



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências

**Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica**

**Norey Gomes Ribeiro Teodozio**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestrem  
**Bioquímica**  
(2º ciclo de estudos)

Orientadora: Prof. Doutora Cândida Ascensão Teixeira Tomaz

**Covilhã, outubro de 2014**



# Dedicatória

Ao meu Pai, Lou, pelo exemplo do sempre sonhar

À minha Mãe, Teresa que me ensinou lutar pelo sonho

Ao meu filho, Lucas, pela eterna inspiração de me tornar um bom exemplo

Ao meu marido, Mário, pela mão amiga nesta jornada



# Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora e diretora de curso Prof. Doutora Cândida Tomaz, pela oportunidade desta aprendizagem, pela disponibilidade, paciência e compreensão.

A todas as pessoas que, anonimamente, participaram no ensaio de que trata esta tese, sem as quais este trabalho não seria possível.

Ao Dr. Garcêz, pela preciosa ajuda em conduzir, amavelmente a ideia deste projeto à Direção da Euromedic.

Aos Laboratórios Euromedic, pelo patrocínio na realização das análises que viabilizaram o ensaio clínico de que trata esta dissertação.

À Dra. Sara Castanheira, por ter-se esforçado para viabilizar este projeto e à Técnica Sara Mabel, por toda a simpatia, empenho e eficiência na organização das colheitas e dos resultados.

Pelo apoio, aos médicos Dr. João Alberto Carvalho, Dr. Manuel Nuno Raposo, Dra. Maria Jose Santiago, Dra. Cláudia Rodrigues, Dr. Eugénia Silva, Dr. António Pitrez, Dr. Luis Pereira, Dr. João Salgueiro, Dra. Cristina Pires, Dra. Marli Loureiro, Dr. João Taborda, Dr. Vitor Santos, Dra. Sofia Viana, Dr. Angelo Ribeiro, Dr. Adelino Tavares, Dr. António Caio, Dr. Carlos Abreu, Dra. Stela Sousa e Dra. Anabela Pombo, todos do ACES/COVA DA BEIRA.

À Marisa Antunes, pela ajuda na introdução dos dados.

Ao meu filho Lucas, pela ajuda com as estatísticas.

À Fátima Santos e Diana Bicho, Doutorandas da FCS, por toda a simpatia com que me trataram.



# Resumo

**Contexto:** Evidências recentes têm mostrado que a aplicação a curto prazo de Dieta Cetogénica (DC) é uma alternativa segura e eficaz para a perda de peso. No entanto, no que diz respeito à Síndrome Metabólica (SM), as preferências de abordagem nutricional recaem sobre a Dieta Mediterrânica.

**Hipótese:** A DC pode ser uma alternativa eficaz de primeira abordagem da SM, por favorecer uma perda rápida de peso em pouco tempo, servindo estes resultados como recurso motivacional para o estabelecimento e manutenção de padrões de consumo dietético favorecedores de melhorias nos parâmetros de avaliação do quadro.

**Tipo de estudo:** Ensaio clínico randomizado controlado, com 27 participantes de ambos os sexos, maiores de 35 anos e com fenótipo sugestivo de SM, recrutados no Distrito de Castelo Branco, Portugal, para cumprir, por 45 dias, DC hipocalórica, com proporções de macronutrientes de 60/25/15, respetivamente para gorduras, proteínas e hidratos de carbono.

**Variáveis:** Peso corporal, altura, índice de massa corporal, gordura subcutânea, gordura visceral, colesterol total e suas frações de HDL e LDL, triglicéridos, insulina sérica, glicémia em jejum, resistência à insulina, proteína C reativa, ácido úrico e ureia sérica, microalbuminúria em urina ocasional, pH urinário e proteínas em urina.

**Resultados:** Após 45 dias de acompanhamento, o programa alimentar cumprido produziu alterações positivas em todos os valores antropométricos, nos valores de perfil lipídico e na microalbuminúria de urina ocasional, não se observando resultados conclusivos relativamente ao perfil glicémico.

**Conclusões:** A DC, pelos seus comprovados efeitos na melhoria de parâmetros de avaliação da SM, pode constituir numa abordagem não terapêutica deste quadro patológico, tanto de forma precoce, na perspetiva da prevenção, como do tratamento. Embora não seja uma solução de longo prazo, pelo seu carácter restritivo, pode ser utilizada, ao início do tratamento, como recurso motivacional e, ainda, sempre que necessário acelerar o emagrecimento. Não foram detetadas alterações negativas nos parâmetros clínicos, pelo menos a curto prazo.

## Palavras-chave

Obesidade Central, Síndrome Metabólica, Dieta Cetogénica, Risco Cardiovascular, Dislipidémias, Distúrbios da Glicose



# Abstract

**Context:** Recent evidence has shown that short-term application of Ketogenic Diet (KD) is a safe and effective alternative for weight loss. However, with regard to the Metabolic Syndrome (MS), the preference of nutritional approach befall the Mediterranean Diet.

**Hypothesis:** KD can be an effective alternative as a first approach to MS, by promoting rapid weight loss in a short time. These results serve as a motivational resource for the establishment and maintenance of patterns of dietary intake favoring improvements in assessment MS parameters.

**Type of study:** Randomized controlled clinical trial with 27 participants from both sexes, older than 35 years and with a suggestive phenotype of MS. Participants were recruited in the District of Castelo Branco, Portugal, to comply with hypocaloric KD for 45 days, with macronutrient proportions of 60/25/15, respectively in fats, proteins and carbohydrates.

**Variables:** Bodyweight, height, body mass index, subcutaneous fat, visceral fat, total cholesterol and its fractions HDL and LDL, triglycerides, serum insulin, fasting blood glucose, insulin resistance, C-reactive protein, serum uric acid, serum urea, microalbuminuria in casual urine, urinary pH and protein in urine.

**Results:** After 45 days of monitoring, the food program produced positive changes in all anthropometric values, lipid profile and microalbuminuria in occasional urine, but there were no conclusive results regarding the glycemic profile.

**Conclusions:** The KD may constitute a prevention and a non-pharmacological treatment approach, due to the improvement of parameters of the metabolic syndrome. Although KD is not a long-term solution, for its restrictive nature, it can be used at the beginning of treatment, as a motivational resource and also whenever necessary to speed up weight loss. No negative changes in clinical parameters were detected at least in the short-term treatment.

## Keywords

Central obesity, metabolic syndrome, ketogenic diet, cardiovascular risk, dyslipidemia, impaired glucose



# Índice

Capítulo I	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	Obesidade .....	2
1.1.1	Obesidade: Prevalências e riscos.....	2
1.1.2	Obesidade e Seus Reguladores.....	3
1.2	Síndrome Metabólica .....	5
1.2.1	Síndrome Metabólica - Critérios de Diagnóstico e Epidemiologia .....	5
1.2.2	Síndrome Metabólica - Fisiopatologia, Riscos Associados e Tratamento8	
1.3	Dieta Cetogénica .....	12
1.3.1	Dieta Cetogénica - Mecanismos .....	13
1.3.2	Dieta Cetogénica no Tratamento da Obesidade .....	17
1.3.3	Dieta Cetogénica - Riscos.....	18
Capítulo II	Objetivos.....	20
Capítulo III	Sujeitos e Métodos.....	21
3.1	Sujeitos .....	22
3.2	Métodos.....	22
3.2.1	Medidas Antropométricas .....	22
3.2.2	Análises Laboratoriais.....	24
3.2.3	A avaliação de estilo de vida e estado geral de saúde.....	27
3.2.4	Prescrição dietética.....	27
Capítulo IV	Resultados e Discussão .....	30
4.1	Descrição da amostra inicial .....	30
4.2	Enquadramento da Amostra no SM.....	35
4.3	Evolução dos Parâmetros após a Dieta Cetogénica .....	38
4.3.1	Variações antropométricas.....	41
4.3.2	Variações no perfil lipídico.....	47
4.3.3	Variações do Perfil Glicémico .....	49
4.3.4	Alterações no Perfil de Risco .....	51
4.3.5	Outras Variações .....	52
V	Conclusões.....	53
VI	Perspectivas Futuras.....	54
	Bibliografia .....	56
	Anexos .....	62



