- ✓ aumento da expressão do TNF- α , translocação dos GLUT4 e eventuais mutações das moléculas PPAR γ .

As alterações da sensibilidade à insulina/insulino-resistência constituem-se como factores patogénicos de inúmeras entidades nosológicas, nomeadamente no que concerne às doenças cardiovasculares.

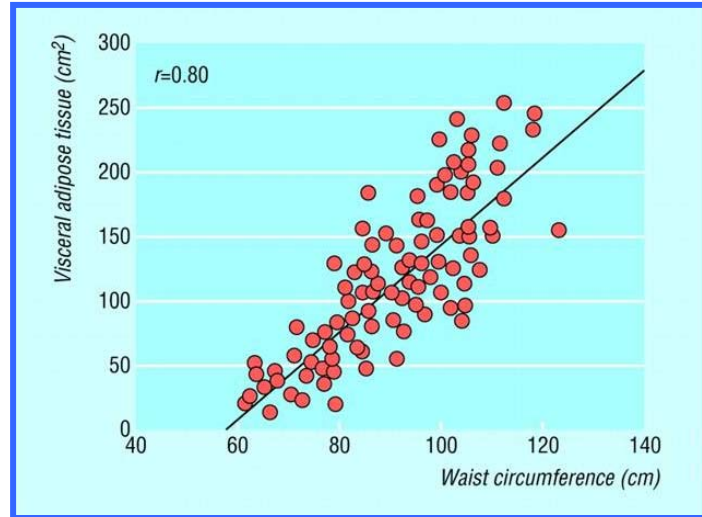
- ✓ **Pré-obesidade/Obesidade** – A obesidade é uma doença crónica, definida como excesso de massa gorda suficiente para causar implicações para a saúde, cuja etiologia resulta da conjugação complexa de factores genéticos, ambientais e de estilo de vida (padrões dietéticos e/ou de actividade física), sendo considerada pela OMS desde 1998 a *Epidemia Global* ^(WHO 1998). No que concerne à prática clínica, o excesso de massa gorda pode ser determinado por diferentes métodos e técnicas, como: a densitometria radiológica de dupla energia (DEXA ou DXA) – que se constituiu como o exame de referência nos nossos dias –, a hidrodensimetria, a diluição de isótopos, a bioimpedância, a tomografia axial computadorizada, a ressonância magnética nuclear; contudo, as medidas antropométricas, devido à simplicidade da sua obtenção, ao baixo custo e à correlação com a gordura corporal são mais utilizadas. A altura, o peso relativo, a massa muscular, estrutura óssea, o perímetro da cintura (**PC**) isolado ou relacionado com o perímetro da anca (**ICA**), o padrão de distribuição da gordura subcutânea, as pregas adiposas e os vários índices que relacionam o peso e a altura, são algumas dessas medidas que se relacionam com o risco de desenvolvimento de alterações metabólicas e elevação do risco cardiovascular global. Actualmente, o Índice de Massa Corporal (**IMC**) – apesar de algumas limitações na sua validade, como é exemplo o caso dos atletas com elevada massa muscular e das mulheres e idosos com sarcopénia –, e o Perímetro de Cintura (**PC**) constituem os parâmetros mais utilizados na investigação e prática clínica para a classificação da obesidade e avaliação do risco metabólico e cardiovascular global ^(Ford 2002) – *vide Quadro 1* –.

Quadro 1 – Classificação da Obesidade e correlação do IMC e do PC com o risco cardiovascular global de acordo com o NHANES III (NHANES III, 1988-1994)

Classificação	IMC ($K.m^{-2}$)	Risco CV relativo para IMC e PC normais	
		Perímetro Cintura <88cm ou < 102cm	Perímetro Cintura ≥88cm ou ≥102cm
Baixo Peso	≤ 18,5		
Peso normal	18,5 a 24,9		Aumentado
Excesso de Peso	≥ 25		
Pré-obesidade	25 a 29,9	Aumentado	Elevado
Obesidade grau 1	30 a 34,9	Elevado	Muito elevado
Obesidade grau 2	35 a 39,9	Muito elevado	Extremamente elevado
Obesidade grau 3	≥ 40	Extremamente elevado	Extremamente elevado

A pré-obesidade/excesso de peso e a obesidade definem-se, respectivamente, como valores de IMC iguais a, ou superiores a 25 ou 30 $kg.m^{-2}$ respectivamente (WHO 1998; IOTF 2005); de acordo com Lean e colaboradores (1995, pp.158-61), na mulher e no homem caucasianos, os Perímetros de Cintura aceitáveis, isto é, não associados a elevação do risco metabólico, correspondem, respectivamente, a <80cm e <94cm, havendo uma elevação considerável do risco cardiovascular global quando o PC é ≥88cm no género feminino, ou ≥102cm no género masculino; nas medidas de PC intermédias para ambos os géneros o risco é considerado elevado (determinados critérios como os da *International Diabetes Federation*, consideram que o *cutoff* do PC é variável consoante a raça) (IDF 2005). O PC encontra-se intimamente relacionado com a gordura abdominal (**Figura 1**), sendo, actualmente, considerado mais preditivo do risco cardiovascular do que o IMC uma vez que, mesmo na presença de IMC considerado normal, um PC aumentado encontra-se associado a um

aumento do risco cardiovascular global (Deprés 2001, Zhu 2002, pp. 743-749, Koster 2008). Zhu e colaboradores (2002, pp. 743-749) propõem que o *cutoff* do PC equivalente ao risco cardiovascular de um IMC de 25 seja de 83cm no género feminino e de 90 no género masculino; já o risco associado a um IMC de 30 Kg.m⁻² equivalerá a um PC de 93cm e de 100cm na mulher e no homem, respectivamente.



A elevação do risco

Figura 1 – Relação entre PC e VAT

cardiovascular global associada ao aumento do PC, deve-se, fundamentalmente, à intensa expressão dos genes de adipoquinas, como o TNF- α , a resistina, o PAI-1, a IL-6 no tecido adiposo abdominal (VAT), que, por este motivo, tem um maior contributo do que o tecido adiposo subcutâneo (SAT) na promoção do risco metabólico e cardiovascular (Guerre-Millo 2004). Adipoquinas como a resistina e o TNF- α (também pró-inflamatória), promovem a insulino-resistência, o PAI-1 promove a trombogénese, enquanto a IL-6 (secretada maioritariamente pelo SAT) constitui-se como o principal estímulo para a síntese hepática de PCR (Kershaw 2004). Deste modo, a elevação das adipoquinas explicam o estado pró-trombótico e pró-inflamatório, bem como a IR e a HTA que caracterizam a SM, e concorrem para o aparecimento precoce de disfunção endotelial (factor que agrava o risco CV).

II

DESENVOLVIMENTO

II.A. IMPORTÂNCIA DA INSULINO-RESISTÊNCIA E DA EXISTÊNCIA DE ESTUDOS NESTA ÁREA

II.A.1. Avaliação da Sensibilidade à Insulina (SI)

A insulino-resistência é um estado patológico comum capaz de induzir um aumento da morbidade e da mortalidade, encontrando-se na patogênese da DM tipo 2, estando associada à obesidade, à HTA, e a outros factores de risco vascular, revestindo-se a determinação da sensibilidade à insulina de interesse na prática clínica. Segundo Radziuk (2000), as técnicas disponíveis para tal, apesar de demasiado simplistas, são úteis na prática clínica e na investigação. Não devemos esquecer, contudo, que a SI varia não só em situações patológicas, mas também em situações fisiológicas como a gravidez, a idade, o esforço físico, entre outros. A determinação da SI pode ser realizada em condições basais (após jejum nocturno), ou na sequência de uma intervenção dinâmica (injecção ou perfusão de insulina e/ou glicose – técnica designada de “clamp” euglicémico hiperinsulinémico), sendo esta mais rigorosa;

contudo, a sua execução mais complexa tornam-nas pouco adequadas à investigação e prática clínica (Quadros 2 e 3).

Quadro 2 – Metodologias para a determinação da sensibilidade à insulina – em condições basais

METODOLOGIA		
Medição dos níveis séricos de Insulina (I_0) e Glicose (G_0) em condições basais (após jejum nocturno)		
Índice	Cálculo	Valor de referência
Razão Glicose/Insulina	$G_0(\text{mg/dL}) / I_0(\mu\text{U/mL})$	<6 sugere IR
HOMA¹	$[I_0(\mu\text{U/mL}) \times G_0(\text{mmol/L})] / 22,5$	2,06 ± 0,14 (valores médios)
FIRI²	$[I_0(\mu\text{U/mL}) \times G_0(\text{mmol/L})] / 25$	1 (valor médio teórico)
QUICKI³	$1 / [\log I_0(\mu\text{U/mL}) + \log G_0(\text{mmol/L})]$	0,382 ± 0,007 (valores médios)
Insulinémia em jejum (I_0)	Indicador de sensibilidade à insulina	Desde que exista um estudo populacional que suporte especificamente a população em que é avaliado

Os índices apresentados no quadro 2 são de simples determinação, têm boa correlação com as técnicas mais fiáveis de medição da SI e são reprodutíveis, sendo, por conseguinte, adequados à utilização em investigação clínica. Contudo, como principais inconvenientes da utilização destes índices destaca-se ^(Rudziuk 2000, Bonora 2000).

¹ HOMA – Homeostasis Model Assessment

² FIRI – Fasting Insulin Resistance Index

³ QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

- ✓ não podem ser utilizados na avaliação de doentes com defeitos na secreção de insulina (indivíduos com DM);
- ✓ fornecem alguma informação indirecta sobre retro-alimentação entre fígado e células β , mas muito pouca sobre o efeito da insulina nos tecidos ~~perif~~ (tecido adiposo, músculo).

Quadro 3 – Metodologias para a determinação da sensibilidade à insulina – intervenção dinâmica

Técnicas de Intervenção Dinâmica (DeFronzo 1979, Rudziuk 2000)	
<p>“Clamp” euglicémico hiperinsulinémico</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Técnica de referência para determinação da sensibilidade à insulina (SI) ✓ Consiste na infusão contínua de insulina com o objectivo de induzir uma hiperinsulinémia; durante o exame a glicemia é “clampada” (fixada) dentro de valores normais, devido à infusão de quantidade variável de glicose, o que culmina numa fase estacionária (“steady-state”) ✓ A S_I é calculada com base nas necessidades de glicose e nos níveis de insulinémia em condições de “steady-state” ✓ A S_I é tanto maior quanto maior as necessidades de glicose
<p>Teste de tolerância à glicose endovenosa (EV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Correlacionada com a técnica anterior ✓ Efectuam-se colheitas de sangue frequentes para doseamento de glicose e insulina ✓ SI é calculada com base na análise do modelo mínimo, utilizando os resultados dos vários doseamentos de glicemia e insulinémia efectuados no decurso do teste

II.A.2. Síndrome Metabólica (SM)

Há centenas de anos que se constatou a associação de determinadas entidades nosológicas, como a HTA, a obesidade, a dislipidémia, alterações da homeostase da glicose, em determinados grupos populacionais/no indivíduo, tendo sido englobadas numa única entidade clínica, que ao longo das décadas tem sofrido diferentes designações (Sarafidis & Nilsson 2006).

- ✓ Hipócrates há mais de 2000 anos, já escrevia sobre os malefícios da obesidade;
- ✓ há mais de 250 anos, Giovanni Battista Morgagni, socorrendo-se da dissecação anatómica e da sua capacidade de observação, descreveu o que hoje corresponderá à associação entre obesidade visceral, hipertensão, hiperuricémia, aterosclerose e apneia obstrutiva do sono;
- ✓ em 1921, Karl Hitzenger e Martin Richter-Quittner, descreveram um espectro clínico baseado em estudos decorridos entre 1915 e 1916 (durante a Primeira Guerra Mundial), constituído por hiperglicemia, HTA e hiperuricémia provocados pela acção da adrenalina;
- ✓ em 1923, Kylin baseado no trabalho dos autores anteriores, constata que alguns doentes com HTA essencial, após a ingestão de glicose/frutose, apresentam glicosúria e diminuição da tolerância aos hidratos de carbono; constatou também que, após a administração de uma injeção subcutânea de adrenalina, estes doentes apresentavam elevação da glicemia, do pulso e da tensão arterial, tendo proposto que haveria uma disfunção do sistema nervoso autonómico (sobretudo na função neurogénica vagal); afirmou ainda que alguns destes doentes apresentavam também hiperuricémia e linfocitose, parte integrante da Síndrome;

- ✓ Vague, em 1947, chama a atenção para a associação entre alterações metabólicas (observadas na DM tipo 2, na DCV) e um fenótipo de obesidade – obesidade abdominal, andróide ou do tipo masculina –;
- ✓ em 1965, Avogaro e Crepaldi, designam a associação de hiperlipidémia, obesidade e diabetes por *Síndrome Plurimetabólico*, tendo verificado em muitos destes doentes a presença de HTA e isquémia miocárdica;
- ✓ Reaven, em 1988, atribuiu a designação de *Síndrome X* (que veio a ser cunhado como *Síndrome de Reaven*) à coexistência de IR, diminuição da tolerância à glucose (IGT), hiperinsulinémia, HTA, elevação das VLDL e diminuição das HDL; propõe que a IR e o hiperinsulinismo associado são os mecanismos fisiopatológicos desta associação, que determina a elevação do risco cardiovascular; posteriormente, baseando-se na evidência de que a acumulação de tecido adiposo intra-abdominal é essencial ao aparecimento das alterações metabólicas descritas, inclui a obesidade na definição desta síndrome ^(Reaven 1988);
- ✓ Kaplan, no ano seguinte (1989), designa a associação de alterações do metabolismo da glucose (IGF, IFG, DM), obesidade central, dislipidémia e HTA por *Quarteto Mortal*;
- ✓ Haffner, em 1992, introduz o conceito de *Síndrome de Insulino-resistência* (partindo daqui discussão da distinção entre Síndrome Metabólica e Síndrome de Insulino-resistência);
- ✓ em 1993, Van Gall designa esta entidade nosológica por Síndrome Metabólica;
- ✓ em 1995, Reaven propõe que a hiperuricémia e a elevação do PAI-1 (Inibidor do Activador do Plasminogénio), integrem a definição de *Síndrome X*;

- ✓ em 1999, a OMS tenta definir a Síndrome Metabólica através de critérios específicos, contribuindo não para o consenso, mas sim para o debate em torno desta definição ^(WHO 1999);
- ✓ *Sexteto Mortal, Síndrome Plurimetabólico, Síndrome do Novo Mundo* ^(Zimmet 1990, 2000), *Diabesidade* ^(Astrup 2000, 2001) são outras designações propostas;
- ✓ actualmente há quem sugira a inclusão de outros marcadores nos critérios de diagnóstico da SM, nomeadamente, a diminuição da adiponectina, a elevação dos níveis séricos de leptina, alterações da homeostase e da reactividade vascular, Sattar (2007) afirma mesmo que não há SM sem a existência de PCR elevada; discute-se também se a denominação de “Síndrome” a esta entidade será clinicamente adequada.

Várias organizações científicas, seguindo o exemplo da OMS, têm elaborado critérios com o intuito de uniformizar e simplificar o diagnóstico da Síndrome Metabólica, tendo por base as determinações mais eficientes e/ou mais frequentes na prática clínica, existindo actualmente cinco critérios que podem ser utilizados:

- ✓ os critérios da Organização Mundial de Saúde de 1999 – **Quadro 4** ^(WHO 1999);
- ✓ os critérios do National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III dos EUA, NCEP/ATP III – **Quadro 4** ^(NCEP 2001); revistos em 2005 – **Quadro 7** ^(Grundy 2005);
- ✓ os critérios do Grupo Europeu para o Estudo da Insulino-resistência (EGIR) de 2002 – **Quadro 5** ^(Ferrannini 2002);
- ✓ os critérios da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE/DDCE) de 2002 – **Quadro 6** ^(Bloomgarden 2003, Einhorn 2003);

- ✓ Os critérios da International Diabetes Federation (IDF), de Abril de 2005 (IDF 2005) – **Quadro 7.**

Os critérios da OMS foram os primeiros a surgir, tendo sido utilizados, até ao aparecimento dos do ATP-III, cuja simplicidade de aplicação difundiu a sua utilização nos EUA, e também na Europa. Aqueles, os critérios do EGIR e os da IDF são de origem europeia, enquanto os critérios do ATP-III e da AACE são de origem norte-americana.

Quadro 4 – Critérios de diagnóstico de SM: OMS (modificada) e ATP-III (iniciais)

<i>OMS 1999 Modificada</i> ^(WHO 1999)	<i>NCEP – ATP-III 2000</i> ^(NIH 2001)
Insulino-resistência documentada directamente ou por hiperinsulinémia (quartil superior) ou IFG ⁴ , ou IGT ⁵ , ou DM tipo 2 OU	Pelo menos TRÊS das seguintes:
✓ Glicémia ≥ 110 mg/dL e	✓ Glicémia em jejum ≥ 110 mg/dL e < 126 mg/dL
E pelo menos DUAS das seguintes:	
✓ Obesidade Central (ICA $> 0,85$ (♀) e $> 0,9$ (♂) e/ou IMC ≥ 30 kg.m ⁻²)	✓ PC > 88 cm (♀) e > 102 cm (♂)
✓ Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	✓ Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
✓ HDL < 39 mg/dL (♀) ou < 35 mg/dL (♂)	✓ HDL < 50 mg/dL (♀) ou < 40 mg/dL (♂)
✓ TA $\geq 140/90$ mmHg ou mantida com medicação	✓ TA $\geq 130/85$ mmHg ou mantida com medicação
✓ Microalbuminúria ≥ 20 g/min ou razão albumina/creatinina ≥ 30 mg/g	

⁴ IFG – Impaired Fasting Glucose, corresponde a uma glicemia em jejum > 100 mg/dL e ≤ 125 mg/dL.

⁵ IGT – Impaired Glucose Tolerance, corresponde a uma glicemia > 140 mg/dL e ≤ 199 mg/dL, duas horas após a ingestão de uma solução com 75 mg de glicose.

A definição da OMS impõe a realização de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, que apenas se encontra disponível em determinados centros, não estando adequada ao uso corrente na prática clínica e em estudos epidemiológicos, pelo que o EGIR propôs os seguintes critérios, aplicáveis apenas a indivíduos não diabéticos.

Quadro 5 – Critérios de diagnóstico de SM da EGIR (2002)

<i>EGIR (2002)</i>
Insulino-resistência ou hiperinsulinemia de jejum E DOIS dos seguintes:
✓ Hiperglicemia >110 mg/dL e <126 mg/dL
✓ Obesidade Central (PC ≥80 cm (♀) e ≥94 cm (♂))
✓ Dislipidemia (Triglicéridos >150 mg/dL ou c-HDL <40 mg/dL)
✓ HTA ≥140/90 mmHg

Apesar de aplicação clínica simples, a utilização dos critérios da EGIR é limitada pela necessidade da medição da insulinemia basal.

A AACE publica em 2003 um consenso em que defende o termo de Síndrome de Insulino-resistência, em detrimento do de Síndrome Metabólica, atendendo à falta de precisão na definição da última; neste trabalho alegam que a insulino-resistência não se constitui *per se* como uma doença, mas sim como uma alteração predisponente ao desenvolvimento de anomalias metabólicas e cardiovasculares, que tendem a agrupar-se e que identificam indivíduos com risco aumentado do desenvolvimento dessas alterações.

Quadro 6 – Critérios de diagnóstico de Síndrome de IR da AACE (2003)

ACE/AACE (2003)	
Factores de Risco	Um indivíduo apresenta Síndrome de IR, se associado a qualquer um dos factores de risco à esquerda, apresentar DOIS dos seguintes parâmetros:
✓ Diagnóstico de DCV, HTA, PCOS ⁶ , acantose <i>nigricans</i> , hiperuricémia, NAFLD ⁷	✓ Glicémia em jejum >110 mg/dL e <126 mg/dL ou >140mg/dL e <199 mg/dL às 2h na PTGO
✓ História Familiar de DM tipo 2, HTA ou DCV	✓ c-HDL <40 mg/dL (♂) e < 50mg/dL (♀)
✓ Diabetes Gestacional prévia ou anomalia da tolerância à glicose	✓ Triglicéridos >150 mg/dL
✓ Raça não caucasiana	✓ HTA >130/85 mmHg
✓ Idade >40 anos	
✓ IMC >25 Kg.m ⁻² OU PC >88 cm (♀) e >102 cm (♂)	

Os critérios da AACE são contestados por serem menos rigorosos; assim, atendendo à maior simplicidade e facilidade de aplicação à prática clínica, actualmente os critérios mais utilizados na literatura internacional são os do ATP-III 2004 e os da IDF (Quadro 7).