# Lista de Figuras

- Fig.1 Inter-relação dos componentes da SM, resultando em Incremento do Risco Cardiovascular
- Fig 2 Formação de Corpos Cetônicos no Fígado
- Fig 3 Utilização de Corpos Cetônicos na Mitocôndria
- Fig.4 Distribuição da Amostra Inicial por Sexo
- Fig.5 Gráfico de Variação dos Parâmetros Antropométricos- Peso, IMC, PC
- Fig 6 Gráfico de Variação dos Parâmetros Antropométricos-GV, GS, MSC
- Fig.7 Gráfico de Variação de Perfil Lipídico
- Fig.8 Gráfico de Variações do Perfil Glicêmico
- Fig.9 Gráfico de Variação do Perfil de Risco

# Lista de Tabelas

Tabela 1.1	Resumo dos Principais Critérios de Diagnóstico de SM
Tabela 3.1	Valores de Referência para o Índice de Massa Corporal (IMC)
Tabela 3.2	Valores de Referência para o Perímetro da Cintura
Tabela 3.3	Valores de Referência para a Percentagem Gordura subcutânea
Tabela 3.4	Valores de Referência para a Percentagem Gordura Visceral
Tabela 3.5	Valores de Referência para a Percentagem de Massa Muscular
Tabela 4.1	Distribuição da Amostra por Idade
Tabela 4.2	Distribuição da Amostra Inicial de Acordo com o Perfil Antropométrico
Tabela 4.3	Diferenças Entre Mulheres e Homens nos Valores de GS, PC e MSC relativamente aos Valores Antropométricos de Referência
Tabela 4.4	Distribuição da Amostra Inicial de Acordo com o Perfil Lipídico
Tabela 4.5	Distribuição da amostra inicial de acordo com o Perfil Glicídico
Tabela 4.6	Distribuição da amostra de acordo com o Perfil de Risco
Tabela 4.7	Prevalência (por indivíduo) de Fatores associados à SM
Tabela 4.8	Evolução da amostra relativamente ao SM
Tabela 4.9	Variações do Perfil Antropométrico-Peso, IMC e PC
Tabela 4.10	Variações do Perfil Antropométrico; GV, GS, MSC
Tabela 4.11	Variações do Perfil Lipídico
Tabela 4.12	Variações no Perfil Glicémico
Tabela 4.13	Variações de Perfil de Risco

# Lista de Acrónimos

ACA	Acetoacetato
ALT	Alanina aminotransferase
ATPIII	Adult Treatment Panel III
BHB	Beta-hidroxibutirato
BMI	Body Mass Index
BW	Body weight
CAD	Cetoacidose Diabética
CAT	Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos
CC	Corpos Cetónicos
CRP	Proteína C Reativa
CT	Colesterol Total
DC	Dieta Cetogénica
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Dieta Mediterrânica
DM2	Diabetes Melitus tipo 2
DRC	Doença Renal Crónica
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ERO	Espécies Reativas de Oxigénio
FBG	Fasting blood Glucose
GGT	Gama-glutamil transferase
GJ	Glicémia em Jejum
GS	Gordura Subcutânea
GV	Gordura Visceral
HA	Hipertensão arterial
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IDF	International Diabetes Federation
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
INS	Insulina
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MB	Metabolismo Basal
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e Adenina (reduzido)
NAFLD	Non Alcoholic Fat Liver Disease
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OB	Obesidade
OC	Obesidade Central
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Perímetro da Cintura
PCR	Proteína C Reativa
PNA	Proteínas não acopladas
RCV	Risco Cardiovascular
RI	Resistência à Insulina

RVD	Recetor de Vitamina D
SI	Sistema Imunológico
SM	Síndrome Metabólica
TA	Tecido Adiposo
TGC	Triglicéridos
TLR4	<i>Toll Like Receptor 4</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral





## Capítulo I INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica(SM) é uma doença multifatorialna qual a obesidade (OB) desempenha um papel importante, pois exerce a sua influência em praticamente todos os outros fatores intervenientes na mesma. Apesar de haver terapêuticas medicamentosas que tratam, em separado, os diversos determinantes da SM, existe um consenso em torno da ideia de que a abordagem mais efetiva e sustentável contempla um conjunto de alterações no estilo de vida, do qual fazem parte os hábitos alimentares e a obtenção de um peso saudável.

A Dieta Mediterrânica(DM)tem sido o padrão dietético de eleiçãona intervenção no SM, por ser considerada mais eficazna obtenção de melhorias nos diversos indicadores relacionados com ela, nomeadamente os valores antropométricos, o perfil lipídico e o perfil glicémico. Por ser restritiva de gorduras, a DM também tem reconhecido o seu papel na redução do Risco Cardiovascular (RCV), com notável influência positiva em alguns dos seus indicadores como a Proteína C Reativa(PCR), o Ácido Úrico e a Ureia sérica e a Microalbuminúria, todos eles também relacionados com a SM.

No entanto, conhecendo os resultados extraordinários que a Dieta Cetogénica (DC) tem proporcionado nos últimos anos como recurso de gestão do peso e, também verificando que ela temtido demonstrada, em diversos ensaios clínicos, a sua superioridade em relação à DM no que diz respeito à rapidez dos resultados, pôs-se a hipótese de que ela poderia também influenciar, de modo global, o quadro do SM.

A intenção não é estabelecer a DC como padrão permanente de ingestão alimentar, mas utilizá-la tanto como abordagem inicial, comoperiódica,sempre que for necessário acelerar a perda ponderal,na perspetiva de fazer com que os resultados rápidos reforcem a motivação do doente e incentivem o seu comprometimento para a obtenção e manutenção de peso e valores saudáveis de saúde cardiovascular.

O que se apresenta a seguir é o resultado de um ensaio clínico no qual se investigou o efeito da DC em indivíduos portadores de características do SM e que será descrito a seguir à contextualização da OB, do seu vínculo com o SM e das características da DC.Assume-se como pressuposto que a intervenção precoce na SM, tal como em vários outros quadros patológicos, tem grande vantagem. Nesta perspetiva, não há aqui a preocupação de vínculo com quaisquer dos critérios vigentes de diagnóstico da SM, formulados pelos diversos organismos internacionais que dela tratam, ainda que todos eles tenham sido tomados como referência teórica. Há sim a preocupação com a prevalência dos diversos fatores nos indivíduos em questão, pois esta torna-os potencialmente pensos a desenvolver a patologia.

## 1.1 Obesidade

Define-se OB como a condição na qual o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso do indivíduo e o quadrado da sua altura em metros, seja maior ou igual a 30. Abaixo da faixa de OB encontra-se um intervalo de risco denominado “excesso de peso”, definido pelos valores de IMC entre 25 e 29,9 e que fazem fronteira com as faixas de peso saudável e de obesidade, respetivamente (OMS, 2014; Bray, 2004). Os diversos valores de IMC são estratificados em faixas que definem desde a magreza patológica (IMC <18,5) até a OB mórbida (IMC > 40).

A OB obedece a dois padrões típicos de distribuição: ginóide e andróide. No primeiro concentra-se em maior proporção nas regiões axiais e no segundo na região abdominal, sendo frequentemente referenciada como OB Central (Lee, Kasa e Supiano, 2003). Esta distribuição tem influência hormonal, sendo por isso a distribuição ginóide típica de mulheres em idade fértil e a distribuição andróide típica do sexo masculino ou de mulheres pós-menopausadas.

### 1.1.1 Obesidade: Prevalências e riscos

A cada ano surgem inúmeras pesquisas que dão conta do crescimento da prevalência da OB no mundo inteiro. A OB apresenta números dramáticos em todas as faixas etárias, grupos sócio económicos e regiões geográficas e está ligada a um grande número de doenças, sendo um elemento agravador dos custos da saúde pública.

As últimas estatísticas publicadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) são de 2008 e apuraram que 35 % dos adultos maiores de 20 anos tinham excesso de peso, sendo as maiores taxas encontradas nos Estados Unidos (62 % com excesso de peso e 26 % com OB) e as menores taxas no sudeste da Ásia (14 % com excesso de peso e 3 % de obesos). Na Europa as prevalências são de aproximadamente 55 % para ambos os sexos. Em todo o mundo pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem em consequência do excesso de peso ou da OB. A prevalência é maior em mulheres na maioria das regiões pesquisadas pela OMS. A prevalência em Portugal, apurada em 2008 era de 24% (INDEX MUNDI, 2014) (HHS US, 2001).

Cada vez mais e um pouco por todo o mundo, cientistas encontram evidências da associação da OB com diversas doenças (Freedman et al, 2002), tendo sido já demonstrada a sua influência na génese e/ou agravamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (Alberti & Zimmet, 1998), Hipertensão Arterial (HTA) (Appel et al, 2003), Doenças Coronárias (DC) (Rexrode et al, 1998), estando em algumas associadas às taxas de mortalidade. Indivíduos obesos apresentam um agravamento de 50 a 100% do risco de morte prematura em comparação com os que têm um peso saudável (OMS, 2014).

### 1.1.2 Obesidade e Seus Reguladores

Uma questão central no problema da OB é o desequilíbrio entre a ingestão calórica e o dispêndio energético. No entanto, a etiologia da OB engloba fatores genéticos, fisiológicos e de comportamento, o que a torna uma patologia complexa. Elementos diversos como a rede neuro-endócrina que gere o metabolismo energético, o poder termogénico dos alimentos e a influência parácrina e hormonal de determinados nutrientes, devem ser tidos em conta na fisiopatologia da OB(Wilborn et al., 2005).

As influências de ordem genética fazem-se expressar em sentido biunívoco. Tanto a genética pode influenciar a génese da OB, induzindo respostas diferentes na gestão do peso face a consumos semelhantes, como os padrões de consumo alimentar, em especial a ingestão calórica, podem afetar a expressão de genes (Bastard et al, 1999; Yanovsky et al,1999;Wilborn et al, 2005;).

Relacionados com a ingestão calórica contam a noção quantitativa e que diz respeito ao aporte energético em si e a noção qualitativa que recai sobre as escolhas de conteúdo nutricional. Escolher gorduras adequadas, fazer o aporte correto de micronutrientes, são critérios essenciais para a gestão do peso (Teegarden,2005).Macronutrientes influenciam o volume das refeições, estando implicados na questão da saciedade; micronutrientes como a vitamina D e o cálcio têm sido postulados como moduladores importantes do balanço energético (Teegarden et al, 2005; Engelman, 2014).

O cálcio, por exemplo tanto pode afetar o modo como os adipócitos quebram os ácidos gordos, como pode também, no caso de ingestão aumentada, vincular mais ácidos gordos ao cólon, inibindo a absorção das gorduras (Freedland, 2004; Teegarden et al, 2005).A vitamina D,por sua vez, que já há muitos anos tem seu papel reconhecido no metabolismo ósseo tem sido objeto de pesquisa no contexto da OB. A sua forma ativa (1,25(OH) 2D)exerce os seus efeitos por ligação ao seu recetor RVD (Recetor de Vitamina D) e o interesse pela sua intervenção na génese da OB foi iniciado com a descoberta da expressão deste recetor em adipócitos(Nasser et al, 2014; Shivaprakash et al, 2014). Muitos estudos encontram uma associação negativa entre massa adiposa e níveis séricos de vitamina D(Piccolo et al, 2013; Zhou et al, 2013).

Fatores relacionados com o estilo de vida como o exercício físico, hábitos tabágicos, de consumo de álcool e horas de sono são alguns outros intervenientes importantes na instalação ou agravamento de desordens metabólicas. Para produzir um balanço favorável em termos de manutenção da massa e composição corporal a atividade diária é de importância crucial. Para o gasto energético contam o Metabolismo Basal (MB) do indivíduo e o seu grau de atividade física, tanto o pertinente à atividade diária quanto com o exercício físico na conceção desportiva, podendo representar de 15 a 50% da energia total despendida,

considerado o gradiente que vai do sedentarismo à atividade física intensa (Slentz et al, 2005).

O Consumo de álcool pode ser um agravante na OB, tanto pelas calorias que aporta (7cal/g), como pelo facto de ser uma prioridade metabólica, constituindo-se assim um elemento poupador das calorias aportadas pelos alimentos ingeridos na proximidade do seu consumo. A ação do álcool sobre o peso é mais pronunciada em indivíduos obesos e em mulheres. O álcool pode incentivar a ingestão calórica e existem evidências de que o seu consumo habitual além dos níveis recomendados - e que são dependentes do sexo e idade - está associado positivamente ao ganho de peso (NOO,2012).

Tem sido também intensamente estudada a influência das horas de sono sobre a instalação ou manutenção de quadros de OB. Alguns estudos demonstram que indivíduos que dormem pouco têm mais propensão a tornarem-se obesos. São várias as causas investigadas mas a literatura refere com mais insistência evidências que relacionam a privação do sono com a secreção hormonal reguladora do apetite e também com a influência sobre as escolhas alimentares, supostamente induzidas pelo sono deficiente (Crispin et al, 2007).

Transversal a todos os fatores acima descritos, o sistema hormonal funciona como grande gestor de todos os processos, sendo um agente modulador por excelência dos quadros de OB. A rede neuronal associada a diversas hormonas de ação periférica e/ou central, tal como a Insulina, Leptina, Grelina, Neuropeptídeo Y, Colecistoquinina, entre outras, têm sido investigadas. Algumas têm influência na etiologia da OB, outras têm funções reguladoras que ajudam o corpo a manter um adequado suprimento de energias e micro nutrientes. Também interferem no sentido de fazer com que a ingestão alimentar se traduza em prazer. A atividade metabólica do tecido adiposo (TA) determina também interações importantes com o sistema neuro-endócrino (Mohamed-Ali et al, 1998; Kelley, 2000; Romero e Zanesco, 2006; Thio, 2011).

A literatura tem também disponibilizado diversos achados sobre as interações do TA com o Sistema Imunológico (SI), com conseqüentes influências no quadro da OB. Postula-se, por exemplo, que o TA na OB está em crónico estado inflamatório, produzindo, por efeito da elevação de ácidos gordos, a activação de vias inflamatórias especialmente através da família TNF (Fator de necrose tumoral). o TLR4 (*Toll Like Receptor 4*) supostamente é o elo de ligação com o sistema imunitário. Esta inflamação pode ocasionar a resistência à insulina (RI) induzida pela dieta. A Interleucina 6 (IL6), cuja correlação com o IMC já foi demonstrada, tem a sua expressão aumentada no TA em situações de OB e é supostamente um modulador da produção de Leptina e do metabolismo dos lípidos sendo estimulada pelo TNF (Yoshinori et al, 2013).

## 1.2 Síndrome Metabólica

A SM é um quadro patológico multifatorial, no qual a OB central e as alterações nos perfis lipídicos e glicémico atuam conjuntamente com fatores de risco tais como sedentarismo, hábitos tabágicos e alcoólicos na gênese de diversas doenças, nomeadamente as Doenças Cardiovasculares (DCV). Foi posta em evidência em 1988 quando Reaven (2008) demonstrou, pela primeira vez, o agravamento do RCV pela interação entre a HTA, Intolerância à Glicose, Hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL, chamando a este resultado “Síndrome X” (Karlsson e Knutsson, 2001; Cheal et al, 2004; Rosas et al, 2012; Weiss et al, 2013).

Designada com diferentes termos ao longo dos anos (Quarteto da Morte, Síndrome Plurimetabólica, Síndrome da RI, Síndrome Cardiometabólica), passou a prevalecer a denominação “Síndrome Metabólica” atribuída em 1998 pela OMS, que colocou os distúrbios da glicose como o fator principal e imprescindível da definição do quadro (Zimmet et al, 1998; Moebus et al, 2007).