⁶ PCOS – Polycystic Ovary Syndrome / Síndrome do Ovário Poliquístico.

⁷ NAFLD – Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Doença do Fígado Gordo não Alcoólico.

Quadro 7 – Comparação dos Critérios de diagnóstico de SM do ATP-III (após revisão do valor da glicemia) e da IDF (2005)

NCEP – ATP-III (2005)	IDF (2005)
Pelo menos TRÊS das seguintes:	Perímetro Cintura Aumentado:
✓ PC >88 cm (♀) e >102 cm (♂) – será >80/90 em ágio-americanos	✓ Caucasóides: >80 cm (♀) e >94 cm (♂) ✓ Chineses e resto do Sul Asiático: >80 cm (♀) e >90 cm (♂) ✓ Japoneses: >90 cm (♀) e >85 cm (♂)
	E pelo menos DUAS das seguintes:
✓ Triglicéridos ≥150 mg/dL ou em tratamento	✓ Triglicéridos ≥150 mg/dL (ou terapêutica para a hipertrigliceridemia)
✓ HDL <50 mg/dL (♀) ou <40 mg/dL (♂) ou em tratamento	✓ HDL <50 mg/dL (♀) ou <40 mg/dL (♂) ou com terapêutica específica
✓ TA sistólica ≥130 OU TA diastólica ≥85mmHg ou mantida com medicação	✓ TA sistólica ≥130 OU TA diastólica ≥85mmHg ou mantida com medicação
✓ Glicemia em jejum ≥100 mg/dL ou em tratamento	✓ Glicemia em jejum ≥100 mg/dL OU diagnóstico prévio de DM tipo 2

Os critérios da IDF adicionaram cinco novos pontos ao diagnóstico de SM:

- ✓ a obrigatoriedade da obesidade abdominal (PC), que passa a constituir-se como critério obrigatório;
- ✓ a diminuição dos valores de corte do PC, o que valoriza mais o papel da gordura abdominal e aumenta a prevalência de SM quando diagnosticada por este critério;

- ✓ a tentativa de adequação do PC às diferentes etnias;
- ✓ o ajuste do nível de glicemia para 100 mg/dL, de acordo com os critérios da ADA;
- ✓ não obrigam à determinação directa ou indirecta da sensibilidade à insulina, o que simplifica a sua utilização.

Hoje em dia, no que concerne aos diferentes critérios propostos para a definição de SM, importa salientar que:

- ✓ todos têm o objectivo de avaliar o risco cardiovascular;
- ✓ a aplicação de diferentes critérios origina valores de prevalência diferentes, o que demonstra a necessidade da existência de um critério aceite universalmente, apesar de não haver diferenças substanciais decorrentes da aplicação dos critérios da OMS, do ATP III e da IDF ^(Ford 2003, Vidal 2005);
- ✓ existem trabalhos que interrogam a viabilidade da aplicação indiscriminada dos mesmos critérios nos dois géneros, atendendo a que o contributo relativo das alterações metabólicas para o diagnóstico de SM é distinto em homens e mulheres ^(Dallongeville 2004);
- ✓ os critérios de diagnóstico estão aferidos à população adulta; para crianças e jovens existem outros critérios, adaptados à idade, que não foram aqui mencionados dado não serem do âmbito desta dissertação e por serem dependentes de percentis e de Z-scores (não fixos);

- ✓ o valor máximo da glicemia em jejum considerada normal, passou em 2004 de 110 mg/dL para 100 mg/dL, considerando-se IFG quando superior a este valor, de acordo com as recomendações da ADA, do NHLBI e da AHA; os critérios do ATP III e da IDF também adoptaram este novo valor de corte proposto por aquelas entidades (Grundy 2005);
- ✓ os critérios apresentados e quaisquer outros não se constituem como a SM, são apenas pistas, atendendo a que as manifestações desta Síndrome são a minoria das existentes, como retrata a analogia clássica entre a SM e um *iceberg* –

Figura 2 (Zimmet 2000).



Figura 2 – Analogia entre SM e um “iceberg” (Zimmet 2000)

A importância da Síndrome Metabólica tornou-se cada vez mais reconhecida, não havendo, apesar da investigação até hoje desenvolvida, um consenso sobre a sua designação (Kahn questiona se a denominação de *Síndrome* será correcta (Kahn 2005); há também quem alegue que este conceito foi criado para servir os interesses da indústria farmacêutica (Gale 2005)), bem como sobre os seus critérios.

A Síndrome Metabólica não é em si mesma o problema mas sim o risco cardiovascular global e o de diabetes, pelo que o que tem de ser tratado não é a Síndrome Metabólica *per se*, cuja existência é questionada pelos seus criadores ^(Reaven 2007), mas sim cada um dos vários factores de risco, e tanto mais agressivamente quanto maior a agregação entre si. É que a Síndrome Metabólica vale sobretudo por traduzir esta agregação, a qual potencia a acção deletéria de cada um dos factores de risco considerados isoladamente e que está presente em alguns fenotipos de obesidades.

II.B. Insulino-resistência e comorbilidades: dimensão actual e custos

Como referido, a IR define-se como um estado decorrente de uma resposta biológica insuficiente à insulina (endógena e/ou exógena), do qual decorre um hiperinsulinismo mantido, na tentativa de garantir a homeostase da glicemia. Contudo, para tal é necessário a capacidade adaptativa e de reserva da célula β , sendo que, quando é atingida a sua exaustão, surge a hiperglicémia e a Diabetes Mellitus, volvidas alguma décadas ^(Olefsky 1981, Reaven 1988, ADA 1998).

Sob o ponto de vista metabólico, a IR evidencia-se nos hepatócitos, nas células musculares e no tecido adiposo. O músculo (e o tecido adiposo) são os principais responsáveis pela utilização periférica da glicose em condições pós-prandiais, daí que a diminuição da produção de transportadores GLUT-4 e alterações da actividade da glicogénio sintetase muscular concorram para a hiperglicémia pós-prandial. Por sua vez, o fígado é o principal responsável pela produção de glicose em jejum; assim, de acordo com Reaven (1988) e Olefsky (1981), a hiperglicémia em jejum resultará,

nomeadamente, da inibição insuficiente da glicogenólise e da gliconeogénese hepática (aparentemente relacionada com alterações da glucocinase hepática).

Actualmente, o modelo aceite para a patogenia da DM tipo 2 preconiza que pode considerar-se a seguinte sucessão ^(DeFronzo 1991, Zimmet 1995, Edelstein 1997):

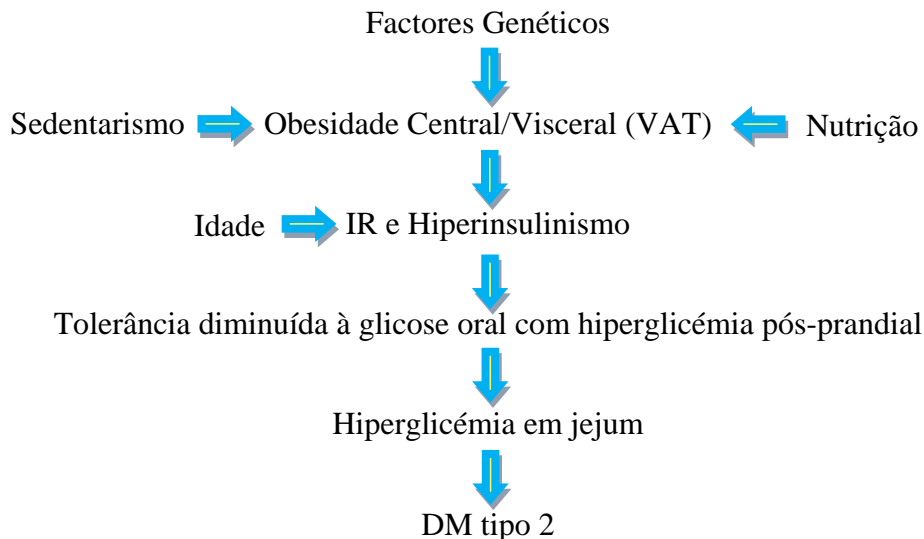


Figura 3 – Modelo proposto para explicação da patogenia da DM tipo 2

A IR pode resultar de diversas alterações metabólicas: o aumento dos ácidos gordos livres em circulação, como ocorre na obesidade, concorre para o desenvolvimento de IR por competição de substratos (ciclo de Randle) e aumento da gliconeogénese (ciclo de Cori); alterações enzimáticas genéticas, como ao nível da glicogénio sintetase, são susceptíveis de contribuir para a IR ao diminuir a utilização metabólica da glicose em resposta à administração de insulina. O aumento dos AGLs sobretudo no período pós-prandial, induz um estado de stress oxidativo, dependente do seu excesso no plasma, que lesa electivamente dois órgãos: o endotélio vascular com consequente disfunção endotelial precoce; as células beta pancreáticas (teoria da lipotoxicidade da diabetes).

Os ácidos gordos de pequena cadeia carbonada são absorvidos principalmente pela veia porta e contribuem fortemente para os depósitos viscerais e para a metabolização ou conversão hepática. Os ácidos gordos com cadeias mais complexas circulam na forma de quilomicra, seguindo inicialmente uma via linfática. A lipase hepática ou a lipoproteína lipase permitem a sua incorporação no fígado e noutros tecidos (tecido adiposo e músculo), e posterior armazenamento ou lipólise. Os ácidos gordos captados pelo fígado são predominantemente incorporados nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ou de muito baixa densidade e distribuída periféricamente por estruturas de armazenamento (tecido adiposo), de utilização oxidativa (músculos esqueléticos e cardíacos) e pelos vasos sanguíneos onde, na sequência do *stress* oxidativo podem contribuir, em associação com o colesterol, para a constituição de placas ateromatosas.

Como quantitativamente, os efeitos da insulina são mais importantes no músculo esquelético (principal órgão responsável pela utilização da glicose), a inibição da lipólise e a captação de ácidos gordos são os primeiros efeitos da administração de doses progressivamente crescentes de insulina; a elevação dos ácidos gordos resultante da IR ao nível do tecido adiposo pode ser um acontecimento precoce, criando um ciclo vicioso que agrava o defeito – **Figura 4** (Olefsky 1981, Reaven 1988, ADA 1998).

Ceriello é um dos investigadores que mais se tem dedicado ao estudo do *stress* oxidativo sobre a função endotelial, nomeadamente com o intuito de descobrir terapêuticas eficazes na diminuição das complicações vasculares da diabetes (Ceriello 2007, 2008).

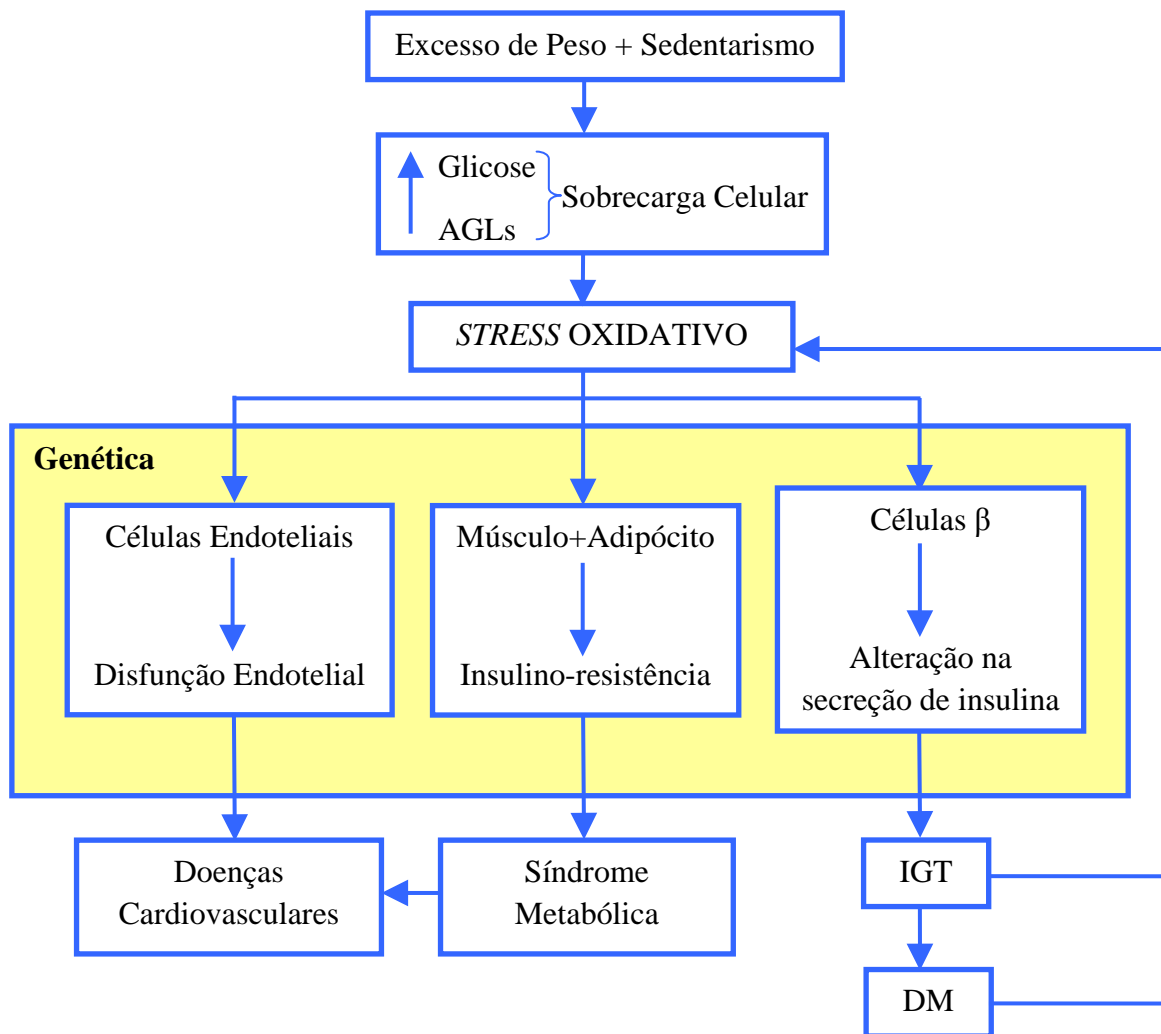


Figura 4 – Síndrome Metabólica, Stress Oxidativo e Doenças Cardiovasculares

Como já foi dito, a insulina exerce o seu efeito no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e dos prótidos, no endotélio vascular, na homeostase, no crescimento e diferenciação, no Sistema Nervoso, embora nos diferentes níveis os efeitos da IR se manifestem com gravidade diferente.

No **tecido adiposo**, a resistência à acção da insulina resulta na diminuição da captação dos ácidos gordos livres e na diminuição da inibição da lipólise, concorrendo estes dois efeitos para a elevação do nível de ácidos gordos circulantes, o que, por sua

vez, inibe a utilização periférica da glicose, estimula a gliconeogénese hepática, e inibe a secreção de insulina pelas células β através do *stress oxidativo* antes referido; estas acções resultam na elevação da glicemia e na IR, como apontado por Reaven (1988 pp.1595-1607) e Olefsky (1981 pp. 148-162).

No que concerne ao **metabolismo intracelular** das proteínas, glícidos e lípidos, intimamente relacionados com o crescimento, importa recordar o receptor de insulina e o seu papel na activação de determinadas cascatas. Da constituição do referido receptor fazem parte duas subunidades α (extracelulares) e duas subunidades β (transmembranares), formando dois pares $\alpha\beta$; a insulina liga-se à subunidade α , estimulando, deste modo, a auto-fosforilação de três resíduos de tirosina da subunidade β adjacente, desencadeando a actividade da ATP-ase incluída nesta subunidade; por sua vez, a sua inibição resulta da fosforilação de resíduos de serina e treonina da subunidade β . A actividade da referida ATP-ase resulta na activação de mensageiros intracelulares de natureza proteica, designados de substratos do receptor de insulina (IRS) – IRS-1, IRS-2, IRS-3, Gab-1 e PP62^{dok} –. Estas proteínas quando activadas, activam outros mensageiros intracelulares, nomeadamente as fosfatidilinositol-3-cinases (PI3Ks) numa cascata que interfere no metabolismo dos nutrientes e no crescimento celular, como demonstrado por White (1994) e Shulman (2000) – **Figura 5**.

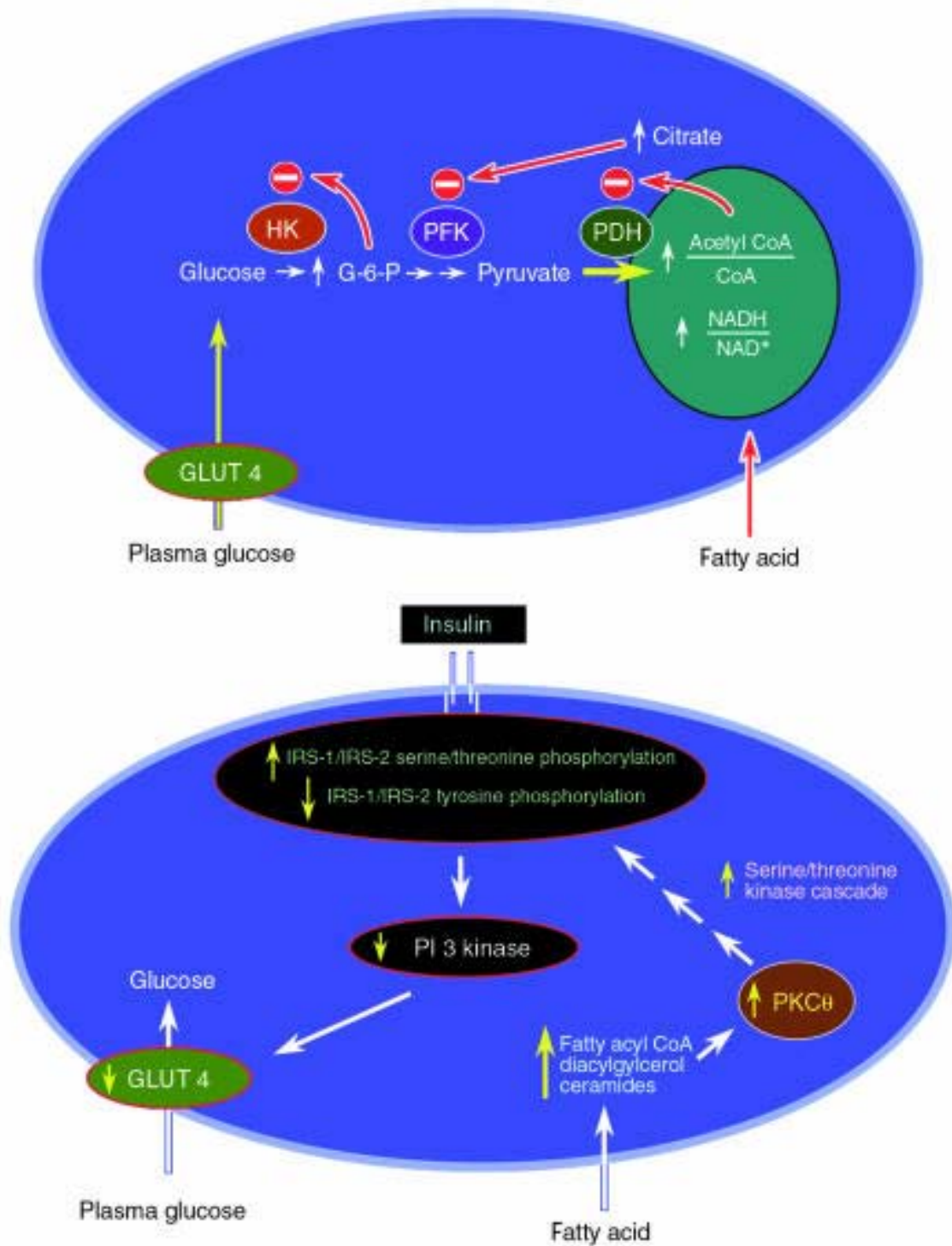


Figura 5 – IR induzida por AGs no músculo esquelético (mecanismo proposto)

Como tem sido referido ao longo desta dissertação, os mecanismos da IR não são completamente conhecidos; contudo, na maioria dos casos, não parece haver alterações significativas na ligação da insulina à subunidade α , pelo que se pensa que as alterações poderão decorrer durante os fenómenos subsequentes da acção da insulina – na auto-fosforilação dos resíduos de tirosina da subunidade β resultantes da ligação da insulina à subunidade α , nos fenómenos celulares pós -receptor -. Estas alterações poderão explicar a associação da IR com a agregação familiar, a diabetes gestacional, o baixo peso ao nascer, a inactividade física, o tipo de dieta (nomeadamente quanto ao valor calórico e teor relativo de gorduras saturadas) e com a obesidade central.