### 1.2.1 Síndrome Metabólica - Critérios de Diagnóstico e Epidemiologia

O critério de definição e diagnóstico da OMS, que coloca os distúrbios da glicose como o foco central e associada a pelo menos dois fatores de risco, foi diversas vezes revisto por organismos e programas internacionais dedicados à pesquisa em saúde cardiovascular, nomeadamente o National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII); International Diabetes Federation (IDF) e o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (NCEP ATPIII, 2001; IDF, 2006; Grundy et al, 2005; AHA /NHLBI, 2004/2005; Tauleret al, 2014; Fiuza et al, 2008).

As alterações traduzem-se na inclusão de outros fatores de risco, tais como o Perímetro da Cintura (PC) e alterações de outros lípidos do sangue e o ênfase à importância dos fatores de risco ligados ao estilo de vida, que estão resumidos na Tabela 1.1. O uso de diferentes definições causa alguma confusão na interpretação de estudos epidemiológicos. Enquanto estudos mais antigos de prevalência utilizavam as definições da ONU e do EGIR, os mais recentes usam a definição do ATPIII ou do critério da IDF. Estas diferenças tornam-se mais evidentes nos trabalhos que comparam dois ou mais critérios numa mesma população, simultaneamente. Muitos estudos de prevalência utilizam mais do que um critério de inclusão.

Tal é o caso de Moebus et al (2007), que num estudo transversal feito com 35869 doentes recrutados nas consultas de medicina geral em centros de saúde da Alemanha, encontraram claras diferenças de prevalências consoante a aplicação de diferentes critérios:

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

O Critério NCEP ATP III apontava prevalência total de 19,8, sendo 22,7% entre homens e 18% entre mulheres; já o critério IDF apurava prevalência total de 32,7 sendo 40,3% para homens e 28% para mulheres. Estes autores questionam a utilidade das novas definições, cujos critérios fazem a inclusão de cada vez mais indivíduos, podendo rotular indevidamente demasiado número de doentes em risco, conduzindo a terapêuticas agressivas precoces e desnecessárias.

**Tabela 1.1 - Resumo dos Principais Critérios de Diagnóstico da SM**

Critério	NCEP/ATP III	OMS	EGIR	IDF
	3 ou mais dos critérios abaixo	DM2, TGC; GJ RI + 2 ou mais	2 ou mais dos critérios abaixo	OC (por raça)
<b>Obesidade central</b>	PC > 102 cm. (H) > 88 cm. (M)	ICQ: > 0.9 (H) > 0.85 (M) E/ou IMC > 30	PC: ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm. (M)	
<b>Dislipidemia</b>	Tg ≥ 150 mg/d HDL: < 40 (H) < 50 (M)	TGC ≥ 150 e/ou HDL < 35 (H) < 39 (M)	TGC ≥ 190 ou HDL < 40 ou em tratamento	TGC ≥ 150 mg/% HDL: < 40 (H): < 50 (M)
<b>PA Elevada</b>	≥ 130/85	≥ 140/90	PAS ≥ 140 PAD ≥ 90	≥ 130/85
<b>Glucose</b>	GJ: ≥ 110 mg/dl (≥ 100)*			GJ: ≥ 100mg/dl
<b>Outros</b>		Microalbuminúria ≥ 30 mg/gr(creat)		

Adaptado de:

[http://www.basesmedicina.cl/diabetes/702\\_sindrome\\_metabolico/contenidos\\_INTERIOR.htm](http://www.basesmedicina.cl/diabetes/702_sindrome_metabolico/contenidos_INTERIOR.htm)  
 Abrev: DM2 (Diabetes Mellitus 2); PC (perímetro da cintura); TGC (Triglicéridos); GJ (Glicemia em Jejum); RI (Resistência à Insulina); ICQ (índice Cintura Quadris); H (homem); M (mulher); PAS (Pressão Arterial Sistólica); PAD (Pressão Arterial Diastólica); OC (Obesidade Central)

Também é o caso de Tauler et al (2014), que realizaram um estudo transversal com uma população trabalhadora em Espanha (24529 homens e 18733 mulheres entre os 20 e 65 anos), recrutada nos exames de avaliação periódica. Este estudo visou, principalmente, distinguir, utilizando os critérios IDF e ATP III, a prevalência de duas situações distintas: a SM e a SM Pré mórbida. A distinção é feita pela exclusão de doentes com DM2 e DCV previamente diagnosticadas. Entre outras conclusões, este estudo aponta o IMC como o principal fator determinante da condição SM e o facto de a prevalência ser menor em mulheres.

Uma boa referência de evolução para os índices epidemiológicos da SM é o estudo americano NHANES (CDC, 2014), onde se apuraram as prevalências a uma mesma população,

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

durante anos seguidos e consoante diferentes critérios de diagnóstico. Este estudo analisa prevalências sob vários ângulos para além do sexo e idade, tal como tipo racial, nível sócio económico, entre outros. Os números publicados em 2009 dão conta de uma prevalência crescente e aproximada dos 34 % em adultos e da maior probabilidade de prevalência no grupo de homens e mulheres entre os 40 e os 59 anos; diversas diferenças de prevalência por etnia são postas em evidência.

Outro estudo alargado foi feito em consórcio (BioSHaRE-EU) utilizando um formato harmonizado em termos de metodologia e que foi aplicado por 10 grupos em 7 países da Europa (Estónia, Finlândia, Alemanha, Holanda, Noruega, Reino Unido e Itália). Este estudo recrutou 163.517 indivíduos de origem europeia, entre os 18 e os 80 anos que se submeteram a exame clínico e medidas antropométricas, medição de tensão arterial e análises laboratoriais de sangue para determinação da glucose e lípidos. Os dados apresentados distinguem dois grandes grupos: o da OB metabolicamente saudável e o grupo portador de SM, segundo o critério NCEP ATP III. As mulheres e as faixas etárias mais baixas são preponderantes no primeiro grupo. Segundo os autores, a prevalência encontrada neste estudo foi muito maior que as constantes nas pesquisas mais recentes relacionadas com a OB na Europa. Acrescentam adiante que isto ocorre, provavelmente, pelas diferenças nos critérios de inclusão ou pelo facto de o recrutamento ter sido feito em épocas diferentes em cada país. Ainda assim, os resultados confirmaram a associação do SM com maior RCV e DM2, assim como maior prevalência entre os homens e na faixa etária acima dos 50 anos. Também confirma a tendência para a elevação da prevalência da OB (de ambos os tipos) a proporções epidémicas. (Vliet-Ostapchouk et al, 2014).

Em Portugal, Fiuza et al (2008), num estudo transversal (VALSIM) envolvendo 16.856 indivíduos recrutados nas consultas de cuidados primários em diversas cidades do país encontraram uma prevalência média, ajustada ao sexo e idade, de 27 %, com variação regional, sendo a maior taxa encontrada no Alentejo (30,99%) e a menor no Algarve (24,42%). Neste estudo a HTA foi o componente mais frequente na SM, sendo o SM o fator mais fortemente associado ao diagnóstico de DM.

Outro estudo português, porém menos abrangente, foi feito por Rossa et al (2012) e investigou a prevalência da SM pelo critério IDF entre trabalhadores de um grande hospital (740 participantes, 72% do sexo feminino, com idades entre os 18 e os 69 anos), encontrando uma prevalência média de 12,8 %, sendo maior em idades mais avançadas e no turno da noite. Cada fator de risco tem já individualmente o seu impacto próprio na saúde do indivíduo, mas o risco de morbilidade e mortalidade aumenta na medida em que há a associação dos diversos fatores.

Alguns estudos de revisão analisam populações específicas, na perspectiva de identificar fatores preponderantes de definição da SM aplicáveis às mesmas. Um exemplo disto é o estudo de revisão brasileiro de Mendes et al (2012), que analisa critérios diversos do SM, sob o ângulo do ciclo de vida feminino. Concluem os autores que, em mulheres a partir dos 50 anos, podem ser atribuído à menopausa a razão para a grande prevalência do SM em mulheres a partir dos 50 anos. Os parâmetros analisados sofrem alterações desde o pré menopausa, crescendo até à pós menopausa. Este período é caracterizado por um hiperandrogenismo relativo, como consequência da maior queda dos estrogénios, em comparação com os androgénios que pode levar à formação de aterosclerose, com aumento dos níveis de colesterol LDL e uma diminuição dos níveis de HDL.

Outro exemplo é o estudo de Welin et al (2008) com uma população mista de aproximadamente 1800 indivíduos, maioritária em homens (2/3), divididos em grupos de duas faixas etárias (40/50 e +50). Neste estudo coloca-se em evidência o hábito tabágico como agravante do SM.

Outros, ainda, como o de Chichlowska et al (2010), analisam a SM sob a perspectiva do nível sócio-económico. Num estudo de oito anos que envolveu o acompanhamento de 2932 negros e 9777 brancos americanos não diabéticos de ambos os sexos, com idades entre os 45 e os 64 anos, residentes em diversas localidades, foi concluído que o nível sócio-económico se correlaciona com a SM de forma negativa, tanto entre negros, como entre brancos, sendo a correlação mais forte entre mulheres.

Apesar das diferenças dos critérios, existem algumas coincidências em termos epidemiológicos, como a alta e crescente prevalência e do facto de ser dependente do sexo e da idade. Conforme o critério, as prevalências podem variar de 8% a 24% em homens e de 7% a 46% em mulheres. Até aos 50 anos os maiores índices de prevalência encontram-se na população masculina, mas a partir dos 50 anos a tendência reverte, sugerindo que fase da transição menopáusicas possa ser um determinante importante no aumento dessa prevalência.

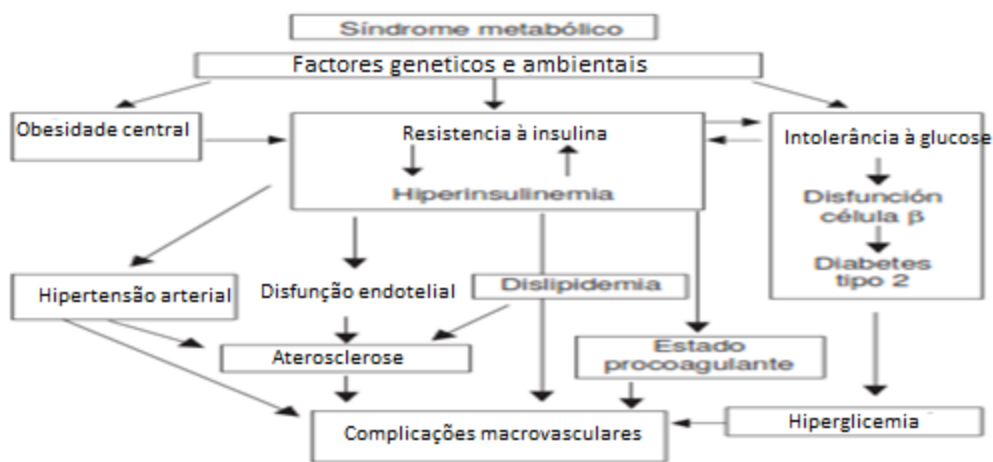
### **1.2.2 Síndrome Metabólica - Fisiopatologia, Riscos Associados e Tratamento**

A forma de apresentação da SM depende do indivíduo e geralmente tem evolução lenta, com a sedimentação progressiva dos fatores envolvidos, combinados entre si de muitas formas. A OB Central prevalece como a manifestação fenotípica de evidente proeminência. Considera-se que o aumento do perímetro abdominal para valores maiores que os limites saudáveis estabelecidos por sexo (80cm para mulheres e 94 cm para homens) de ocorrência simultânea com alteração dos níveis plasmáticos de lípidos, constituem uma situação de alerta. Cabe à OB

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Central e à RI, juntamente com seus condicionantes genéticos e ambientais, os papéis chave na instalação da patologia, apesar de grande número de fatores envolvidos. Ambos podem ser independentemente associados ao RCV. Em conjunto com fatores genéticos e ambientais podem ter um papel crucial nas DCVs, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1. Inter-relação dos componentes da Síndrome Metabólica, resultando em incremento do Risco Cardiovascular. Adaptado de: Rosas et al (2012)



Já há alguns anos estabeleceu-se a correlação positiva e independente entre a OC e RCV (Lamarche et al, 1998; Bray, 2003). A gordura abdominal é constituída não apenas pela Gordura Subcutânea (GS) mas, também pela Gordura Visceral (GV), sendo imputada a esta última o papel preponderante na gênese dos riscos associados às DCV e ao desenvolvimento do DM2 (Kaila et al, 2008; Rocchini et al, 1990). Nos últimos anos também tem sido intensamente debatida a sua estreita correlação com a RI, por consequência, considerado um dos importantes intervenientes na gênese tanto da SM, como da DM2 (Gundogang et al 2009; Flier, 2012).

A RI caracteriza-se por uma resposta insuficiente à ação da insulina em relação à homeostase glucídica. Nesta condição fica reduzida a captação da glicose no tecido muscular, alterando a síntese de glicogénio no fígado. Num indivíduo normal, isto resulta em insulinémiacomensatória, que atua como fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial, DM2, Dislipidémias, OB, disfunção endotelial e aterosclerose (Cheal et al, 2004; Newgard et al, 2009).

A hiperinsulinémia provoca alterações nos rins, interferindo na absorção de sódio, o que resulta em aumento de volume intravascular nos vasos sanguíneos e no sistema

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Renina/Angiotensina; ambos, em conjunto, produzem vasoconstrição, relaxamento vascular diminuído, aumento de colagénio e hiperplasia vascular; também aumenta os níveis de Leptina e a sensibilidade às Catecolaminas, ao mesmo tempo em que reduz os níveis de péptido Y. De tudo isto resulta um aumento de hiperatividade simpática que, por diversos mecanismos também contribui para a hipertensão (Towsend et al, 2011; UEMURA et al, 2014).

Por outro lado, grande parte das complicações cardiovasculares no SM advêm do efeito da própria OB sobre a estrutura cardíaca que se altera em função das cargas crescentes de volume de sangue e plasma, o que, por sua vez, aumenta os volumes de preenchimento, deexpulsão e do débito cardíaco absoluto. Com o tempo, e porque os valores de débito cardíaco absoluto não retraem, ainda que a área corporal seja normalizada, o stress continuado nas paredes do miocárdio causam o crescimento de volumes de preenchimento (Higginbotham et al, 1986).

Os efeitos da OB e excesso de peso afetam a DCV de diversas maneiras, incluindo Arritmias, Doença Periférica Vascular e Enfarte, Morte Súbita, Doença Cardíaca Coronária e Aterosclerose e, mais predominantemente, a HTA e a Insuficiência Cardíaca Congestiva. A Aterosclerose desenvolve-se pela formação progressiva de placa que evolui para trombo que, por sua vez, evolui para fibrose (Wilborn et al, 2005).

Os danos cardiovasculares são os mais bem documentados em termos de associação com a SM. O estudo NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (CDC, 2014) mostrou claramente que entre a SM aumenta a taxa de mortalidade por doença coronária e agrava em 5 vezes mais o risco de desenvolver DM2. No entanto, diversas outras patologias podem ser associadas à SM.

Towsend et al (2011), partindo da constatação de alta prevalência de DCV entre doentes com patologia renal crónica, investigou a prevalência de SM num grupo de 3939 participantes com DRC e encontrou uma prevalência de 65 % que provou ser independente da presença de diabetes em grande parte dos casos.

Uemura et al (2014) encontrou alterações nas enzimas hepáticas Alanina Aminotransferase (ALT) e Gama-Glutamil Transferase (GGT) num estudo que envolveu 1027 homens e 1152 mulheres japoneses entre 2002 e 2010. Os autores encontraram uma correlação entre as alterações destas enzimas e a prevalência da SM. Níveis elevados das duas enzimas foram encontrados para ambos os sexos, especialmente entre os indivíduos não consumidores de álcool.