Como ilustra o Quadro 8, a insulino-resistência e/ou o hiperinsulinismo podem ocorrer em diversas fases do desenvolvimento, bem como em distintas entidades patológicas (Olefsky 1981, Reaven 1988, ADA 1998).

Quadro 8 – Insulino-resistência e Hiperinsulinismo associado a estados não patológicos e a entidades patológicas

<i>Insulino-resistência e/ou Hiperinsulinismo associados a...</i>	
<i>...Estados Não Patológicos</i>	<i>...Estados Patológicos</i>
Puberdade	Obesidade (++) obesidade abdominal visceral)
Gravidez	DM tipo2
Idade avançada	Endocrinopatias (PCOS, hipertireoidismo, Síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, insulinoma, glucagonoma,)
Sedentarismo	Insuficiência hepática
Plano alimentar inadequado	Insuficiência renal
	HTA
	Aterosclerose
	Síndromes genéticas de IR extrema (Leprecaunismo, Síndrome de Rabson-Mendenhall)
	Algumas situações de Lipodistrofia (ataxia de Friedreich, distrofia miotônica, Síndrome de Alstrom)
	Auto-anticorpos adquiridos contra o receptor de insulina muitas vezes no contexto de outras doenças auto-imunes (conectivites, ataxia com telangiectasias)
	Auto-anticorpos adquiridos contra a insulina (associadas ou não à administração de insulina)
	Iatrogénica (corticóides, diuréticos, progestagénios, ciclosporina)

O **Quadro 9** revela as múltiplas comorbilidades da obesidade, e permite concluir que a maior parte delas têm a ver com alterações cardio-metabólicas, englobadas no conceito mais lato da Síndrome Metabólica acaba de discutir.

Quadro 9 – Comorbilidades e riscos médicos da obesidade

<i>Comorbilidades e Riscos Médicos da Obesidade⁸</i>			
<i>Alterações por Aparelho</i>	<i>Comorbilidade</i>	<i>Alterações por Aparelho</i>	<i>Comorbilidade</i>
Endócrino-Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> - Resistência à insulina - Leptino-resistência - Hipoadiponectinemia - Dislipidemia - Hiperuricemia - Síndrome Metabólica 	Regulação da Glicemia e DM tipo2	<ul style="list-style-type: none"> - Alteração da glicemia em jejum (IFG) - Diminuição da tolerância à glicose (IGT) - Risco muito elevado de DM tipo 2
Risco vascular e aterosclerótico	<ul style="list-style-type: none"> - Aterosclerose - HTA - AVC isquêmico e hemorrágico - TEP 	Aparelho Digestivo e Parede Abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Litíase vesicular e suas consequências - Esteatose hepática não alcoólica - Refluxo Gastro-Esofágico - Propensão para hérnias abdominais
Risco trombogénico	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrinogénio aumentado - Aumento do PAI-1 - Outros mecanismos 	Risco Oncológico	<ul style="list-style-type: none"> - Cólon e Recto - Vias Biliares - Mama - Endométrio
Lesão/Disfunção Cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatia isquémica - Cardiopatia hipertensiva - Cardiopatia da obesidade - HVE - Hipertensão Pulmonar - Insuficiência cardíaca 	Lesão Ortopédica e/ou Reumatológica	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações posturais - Desgaste articular precoce/artrose das articulações de carga - Gota - Outras
Alterações Vasculares Periféricas	<ul style="list-style-type: none"> - Arteriopatia periférica - Insuficiência venosa e varizes - Linfedema minor 	Cuidados Médicos mais difíceis	<ul style="list-style-type: none"> - Auscultação cárdio-pulmonar, palpação abdominal menos informativas - Rx e ECG menos informativos - Titulação de fármacos mais difícil - Anestésias e Cirurgias de maior risco, mais prolongadas e mais difíceis
Manifestações Respiratórias	<ul style="list-style-type: none"> - SAOS - Insuficiência ventilatória - Asma 		

⁸ A obesidade potencia o risco de desenvolvimento destas alterações, não sendo estas exclusivas daquela.

Ainda antes do aparecimento da DM, das suas manifestações e das suas consequências fisiopatológicas, a IR e o hiperinsulinismo são já patogénicos, sendo o ponto de partida para a Síndrome Metabólica manifestada por ^{(Olefsky 1981, Reaven 1988, ADA 1998).}

- ✓ aumento de **peso** (IMC), aumento dos indicadores de **gordura abdominal** (antropométricos, TC), aumento dos indicadores de gordura total (massa gorda, leptina);
- ✓ alterações do **metabolismo glucídico** (quando o hiperinsulinismo não compensa a IR) – alterações da glicémia em jejum (IFG) ou após sobrecarga de glicose (IGT), DM tipo2;
- ✓ alterações do **perfil lipídico** – aumento dos ácidos gordos livres na circulação (alteração mais precoce que a anterior) que, conjuntamente com o aumento da insulina circulante, concorre para a produção hepática de triglicéridos e para a secreção de VLDL, com a diminuição concomitante dos níveis de c-HDL (por transferência do colesterol das HDL para as VLDL) e da Apo A-1, e elevação das LDL pequenas e densas (fracção B) e das Apo B-100; isto pode resultar em esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) e em infiltração gorda intra e intermiocelular;
- ✓ **hiperuricémia** (a insulina diminui a excreção renal do ácido úrico);
- ✓ **HTA** (por retenção renal de sódio e estimulação da actividade do sistema nervoso vegetativo);
- ✓ **estado pró-inflamatório** – elevação da IL-6, do TNF- α , da PCR e de outros marcadores inflamatórios;

- ✓ aumento das concentrações do PAI-1 e do fibrinogénio (**estado pró-trombótico**);
- ✓ **alterações da hemostase e da reactividade vascular** (secundárias aos efeitos da insulina sobre o endotélio vascular e os elementos figurados da circulação – poliglobulia, aumento da viscosidade sanguínea, alteração das provas de função endotelial);
- ✓ **agressão vascular** (microalbuminúria);
- ✓ **alterações hepáticas** (NAFLD, alterações das provas de função hepática);
- ✓ **alterações renais** (microalbuminúria, IRC);
- ✓ **hiperhomocisteinémia**;
- ✓ **acantose nigricans**;
- ✓ **hiperandrogenismo** (oligoamenorreia, hirsutismo, acne, PCOS);
- ✓ **acromegalia/gigantismo**;
- ✓ eventuais episódios de hipoglicémia sobretudo no episódio pós-prandial.

Estes dismetabolismos concorrem para o desenvolvimento de doença cardiovascular, que é actualmente a primeira causa de morte nos denominados “países desenvolvidos”.

O estado de IR começa, na maioria dos casos, como já foi referido, pelo excesso de tecido adiposo perivisceral (VAT)⁹, estando mesmo demonstrado um relacionamento

⁹ Uma minoria dos casos de SM não está dependente do excesso de VAT, como no caso das lipodistrofias, bem como nos jovens, em que o tabaco e o estado pró-inflamatório que condiciona parecem ter um papel mais preponderante na SM do que a obesidade ^(Weitzman 2005).

praticamente linear com a resistência à insulina, daí a importância da determinação do perímetro de cintura, entre outros, no rastreio da obesidade ^(Carey 1996, pp. 633-638). Para além da componente genética, este tipo de distribuição de gordura correlaciona-se fortemente com factores ambientais, como demonstra a epidemia mundial da obesidade e da DM tipo 2 ^(Bouchard 1993, Carey 1996, pp. 722-726, Whaley 1999).

Portugal não é excepção, e de acordo com um estudo desenvolvido pela Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade entre 2003 e 2005, cerca de 53,8% da população adulta portuguesa tem excesso de peso, e 14,9% é obesa ^(do Carmo 2008). O excesso de peso e a obesidade infantil são ainda mais preocupantes: no nosso país, a prevalência destes distúrbios no grupo etário dos 7 aos 9 anos, situa-se nos 20,3% para o excesso de peso e nos 11,3% para a obesidade, o que corresponde a uma prevalência de excesso de peso e obesidade de 31,5%, colocando-nos na segunda posição dos países Europeus, logo a seguir à Itália onde, de acordo com dados da IOTF, a prevalência de obesidade e excesso de peso situa-se nos 36%. Em 2004, Lissau e colaboradores (2004) publicaram um estudo com resultados concordantes com os da IOTF: aquele inclui a Europa, Israel, Estados Unidos da América, sendo as prevalências mais elevadas nos EUA, Irlanda, Grécia e Portugal; nas crianças o problema tem agravado desde 1970 ^(Padez 2004).

A civilização tal como a conhecemos hoje, é provavelmente a mais sedentária da História da Humanidade, salientando-se que Portugal é o país mais sedentário da União Europeia: de acordo com um estudo desenvolvido por Varo (2003), cerca de 87,8% da população adulta portuguesa apresenta um estilo de vida sedentário. Havendo estudos que correlacionam a sensibilidade à insulina com o número passos médios diários ^(Sato 2000), não é de admirar que em Portugal, de acordo com o estudo VALSIM,

desenvolvido pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia em 2006, a SM afecta cerca de um terço da população estudada (39,3%); a prevalência global estimada da SM para população portuguesa é de cerca de 29,4%, 31,19% nas mulheres face a 27,46% nos homens. O VALSIM revelou que a SM é mais prevalente no género feminino comparativamente com o género masculino (48,5% vs 32,8%), apesar de a prevalência ser superior nos homens até aos cinquenta anos, passando a predominar nas mulheres a partir da sexta década de vida. Ainda neste estudo constatou-se que os factores de risco mais frequentemente associados ao diagnóstico de SM foram a HTA (70,4%), o perímetro abdominal aumentado (58,3%), a elevação da glicemia em jejum (44,8%), a hipertrigliceridémia (33,7%) e a diminuição das HDL (28%). Atendendo a estes dados e às complicações associadas à SM (e à obesidade – **Quadro 9**), os custos implicados nesta(s) entidade(s) clínica(s) correspondem a uma percentagem significativa dos investimentos em Saúde ^(Seidell 1995, Wolf 1996, 1998, Colditz, 1999, Finkelstein 2004).

Estudos utilizando os critérios do ATP-III, revelam a prevalência da SM em diferentes populações mundiais: nos Estados Unidos da América, de acordo com o NHANES III, a prevalência global é de 23%, sendo mais elevada a partir dos 40 anos ^(Ford 2002). Na Europa, tendo como base o estudo DECODE, são registadas prevalências de 9,5% no género masculino e de 8,9% no género feminino ^(Hu 2004).

Nos EUA o custo de prescrição de medicamentos para doentes com SM, em 2004 foi de \$4,116.00 dólares americanos ^(Diabetes in Control 2005), o correspondente a uma quantia 4,2 vezes superior à média de gastos com medicamentos para o mesmo grupo etário (doentes com mais de 20 anos); de acordo com o relatório da *Medco Health Solutions*, em 2004, a SM foi responsável por cerca de 40% dos gastos em fármacos prescritos para adultos. Entre 2002 e 2004, os gastos com o tratamento da SM

umentaram 36% (custos avaliados a partir de uma base de dados de dois milhões de utentes).

Atendendo aos custos e à morbi-mortalidade associadas à SM, é imperativo que se adoptem estratégias de Prevenção Primária para que visem travar o seu crescimento. Sabe-se que a obesidade tem um papel preponderante no desenvolvimento da SM, que aquela é, seguidamente ao tabagismo, a 2.^a causa de morte prevenível, e que, se não se adoptarem medidas drásticas para o seu combate, em 2025 estima-se que mais de 50% da população mundial será obesa ^(DGS 2005). Em Portugal, a obesidade constitui-se como um dos principais factores desencadeantes das doenças cerebrovasculares (principal causa de morte no nosso país ^(INE 1998)), bem como de doença coronária e de outras doenças cardiovasculares, que constituem, respectivamente, a quarta e sexta causas de morte no nosso país ^(INE 1998). Em Portugal o excesso de peso, a obesidade e as doenças crónico-degenerativas consomem cerca de 6% dos investimentos em saúde e 12% dos custos indirectos, dispondo-se actualmente (no que concerne às Prevenções Secundária e Terciária) medidas não farmacológicas (dieta, exercício físico), fármacos e, até mesmo cirurgia, não obstante não se deverá jamais esquecer a importância da Prevenção Primária a começar desde logo pelas crianças ^(DGS 2005).

II.C. TERAPÊUTICAS DA OBESIDADE: DIFERENTES ABORDAGENS, RESULTADOS SEMELHANTES

São inúmeros os motivos que podem levar um indivíduo a desejar perder peso, desde médicos, psico-sociais, estéticos, de capacidade funcional, todos são válidos, mas jamais deverão colocar em risco a saúde da pessoa, uma vez que nem sempre há

benefícios em todos os níveis (a anorexia de alguns manequins traduz a incompatibilidade entre um ideal de estética e a saúde). No que concerne às perdas ponderais, o médico deverá preocupar-se, fundamentalmente com os desvios da massa corporal e da composição corporal, isto é, com a comorbidade da obesidade. Neste sentido, estudos epidemiológicos de perda intencional de peso (vários com duração superior a quatro anos), demonstram que perdas moderadas de peso (no ordem dos 5-10% do peso inicial) estão associadas a uma redução significativa de comorbidades da obesidade como a HTA, dislipidemia e risco de desenvolver DM – grupo de doenças que integram a SM (Wilding 2007).

Com o intuito de promover uma diminuição ponderal, actualmente encontram-se à disposição inúmeras estratégias, que poderão ser utilizadas isoladamente ou, mais frequentemente, em associação:

II.C.1. dietéticas;

II.C.2. terapia comportamental;

II.C.3. actividade física;

II.C.4. farmacoterapia;

II.C.5. cirurgia.

Neste subcapítulo será dada maior relevância às medidas não farmacológicas (dietéticas, terapia comportamental e exercício físico), pois foram as estratégias utilizadas no estudo que serve de base a esta dissertação.

II.C.1. Intervenções dietéticas

Para que se promova a perda de peso é necessário alcançar um balanço energético negativo, isto é, a energia armazenada tem que ser inferior à dispendida. É possível conseguir tal efeito diminuindo o aporte calórico diário. No que respeita as “dietas baixas em calorias”, estas podem ser “muito baixas” (menos de 800 kcal/dia), “baixas” (800 a 1500 kcal/dia), e “moderadas” (correspondem a uma redução de cerca de 500 kcal/dia da dieta habitual) ^(Eckel 2008). Através desta última dieta e sem a prática de exercício físico é possível perder cerca de 500g/semana. Uma dieta muito baixa em calorias poderia ser uma opção a ponderar num indivíduo cuja obesidade compromete a realização de uma intervenção cirúrgica a curto prazo; neste tipo de dietas o acompanhamento médico é imprescindível. Há estudos que procuram relacionar a utilização de uma dieta com restrição calórica maior no início de um programa de perda ponderal, com uma maior redução de peso ao fim de dois anos; estes são, até à data, inconclusivos ^(Eckel 2008). O sucesso a longo prazo das dietas é baixo uma vez que a adesão do doente tende a diminuir.

Para além de se proporem alterações quantitativas em termos calóricos, também se preconiza que a alteração da composição dos macronutrientes constituintes da dieta pode conferir vantagem metabólica, promovendo uma perda ponderal mais rápida e eficaz. Consideram-se os seguintes regimes alimentares:

a) Dietas com baixo teor de gordura:

Dados de estudos epidemiológicos associam a ingestão de uma dieta com baixo teor de gorduras com a redução (ou pelo menos manutenção) do peso, e melhoria da sensibilidade à insulina; estes regimes alimentares também não estão isentos de controvérsia ^(Bray 1998, Willett 2002).

A chamada “dieta equilibrada” que visa a redução da insulino-resistência, bem como a perda de peso, limita a ingestão de lípidos para menos de 30% das calorias totais ingeridas ^(ADA 2007). Uma dieta com muito baixo teor de gordura, corresponde aquela em que o conteúdo lipídico não ultrapassa 15% das calorias totais, com as demais calorias provenientes dos glícidos (70%) e dos prótidos (15%). De acordo com Ornish e colaboradores (1990), a aplicação de um programa intensivo que conjuga aconselhamento dietético, gestão de stress, exercício físico moderado e consumo máximo de 7% das calorias totais/dia sob a forma de lípidos em doentes com doença coronária, conseguiu uma redução de cerca de 11 kg após 1 ano com uma menor taxa de progressão da doença cardíaca após 5 anos (Lifestyle Heart Trial) ^(Ornish 1990). Contudo, este tipo de dietas, tem uma taxa de adesão muito baixa a longo-prazo.

A **Dieta Mediterrânica** corresponde a uma dieta hipolipídica, caracterizada pelo baixo consumo de gordura saturada e de alimentos de elevado valor calórico, privilegiando o consumo de alimentos ricos em hidratos de carbono complexos, fibras, vitaminas, minerais, azeite, peixe, produtos hortofrutícolas, vinho (de preferência tinto e com moderação) e outros numerosos antioxidantes protectores cardiovasculares.

b) Dietas Hiperproteicas

Normalmente estas dietas estão associadas a um alto teor lipídico (cerca 60% das calorias/dia), sem restrição no tipo de gordura (saturadas, polinsaturadas, monossaturadas); numa dieta hiperproteica restrita, a ingestão de glúcidos não excede os 50g diários, e os lípidos são responsáveis por uma pequena parte do aporte calórico. O facto de as proteínas poderem induzir maior saciedade, aumentarem a termogénese pós-prandial e ajudarem a preservar a massa magra, concorre para que a substituição de hidratos de carbono por proteínas seja cada vez mais aceite pela comunidade científica (Eckel 2008). No entanto, no que diz respeito à sua eficácia na perda de peso e na redução da resistência à insulina, os resultados de diversos estudos não são consensuais: em alguns observa-se que a substituição dos HC por proteínas em dietas com restrição calórica resulta numa maior perda de peso (Due 2004); já outros revelam que esta substituição poderá manter os mesmos benefícios metabólicos e nutricionais (Noakes 2005).

c) Dietas Hipoglucídicas

Designa-se por dieta hipoglucídica, aquela em que há aumento da ingestão de proteínas e lípidos, situando-se a ingestão diária máxima de hidratos de carbono entre 20g e os 60g (normalmente menos 20% do aporte calórico diário). São distintas das dietas cetogénicas utilizadas na prevenção de convulsões, uma vez que nestas utiliza-se uma proporção de 4g de lípidos para 1g de glúcidos+prótidos (quantidade ainda mais reduzida de HC). As dietas de Atkins e a de South Beach são os protótipos de dietas hipoglucídicas, uma vez que nestas os doentes começam com uma restrição de HC igual ou inferior a 20g/dia aumentando gradualmente. A dieta *Zone* e a fase final da dieta

South Beach implicam a restrição do consumo de HC a 40% da ingestão calórica total, e têm em conta o índice glicémico (IG) dos alimentos.

Os estudos demonstraram que nos primeiros seis meses, os regimes hipoglucídicos obtiveram uma perda de peso substancialmente maior que a obtida com dietas hipolipídicas ^(Foster 2003, Stern 2004), associada, segundo Linda (2004), a uma melhoria do controlo glicémico e da dislipidémia aterogénica (maior diminuição dos TGs e menor diminuição das HDL), com a excepção de um estudo ^(Gardner 2007); contudo, esta diferença no que concerne a perda ponderal não é significativa após 12 meses ^(Stern 2004). Recentemente, Shai e colaboradores (2008) procederam à comparação de uma dieta hipoglucídica, mediterrânica e hipolipídica no que respeita aos seus efeitos na redução do risco cardiovascular global ao longo de dois anos, tendo concluído que a dieta mediterrânica e as dietas hipoglucídicas podem ser alternativas viáveis às dietas hipolipídicas, ao verificarem efeitos mais favoráveis no perfil lipídico associados às dietas hipoglucídicas e uma melhoria do controlo glicémico mais evidente nos doentes submetidos à dieta mediterrânica. As dietas hipoglucídicas serão ideais em intervenções cujo objectivo seja uma perda de peso substancial num curto intervalo de tempo.

No próximo subcapítulo proceder-se-á a uma abordagem mais detalhada deste regime dietético e dos seus efeitos na sensibilidade à insulina, dado que é sobre ele que incide o objecto de estudo desta dissertação.

No **Quadro 10** encontram-se resumidas as composições nutricionais e calóricas de algumas dietas mencionadas ^(Freedman 2001).