Existem diversos fármacos que podem ser utilizados no tratamento do SM, geralmente ministrados tendo em conta os fatores determinantes. Os mais utilizados em Portugal para a

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

OB são a Sibutramina e o Orlistat. Para a RI e Hiperglicemia usa-se: a Metformina que diminui a produção hepática de glucose; as Tiazolidinedionas, que melhoram a sensibilidade à Insulina e a Acarbose, que afeta a absorção de glucose. Para as Dislipidémias são ministradas: Estatinas, que são inibidoras da HMG-CoA Redutase e têm alta efetividade na redução da LDL; os Inibidores da Absorção do Colesterol; os Fibratos, que aumentam a atividade da enzima Lipoproteína Lipase, reduzindo a secreção de TGC; e a Niacina, que é redutora de colesterol LDL. O tratamento da HTA faz-se com diversos fármacos, dependendo da natureza do problema e condição do indivíduo (INFARMED, 2014).

Prevalece, no entanto o consenso sobre a necessidade de alterações no estilo de vida como a alternativa mais efetiva e sustentável, tanto para a prevenção, como para o tratamento, o que inclui, principalmente, alterações à dieta e a adoção e manutenção de hábitos de exercício físico. Estudos a longo prazo que seguiram a mesma população por muitos anos, demonstraram que esta alteração pode reduzir a prevalência da SM até 41%. Diversos estudos comprovam que o exercício aeróbio moderado está inversamente correlacionado com o SM. O efeito principal é a redução da mortalidade cardiovascular e a prevalência de DM2, uma vez que melhora o transporte de glucose, a ação da insulina no músculo, a dislipidémia e a HTA (Bray, 2003; Deedwania, PC and Volkova, 2005).

A alteração de estilo de vida no que diz respeito à dieta recai quase sempre numa abordagem nutricional hipocalórica, em que se utiliza como modelo a DM, objetivando perda ponderal e a redução do perímetro abdominal. Esta preconiza um consumo restrito de proteínas e gorduras, faz apologia dos produtos hortícolas e fruta fresca, como provedores de micronutrientes e uma predileção pelos cereais integrais, como provedores de hidratos de carbono (Pereira et al, 2002).

Ruidavets et al (2006) demonstraram que o consumo de cereais e peixe tem correlação negativa com SM. Estes pesquisadores compararam o consumo de diferentes grupos de alimentos (ovos, peixe, carne, cereais, hortaliças, frutas, batatas, produtos frescos, álcool) - em separado e combinados - na prevalência da SM. Na população estudada, composta de 912 homens com idade entre os 45 e os 64 anos confirmou-se a menor prevalência nos grupos que consumiam mais peixe, produtos frescos e cereais, para além do que o consumo combinado dos mesmos produz ainda melhores resultados.

Desconhece-se na literatura, a utilização da DC como abordagem dietética do SM.

### 1.3 Dieta Cetogénica

As dietas cetogénicas satisfazem uma distribuição de macronutrientes na qual o teor de gordura predomina como fonte de energia, as proteínas perfazem o extrato médio e o suprimento de hidratos de carbono limita-se a valores entre 12 a 15% do Valor Calórico Total (VCT). A estratégia geral centra-se na privação das fontes de açúcares, com o objetivo de induzir a utilização das vias metabólicas que contemplam a produção de Corpos Cetónicos (CC) (Atkins, 1972). Os CC, especialmente  $\beta$ -hidroxibutyrate, acetoacetato (bioquimicamente mais estável) e acetona são produtos da oxidação de ácidos gordos no fígado, como alternativa de fonte energética à glicose (Krebs, 1959).

A aplicação da DC teve início no contexto da psiquiatria, em 1920, como recurso terapêutico anticonvulsivante alternativo em epilepsias refratárias aos fármacos existentes na época e que se resumiam aos brometos e ao fenobarbital. Estes medicamentos, muitas vezes, eram ineficazes e produziam diversos efeitos colaterais, especialmente em crianças (Hartman et al, 2007; Ruskin e Masino, 2012). Hugh Conklin, médico osteopata de Battle Creek, Michigan, supondo (sem nenhuma evidência) que os surtos epiléticos eram decorrentes de intoxicação do cérebro por materiais vindos do intestino, formulou a hipótese de que um descanso prolongado deste órgão levaria à cura e elaborou um protocolo terapêutico baseado no jejum de 25 dias, apenas com a ingestão de água. Os tratamentos tiveram grande sucesso e passaram a fazer parte do repertório terapêutico destinado ao controle da epilepsia (Freeman e Kossoff, 2007).

No entanto, a descoberta da Fenitoína, um medicamento também de ação anticonvulsivante deu início à nova era de tratamento medicamentoso e fez recrudescer o interesse pela terapêutica dietética, pelos seus rigores e altos custos. O tempo provou, no entanto, as limitações desta nova droga, de modo que, ao início dos anos 90, o Hospital John Hopkins, nos EUA começou a tratar anualmente com a DC 10 crianças refratárias ao uso de fármacos anticonvulsivantes, com alto grau de sucesso. O produtor de Hollywood Jim Abrahams que teve o seu filho Charles neste hospital, obtendo também a cura para os surtos de epilepsia criou, para ajudar outros pais, a Fundação Charlie. Esta Fundação publicou um livro sobre a dieta e criou 7 centros de pesquisa onde se oferecia o tratamento com DC. Abrahams produziu um filme chamado *First Do No Harm* que, à época, deu grande notoriedade ao tratamento (Freeman e Kossoff, 2007).

A aplicação da DC no emagrecimento foi documentada pela primeira vez pelo Dr. Atkins (1972). Reivindicando dados de uma pesquisa feita junto à população esquimó, na qual a prevalência de DCV era baixíssima relativamente à população ocidental, Dr. Atkins advogava no sentido de que era o açúcar e não a gordura o responsável pela instalação e

manutenção dos níveis de OB com o conseqüente agravamento dos alegados riscos (Atkins, 1972). Embora a literatura faça distinção entre a DC e a Dieta Atkins (DA), as diferenças resumem-se nas proporções entre gorduras e proteínas - a DA tem maior teor de proteínas - e nos protocolos de aplicação, uma vez que a DC tradicional começa com jejum, o que na DA não ocorre. Ambas, no entanto partem da mesma base bioquímica - produção de CC como fonte de energia, por privação de açúcares.

Durante as duas décadas que se seguiram à sua formulação em 1972, a dieta Atkins sofreu críticas acérrimas por parte dos seus colegismédicos, por preconizar o consumo livre de gorduras (incluindo as saturadas) e a alta ingestão de proteínas como fonte de energia, em detrimento dos HC. Eram já tempos em que, alarmados com a evolução dos índices epidemiológicos das DCVs, quase toda a comunidade científica da época e a própria OMS já apregoavam as virtudes da DM. Este padrão dietético, na emblemática forma da conhecida Pirâmide Alimentar, estabelece a clássica proporção 55/30/15, para os teores percentuais de HC, gorduras e proteínas, respetivamente, passou a ser mundialmente aclamado como modelo de uma alimentação saudável e promotora de boa saúde.

Ao início dos anos 2000, o padrão dietético cetogénico recuperou o seu prestígio como recurso terapêutico nomeadamente no tratamento da OB mórbida em regime de internamento hospitalar com administração entérica de fórmulas hiper-críticas/hipocalóricas (Hussein et al, 2004; Cappello et al, 2012), e novamente como tratamento alternativo ou coadjuvante à epilepsia (Ruskin e Masino, 2012); Hartman et al, 2007) e, ainda, em algumas outras situações clínicas como o diabetes (Westman et al, 2008) e o cancro (Klement e Kammerer, 2011). Nos tratamentos de epilepsia, a versão a DC do Dr. Atkins é muitas vezes utilizada em substituição à DC tradicional.