Quadro 10 – Composições nutricionais e calóricas de algumas dietas utilizadas

<i>DIETA</i>	<i>Total calorias diárias</i>	<i>HC g/dia (%)</i>	<i>Proteínas g/dia (%)</i>	<i>Lípidos g/dia (%)</i>
Típica Americana	2200	275 (50)	82,5 (15)	85 (35)
Hipoglucídica				
<i>- Dieta de Atkins</i>				
Fase de indução	1152	13 (5)	102 (35)	75 (59)
Fase intermédia	1627	35 (9)	134 (33)	105 (58)
Fase de manutenção	1990	95 (19)	125 (25)	114 (52)
Moderada em HC				
<i>- Dieta Carbohydrate Addict`s</i>				
	1476	87 (24)	84 (23)	89 (54)
Com baixo IG				
<i>- Sugar Busters</i>				
	1521	176 (46)	89 (23)	44 (26)
Hipolipídica	1462	207 (57)	73 (20)	42 (26)
Muito baixo teor lipídico				
<i>- Dieta Ornish</i>				
	1273	258 (81)	48 (15)	13 (9)

II.C.2. Terapia Comportamental

Hoje em dia os doentes podem ter à sua disposição programas que visam a modificação de comportamentos que impedem a perda de peso e a sua manutenção. No nosso estudo, os participantes tinham sessões semanais para se familiarizarem com a dieta e, posteriormente, para corrigirem a sua alimentação e a sua vida sedentária, de modo a conseguirem manter os ganhos alcançados. Este tipo de programas visa ^(Poston 2000):

- ✓ o estabelecimento de metas e objectivos;

- ✓ a auto-avaliação e monitorização do comportamento;
- ✓ o controlo dos estímulos envolventes (modificação do ambiente que rodeia o doente com o objectivo de reforçar os comportamentos que sirvam de suporte ao controlo do peso);
- ✓ a reestruturação cognitiva (melhoria da percepção da auto-imagem, do próprio peso e do funcionamento do organismo);
- ✓ a prevenção da reacquirição de peso.

Wadden e colaboradores (2003) recomendam a realização de sessões individuais ou em pequenos grupos, semanalmente, pelo menos durante seis meses, havendo resultados de perdas ponderais de cerca de 8 a 10% nesse período de tempo (Avenell 2004, Foster 2005). A duração dos estudos que avaliam a eficácia da terapia comportamental na perda ponderal, é de um ano e a maioria desses estudos foi realizada em hospitais universitários, pelo que sucesso deste tratamento noutros contextos é menos evidente.

Estas intervenções são indubitavelmente essenciais; contudo não se pode ignorar que se tratam de estratégias que visam mudar comportamentos e hábitos de toda a vida e como tal são de adesão difícil que no imediato (pela resistência em adoptar novos hábitos) quer a longo prazo (há tendência a adoptar o comportamentos antigos). Serão necessários estudos mais prolongados com o intuito de avaliar a eficácia desta terapia a longo prazo.

II.C.3. Actividade Física

A actividade física constitui-se como um meio que promove um balanço energético negativo, devido ao aumento do dispêndio de energia, concorrendo deste modo para a diminuição ponderal e para a diminuição do risco CV. No entanto, demonstrou-se que esta medida aplicada isoladamente, sem uma redução do aporte calórico, está associada a uma modesta perda de peso ^(Heymsfield 2003, Slentz 2004). De acordo com Kayman e colaboradores (1990), a actividade física isolada é extremamente relevante na manutenção do peso perdido. Quando se procede ao aumento da actividade física sem restrição calórica pode-se reduzir o tecido adiposo abdominal e, deste modo, diminuir a insulino-resistência ^(Wilmore 1999).

Quando se combina a actividade física regular com a restrição calórica, a perda ponderal daí decorrente é bastante superior, assim como as alterações da composição corporal (o treino de força pode ser particularmente benéfico na modificação da composição corporal) ^(Andersen 1999). A combinação da ingestão de um regime dietético restrito em calorias com actividade física promove também uma redução significativa do risco cardiovascular.

No que concerne à actividade física em pessoas obesas com elevado risco CV e/ou com outras comorbilidades significativas, e que, por conseguinte, necessitam de perder peso de um modo rápido, dever-se-á associar uma dieta hipocalórica à actividade física adaptada, tendo em conta as limitações decorrentes dos próprios contextos clínicos, bem como as osteoartropatias, tão frequentes nestes grupos, e tantas vezes apontadas pelos doentes como o motivo para não fazerem a sua caminhada ou outra

actividade física, pela limitação dolorosa e funcional que impõem. A solução poderá passar pela prescrição de exercício que minimize o impacto articular (meio aquático, exercício aeróbio em bicicletas elípticas ou outro equipamento de baixo impacto e outros equipamentos de exercício). Estes tipos de exercícios podem acarretar um maior dispêndio de recursos económicos por parte do doente, com consequente relutância em aderir à actividade física.

No **Quadro 11** encontra-se registada a eficácia, no que respeita a perda ponderal a longo prazo, das diferentes estratégias até aqui apresentadas quando utilizadas isoladamente ou em associação: constata-se que a associação da dieta, da terapia comportamental e da actividade física, à semelhança do que procuramos fazer na nossa intervenção, é mais eficaz na manutenção dos resultados a longo prazo do que um plano exclusivamente dietético ^(Lewanczuk 2004).

Quadro 11 – Eficácia das abordagens não farmacológicas na manutenção do peso a longo prazo

Dieta isoladamente
✓ 75% readquirem o peso após 1 anos ✓ 85-90% readquirem peso após 2 anos
Dieta associada a Terapia Comportamental
✓ 71% readquirem o peso após 30 meses ✓ Ganho ponderal linha basal de há 5 anos
Associação de Dieta, Terapia Comportamental e Actividade Física
✓ 58% readquirem peso após 2 anos

II.C.4. Farmacoterapia

A farmacoterapia disponível para tratar o doente obeso deve ser prescrita após avaliação dos riscos e potenciais benefícios da sua utilização, após avaliação clínica cuidadosa, após determinação de doenças associadas ^(Yanovski 2002, Snow 2005). De acordo com o recomendado pela literatura dever-se-á ponderar a prescrição de fármacos para os indivíduos obesos ($IMC > 30 \text{kg.m}^{-2}$) ou para indivíduos com IMC de 27 a 30kg.m^{-2} se tiverem comorbilidades associadas ^(Bray 1999, Yanovski 2002).

Por se tratar duma monografia sobre insulino-resistência, há que notar que os fármacos mais representativos demonstram efeitos benéficos a nível da sensibilidade à insulina, desde o Orlistat (Estudo XENDOS)^(Mancini 2008), a Sibutramina (Estudo STORM)^(James 2000) e particularmente o Rimonabant (Estudo Rio) ^(Mancini 2008). No entanto, em relação aos dois primeiros fica-se na dúvida em saber se estes efeitos benéficos têm a ver com alguma acção directa do fármaco nos mecanismos de sensibilidade à insulina, ou não serão antes devidos, como parece provável, às consequências metabólicas da perda de em geral e de gordura abdominal em particular.

À semelhança de qualquer fármaco, deve ter-se em conta as patologias apresentadas pelo doente, bem como o risco potencial de abuso do fármaco, os seus efeitos adversos. Devido a estas questões e ao facto de o doente readquirir peso após cessação do fármaco, o papel da terapêutica é questionado.

II.C.5. Cirurgia

Normalmente só se propõe ao doente um método invasivo para tratar a obesidade quando apresentam obesidades grau III ou grau II associada a comorbilidades e que não conseguem perder peso através dos métodos não invasivos. A maioria destas intervenções é realizada por laparoscopia.

No que concerne a abordagem cirúrgica, o Estudo SOS (*Swedish Obese Subjects*), ainda em curso, conseguiu fornecer dados relativos a 10 anos de evolução de algumas comorbilidades da obesidade, comparativamente com um grupo-controlo não submetido a cirurgia. Até à data pode concluir-se que houve melhoria da apneia do sono, do perfil lipídico e redução da incidência de DM. Os doentes, numa fase inicial, apresentaram melhoria dos valores da TA, contudo volvidos 10 anos este marcador não apresentava diferenças significativas ^(Aucott 2005).

A terapêutica cirúrgica é a mais adequada aos indivíduos obesos severos que não respondem a intervenções dietéticas e que necessitam de uma solução a curto prazo e/ou drástica para reduzir o risco associado às múltiplas comorbilidades da obesidade de que padecem, por vezes graves, que podem mesmo colocar em causa o *timing* da decisão operatória pelo elevado risco anestésico que originam. Abre-se assim lugar, apesar de estarmos na era cirúrgica, a outras intervenções que visam perdas ponderais rápidas e significativas, sejam essas medidas alimentares (dietas de muito baixo valor calórico ou ainda dietas hipoglucídicas ou hiperproteicas) ou endoscópicas (balão intra-gástrico). Por outro lado, embora hoje em dia o Estado participe na totalidade a cirurgia bariátrica em hospitais protocolados, o tempo médio de espera definido pelo SNS para esta intervenção é 14 meses.

“A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz da obesidade grave e suas comorbidades metabólicas, particularmente no que se refere à insulino-resistência (e mesmo diabetes) dos obesos, apesar do seu *outcome* a longo prazo ainda não ser consensual, o que, entre outros factores está muito dependente da adesão dos pacientes aos novos estilos de vida ^(Wilding 2007). A grande eficácia da cirurgia bariátrica é superior à sua efectividade, pela simples razão que ainda não está acessível, e sobretudo em tempo útil, à maioria dos doentes que dela poderiam beneficiar. Muitos destes doentes com indicação cirúrgica, mas que esbarram na morosidade das listas de espera, já tentaram sem sucesso regimes convencionais de tratamento conservador da obesidade, levados a sério e sem resultado, e têm claras necessidades médicas de significativas reduções de peso a curto prazo. Na impossibilidade de proporcionar cirurgia atempada, cabe às instituições de saúde o provimento de soluções alternativas, de que o tema central desta monografia constitui um exemplo, a nosso ver.

II.D. IMPORTÂNCIA DOS FACTORES NUTRICIONAIS NA SENSIBILIDADE À INSULINA

Este subcapítulo pretende proceder a uma revisão actual, da literatura sobre o interesse, eficácia e riscos das dietas com baixo teor de hidratos de carbono, no que concerne ao aumento da sensibilidade à insulina.

Os malogros dos regimes hipocalóricos tradicionais levaram, muito cedo, os investigadores a explorar as possibilidades do jejum total no tratamento da obesidade. Em 1915, Benedict apresenta um estudo sobre o jejum prolongado. O primeiro estudo moderno é efectuado por Bloom, em 1959. Em 1970, Cahill descreve

pormenorizadamente as adaptações metabólicas que ocorrem durante o jejum total. Ao longo dos anos, vários autores tentaram modificar o jejum total para conservar a eficácia e excluir os riscos, como é exemplo Apfelbaum, em 1967. Mas é George Blackburn (1982, pp. 46-63), Professor da Escola de Medicina de Harvard e investigador no Massachusetts Institute of Technology que desenvolve o conceito e fixa as regras, que ainda hoje se mantêm actuais, na sua essência, mostrando que uma dieta muito baixa em calorias (cerca de 500 Kcal/dia) à custa da substituição de grande parte do componente glucídico por prótidos, diminui suficientemente a secreção de insulina para bloquear a lipogénese e desencadear a lipólise, ao mesmo tempo que protege a actividade metabólica dos tecidos nobres. Este médico/investigador determina quais devem ser as necessidades em proteínas para assegurar um balanço azotado equilibrado: 1,2g/Kg do peso referência/dia para as mulheres e de 1,5g/Kg do peso referência/dia para os homens. Seguidamente, numerosos autores apresentaram publicações sobre o assunto, na tentativa de provar a eficácia e a inocuidade dos regimes proteicos, que vieram a ser utilizados por centenas de milhares de doentes no mundo.

Por sua vez, a utilização de dietas hipoglucídicas na promoção da perda ponderal foi descrita pela primeira vez por Banting em 1964 ^(Banting 1969), tendo o interesse por esta abordagem crescido nos últimos anos, atendendo ao padrão alimentar adoptado ao longo da evolução da Humanidade: comparativamente com a dieta ocidental, a alimentação de populações pré-agrícolas, dos aborígenes da América do Norte eram relativamente baixas em hidratos de carbono ^(Eaton 1985, 2006). Com a emigração europeia no início do século XIX, e com as concomitantes alterações sociais e do estilo de vida (nomeadamente dos hábitos alimentares, com a introdução do açúcar, da farinha), os problemas de saúde sofreram modificações ^(Hildes 1984, Shephard 1996). Se se proceder à análise do padrão de evolução do consumo alimentar ao longo do estabelecimento da

obesidade como um epidemia, concluir-se-á que o aumento da ingestão calórica foi devido, fundamentalmente, ao aumento dos glúcidos consumidos na dieta ^(CDC 2004).

Atendendo a estes dados, pode-se legitimamente questionar se as dietas hipoglucídicas serão tão, ou mais, saudáveis do que as dietas hiperglucídicas adoptadas pela sociedade contemporânea, ou, pelo menos, se os paradigmas actuais e consensualmente aceites, que definem as percentagens ditas “correctas” dos macronutrientes, não exagerarão na quantidade proposta de glúcidos, e se parte destes poderá ser substituída com vantagem por proteínas. Naturalmente que a questão não estará apenas nas doses totais de uns e de outros, mas, naturalmente também, nos tipos de uns e outros.

Dos trabalhos publicados sobre dietas com baixo teor de glúcidos, o livro *Dr. Atkins' Diet Revolution*, publicado inicialmente em 1973, constitui-se como um dos mais vendidos de sempre, contando com duas reedições/actualizações (1992, 2002) ^(Foster 2003). A popularidade alcançada deveu-se, fundamentalmente, à perda ponderal rápida obtida com este tipo de dieta, quando comparada com os resultados obtidos através da abordagem dietética recomendada por reconhecidas sociedades médicas de referência como a American Diabetes Association (ADA) e a European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) – **Quadro 12**. As publicações sobre os efeitos das dietas hipoglucídicas, nomeadamente no controlo dos factores de risco cardiovasculares (IR, perfil lipídico) têm aumentado nos últimos anos, concorrendo para o desenvolvimento do conhecimento dos seus efeitos, indicações, contra-indicações; estes estudos têm conduzido a uma mudança gradual na aceitação deste regime dietético como eventual abordagem no tratamento da obesidade e comorbilidades associadas.

Quadro 12 – Recomendações nutricionais para o controlo da DM e da SM (ADA 2003, ESC-EASD 2007)

<i>Nutriente</i>	<i>% Recomendada</i>	<i>Referência</i>
Proteínas	10 a 20% VET ¹⁰	ESC/EASD
Hidratos de Carbono (HC)	45 a 60% VET	ESC/EASD
Gordura total	< 30% VET	ADA
Ácidos gordos monoinsaturados (AGMI)	10 a 20%	ESC/EASD
Ácidos gordos polinsaturados (AGPI)	< 10% VET	ESC/EASD + ADA
Ácidos gordos saturados/trans (AGS/trans)	< 10% VET	ESC/EASD + ADA
Colesterol	< 300 mg	ESC/EASD + ADA
HC + AGMI	60 a 70% VET	ESC/EASD + ADA
Etanol	♀: < 15 g/dL; ♂: <30g/dL	ESC/EASD + ADA
Sódio	< 2,4 g/dia	ADA
Cálcio	>1200 mg/dia	ADA

II.D.1. Efeitos metabólicos das dietas hipoglucídicas

A metabolização dos ácidos gordos é efectuada através do ciclo de Krebs e através da cetogénese. Esta é um processo fisiológico, sobretudo em jejum prolongado, sendo normal o doseamento de concentrações destes metabolitos no sangue e na urina de 24 horas (até 20 mg). A cetogénese apenas ocorre em enquadramentos hormonais que a permitem, nomeadamente quando a insulinémia é baixa ou vestigial e quando aumentam as concentrações de glicagina. Daqui decorre uma supressão da lipogénese

¹⁰ VET – Valor Energético Total.

(síntese de TAGs) e marcado aumento da lipólise (degradação destes), com o consequente aumento dos níveis de ácidos gordos circulantes, que resultam da lipólise dos triacilgliceróis nos adipocitos. No fígado, os ácidos gordos são metabolizados através da β -oxidação; quando esta é completa, ocorre a formação de duas moléculas de acetil-CoA (a partir de uma molécula de acetoacetil-CoA), que incorporam o ciclo de Krebs e são oxidadas; quando a oxidação dos AGs é incompleta, o acetil-CoA dá origem a acetoacetato, parte do qual se converte em β -hidroxibutirato e em acetona. Estes três compostos, por incluírem grupos cetona na sua constituição, receberam a designação colectiva de corpos cetónicos. É esta via alternativa de degradação do aceto-acetato que constitui o mecanismo da génese dos corpos cetónicos ou cetogénese. Os ácidos gordos são, por conseguinte, os precursores dos corpos cetónicos (**Figura 6**).

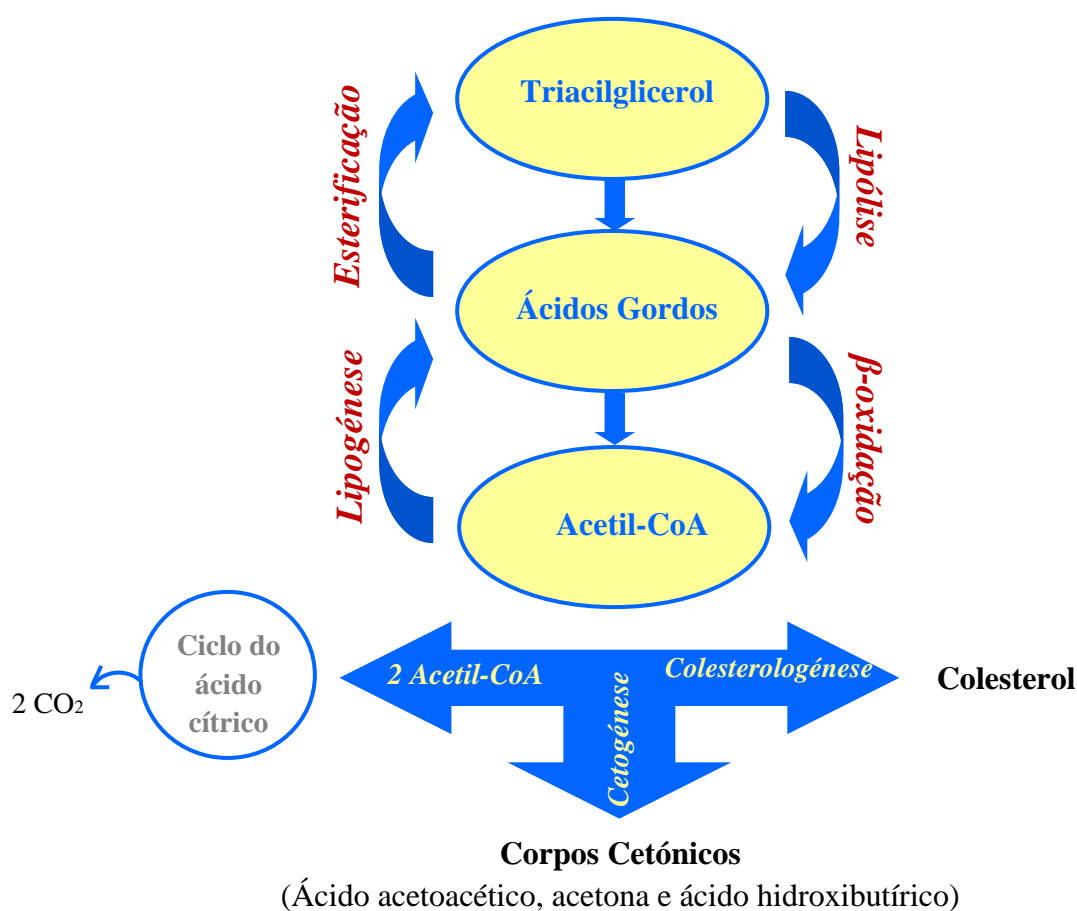


Figura 6 – Resumo do metabolismo dos ácidos gordos

Os corpos cetónicos são combustíveis importantes para vários tecidos periféricos, nomeadamente para o coração, músculo esquelético, rim; são utilizados para a produção de energia em qualquer tecido que contenha mitocôndrias; contudo, num estado metabólico glucocêntrico (*vide II.D.1.a.*, p.f.) os ácidos gordos não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica; tal só é possível após um estado de jejum prolongado ou após uma dieta com restrição de HC, quando os corpos cetónicos hidrossolúveis se constituem como a principal fonte de combustível metabólico do cérebro (Voet 2000, Bilsborough 2003).

O principal mecanismo de produção de corpos cetónicos tem por base um excesso de Acetil-CoA, que pode estar associado às seguintes situações:

- ✓ consumo de dietas pobre em hidratos de carbono (e proteínas, e rica em lípidos)¹¹;
- ✓ jejum prolongado (porque diminuem a insulinemia);
- ✓ descompensações da diabetes (onde também ocorre défice de insulinemia);
- ✓ qualquer situação que diminuía o aporte de glucose aos tecidos.

Daqui se depreende que os factores responsáveis pela mobilização dos ácidos gordos dos adipócitos desempenham um papel crucial na cetogénese.

¹¹ Os lípidos são os nutrientes com maior potencial cetogénico (uma vez que da oxidação de 100g de gordura resultam 10g de glucose e 90g de ácidos gordos), seguido das proteínas; considera-se que os HC são anticetogénicos, uma vez que do metabolismo de 100g de destes resultam 100 g de glucose, não havendo formação de AGs.

Pelo exposto, pensa-se que uma dieta HG privilegia a diminuição do aporte tecidual de glicose, logo promoverá a diminuição da concentração de insulina e o aumento da glicagina, privilegiando a via cetogénica através do seguinte mecanismo (Sharman 2002, 2004, Clifton 2004):

a) **a insulina e a glicagina regulam a lipólise nos adipocitos**, sendo que o aumento da última aumenta a concentração AGLs (acção lipolítica); a diminuição da concentração de insulina favorece igualmente a lipólise, atendendo a que se trata de uma hormona lipogénica.

b) os ácidos gordos regulam a cetogénese através das seguintes reacções:

1) quando aumenta a concentração de AGLs, estes ao entrarem no fígado vão inibir directamente a acetil-CoA carboxilase, o que diminui a produção de malonil-CoA; como este é um potente inibidor da carnitina palmitoiltransferase-I (CPT-I), faz com que esta deixe de estar inibida; a actividade desta enzima permite a entrada de mais AGs para a β -oxidação, em vez de entrarem no processo de esterificação; ela regula também a entrada da acetil-CoA na via oxidativa (apenas a excedente prossegue para a esterificação); na biossíntese de AGs através da lipogénese (*vide Figura 6*, p. f.), a acetil-CoA é inicialmente carboxilada a malonil-CoA, na presença da enzima acetil-CoA carboxilase;

2) quanto maior a concentração de AGLs, maior a concentração de corpos cetónicos formada, uma vez que aqueles entram em menor proporção na via oxidativa do ciclo de Krebs.

II.D.1.a. Metabolismo das dietas hipoglucídicas e metabolismo em jejum

Ao iniciar-se uma dieta hipoglucídica o organismo socorre-se da glicogenólise hepática e muscular para manter a glicemia estável. Contudo, o glicogénio armazenado no corpo é escasso (400g no músculo, e 70g-100g no fígado), sendo que grande parte dessa reserva (sobretudo a hepática) é consumida após 48 horas de restrição total de glúcidos; a depleção completa pode demorar um pouco mais, dependendo da quantidade diária de HC ingerida, bem como do gasto energético.

Quando as reservas de glicogénio se esgotam, e as proteínas e os lípidos começam a ser utilizados como substrato energético preferencial (ao invés da glicose), considera-se que o metabolismo passa de “glucocêntrico” (dependente da glicose) para “adipocêntrico”, uma vez que os ácidos gordos (provenientes da dieta e da lipólise do tecido adiposo) e os corpos cetónicos (facultados pela dieta e pela cetogénese que ocorre no fígado) constituem-se como principais substratos energéticos, correspondendo, respectivamente, a 70% e 20% das necessidades energéticas; os restantes 10% são assegurados pela glicose proveniente da glicogenólise e da gliconeogénese, e da ingestão de lípidos e proteínas (são metabolizados no fígado e rim, sendo produzidos até cerca de 200g diários de glicose) ^(Westman 2007). A glicose sintetizada por estes meios garante o bom funcionamento dos órgãos glucose-dependentes, que incluem a retina, o cristalino, a medula renal e o sistema nervoso central ^(Westman 2003). Porém, no que concerne à obesidade, esta modificação do metabolismo não ocorre de modo tão linear; esta variação inter-indivíduo está na génese do conceito de *Flexibilidade Metabólica* ^(Kelley 2006). Um dos problemas dos obesos e que justificaria os seus maiores quocientes respiratórios, é apresentarem dificuldade nesta flexibilidade, isto é, na passagem do estado “gluco” para o estado “adipocêntrico”. Deste modo,

mesmo em jejum, estariam sempre a oxidar mais glúcidos que o devido e portanto, a oxidar menos gordura ^(Kelley 2006).

Pelo exposto, o estado de uma pessoa que consome uma **dieta cetogénica com baixo teor de HC é comparável ao estado de jejum**, uma vez que em ambos:

- ✓ o aporte de HC é reduzido ou inexistente;
- ✓ os ácidos gordos e os corpos cetónicos são utilizados como substratos energéticos (em detrimento da glicose).

No que concerne às **principais diferenças entre estes dois estados** importa referir que:

- ✓ em jejum, as proteínas musculares, o glicogénio e as reservas de gordura são utilizadas como principais fontes endógenas ^(Cahill 1970);
- ✓ numa dieta HG e cetogénica, para além do glicogénio e das reservas de gordura, utilizadas quando o gasto energético excede a ingestão calórica, as fontes de energia são exógenas (prótidos e lípidos);
- ✓ a principal diferença entre estas duas entidades reside no facto de, apesar de a perda de massa magra acompanhar a perda ponderal conseguida com algumas dietas, quando se verifica a ingestão adequada de proteínas, uma dieta hipoglucídica, mesmo em condições hipoenergéticas de diminuição do peso, possibilita perdas muito menos marcadas de massa magra ^(Volek 2002, Krieger 2006).

II.D.1.b. Metabolismo nas dietas hipoglicídicas: questões actuais

De acordo com um trabalho publicado por Feinman e colaboradores (2003), apesar da dieta Atkins e da sua explicação serem dirigidas ao público em geral, as suas características são consistentes com os actuais conceitos metabólicos relativos às dietas hipoglicídicas, tendo mesmo auxiliado o esclarecimento de algumas lacunas respeitantes à bioquímica e ao metabolismo destas (e de outras) abordagens.

Hoje sabe-se que uma dieta hipoglicídica promove uma redução espontânea do consumo calórico atendendo, nomeadamente, à diminuição da resistência/elevação de hormonas que induzem um estado de saciedade (CCK, leptina); contudo existem estudos que propõem a existência de uma “vantagem metabólica” conferida por essas dietas, ou seja, há autores que sugerem que as dietas HG promovem uma maior percentagem de peso perdido por caloria consumida ^(Feinman 2007). Esta ideia tem sido contra-argumentada e rejeitada por quem acredita que a obtenção de perdas de peso variáveis com a utilização de dietas isocalóricas implicaria uma violação a Segunda Lei da Termodinâmica, havendo mesmo quem alegue que deverá haver algum erro experimental nos diferentes estudos.

Com efeito, durante muitos anos acreditou-se que nas variações ponderais apenas o aporte calórico importava (“*a calorie is a calorie*”). Porém diversas situações impõem variações da eficiência energética, até mesmo oscilações hormonais ^(Cannon 2000, Silva 2003). Recentemente Kennedy e colaboradores (2007), demonstraram alterações metabólicas resultantes da utilização de uma dieta cetogénica com alto teor de lípidos em ratos. Este efeito metabólico não é universalmente aceite, mesmo entre investigadores que já o comprovaram ^(Foster 2005, McAuley 2005).

Através da leitura de diferentes publicações pode-se concluir que a “vantagem metabólica” a que, por vezes, as dietas metabólicas estão associadas ^(Krieger 2006), não é uma possibilidade incompatível com as Leis da Termodinâmica, se estas foram correctamente analisadas ^(Freinman 2007). Se atendermos às implicações médicas e sociais da obesidade seria de todo o interesse um estudo aprofundado deste fenómeno com o intuito de se conhecer as condições que estão na sua origem de modo a que se possa dele usufruir no tratamento dos doentes obesos.

Outro facto que poderá ser tido em conta quando se prescreve um regime dietético é a termogénese induzida pelos macronutrientes. Esta teoria é mais aceite, mas nem por isso é mais aplicada, mesmo havendo estudos que demonstrem diferenças de TID consideráveis entre proteínas (20-30%), glícidos (5-10%) e lípidos (0-3%). Neste ponto o debate centra-se no equilíbrio termodinâmico; uma vez que se fala de sistemas orgânicos, isto é de uma natureza dinâmica longe do equilíbrio, será apropriada a designação do “não-equilíbrio termogénico”, uma vez que, de acordo com Feinman e colaboradores (2007) é mais compatível com a interacção dos fluxos cinéticos e das forças termodinâmicas.

Por fim, a termogénese, tema relevante na patogénese da obesidade, radica, entre outros componentes, na maior ou menor preponderância dos chamados ciclos bioquímicos fúteis, os quais “desperdiçam” energia (térmica) sem corresponder à produção de ATP. Para além da primazia do componente genético na sua regulação e que também terá sido submetido às leis da selecção natural, no que aos ciclos fúteis diz respeito, há que admitir a influência ambiental, de que as intervenções alimentares que abordamos nesta monografia constituem exemplo ^(Rolfe 1997, Silva 2006).

II.D.2. Dietas hipoglicídicas: critérios de definição e outros macronutrientes

Apesar de existirem inúmeros estudos científicos que as utilizam e até de se ponderar a sua utilização no tratamento da Síndrome Metabólica, não existe uma definição oficial da composição de uma dieta hipoglicídica, o que alimenta ainda mais as controvérsias associadas aos estudos nesta área.

O fundamento das dietas com restrição da ingestão de hidratos de carbono centra-se no facto de o organismo promover a oxidação lipídica (em vez do seu armazenamento), em resposta à diminuição do aporte de glicose à célula (por alterações, da concentração da insulina e da glicagina, como já foi referido). Assim, o desencadeamento de um estado cetogénico está dependente da quantidade máxima de HC na dieta. Tal facto fez com que fossem efectuadas recomendações acerca da prescrição de concentrações muito baixas de HC nos primórdios deste tipo de dietas (20-50 g/dia) – dietas Atkins, South Beach. Estas quantidades de glícidos garantem o aparecimento de cetonúria mensurável, sendo designadas por **dietas cetogénicas com muito baixo teor de hidratos de carbono (DCMBHC)** ou **dietas cetogénicas com baixo teor de hidratos de carbono (DCBHC)** (Westman 2007).

Um consumo diário de HC <200g/dia foi considerado como correspondente a uma dieta hipoglicídica; contudo este tipo de dieta não apresenta os efeitos metabólicos associados à utilização de uma DCBHC. Westman e colaboradores (2007) sugerem que por dieta hipoglicídica se considere um regime dietético que aporta diariamente entre 50g a 150g de hidratos de carbono, apesar de não provocarem cetonúria mensurável na maioria das pessoas.

O facto de a recomendação para diminuir a ingestão de HC poder contribuir para o aumento da ingestão diária de prótidos e/ou lípidos, confunde ainda mais a definição de dieta HG.

LaRosa e colaboradores (1980) concluíram que os indivíduos submetidos a dietas hipoglucídicas não aumentam necessariamente a ingestão dos outros macronutrientes, mas antes diminuem a ingestão de açúcar e de amido; este facto implica que, apesar de o consumo total de prótidos e lípidos não aumentar, aumenta a sua proporção relativa na dieta.

As proteínas induzem uma maior saciedade do que os lípidos e, para a mesma quantidade de calorias ingeridas, as primeiras têm menor tendência a promover o armazenamento de gordura. As dietas hiperproteicas provocam um balanço nitrogenado positivo, que concorre para a elevação das respostas fisiológicas à hormona de crescimento e ao IGF-I, o que pode auxiliar na manutenção, aumento da, ou pelo menos diminuição da perda de massa magra (num contexto de uma dieta hipocalórica). Pelo supra-exposto, depreende-se que, no contexto de uma dieta HG, a substituição da quantidade de glícidos suprimida por igual quantidade de prótidos, será mais vantajosa para o doente, do que se se optasse por lípidos assumindo a ausência patologia renal ou hepática.

II.D.3. Eficácia das dietas hipoglucídicas na melhoria da sensibilidade à insulina

No que concerne a redução ponderal, a eficácia deste tipo de regime dietético já foi comprovada por diversos trabalhos, sendo que a maioria destaca a vantagem das

dietas HG no alcance de uma redução de peso muito superior nos primeiros seis meses, quando comparadas com outras dietas (Brehm 2003, Foster 2003, Sondike 2003, Meckling 2004, Samaha 2003, Stern 2004, Yancy 2004, Shai 2008).

Nesta dissertação pretende-se tentar concluir se as dietas hipoglicídicas:

- a) também têm um papel na melhoria da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, na redução do risco cardiovascular;
- b) são mais eficazes do que as dietas com baixo teor lipídico, recomendadas e consideradas pela comunidade científica como as mais adequadas a um programa de perda de peso e redução do risco CV.

Apesar dos inúmeros estudos realizados ao longo das últimas 3 décadas, as conclusões alcançadas não são completamente concordantes, o que pode dever-se às diferenças dos seus desenhos, uma vez que:

- a) como já foi referido, **não existe uniformidade na composição das dietas** – quantidade variável de hidratos de carbono ingeridos diariamente nas dietas HG adoptadas pelos diferentes estudos; – grande variabilidade entre a quantidade relativa dos outros macronutrientes que constituem estas dietas; – em alguns estudos os regimes dietéticos são também hipocalóricos, enquanto noutros não há restrição calórica;
- b) se verifica grande variabilidade na duração dos estudos;
- c) as amostras populacionais em que estas dietas foram testadas variam entre grupos de pessoas pré-obesas ou obesas e pessoas normoponderais

(grande variabilidade no IMC e no PC), com diferente sensibilidade à insulina (diabéticos ou não, mulheres menopáusicas ou não);

- d) os diferentes estudos não utilizam as mesmas variáveis para avaliar o controlo glicémico, nem as mesmas técnicas de determinação da sensibilidade à insulina (razão I/G, QUICKI, HOMA, Clamp euglicémico hiperinsulinémico – **II.A.1 – Quadros 2 e 3**);
- e) alguns estudos não são randomizados.

II.D.3.a. Resultados com replicação

Apesar da variação da resposta da sensibilidade à insulina, verifica-se replicação entre os estudos que utilizaram dietas HG nos seguintes parâmetros:

✓ Diminuição da razão TAG/HDL

A investigação de marcadores para a insulino-resistência e a predisposição para as DCV foca o papel da razão entre os triglicéridos e as HDL. McLaughlin e colaboradores (2005) determinaram a sensibilidade à insulina (SI) através de um *steady-state* da glicemia após a infusão de glicose, insulina e octreótido (inibidor da secreção endógena da insulina), tendo concluído que os TAG e as HDL estão relacionados de modo independente com a SI, e que a razão TAG/HDL é o melhor índice preditivo da IR: propõem que o *cutoff* que identifica indivíduos com IR em risco para o desenvolvimento de DCV corresponda a uma razão TAG/HDL $\geq 3,5$ (o valor do *cutoff* deste parâmetro é variável consoante os estudos ^(Foster 2003)).

A diminuição desta razão depende, claro está, da variação dos TAG e das HDL: varia favoravelmente com a diminuição isolada dos TAG, com a diminuição dos TAG e elevação das HDL, ou apenas com a elevação das HDL isoladamente.

A **redução dos TAG** é a variação mais constante e previsível decorrente do consumo de dietas HG (LaRosa 1980, Sharman 2002, Brehm 2003, Foster 2003, Samaha 2003, Yancy 2004, Volek 2005, Westman 2007), sendo mais pronunciada em indivíduos com hipertrigliceridemia moderada. Contudo, a variabilidade da redução deste marcador em resposta a uma dieta HG deve-se aos valores basais prévios ao início da dietoterapia, independentemente da perda de peso alcançada (Volek 2000, Sharman 2002, Meckling 2002). As reduções relativas e absolutas mais significativas dos TAG registaram-se em estudos cujas dietas foram suplementadas com ácidos gordos essenciais (Volek 2000, Westman 2002), particularmente do tipo ômega-3, e nos indivíduos com hipertrigliceridemia basal, como já foi referido (Dashti 2003, 2004).

O **aumento das HDL** também é comum a vários estudos (Sharman 2002, Brehm 2003, Foster 2003, Samaha 2003, Sondike 2003, Dashti 2003, 2004, Yancy 2004, Volek 2005, Westman 2007), sendo de realçar que esta alteração também foi verificada em indivíduos saudáveis e sem dislipidemia (Sharman 2002, Volek 2003). Há estudos que registaram um aumento ainda mais significativo das HDL em dietas HG com alto teor de gorduras insaturadas, comparativamente com as que contêm gordura saturada (Katan 1995).

Assim sendo, nos estudos em que se determinou a **razão TAG/HDL**, verificou-se que as dietas HG conduzem a uma redução percentual deste índice em cerca de 30% a 40% (Sondike 2003, Foster 2003, Brehm 2003, 2005, Volek 2004, Sharman 2004, Stern 2004, Yancy 2004).

Ginsberg e colaboradores (2005) descrevem os possíveis mecanismos e o papel central da resistência à insulina na mediação da dislipidemia associada à SM. Associando este trabalho ao de Volek e colaboradores (2005), é possível compreender o efeito das dietas HG na insulino-resistência (*vide* **II.D.3.g.**, p.f.).

✓ **Diminuição da insulinemia**

Como os hidratos de carbono constituem-se como os principais secretagogos da insulina, seria de esperar que ao restringir a sua ingestão ocorresse diminuição dos níveis circulantes de insulina ^(Volek 2005).

A maioria dos estudos refere haver diminuição dos níveis séricos desta hormona, em resposta à instituição de uma dieta hipoglucídica, independentemente da variação ponderal alcançada ^(Sharman 2002, Samaha 2003, Allick 2004), tendo sido obtidas (em estudos mais recentes) reduções que variaram entre os 10% e quase 40% ^(Volek 2003, Seshadri 2004). Contudo, na maioria deles, esta hormona foi doseada em momentos diferentes, sendo a metodologia utilizada para o seu cálculo igualmente diferente, e em doentes com diferente sensibilidade à insulina: Foster e colaboradores (2003) constataram haver diminuição da área da curva de resposta da insulina a uma sobrecarga oral de glicose; há estudos que mostram mesmo uma redução superior a 50% na secreção de insulina durante as 24 horas (Harber 2005); Samaha, em 2003, demonstrou a associação entre o aumento da sensibilidade à insulina e o consumo de dietas HG em doentes não diabéticos através do índice QUICKI (**II.A.1 – Quadro 2**).

✓ **Diminuição da glicemia**

No que respeita ao efeito das dietas hipoglicídicas sobre a variação da glicemia, o modo como este parâmetro é avaliado também é variável (em jejum, pós-prandial, HbA1c, em doentes diabéticos, em indivíduos sem diabetes). Contudo, há tendência para haver redução da glicemia em jejum e pós-prandial (melhorando o valor da HbA1c), sobretudo em doentes diabéticos (Sharman 2002, Volek 2003, Dashti 2003, 2004, Allick 2004, Maki 2007), que podem alcançar uma redução média da glicemia de 16,9%, como no estudo de Allick e colaboradores (2004).

As reduções observadas na glicemia que traduzem uma melhoria da sensibilidade à insulina em doentes diabéticos levam mesmo ao reajuste da medicação hipoglicemiante (Westman 2007), tal como sucede no nosso estudo.

O último estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) publicado este ano, visa precisamente a importância da restrição da ingestão de HC, que, segundo os investigadores, está a ser esquecida mesmo na diabetes, tal é a preocupação da comunidade médica sobre o risco cardiovascular e a consequente restrição lipídica (Westman 2008). Um outro estudo, desenvolvido por Accurso e colaboradores (2008), apresentou resultados que vão de encontro aos obtidos no estudo ACCORD (2008), nomeadamente no que respeita à melhoria do controlo glicémico e à redução das variações de insulina, que vão de encontro à melhoria da sensibilidade à insulina.

II.D.3.b. Efeitos da alteração da composição dos hidratos de carbono sobre a sensibilidade à insulina

Tem-se estudado a possibilidade de a diferente composição dos HC que constituem uma refeição influenciar a sensibilidade à insulina. O índice glicémico (IG) constitui-se como um parâmetro que classifica fisiologicamente os glúcidos de acordo com a resposta na curva glicémica após a sua ingestão, uma vez que esta não se relaciona de modo tão linear com a estrutura química dos HC (simples *versus* complexa) (Kalergis 2000).