### 1.3.1 Dieta Cetogénica - Mecanismos

Metabolicamente a DC mimetiza o jejum, que é caracterizado por uma taxa alta de gliconeogénese, tendo aminoácidos como os primeiros substratos (Kerndt et al (1982). À medida que o jejum continua, a cetose progressiva desenvolve-se pela mobilização e oxidação de ácidos gordos. Quando o nível de cetonas aumenta o suficiente, estas substituem a glicose como fonte de energia primária, fazendo decrescer a necessidade de gliconeogénese e reduzindo o catabolismo proteico. Neste tipo de dietas, o fornecimento de gorduras e proteínas evita os efeitos negativos do jejum prolongado, entre eles a perda de massa muscular (Gumbiner et al, 1996; Hyeon-Jeong et al, 2012).

Para compreender os efeitos das DCs no emagrecimento, é necessário fazer a distinção entre a cetose com finalidades farmacológicas e de efeito anticonvulsivante, a

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

cetoacidose diabética (CAD), alcoólica por consumo de álcool, e a cetose de efeito metabólico geral, que é aplicada ao emagrecimento.

A cetose como recurso anticonvulsivante diz respeito ao metabolismo energético específico do cérebro e, embora parta das mesmas bases de formação de CC através do metabolismo geral de ácidos gordos e proteínas, tem a ver com os seus efeitos sobre mecanismos de funcionamento das regiões envolvidas na epileptogénese e em moléculas ilativas intervenientes nestes mecanismos (Ruskin e Masino, 2012; Hartman et al 2007). Apesar do longo percurso de tentativas de explicar estes efeitos farmacológicos, ainda se considera inconclusiva a elucidação destes mecanismos. A complexidade envolvida não permite uma explicação de causa e efeito e deixa sempre dúvidas sobre se estas alterações moleculares e celulares observadas nos inúmeros estudos são relevantes ou apenas representam epifenómenos (Masino e Rho (2012).

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda da DM, caracterizada por hiperglicémia, acido se metabólica, desidratação e cetose em situações de deficiência profunda de insulina que acomete principalmente doentes com DM1 (Barone, 2007). Trata-se, assim, de uma severa descompensação de insulina combinada com alta concentração de CC que requer socorro imediato (English, 2004).

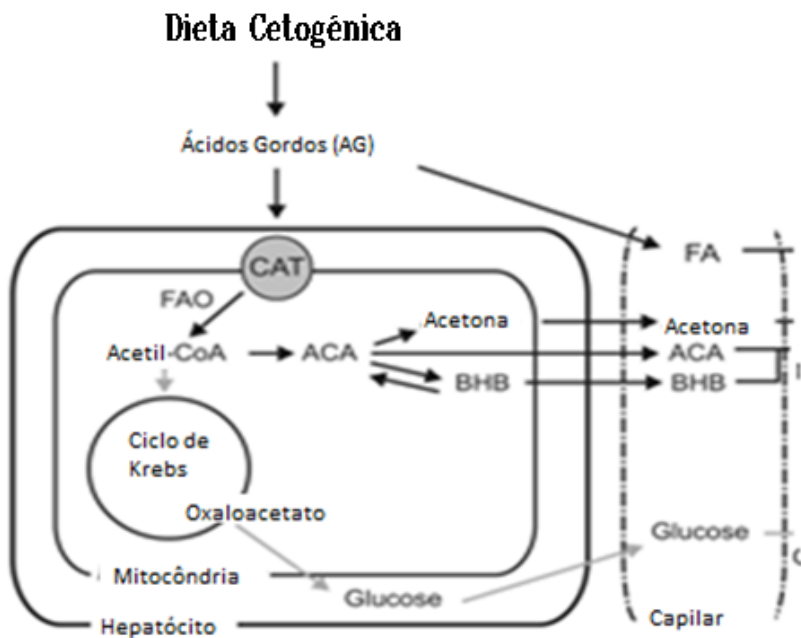
A cetoacidose alcoólica ou por abuso de drogas também apresenta níveis altos de acidose mas a história clínica do doente com registo de abuso alcoólico, bem como os níveis plasmáticos de açúcar (raramente > 250 mg/dl), ou até em níveis muito baixos, juntamente com dosagem de lactato, salicilato e metanol séricos são recursos para um diagnóstico diferencial (Barone, 2007).

A cetose decorrente de jejum é um processo metabólico normal em indivíduos saudáveis como resposta à exaustão dos níveis de glicose no sangue e nas reservas hepáticas e tem como base a mobilização de ácidos gordos e aminoácidos para produção de corpos cetónicos, fazendo estes a provisão de energia em lugar da glicose. Cetose parcial é um fenómeno de ocorrência natural em humanos durante o jejum e a lactação. Após o exercício é um fenómeno natural em mamíferos. A cetose de jejum geralmente não se processa com distúrbios nos níveis de bicarbonato.

Todos os tecidos do corpo têm capacidade em utilizar CC como fonte de energia (Westman, 2008). A geração de CC pelo fígado durante o jejum prolongado fornece esta alternativa de combustível. O facto de mimetizar o jejum faz com que a cetose tenha uma influencia significativa em reduzir a fome. A Figura 2 mostra as reacções envolvidas neste processo, ao nível hepático e mitocondrial. No fígado os ácidos gordos (AG) são convertidos em acetil-CoA, que entram no ciclo dos Ácido tricarboxílicos (CAT). Quando o nível de AG é

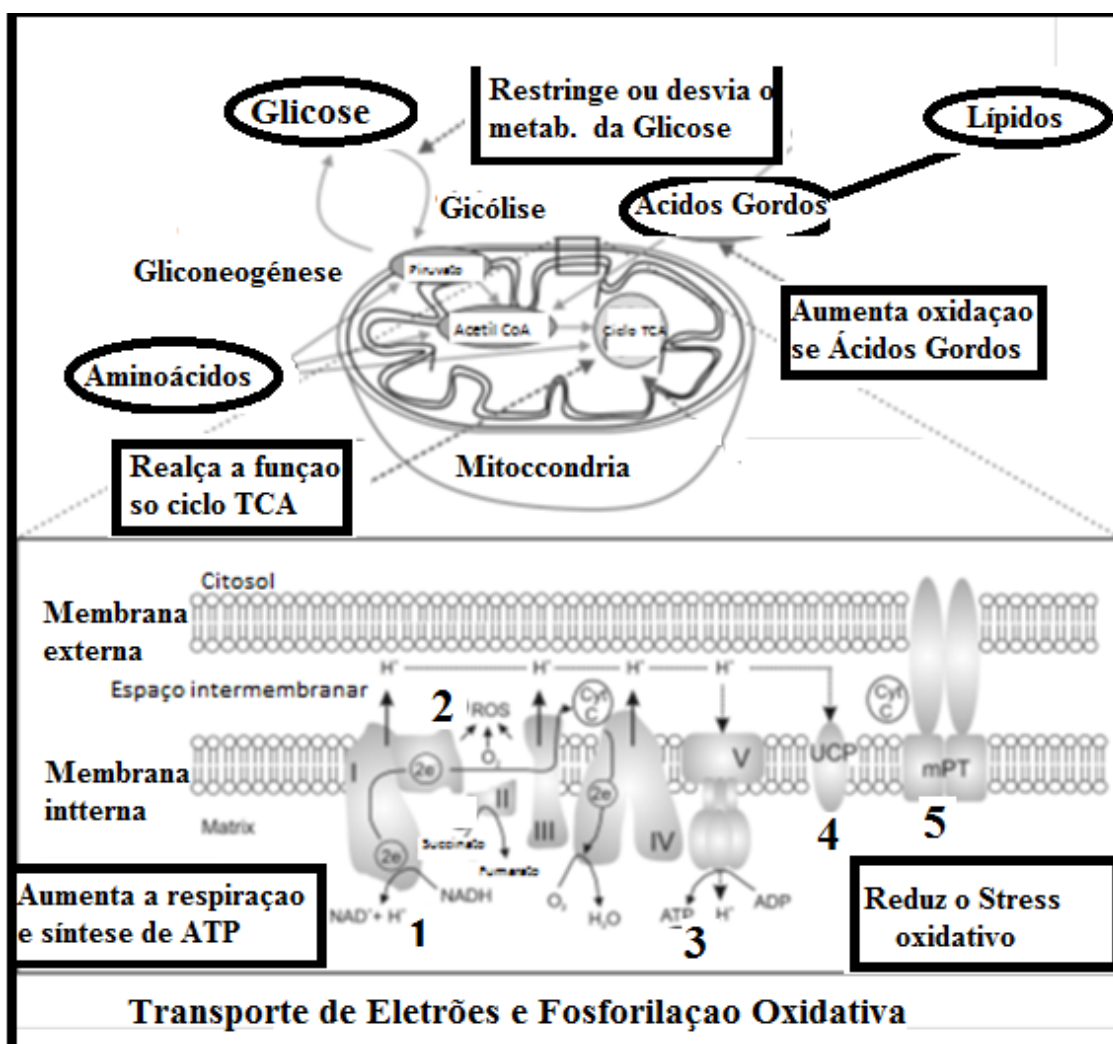
## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