As dietas de *South Beach* e *Zone* postulam a utilização de um regime dietético que inclua a redução da ingestão de hidratos de carbono ou a selecção dos HC adequados, com o intuito de diminuir o IG das refeições. Por sua vez, a dieta *Atkins* defende a minimização da ingestão de qualquer tipo de glúcidos. Os promotores destas dietas advogam que as respostas do organismo a refeições com elevado IG constituem os mecanismos centrais para o aumento ponderal, pelo que têm que ser supridas para que a dieta seja eficaz. Estudos científicos são concordantes no que se refere aos efeitos da ingestão de dietas com elevado índice glicémico: têm menos efeito sobre a supressão do apetite e menor capacidade de induzir saciedade quando comparadas com dietas com baixo IG (Ludwig 2000, Roberts 2000). A implicação destas diferenças é que a ingestão a longo prazo de dietas com elevado IG pode conduzir a um consumo calórico excessivo, promovendo deste modo o aumento ponderal ou a manutenção de peso em excesso.

No que respeita à sensibilidade à insulina, estudos sugerem que dietas ricas em glúcidos simples e/ou frutose podem concorrer para a diminuição das HDL e para o desenvolvimento de IR, enquanto dietas que facultam um maior aporte de HC complexos e fibras associam-se ao aumento da SI (Hollenbeck 1993, Sevak 1994, Riccardi 1991, 2000).

Consistentes com estes dados são os resultados obtidos em estudos com roedores, em que se demonstra que dietas ricas em frutose e sacarose induzem IR nestes animais; contudo, estudos com intervenções controladas em humanos indicam que dietas ricas em sacarose e frutose não têm as mesmas consequências que nos ratos e não diminuem a SI determinada através do clamp euglicémico hiperinsulinémico ^(Daly 2003).

Não podemos, porém, esquecer que a validade do IG para caracterizar os alimentos e a sua implementação em recomendações nutricionais é questionável, atendendo a que os métodos de preparação dos alimentos, e múltiplos factores dietéticos e fisiológicos podem influenciar o índice glicémico ^(Pi-Sunyer 2002), nomeadamente as interacções inter-alimentos.

Deste modo, estudos actuais sugerem que a ingestão de fibras, em vez da complexidade dos HC ou do IG das dietas *per se*, pode ser directamente responsável pelos efeitos dos HC sobre a sensibilidade à insulina. Num estudo desenvolvido por Kiens e colaboradores (1996), onde se procedeu à comparação dos efeitos de duas dietas isocalóricas com diferentes índices glicémicos, não se observaram benefícios na utilização de dietas com baixo IG com o intuito de melhorar a sensibilidade à insulina. Contudo, segundo Hu e colaboradores (2001), uma dieta com baixo IG e com elevado teor de fibra e produtos integrais parece melhorar a glicemia e a resposta à insulina, bem como diminuir o risco de DM tipo 2. Estudos acerca dos efeitos da ingestão de fibras, sobretudo à custa de alimentos integrais, foram consistentes na demonstração de melhoria da sensibilidade à insulina ^(Pereira 2002, Liese 2003, McKeown 2004). No estudo Framingham Offspring Cohort a ingestão de alimentos integrais esteve inversamente relacionada com o IMC e com a insulinémia de jejum, entre outros marcadores de risco CV, estando estes resultados relacionados com o conteúdo de fibras e magnésio dos

alimentos integrais. O estudo de Pereira e colaboradores (2002), recorrendo à utilização do clamp euglicémico hiperinsulinémico, mostrou que uma dieta rica em alimentos integrais melhorava a sensibilidade à insulina, quando comparada com uma dieta com HC refinados.

Deste modo estudos actuais sugerem que a ingestão de fibras, em vez da complexidade dos HC ou do IG das dietas *per se*, pode ser directamente responsável pelos efeitos dos HC sobre a sensibilidade à insulina.

II.D.3.c. Dietas hipoglicídicas sem restrição lipídica: efeitos sobre a sensibilidade à insulina

Apesar do crescente número de estudos sobre esta temática, não existem muitos estudos desenvolvidos com seres humanos que documentem uma relação dose-efeito entre o conteúdo lipídico de uma dieta e a sensibilidade à insulina.

Um estudo desenvolvido por Oakes e colaboradores (1997) concluiu que uma dieta rica em lípidos induz resistência à insulina nos tecidos periféricos e no fígado. Contudo, no ser humano, os efeitos da ingestão lipídica sobre a acção da insulina e o metabolismo da glicose são menos claros: estudos desenvolvidos por Yost em 1998, mostraram que a oxidação da glicose a concentrações de insulina de 400 pmol/L não era significativamente diferente entre um regime com aporte de 25% de lípidos e outro com um aporte de 50% de lípidos após 16 dias de dieta; Cutler (1995) mostrou que, para igual concentração de insulina (400 pmol/L), mesmo o consumo de dietas com 75% de energia proveniente de lípidos não alterava a sensibilidade hepática e periférica à insulina. Contudo, sabe-se que concentrações de insulina de 400 pmol/L resultam na

supressão da produção endógena de glicose ^(Rizza 1981), pelo que é menos adequado para quantificar a sensibilidade hepática à insulina.

Fukagawa e colaboradores (1990) compararam o efeito de uma dieta *standard* (com 40% da energia proveniente de lípidos) com uma dieta hipolipídica (15% de gorduras) para uma concentração de insulina de 200 pmol/L, tendo concluído que houve um modesto aumento na sensibilidade periférica à insulina após o regime hipolipídico, não havendo, contudo diferenças entre as dietas no que concerne ao seu efeito sobre a sensibilidade hepática à insulina. Por sua vez, Kraegen (1991), em experiências com ratos Wistar, concluiu que a ingestão de uma elevada percentagem de gordura induz resistência à insulina no fígado e no tecido adiposo, antes de o fazer no músculo esquelético, devido ao facto de este regime dietético induzir alterações metabólicas que, numa fase precoce, favorecem o suprimento do músculo com substratos energéticos superior às suas necessidades metabólicas.

Bisschop e colaboradores em 2001, utilizando uma amostra de homens saudáveis, concluíram que parece não haver uma relação dose-dependente entre o conteúdo de gordura na dieta e a sensibilidade periférica à insulina.

Um estudo de 2003 ^(Axen 2003), que se propunha determinar o efeito de uma dieta hipocalórica e hipoglicídica (15%) com elevado teor de gordura (60%) sobre os factores de risco cardiovasculares em ratos obesos, concluiu que os ratos que seguem este regime alimentar desenvolvem IGT, associada a insulino-resistência (hipersecreção basal de insulina *in vitro*).

Pela análise de estudos em animais e humanos, pode-se inferir que o consumo de dietas com elevado teor lipídico, especialmente quando associadas a um balanço energético positivo, e mesmo com restrição do consumo de glícidos suficiente para

desencadear o metabolismo cetogénico, conduz à diminuição da sensibilidade à insulina, resultando em agravamento do risco cardiovascular.

II.D.3.d. Gorduras saturadas, polinsaturadas e monoinsaturadas: efeitos na sensibilidade à insulina

Investigações têm sido desenvolvidas no sentido de determinar se a composição dos Ácidos Gordos alimentares, em oposição à quantidade total de lípidos consumidos, pode modular a SI e o risco cardiovascular.

No que respeita às gorduras saturadas, estudos epidemiológicos demonstram que o seu elevado consumo está associado à diminuição da sensibilidade à insulina, podendo esta associação estar dependente do aumento do tecido adiposo ^(Mayer-Davis 1997). Contudo, outros estudos demonstraram que a ingestão de AGs *trans* e saturados está associada a hiperinsulinémia e a risco aumentado de DM tipo 2, independentemente da obesidade corporal ^(Maron 1991, Parker 1993, Marshall 1997).

Salmeron e colaboradores desenvolveram um estudo em que concluíram que a ingestão de ácidos gordos polinsaturados parece ter um efeito contrário, resultando no aumento da SI. Summers (2002) ao estudar os efeitos da substituição das gorduras saturadas por polinsaturadas na alimentação de indivíduos saudáveis, obesos e diabéticos tipo 2, demonstrou que uma dieta isocalórica enriquecida com AGs polinsaturados, entre outros, aumenta a sensibilidade à insulina (determinada através de clamp euglicémico hiperinsulinémico); neste estudo não foi contudo possível concluir se o aumento da SI foi devido à introdução de AGs polinsaturados, ou se à simples diminuição da ingestão de gorduras saturadas. Nem todos os estudos demonstram uma

relação consistente entre os efeitos de dietas enriquecidas com AGs polinsaturados e a SI, e serão necessários estudos a longo prazo para o esclarecimento desta relação. As diferenças observadas nos estudos a curto prazo podem dever-se à falta de controlo sobre a composição da dieta (ácidos gordos monoinsaturados, composição de glícidos), as calorias totais da dieta, à actividade física, às características da população (idade, género, distribuição da gordura corporal) (Mayer 1993).

No que concerne aos AGs monoinsaturados, os benefícios do seu elevado teor na dieta no controlo glicémico em diabéticos tipo2 têm sido demonstrados em metanálises de estudos randomizados, utilizando dietas isocalóricas com alto teor de AGs monoinsaturados (Garg 1998). Outro estudo de intervenção em voluntários saudáveis mostrou que a substituição de AGs saturados por AGs monoinsaturados numa dieta isocalórica, ou até mesmo a substituição de glícidos por AGs monoinsaturados (para a mesma ingestão calórica), pode ter efeitos positivos no que respeita a sensibilidade à insulina (Thomsen 1999, Perez-Jimenez 2001). Os poucos estudos desenvolvidos a longo prazo não conseguiram provar uma associação positiva entre os ácidos gordos essenciais do óleo de peixe e a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis ou com DM tipo 2 (Rivellese 1996, Vessby 2001); não se verificaram alterações no controlo glicémico, nem na utilização periférica da insulina (determinada através de clamp euglicémico hiperinsulinémico) (Vessby 2001).

No que concerne aos ácidos gordos constituintes da dieta e a sensibilidade à insulina, de acordo com os estudos disponíveis, pode concluir-se que:

- ✓ uma dieta com elevado teor de AGs *trans* e saturados pode diminuir a sensibilidade à insulina;

- ✓ um regime dietético com elevado teor de gorduras monoinsaturadas parece associar-se a uma melhoria da sensibilidade à insulina;
- ✓ no que concerne ao papel das dietas ricas em ácidos gordos polinsaturados sobre a sensibilidade à insulina, os resultados dos diferentes estudos não são conclusivos, sendo, por vezes até contraditórios;
- ✓ é necessário desenvolver mais estudos com melhor controlo das variáveis para que se esclareça com segurança o papel dos diferentes lípidos no controlo glicémico e na sensibilidade à insulina.

II.D.3.e. Efeitos da utilização de uma dieta hipoglicídica sem restrição calórica sobre a sensibilidade à insulina

O facto de na generalidade dos estudos verificar melhoria da sensibilidade à insulina com a utilização de dietas hipoglicídicas, não exclui que estas alterações não sejam devidas à redução ponderal resultante de um menor aporte energético, provocado pelo aumento da saciedade que este tipo de dieta induz ^(LaRosa 1980). Contudo há estudos que demonstram redução da insulino-resistência independentemente da diminuição do peso ^(Sharman 2002, Volek 2003, Allick 2004).

No que respeita à redução da ingestão calórica associada às dietas HG, estudos em que foram implementadas dietas HG sem restrição calórica demonstraram haver diminuição da resistência à insulina ^(Foster 2003, Boden 2005).

Contudo, ainda não está cientificamente documentado de modo peremptório se os benefícios alcançados pelas dietas hipoglicídicas durante a fase de perda ponderal, nomeadamente, a diminuição da IR, se permanecem durante a fase de estabilização do peso.

II.D.3.f. Dietas hipoglicídicas versus hipolipídicas: comparação dos efeitos na sensibilidade à insulina

Tanto as dietas hipoglicídicas como as dietas hipolipídicas favorecem o aumento da sensibilidade à insulina, traduzido pela diminuição da glicemia (em jejum e pós-prandial), pela diminuição da insulinemia sobretudo em doentes diabéticos (Allick 2004), não havendo, segundo Foster (2003) diferenças significativas nos resultados obtidos com os dois regimes dietéticos.

Os efeitos obtidos através da dietoterapia no que concerne a melhoria da sensibilidade à insulina são difíceis de dissociar da perda ponderal alcançada: uma perda ponderal moderada de 5% promove a melhoria da sensibilidade à insulina (Davy 2003, Lara-Castro 2004). Pensa-se que não é a simples redução ponderal *per se* que diminui a IR, mas sim a perda de gordura intramiocelular e alterações no tecido adiposo do epíplon (com secreção de adipocinas geradoras de insulino-resistência) (Deprés 1993, Perseghin 1999). Contudo, estudos há estudos que dissociam os benefícios obtidos com dietoterapia da perda ponderal alcançada (Sharman 2002, Volek 2003). De um modo geral, a investigação existente corrobora que ambas as dietas conseguem razoáveis perdas ponderais, mais notórias nos primeiros seis meses para os indivíduos que seguem uma dieta HG, mas igualáveis após um ano para os dois tipos de dietas (Foster 2003, Krauss 2006). Um estudo recente com duração de dois anos, que compara os efeitos ponderais e metabólicos de

uma dieta HG, uma dieta Mediterrânea e uma dieta hipolipídica (de acordo com AHA), refere que as duas primeiras dietas poderão ser alternativas à última, atendendo aos resultados obtidos na melhoria do perfil lipídico e no controlo glicémico, respectivamente ^(Shai 2008).

II.D.3.g. Dietas hipoglicídicas: “o paradoxo dos ácidos gordos” e da insulino-resistência

Como foi apresentado no subcapítulo **II.B. (Figura 4)** o aumento dos AGs livres está relacionado com a diminuição da sensibilidade à insulina/desenvolvimento de insulino-resistência. Contudo, se as dietas hipoglicídicas aumentam a concentração de AGs livres (**II.D.1. – Figura 6**), como é possível que este tipo de dietas melhore a sensibilidade à insulina? Esta constatação originou o chamado “paradoxo dos ácidos gordos”, que Volek (2005) tenta explicar do modo que se segue.

Presume-se que a elevação dos AGs se deva à diminuição da insulinémia e à desinibição da lipase hormono-sensível (LHS). A última é acompanhada pela elevação do *uptake* celular dos ácidos gordos, do transporte mitocondrial e da oxidação. O aumento da lipólise diminui os níveis de TAG hepáticos, bem como a síntese e a secreção das VLDL.

No que concerne ao papel da insulina na aterogénese da SM, presume-se que decorram das interações abaixo apresentadas.

Recorde-se que um dos alvos primários da insulina é uma lipase hormono-sensível (existente nos adipocitos). A resistência dos adipocitos à acção da insulina, devido a fenómenos de *down-regulation* resultantes da estimulação contínua

pela ingestão de elevado teor de glúcidos, conduz ao aumento da lipólise. O aumento da lipólise, como foi visto anteriormente, aumenta a concentração de ácidos gordos livres e a sua esterificação hepática, com subsequente excesso de síntese de VLDL, particularmente dos TAG ricos nas VLDL1. Com a diminuição da clearance dos TAG do plasma, desencadeia-se um estágio de hipertrigliceridémia constante nos períodos pós-prandial e pós-absortivo, que induz a ligação das LDL aos TAG por troca com as VLDL. As TAG ricas em LDL resultantes são os substratos primordiais para as acções da lipase hepática e da lipoproteína lipase (LPL), das quais resultam LDL pequenas e densas. O mesmo ocorre com as TAG-HDL que são hidrolisadas pela LPL a partículas de HDL pequenas, rapidamente removidas da circulação. Deste modo, a elevação das TAG resultante de alterações do efeito da insulina (nos adipocitos) tem um papel central na regulação da dislipidémia aterogénica da SM. Deste modo, a restrição de glúcidos na dieta vai induzir reduções na lipémia pós-prandial, e tem efeitos positivos nas HDL e no processamento de intravascular de lipoproteínas.

III

CONCLUSÕES FINAIS

A popularidade das dietas hipoglicídicas, tem crescido nos últimos anos, ganhando cada vez mais adeptos. Contudo, devido à falta de investigação que perdurou nesta área durante alguns anos, só actualmente começa a haver informação científica sustentável acerca dos efeitos metabólicos das dietas hipoglicídicas, motivo pelo qual ainda não são encaradas pelas entidades de saúde de referência como uma opção para o controle da epidemia da obesidade, da diabetes e das doenças cardiovasculares tão intimamente relacionadas.

A informação disponível na actualidade aumenta de dia para dia, e após a análise de vários estudos no que concerne ao papel particular das dietas hipoglicídicas sobre a insulino-resistência, constata-se que os resultados não são muito consistentes, devido a diversas variáveis de confundimento (que não são as mesmas em todos os estudos):

- ✓ estudos não randomizados, sem grupo-controlo, com duração curta e variável (de poucos dias a dois anos);
- ✓ heterogeneidade no que concerne, nomeadamente, a valores basais de peso, glicemia e de insulinemia, diferentes faixas etárias, diferentes

estados metabólicos (diabéticos, não diabéticos, mulheres menopáusicas e não menopáusicas).

Estes, entre outros factos, tornam difícil alcançar conclusões peremptórias no que respeita o papel das dietas com restrição glucídica sobre a sensibilidade à insulina.

Contudo, globalmente pode-se afirmar que:

a) Um regime hipoglucídico está **associado à melhoria da sensibilidade à insulina**, ao promover:

- ✓ a redução da razão TAG/HDL;
- ✓ a diminuição da glicemia (sobretudo em doentes diabéticos);
- ✓ a diminuição da insulinémia;
- ✓ a redução da medicação hipoglicemiante em doentes diabéticos.

b) **Uma dieta hipoglucídica associada à ingestão de fibra promove o aumento da sensibilidade à insulina.**

c) **As dietas sem restrição da quantidade de lípidos**, mesmo com uma restrição de hidratos de carbono suficiente para induzir a cetogénese, **conduzem à diminuição da sensibilidade à insulina, com conseqüente agravamento do risco cardiovascular, pelo que não se deve recomendar este tipo de regime**; deste modo, a substituição dos HC restringidos deverá ser mais à custa do aumento de prótidos, do que de lípidos, pois para além dos efeitos deletérios das gorduras, o consumo de proteínas parece estar associado à redução da perda de massa magra durante as perdas ponderais; por conseguinte, deve-se recomendar

uma **dieta hipoglicídica e hiperproteica**, em vez de um regime hipoglicídico e hiperlipídico.

d) O tipo de gordura constituinte de uma dieta hipoglicídica tem influência na sensibilidade à insulina:

- ✓ os ácidos gordos saturados e os AG *trans* diminuem a sensibilidade à insulina;
- ✓ os ácidos gordos monoinsaturados melhoram a sensibilidade à insulina;
- ✓ o papel da gordura polinsaturada e dos óleos essenciais permanece por esclarecer.

Pelo exposto, deve-se recomendar uma dieta com **predomínio de lípidos monoinsaturados**.

e) Apesar de uma dieta hipoglicídica que não induza perda de peso possa ter efeitos positivos sobre a sensibilidade à insulina, atendendo à evidência existente, para que os seus resultados sejam mais consistentes, este tipo de regime dietético **deve ser hipocalórico**, ou pelo menos associado a um balanço energético negativo (que também pode ser conseguido mediante a associação de actividade física).

f) Quando comparadas com os regimes hipolipídicos, as dietas hipoglicídicas sem um elevado teor lipídico **são descritas como sendo pelo menos tão eficazes quanto aquelas na melhoria da sensibilidade à insulina**. Deste modo, apesar das dietas com baixo teor lipídico serem apontadas por sociedades científicas de

referência como mais adequadas para a diminuição da insulino-resistência e do risco metabólico, a escolha de um regime hipoglicídico poderá ser ponderada.

Alguns estudos apoiam que é legítimo sugerir um regime hipoglicídico como alternativa para alguns indivíduos como medida a curto-médio prazo. Por enquanto, o estudo mais longo que se conhece decorreu durante dois anos, e fundamenta de modo razoável a utilização de dietas hipoglicídicas na redução do risco cardiovascular, atendendo aos seus efeitos positivos sobre o perfil lipídico e ao não agravamento da insulino-resistência. Também ainda não se encontra bem documentado (resultados escassos e contraditórios) se os benefícios obtidos a curto prazo, durante a diminuição ponderal, se mantêm para além desta fase.

Atendendo à falta de confirmação dos resultados de alguns estudos no que respeita ao papel dos regimes hipoglicídicos sobre a sensibilidade à insulina e seus efeitos a longo prazo, é necessário o desenvolvimento de estudos mais controlados, com menores variáveis de confundimento, para esclarecer a nuvem de questões que ainda paira sobre as dietas hipoglicídicas.

Pelo exposto ao longo desta dissertação, tendo por base a evidência disponível no momento, parece legítimo afirmar que, a curto prazo, e no que concerne à melhoria da sensibilidade à insulina, a utilização de uma **dieta hipoglicídica, hiperproteica hipocalórica, com baixo teor de lípidos (a maioria dos quais monoinsaturados) é segura e tem efeitos positivos na sensibilidade à insulina.**

Actualmente, e de um modo geral, os estudos disponíveis garantem a segurança e a eficácia a curto-prazo destes regimes dietéticos, afirmando alguns que até são desejáveis, uma vez que alargam o campo de escolha do doente e constituem uma alternativa aos tratamentos dietéticos hipolipídicos, o que poderá facilitar a adaptação dos regimes hipoglucídicos por alguns doentes. No entanto, é importante lembrar que alguns estados contra-indicam a implementação deste tipo de dietas; a gravidez constitui-se como um exemplo, devido ao aumento da produção de cortisol e, sobretudo, devido à provada teratogenicidade da cetose.

Não podemos olvidar que diariamente é-nos veiculada pelos *mass media* informação acerca dos malefícios do consumo dos lípidos, nomeadamente no que concerne à saúde cardiovascular, sem discriminação do tipo de gorduras em causa, pelo que somos incitados a aumentar a ingestão de HC, que, de acordo com as recomendações das sociedades científicas próprias, devem constituir-se como o maior componente da dieta. Estes factos podem condicionar a adesão dos indivíduos a um regime, que subverte esta ideia tão enraizada na nossa sociedade. Assim, à semelhança de qualquer programa de modificação dos hábitos alimentares, é indispensável o acompanhamento permanente e especializado das pessoas que aceitam submeter-se a uma dieta hipoglucídica, não só para um melhor controlo da sua evolução, mas sobretudo e fundamentalmente para esclarecer, informar e envolver o doente, de modo a aumentar a adesão a este tipo de regimes, procurando criar nele, à medida que o programa decorre, hábitos que no futuro, leia-se “no final do programa”, possam ajudar à manutenção dos resultados obtidos.

As dietas hipoglucídicas têm tido resultados promissores no que concerne à obtenção de uma perda ponderal rápida e eficaz e, contrariamente ao que inicialmente se

pensava, mesmo na ausência de perda de peso, têm induzido uma melhoria do risco cardiovascular global, nomeadamente através da diminuição da resistência à insulina. Se a isto se somar o papel positivo, cientificamente comprovado, na melhoria do perfil lipídico, esta pode vir a constituir uma importante estratégia salutogénica.

No actual estado da Arte, a dieta ideal para a perda ponderal e para o tratamento da Síndrome Metabólica, se existir, permanece por determinar. Contudo, atendendo à variedade de regimes dietéticos disponíveis, os benefícios obtidos podem depender de pessoa para pessoa, pelo que ao implementar-se uma estratégia dietética, esta deve conjugar as preferências do indivíduo (hábitos alimentares, rotinas, gostos) e o seu estado metabólico, de modo a individualizar este tipo de intervenção. Os resultados obtidos serão mais promissores a longo prazo se à dieta se associar actividade física e estratégias para modificação de comportamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acurso, A Bernstein, R. Dahlqvist, A Draznin, B. Feinman, R. et al. 2008, “Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal”, *Nutrition & Metabolism*, 5:9.

Adam-Perrot, A. Clifton, P. Brouns, F. 2005, “Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects”, *Obesity Reviews*, no. 7, pp. 49-58.

Allick, G. Bisschop, P. H. Ackermans, M. T. Endert, E. Meijer, A. J. Kuipers, F. Sauerwein, H. P. Romijn, J. A. 2004, “A low-carbohydrate/high-fat diet improves glucoregulation in type 2 diabetes mellitus by reducing postabsorptive glycogenolysis”, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, no. 89, pp. 6193-6197.

American Diabetes Association 1998, “Consensus Development Conference on Insulin Resistance”, *Diabetes Care*, no. 21, pp. 310-314.

American Diabetes Association (ADA) 2003, “Evidence-based Nutrition Principles and Recommendations for the treatment and prevention of Diabetes and related complications”, *Diabetes Care*, no. 26, pp. S51-S61.

American Diabetes Association 2007, “Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes”, *Diabetes Care*, no. 30, pp. S48-S65.

Andersen, R. E. Wadden, T. A. Bartlett, S. J. Zemel, B. Verde, T. J. Franckowiak, S. C. 1999, “Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial”, *Journal of the American Medical Association*, no. 281, pp. 335-340.

Astrup, A Finner, N. 2000, “Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'?”, *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, no. 1, pp. 57-59.

Astrup, A. 2001, “Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity”, *Public Health Nutrition*, no. 4, pp. 499-515.

Aucott, L. Poobalan, A. Smith, W. C. S. Avenell, A. Jung, R. Broom, J. 2005, “Effects of weight loss in overweight/obese individuals and longterm hypertension outcomes: a systematic review”, *Hypertension*, no. 45, pp. 1035-1041.

Avenell, A. Brown, T. J. Mcgee, M. A. Campbell, M. K. Grant, A. M. Broom, J. Jung, R. T. Smith, W. C. S. 2004, “What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions”, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, no. 17, pp. 293–316.

Axen, K. V. Dikeakos, A. Sclafani, A 2003, “High Dietary Fat Promotes Syndrome X in Nonobese Rats”, *The Journal of Nutrition*, no. 133, pp. 2244-2249.

Banting, W. 1869, “Letter on Corpulence”, London: Harrison.

Benedict, F. C. 1915, “A Study of Prolonged Fasting”, *Carnegie Institute of Washington Publication*, no. 203. Washington, DC: Carnegie Institute.

Bilsborough, S. A. Crowe, T. C. 2003, “Low-carbohydrate diets: what are the potential short- and long-term health implications?”, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, vol. 12, pp. 396-404.

- Blackburn, G. L. Harvey, K. B. 1982, “Nutritional assessment as a routine in clinical medicine”, *Postgraduate Medicine*, no.71, pp. 46-63.
- Bloomgarden, Z. T. 2003, “American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25–26 August 2002, Washington, DC”, *Diabetes Care*, no. 26, pp. 933–939.
- Boden, G. Shulman, G. I. 2002, “Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction”, *European Journal of Clinical Investigation*, no. 32, supl. 3, pp. 14-23.
- Boden, G. Sargrad, K. Homko, C. Mozzoli, M. Stein, P. T. 2005, “Effect of a Low-Carbohydrate Diet on Appetite, Blood Glucose Levels, and Insulin Resistance in Obese Patients with Type 2 Diabetes”, *Annals of Internal Medicine*, vol. 12, no. 6, pp. 403-412.
- Bonora, E. Targher, G. Alberiche, M. Bonadonna, R. C. Saggiani, F. Zenere, M. B. Monauni, T. Muggeo, M. 2000, “Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity”, *Diabetes Care*, no. 23, pp. 57-63.
- Bouchard, C. Després, J. P. Mauriège, P. 1993, “Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution”, *Endocrine Reviews*, no. 14, pp. 72-93.
- Bray, G. A. Popkin, B. M. 1998, “Dietary fat intake does affect obesity!”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 68, pp. 1157-1173.
- Bray, G. A. Greenway, F. L. 1999, “Current and potential drugs for treatment of obesity”, *Endocrinology Reviews*, no. 20, pp. 805-875.

- Brehm, B. J. Seeley, R. J. Daniels, S. R. D'Alessio, D. A. 2003, "A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 88, pp. 1617-1623.
- Brehm, B. J. Spang, S. E. Lattin, B. L. Seeley, R. J. Daniels, S. R. D'Alessio, D. A. 2005, "The role of energy expenditure in the differential weight loss in obese women on low-fat and low-carbohydrate diets", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 90, pp. 1475-1482.
- Cannon, B. Nedergaard, J. 2004, "Brown adipose tissue: function and physiological significance" *Physiology Review*, no. 84, pp. 277-359.
- Carey, D.G. Jenkins, A.B. Campbell, L.V. Freund, J. Chisholm, D. J. 1996, "Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM", *Diabetes*, no. 45, pp. 633-638.
- Carey, D. G. Nguyen, T. V. Campbell, L. V. Chisholm, D. J. Kelly, P. 1996, "Genetic influences on central abdominal fat: a twin study", *International Journal of Obesity and related Metabolic Disorders*, no. 20, pp. 722-726.
- Cahill, G. F. 1970, "Starvation in man", *New England Journal of Medicine*, no. 282, pp. 668-675.
- Centres for Disease Control and Prevention (CDC) 2004, "Trends in intake of energy and macronutrients – United States, 1971-2000", *Morbidity and Mortality weekly report*, no. 53, pp. 80-82.

Ceriello, A. Kumar, S. Piconi, L. Esposito, K. Giugliano, D. 2007, “Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes”, *Diabetes Care*, no. 30, pp. 649-654.

Ceriello, A. Lush, C. W. Darsow, T. Piconi, L. Corgnali, M. Nanayakkara, N. Frias, J. P. Maggs, D. 2008, “Pramlintide reduced markers of oxidative stress in the postprandial period in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, no. 24, pp. 103-109.

Chen, H. C. Jensen, D. R. Myers, H. M. Eckel, R. H. Farese, R. V. J. 2003, “Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1”, *Journal of Clinical Investigation*, no. 111, pp. 1715-1722.

Clifton, P. Noakes, M. Foster, P. Keogh, J. 2004, “Do ketogenic diets for weight loss lower cardiovascular risk?”, *International Journal of Obesity*, no. 28, p. 26.

Colditz, G. A. 1999, “Economic costs of obesity and inactivity”, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, no. 31, supl. 11, pp. S663-S667.

Cutler, D. L. Gray, C. G. Park, S. W. Hickman, M. G. Bell, J. M. Kolterman, O. G. 1995, “Low-carbohydrate diet alters intracellular glucose metabolism but not overall glucose disposal in exercise-trained subjects”, *Metabolism*, no. 44, pp. 1264-1270.

Dallongeville, J. Cottel, D. Arveiler, D. Tauber, J.P. Bingham, A. Wagner, A. Fauvel, J. Ferrières, J. Ducimetière, P. Amouyel, P. 2004, “The association of metabolic

- disorders with the metabolic syndrome is different in men and women”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, no. 48, pp. 43-50.
- Daly, M. 2003, “Sugars, insulin sensitivity, and the postprandial state”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 78, pp. S865-S872.
- Dashti, H. M. Bo-Abbas, Y. Y. Asfar, S. K. Mathew, T. C. Hussein, T. Behbahani, A. et al. 2003, “Ketogenic diet modifies the risk factors of heart disease in obese patients”, *Nutrition* no. 19, pp. 901-902.
- Dashti, H. M. Mathew, T. C. Hussein, T. Asfar, S. K. Behbahani, A. Khoursheed, M. A. et al. 2004, “Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients”, *Exp. In Clinical Cardiology*, no. 9, pp. 200-205.
- Davy, B. M. Melby, C. L. 2003, “The effects of fibre-rich carbohydrates on features of Syndrome X”, *Journal of the American Dietetic Association*, no. 102, pp. 993-1000.
- DeFronzo, R. A. Tobin, J. D. Andres, R. 1979, “Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance”, *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, no. 237, pp. E214-E223.
- DeFronzo, R. A. Ferrannini, E. 1991, “Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease”, *Diabetes Care*, no. 14, pp.173-194.
- Després, J. P 1993, “Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome”, *Nutrition*, no. 9, pp. 452-459.
- Després, JP. Lemieux, I. and Prud'homme, D. 2001, “Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients”, *British Medical Journal*, no. 322, pp. 716-720.

Direcção-Geral da Saúde (DGS) 2005, Plano Nacional de Saúde, Programas Nacionais: “Programa Nacional de Combate à Obesidade”, disponível em <http://www.dgs.pt/> (acedido a 14 de Agosto de 2008).

Do Carmo, I. Dos Santos, O. Camolas, J. Vieira, J. Carreira, M. Medina, L. Reis, L. Myatt, J. Galvão-Teles, A. 2008, “Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005”, *Obesity Reviews*, Vol. 9, pp. 11-19.

Due, A. Toubro, S. Skov, A. R. Astrup, A. 2004, “Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial”, *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, no. 28, pp. 1283-1290.

Eaton, S. B. Konner, M. 1985, “Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications”, *The New England Journal Medicine*, vol. 312, pp. 283-289.

Eaton, S. B. 2006, “The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition?”, *The Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 65, pp. 1-6.

Eckel, R. H. 2008, “Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults”, *The New England Journal of Medicine*, no. 358, pp. 1941-1950.

Edelstein, S.L. Knowler, W. C. Bain, R. P. Andres, R. Barrett-Connor, E.L. Dowse, G. K. Haffner, S. M. Pettitt, D. J. Sorkin, J. D. Muller, D.C. Collins, V. R. Hamman, R. F. 1997, “Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies”, *Diabetes*, no. 46, pp. 701-710.

- Einhorn, D. Reaven, G.M. Cobin, R.H. et al. 2003, “American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome”, *Endocrine Practice*, no. 9, pp. 237-252.
- Feinman, R. D. Makowske, M. 2003, “Metabolic syndrome and low-carbohydrate ketogenic diets in the medical school biochemistry curriculum”. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, no. 1, pp. 189-97.
- Feinman, R. D. Fine, E. J. 2004, ““A calorie is a calorie” violates the second law of thermodynamics”, *Nutrition Journal*, no. 3, pp. 9.
- Feinman, R. D. Fine, E. J. 2007, “Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets”, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, no. 4, pp. 27.
- Ferrannini, E. Balkau, B. 2002, “Insulin: in search of a syndrome”, *Diabetic Medicine*, no. 19, pp. 724-729.
- Finkelstein, E. French, S. Variyam, J. N. Haines, P. S. 2004, “Pros and cons of proposed interventions to promote healthy eating”, *American Journal of Preventive Medicine*, no. 27, supl. 3, pp. S163-S171.
- Flegal, K. Carroll, M. Ogden, C. & Johnson, C. 2002, “Prevalence and trends in obesity among US adults”, *The Journal of the American Medical Association*, no. 288, pp. 1723-1727.
- Ford, E. S. Giles, W. H. Dietz, W. H. 2002, “Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Journal of the American Medical Association*, no. 287, pp. 356-359.

- Ford, E. S. 2003, “Factor analysis and defining the metabolic syndrome”, *Ethnicity and Disease*, no. 13, pp. 429–437.
- Foster, G. D. Wyatt, H. R. Hill, J. O. McGuckin, B. G. Brill, C. Mohammed, B. S. Szapary, P. O. Rader, D. J. Edman, J. S. Klein, S. 2003, “A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity”, *The New England Journal of Medicine*, no. 348, pp. 2082-2090.
- Foster, G. D. Makris, A. P. Bailer, B. A. 2005, “Behavioural treatment of obesity”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 82, supl. 1, pp. S230-S235.
- Freedman, M. R. King, J. Kennedy, E. 2001, “Popular Diets: a scientific review”, *Obesity Reviews*, vol. 9, supl. 1, pp. S3, S11, S12.
- Frota, A. C. 2007, “Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida”, publicação da Direcção-Geral da Saúde, disponível em <http://www.dgs.pt/> (acedido a 14 de Agosto de 2008).
- Fukagawa, N. K. Anderson, J. W. Hageman, G. Young, V. R. Minaker, K. L. 1990, “High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 52, pp. 524-528.
- Gale, E. A. 2005, “The myth of the metabolic syndrome”, *Diabetologia*, no. 48, pp. 1679-1683.
- Gardner, C. D. Kiazand, A. Alhassan, S. Kim, S. Stafford, R. S. Balise, R. R. Kraemer, H. C. King, A. C. 2007, “Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. The A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial”, *The Journal of the American Medical Association*, no. 297, pp. 969-977.

- Garg, A. 1998, “High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 67, pp. S577-S582.
- Ginsberg, H. N. Zhang, Y. L. Hernandez-Ono, A. 2005, “Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes”, *Archives of Medicine Research*, no. 36, pp. 232-240.
- Grundy, S. Cleeman, J. Daniels, S. et al 2005, “Diagnosis and management of the metabolic syndrome”, *Circulation*, no. 112, pp. 2735-2752.
- Guerre-Millo, M. 2004, “Adipose tissue and adipokines: for better or worse”, *Diabetes*, no. 30, pp. 13-19.
- Harber, M. P. Schenk, S. Barkan, A. L. Horowitz, J. F. 2005, “Alterations in carbohydrate metabolism in response to short term dietary carbohydrate restriction”, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, vol 289, pp. 306-312.
- Hays, J. H. DiSabatino, A. Gorman, R. T. Vincent, S. Stillabower, M. E. 2003, “Effect of a high saturated fat and no-starch diet on serum lipid subfractions in patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease”, *Mayo Clinic Proceedings*, no. 78, pp. 1331-1336.
- Heymsfield, S. B. van Mierlo, C. A. van der Knaap, H. C. Heo, M. Frier, H. I. 2003, “Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies”, *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, no.. 27, pp. 537-549

- Hildes, J. A. Schaefer, O. 1984, “The changing picture of neoplastic disease in the western and central Canadian Arctic (1950 –1980)”, *Canadian Medical Association Journal*, no. 130, pp. 25-32.
- Himsworth, H. & Kerr, R. 1939, “Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus”, *Clinical Science*, no. 4, pp. 119-152.
- Hollenbeck, C. B. 1993, “Dietary Fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 58, pp. S800-S809.
- Hu, F. B. van Dam, R. M. Liu, S. 2001, “Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate”, *Diabetologia*, no. 44, pp. 805–817.
- Hu, G. Qiao, Q. Tuomiehto, J. Balkau, B. Borch-Johnsen, K. Pyorala, K. 2004, “DECODE Study Group: Prevalence of metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women”, *Archives of Internal Medicine*, no. 164, pp. 1066-1076.
- International Diabetes Federation 2005, “The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome”, disponível em <http://www.idf.org> (acedido a 15 de Julho de 2008).
- James, W. P. Astrup, A. Finer, N. Hilsted, J. Kopelman, P. Rössner, S. Saris, W. H. Van Gaal, L. F. 2000, “Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance.”, *Lancet*, no. 356, pp. 2119-2125.
- Kahn, R. Buse, J. Ferrannini, E. Stern, M. 2005, “The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes”, *Diabetes Care*, no. 28, pp. 2289-2304.

- Kalergis, M. Pacaud, D. Strychar, I. Meltzer, S. Jones, P. J. Yale, J. F. 2000, “Optimal insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, no. 2, pp. 299-305.
- Katan, M. B. Zock, P. L. Mensink, R. P. 1995, “Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 61, pp. 1368-1373.
- Kayman, S. Bruvold, W. Stern, J. S. 1990, “Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 52, pp. 800-807.
- Kelley, G. A. Kelley, K. S. 2006, “Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials”, *The Journal of Men`s Health and Gender*, no. 3, pp. 61-70.
- Kennedy, R. L. et al. 2005, “Nutrition in patients with Type 2 diabetes: are lowcarbohydrate diets effective, safe or desirable?”, *Diabetic Medicine*, no. 22, pp. 821-832.
- Kennedy, A. R. Pissios, P. Otu, H. H. Xue, B. Asakura, K. Furukawa, N. Marino, F. E. et al. 2007, “A high fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice”, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*.
- Kershaw, E. Flier, J. S. 2004, “Adipose tissue as an endocrine organ”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, p. 89, no. 2548-2556.
- Kiens, B. Richter, E. A. 1996, “Types of carbohydrate in an ordinary diet affect insulin action and muscle substrates in humans”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 63, pp. 47-53.

- Koster, A. Leitzmenn, M. F. Schatzkin, A. Mouw, W. Adams, K. F. van Eijk, J. T. Hollenbeck, A. R. Harris, T. B. 2008, “Waist Circumference and Mortality”, *American Journal of Epidemiology*, no. 167, pp. 1465-1475.
- Kraegen, E. W. Clark, P. W. Jenkins, A. B. Daley, E. A. Chisholm, D. J. Storlien, L. H. 1991, “Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats”, *Diabetes*, no. 40, pp. 1397-1403.
- Kraemer, F. B. Shen, W. J. 2006, “Hormone-sensitive lipase knockouts” *Nutrition and Metabolism*, no. 3, pp. 12.
- Krauss, R. M. Blanche, P. J. Rawlings, R. S. Fernstrom, H. S. Williams, P. T. 2006, “Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 83, pp. 1025-1031.
- Krieger, J. W. Sitren, H. S. Daniels, M. J. Langkamp-Henken, B. 2006, “Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 83, pp. 260-74.
- Lara-Castro, C. Garvey, W. T. 2004, “Diet, insulin resistance and obesity: zoning in on data for Atkins dieters living in South Beach”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 89, pp. 4197-4205.
- LaRosa, J. C. Fry, A. G. Muesing, R. Rosing, D. R. 1980, “Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight”, *Journal of the American Dieticians Association*, no. 77, pp. 264-270.
- Lean, M. E. J. Han, T. S. and Morrison, C. E. 1995, “Waist Circumference as a measure for indicating need for weight management”, *British Medical Journal*, no. 311, pp. 158-161.

- Liese, A. D. Roach, A. K. Sparks, K. C. Marquart, L. D'Agostino, R. B. Jr Mayer-Davis, E. J. 2003, "Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study", *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 78, pp. 965-971.
- Lissau, I. Overpeck, M. D. Ruan, W.J. Due, P. Holstein, B. E. Hediger, M. L. Health Behaviour in School-aged Children Obesity Working Group 2004, "Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel and the United States", *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, no. 158, pp. 27-33.
- Ludwig, D. S. 2000, "Dietary glycemic index and obesity", *Journal of Nutrition*, no. 130, supl. 2, S280-S283.
- "May 28 - EU childhood obesity "out of control", disponível em www.IOTF.org/childhood (acedido a 14 de Agosto de 2008).
- Maki, K. C. Rains, T. M. Kaden, V. N. Raneri, K. R. Davidson, M. H. 2007, "Effects of a reduced-glycemic-load diet on body weight, body composition, and cardiovascular disease risk markers in overweight and obese adults", *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 85, pp. 724-734.
- Mancini, M. C. Halpern, A. 2008, "Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient", *Vascular Health and Risk Management*, no. 4, pp. 325-336.
- Maron, D. J. Fair, J. M. Haskell, W. L. 1991, "Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff", *Circulation*, no. 84, pp. 2020-2027.
- Marshall, J. A. Bessesen, D. H. Hamman, R. F. 1997, "High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study", *Diabetologia*, no. 40, pp. 430-438.

Marsset-Baglieri, A. Fromentin, G. Tome, D. Bensaid, A. Makkarios, L. Even, P. C. 2004, “Increasing the protein content in carbohydrate-free diet enhances fat loss during 35% but not 75% energy restriction in rats”, *Journal of Nutrition*, no. 134, pp. 2646-2652.

Mayer-Davis, E. J. Monaco, J. H. Hoen, H. M. Carmichael, S. Vitolins, M. Z. Rewers, M. J. Haffner, S. M. Ayad, M. F. Bergman, R. N. Karter, A. J. 1997, “Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 65, pp. 79-87.

Mayer, E. J. Newman, B. Quesenberry, C. P. Jr Selby, J. V. 1993, “Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins”, *Diabetes Care*, no. 16, pp. 1459-1469.

McAuley, K. A. Hopkins, C. M. Smith, K. J. McLay, R. T. Williams, S. M. Taylor, R. W. Mann, J. I. 2005, “Comparison of a low-fat and high-protein diets with a high-carb diet in insulin-resistant obese women”, *Diabetologia*, no. 48, pp. 8-16.

McKeown, N. M. Meigs, J. B. Liu, S. Saltzman, E. Wilson, P. W. Jacques, P. F. 2004, “Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort”, *Diabetes Care*, no. 27, pp. 538-546.

McLaughlin, T. Reaven, G. Abbasi, F. Lamendola, C. Saad, M. Waters, D. Simon, J. Krauss, R. M. 2005, “Is there a simple way to identify insulinresistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?”, *American Journal of Cardiology*, no. 96, pp. 399-404.

Meckling, K. A. O'Sullivan, C. Saari, D. 2004, "Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 89, p. 2717-2723.

"Metabolic Syndrome Accounts For \$4 of every \$10 Spent on RXs" 2005, disponível em <http://www.diabetesincontrol.com/results.php?storyarticle=2726> (acedido a 14 de Agosto de 2008).

National Cholesterol Education Program (Adult Panel Treatment III) 2001, "Third report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III): Executive Summary, *Journal of the American Medical Association*, no. 285, pp. 2486-2497.

Newbold, H. L. 1988, "Reducing the serum cholesterol level with a diet high in animal fat", *South.Medicine Journal*, no. 81, pp. 61-63.

Noakes, M. Keogh, J. B. Foster, P. R. Clifton, P. M. 2005, "Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women", *American Journal of Clinical Nutrition*, vo. 81, pp. 1298-1306.

Oakes, N. D. Cooney, G. J. Camilleri, S. Chisholm, D. J. Kraegen, E. W. 1997, "Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding", *Diabetes*, no. 46, pp. 1768-1774.

Olefsky, J. M. 1981, "Insulin resistance and insulin action: an *in vitro* and *in vivo* perspective", *Diabetes*, no. 30, pp. 148-162.

- Ornish, D. Brown, S. E. Scherwitz, L. W. Billings, J. H. Armstrong, W. T. Ports, T. A. McLanahan, S. M. Kirkeeide, R. L. Brand, R. J. Gould, K. L. 1990, “Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial”, *Lancet*, no. 336, pp. 129-133.
- Padez, C. Fernandes, T. Mourõ, I. Moreira, P. Roseiro, V. 2004, “Prevalence of overweight and obesity in 7-9 year-old Portuguese Children. Trends in body mass index from 1970-2002”, *American Journal of Human Biology*, no. 16, pp. 670-678.
- Parker, D. R. Weiss, S. T. Troisi, R. Cassano, P. A. Vokonas, P. S. Landsberg, L. 1993, “Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 58, pp. 129-136.
- Pereira, J. Mateus, C. 2003, “Custos indirectos asociados à obesidade”, *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, vol. temático 3, pp. 65-80.
- Pereira, M. A. Jacobs, D. R. Jr Pins, J. J. Raatz, S. K. Gross, M. D. Slavin, J. L. Seaquist, E. R. 2002, “Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 75, pp. 848-855.
- Perez-Jimenez, F. Lopez-Miranda, J. Pinillos, M. D. Gomez, P. Paz-Rojas, E. Montilla, P. Marin, C. Velasco, M. J. Blanco-Molina, A. Jimenez-Pereperez, J. A. Ordovas, J. M. 2001, “A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons”, *Diabetologia*, no. 44, pp. 2038-2043.
- Perseghin, G. Scifo, P. De Cobelli, F. Pagliato, E. Battezzati, A. Arcelloni, C. Vanzulli, A. Testolin, G. Pozza, G. Del Maschio, A. Luzi, L. 1999, “Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a

1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents”, *Diabetes*, no. 48, pp. 1600-1606.

Phinney, S. D. Horton, E. S. Sims, E. A. Hanson, J. S. Danforth, E. Jr LaGrange, B. M. 1980, “Capacity for moderate exercise in obese subjects after adaptation to a hypocaloric, ketogenic diet”, *Journal of Clinical Investigation*, no. 66, pp. 1152-1161.

Phinney, S. D. Bistrian, B. R. Wolfe, R. R. Blackburn, G. L. 1983, “The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: physical and biochemical adaptation”, *Metabolism*, no. 32, pp. 757-768.

Pi-Sunyer, F. X. 2002, “Glycemic Index and Disease”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 76, pp. S290-S298.

Poston, W. S. II Foreyt, J. P. 2000, “Successful management of the obese patient”, *American Family Physician*, no. 61, pp. 3615-3622.

Pouliot, M. C. Després, JP. Lemieux, S. Moorjani, S. Bouchard, C. Tremblay, A. Nadeau, A. Lupien, P. J. 1994, “Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*, no. 73, pp. 460-468.

Radziuk, J. 2000, “Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 12, pp. 4426-4433

Reaven, G. M. 1988, “Role of Insulin Resistance in Human Disease”, *Diabetes*, no. 37, pp. 1595-1607.

- Reaven, G. M. 2007, “The individual components of the metabolic syndrome: is there a *raison d'être*?”, *Journal of the American College of Nutrition*, no. 26, pp. 191-195.
- Riccardi, G. Rivellese, A. A. 1991, “Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients”, *Diabetes Care*, no. 14, pp. 1115-1125.
- Riccardi, G. Rivellese, A. A. 2000, “Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet”, *British Journal of Nutrition*, no. 83, supl. 1, pp. S143-S148.
- Rivellese, A. A. Maffettone, A. Iovine, C. Di Marino, L. Annuzzi, G. Mancini, M. Riccardi, G. 1996, “Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia”, *Diabetes Care*, no. 19, pp. 1207-1213.
- Rizza, R. A. Mandarino, L. J. Gerich, J. E. 1981, “Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man”, *American Journal of Physiology*, no. 240, pp. 630-639.
- Roberts, S. B. 2000, “High-glycemic index foods, hunger and obesity: is there a connection?”, *Nutrition Reviews*, no. 58, pp. 163-169.
- Roith, D. & Zick, Y. 2001, “Recent Advances in our understanding of insulin action and insulin resistance”, *Diabetes Care*, no. 24, pp. 588-597.
- Rolfe, D. F. Brown, G. C. 1997, “Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals”, *Physiological Reviews*, no. 77, pp. 731-758.
- Salmeron, J. Hu, F. B. Manson, J. E. Stampfer, M. J. Colditz, G. A. Rimm, E. B. Willett, W. C. 2001, “Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 73, pp. 1019-1026.

- Samaha, F. F. Iqbal, N. Seshadri, P. Chicano, K. L. Daily, D. A. McGrory, J. et al. 2003, “A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity”, *The New England Journal of Medicine*, no. 348, pp. 2074-2081.
- Sarafidis, P. A. Nilsson, P. M. 2006, “The Metabolic Syndrome: a glance at its history”, *Journal of Hypertension*, vol. 4, pp. 621-626.
- Sato, Y. 2000, “Diabetes and lifestyles: role of physical exercise for primary prevention”, *The British Journal of Nutrition*, no. 84, supl. 2, pp. S187-S190.
- Sattar, N. Murray, H. M. McConnachie, A. Blauw, G. J. Bollen, E. L. Buckley, B. M. Cobbe, S. M. Ford, I. Gaw, A. Hyland, M. Jukema, J. W. Kamper, A. M. Macfarlane, P. W. Murphy, M. B. Packard, C. J. Perry, I. J. Stott, D. J. Sweeney, B. J. Twomey, C. Westendorp, R. G. Shepherd, J. PROSPER Study Group, 2007, “C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)”, *Circulation*, no. 115, pp. 981-989.
- Seidell, J. C. 1995, “The impact of obesity on health status: some implications for health care costs”, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, no. 19, supl. 6, pp. S13-S16.
- Sevak, L. McKeigue, P. M. Marmot, M. G. 1994, “Relationship of hyperinsulinemia to dietary intake in South Asia and European men”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 59, pp. 1069-1074.
- Shai, I. Schwarzfuchs, D. Henkin, Y. Shahar, D. Witkow, S. Greenberg, I. Golan, R. Fraser, D. Bolotin, A. Vardi, H. et al. 2008, “Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet”, *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 3, pp. 229-241.

Sharman, M. J. Kraemer, W. J. Love, D. M. Avery, N. G. Gomez, A. L. Scheett, T. P. Volek, J. S. 2002, “A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men”, *The Journal of Nutrition*, no. 132, pp. 1879-1885.

Sharman, M. J. Gomez, A. L. Kraemer, W. J. Volek, J. S. 2004, “Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men”, *The Journal of Nutrition*, no. 134, pp. 880-885.

Scheen, A. J. Van Gaal, L. F. 2007, “Cardiometabolic effects of rimonabant in obese/overweight subjects with dyslipidaemia or type 2 diabetes”, *Rèviue Medicale de Liège*, no. 62, pp. 81-85.

Shephard, R. J. Rode, A. 1996, “The health consequences of “modernization”: evidence from circumpolar peoples”, *Cambridge University Press*, Cambridge, United Kingdom.

Shulman, G. I. 2000, “Celular mechanisms of insulin resistance”, *Journal of Clinical Investigation*, no. 106, pp. 171-176.

Silva, J. E. 2003, “The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications”, *Annals of Internal Medicine*, no. 139, pp. 205-213.

Silva, J. E. 2006, “Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation”, *Physiological Reviews*, no. 86, pp. 435-464.

- Slentz, C. A. Duscha, B. D. Johnson, J. L. et al. 2004, “Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE — a randomized controlled study”, *Archives of Internal Medicine*, no. 164, pp. 31-39.
- Sjöström, L. Narbro, K. Sjöström, C. D. Karason, K. Larsson, B. Wedel, H. 2007, “Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects”, *The New England Journal of Medicine*, no. 357, pp. 741-752.
- Snow, V. Barry, P. Fitterman, N. Qaseem, A. Weiss, K. 2005, “Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from American College of Physicians”, *Annals of Internal Medicine*, no. 142, pp. 525-531.
- Sociedade Portuguesa de Cardiologia, “Estudo VALSIM” 2007, disponível em <http://www.spc.pt/SPC/Imprensa/Releases/1EstudoEpidemiologicoNacional.htm> (acedido a 14 de Agosto de 2008).
- Sondike, S. B. Copperman, N. Jacobson, M. S. 2003, “Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents” *The Journal of Pediatrics*, no. 142, pp. 253-258.
- Stern, L. Iqbal, N. Seshadri, P. Chicano, K. L. Daily, D. A. McGrory, J. Williams, M. Gracely, E. J. Samaha, F. F. 2004, “The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial”, *Annals of Internal Medicine*, vol. 140, pp. 778-785.
- Summers, L. K. Fielding, B. A. Bradshaw, H. A. Ilic, V. Beysen, C. Clark, M. L. Moore, N. R. Frayn, K. N. 2002, “Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity”, *Diabetologia*, no. 45, pp. 369-377.

The International Obesity Task Force 2005, “About Obesity”, Disponível em: <http://www.obesity.chair.ulaval.ca/IOTF.htm> (acedido a 12 de Maio de 2008).

The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Ryde ´n, L. Standl, E. Bartnik, M. Van den Berghe, G. Betteridge, J. de Boer, M-J. Cosentino, F et al 2007, “Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text”, disponível em <http://www.easd.org/> - *ESC-EASD Guidelines* (acedido a 16 de Agosto de 2008).

Thomsen, C. Rasmussen, O. Christiansen, C. Pedersen, E. Vesterlund, M. Storm, H. Ingerslev, J. Hermansen, K. 1999, “Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects”, *European Journal of Clinical Nutrition*, no. 53, pp. 818-823.

U. S. Department of Health and Human Services 1998, “NIH - Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults” National Institute of Health, U. S., Washington, D. C..

Vagues, J. Combes, R. Traroni, M. Angeletti, S. et al. 1979, “Medical Complications of Obesity”, edited by Mancini, M. Lewis, B. Contaldo, F. London Academic Press.

Varo, J. J. Martínez-González, M. A. De Irala-Estévez, J. Kearney, J. Gibney, M. Martínez, J. A. 2003, “Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union”, *International Journal of Epidemiology*, no. 32, pp. 138-146.

Vessby, B. Unsitupa, M. Hermansen, K. Riccardi, G. Rivellese, A. A. Tapsell, L. C. Nansen, C. Berglund, L. Louheranta, A. Rasmussen, B. M. Calvert, G. D. Maffetone, A. Pedersen, E. Gustafsson, I. B. Storlien, L. H. 2001, “Substituting

dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study”, *Diabetologia*, no. 44, pp. 312-319.

Vidal, J. Morínigo, R. Codoceo, V.H. Casamitjana, R. Pellitero, S. Gomis, R. 2005, “The importance of diagnostic criteria in the association between the metabolic syndrome and cardiovascular disease in obese subjects”, *International Journal of Obesity*, no. 29, pp. 668–674.

Voet, D. et al. 2000, “Fundamentos de Bioquímica”, Artmed Editora, Porto Alegre, ISBN 87-7307-677-1.

Volek, J. S. Gomez, A. L. Kraemer, W. J. 2000, “Fasting lipoprotein and postprandial triacylglycerol responses to a low-carbohydrate diet supplemented with n-3 fatty acids”, *Journal of the American College of Nutrition*, no. 19, pp. 383-391.

Volek, J. S. Sharman, M. J. Love, D. M. et al. 2002, “Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet”, *Metabolism*, no. 51, pp. 864-70.

Volek, J. S. Sharman, M. J. Gomez, A. L. Judelson, D. A. Rubin, M. R. Watson, G. Sokmen, B. Silvestre, R. French, D. N. Kraemer, W. J. 2004, “Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women”, *Nutrition & Metabolism*, no. 1, pp. 1-13.

Volek, J. S. Feinman, R. D. 2005, “Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction”, *Nutrition & Metabolism*, 2:31.

Volek, J. S. Sharman, M. J. Forsythe, C. E. 2005, “Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets”, *Journal of Nutrition*, no. 135, pp. 1339-1342.

- Wadden, T. A. Butryn, M. L. 2003, "Behavioural treatment of obesity", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 32, pp. 981-1003.
- Weitzman, E. R. Chen, Y.Y. Subramanian, S. V. 2005, "Youth smoking risk and community patterns of alcohol availability and control: a national multilevel study", *Journal of Epidemiology and Community Health*, no. 59, pp. 1065-1071.
- Westman, E. C. Mavropoulos, J. Yancy, W. S. Jr Volek, J. S. 2003, "A review of low-carbohydrate ketogenic diets", *Current Atherosclerosis Report*, no. 5, pp. 476-83.
- Westman, E. C. Feinman, R. D. Mayropoulos, J. C. Vernon, M. C. Volek, J. S. Wortman, J. A. et al. 2007, "Low-carbohydrate nutrition and metabolism", *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 86, pp. 276-84.
- Westman, E. C. Vernon, M. C. 2008, "Has carbohydrate-restriction been forgotten as a treatment for diabetes mellitus? A perspective on the ACCORD study design", *Nutrition & Metabolism*, 5:10.
- Whaley, M. H. Kampert, J. B. Kohl, H. W. 3rd Blair, S. N. 1999, "Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, no. 31, pp. 287-293.
- White, M. F. Kahn, C. R. 1994, "The insulin signaling system", *The Journal of Biological Chemistry*, no. 269, pp. 1-4.
- Wilding, J. P. 2007, "Treatment strategies for obesity", *Obesity Reviews*, no. 8, supl. 1, pp. 137-144.
- Willett, W. C. 2002, "Dietary fat plays a major role in obesity", *Obesity Reviews*, no. 3, pp. 59-68.

Wilmore, J. H. Després, J. P. Stanforth, P. R. Mandel, S. Rice, T. Gagnon, J. Leon, A. S. Rao, D. Skinner, J. S. Bouchard, C. 1999, “Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 70, pp. 346-352.

Wolf, A. M. Colditz, G. A. 1996, “Social and economic effects of body weight in the United States”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 63, supl. 3, pp. S466-S469.

World Health Organization 1997, “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity”, Geneva.

World Health Organization 1998, “The World Health Report 1998 – Life in the 21st century: a vision for all”, Geneva.

World Health Organization 1999, “Report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications”.

World Health Organization 2007, “The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary”, Copenhagen.

Yancy, W. S. Jr Olsen, M. K. Guyton, J. R. Bakst, R. P. Westman, E. C. 2004, “A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial”, *Annals of Internal Medicine*, no. 140, pp. 769-777.

Yanovski, S. Z. Yanovski, J. A. 2002, “Obesity”, *The New England Journal of Medicine*, no. 346, pp. 591-602.

- Yost, T. J. Jensen, D. R. Haugen, B. R. Eckel, R. H. 1998, “Effect of dietary macronutrient composition on tissue-specific lipoprotein lipase activity and insulin action in normal-weight subjects”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 68, pp. 296–302.
- Zhu, S. K. Wang, Z. M. Heshka, S. Moonseong, H. Myles, F. Heymsfield, S. B. 2002, “Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 76; pp. 743-749.
- Zhu, S. Wang, Z. Shen, W. Heymsfield, S. Heshka, S. 2003, “Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994)”, *American Journal of Clinical Nutrition*, no. 78; pp. 228-235.
- Zimmet, P. Baba, S. 1990, “Central obesity, glucose intolerance and other cardiovascular disease risk factors: an old syndrome rediscovered”, *Diabetes Research and Clinical Practice*, no. 10, suppl. 1, pp. S167-S171.
- Zimmet, P. Z. 1995, “The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography”, *Diabetes Care*, no. 18, pp.1050-1064.
- Zimmet, P. 2000, “Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?”, *Journal of Internal Medicine*, no. 247, pp. 301-310.