elevado e excede a capacidade metabólica deste ciclo, o acetil-CoA é desviado para a cetogénese. Dois acetil-CoAs podem combinar-se pela enzima Tiolase para produzir Acetoacetil-CoA, que é precursor para a síntese de Acetoacetato (ACA) e  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB). O Acetona, o outro CC, é produzido primariamente por descarboxilação espontânea do ACA e pode ser eliminado como substrato volátil através dos pulmões e dos rins. No sangue, o ACA e o BHB são transportados do lúmen vascular para os espaços intersticiais e transportados para as mitocôndrias, sendo convertidos a acetil-CoA através de vários passos enzimáticos: BHB é convertido em ACA pela D- $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase, e ACA sofre a subsequente conversão a Acetoacetil-CoA pela enzima succinil-CoA transferase. Finalmente a enzima Acetoacetil-CoA-tiolase converte acetoacetil-CoA em duas moléculas de Acetil-CoA que entram, então no CAT.



**Figura 2: Formação de Corpos Cetónicos no Fígado. Adaptado de: Masino et al(2012).**

A utilização dos CC ao nível celular faz-se através de reações ocorridas nas mitocôndrias, pelos mecanismos de geração de energia por ação dos Complexos Respiratórios na Cadeia Transportadora de Eletrões, conforme mostrado na Figura 3.



**Figura 3: Utilização de Corpos Cetónicos(CC) na Mitocôndria.** As interações entre os complexos respiratórios mitocondriais(CRMs) e metabolitos relacionados com a cetose. Primeiro: **1** Tanto o acetoacetato(ACA) como o B-hidroxibutirato (BHB) podem oxidar o NADH; Segundo: **2** Os CC podem reduzir a geração de espécies reativas de oxigénio (ROS); Terceiro: **3** Tanto os metabolitos dos CC como os próprios CC podem aumentar a produção de ATP;Quarto: **4** Os Ácidos gordos podem ativar o não emparelhamento de proteínas mitocondriais (PNAs). Quinto: **5**, Os CC podem elevar o potencial para ativação da permeabilidade mitocondrial (APM). Adaptado de: Masino et al (2012)

Diversas alterações hormonais ocorrem para que o organismo altere sua fonte prioritária de fornecimento energético da glicose para os CC, incluindo a queda nos níveis de insulina e Triiodotiroxina(T3) e aumento de Glucagon e T3 reversa(Thio, 2012). Supõe-se que os altos teores de gordura da DC provavelmente explicam as alterações na libertação de neuro hormonas envolvidas na regulação da homeostase energética, as quais são sensíveis às variações de macronutrientes das dietas Para além disto, a própria disponibilidade demacronutrientes exerce o seu efeito regulador. Sabe-se por exemplo que quando os combustíveis metabólicos estão em níveis reduzidos, as hormonas regulatórias, especialmente Glucagon mas, também o Cortisol, Epinefrina e Hormona do Crescimento estimulam a lipólise,

a glicogenólise a gliconeogénese e a formação de corpos cetónicos e exercem controlo sobre o apetite (Labayen, 2003).

### 1.3.2 Dieta Cetogénica no Tratamento da Obesidade

Após vinte anos de críticas, pelo menos a parte da reação negativa ao modelo Atkins de emagrecimento tem sido gradualmente superada, à medida que estudos diversos sobre os seus efeitos evidenciaram a sua eficácia e segurança. A documentação tem abordagens diversificadas, abrangendo estudos em modelos animais e humanos. Alguns restringem-se à aplicação isolada da DC, outros da comparação dos efeitos da mesma com outros tipos de dieta, comparando eficácia e efeitos colaterais de ambas. Existe convergência para a ideia de que a DC produz perdas ponderais mais rápidas e em maior percentagem que outros tipos de dieta. Os piores efeitos da dieta são observados em estudos com modelos animais. Interessantemente, os melhores efeitos são observados em estudos com humanos.

DC inspiradas no modelo Atkins são amplamente utilizadas nos dias de hoje, sob diversos nomes, com alterações de fontes alimentares e de proporções (Dieta Dukan, Paleo, South Beach, etc.). O Sucesso das DCs, modelo Atkins reside na perda ponderal rápida com mais preservação da massa magra que as dietas hipocalóricas restritivas de gorduras. Os iniciais alegados efeitos aterogénicos da DC Atkins foram, aos poucos sendo revistos, à medida que os estudos observacionais empreendidos provaram a sua segurança, pelo menos a curto prazo, relativamente aos alegados danos renais advindos do maior consumo de proteínas. As populações estudadas, bem como as condições variam bastante: algumas são feitas em regime de internamento com a utilização de fórmulas de substituição, outras com alimentação corrente ou mista em regime ambulatorias.

Cappeloet al (2012) avaliaram 19 000 doentes entre os 44 e 53 anos com IMC inicial médio de 36,5 que receberam nutrição enteral de padrão cetogénico por sonda nasogástrica por ciclos de 10 dias, obtendo após uma média de 2,5 ciclos, perda percentual de aproximadamente 10%, sem efeitos adversos significantes observados. As perdas de gordura corresponderam a 57 % do peso perdido.

Hussein et al (2004) avaliaram os efeitos de 24 semanas da DC consistindo de 30 g de CH, 1 g/kg peso corporal de proteínas, 20 % de gordura saturada e 80 % de gordura polinsaturada em 83 obesos de ambos os sexos tendo como resultados melhorias significativas no IMC, no perfil lipídico e glicídico. Neste ensaio conseguiu-se uma perda média de 10% de peso e decréscimo de IMC de média de quase 38 para média de 32. Também se conseguiu melhorias significativas nos níveis de colesterol total e das suas frações. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de clearance de creatinina, utilizado para avaliação de dano renal.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Alguns estudos comparam os resultados de duas dietas numa mesma população, incluindo a eficácia em termos de perdas ponderais e os riscos associados como pontos mais importantes. Hyeon-Jeong et al (2012) conduziram um estudo observacional para avaliar até que ponto a resposta em redução do peso tinha relação com o grau de cetonúria. Usaram dados médicos de 42 sujeitos, nenhum dos quais apresentava cetonúria nos *check-ups* e rotina. Instruíram então os indivíduos a prescindir de três refeições seguidas após o que foram tomadas as medidas de CC pelo método da respiração. Após 3 meses de sucessivas medidas para avaliação de persistência, os indivíduos foram divididos em dois grupos: cetonúricos e não cetonúricos, dependendo das medidas encontradas. Os resultados de perdas antropométricas mais significativos foram encontrados no grupo dos cetonúricos em todos os parâmetros

Labayen et al (2003) estudaram os efeitos de dietas hipocalóricas de alta ingestão de proteínas com dietas hipocalóricas com mais teores de HC e concluíram que a substituição de HC por proteínas em dietas hipocalóricas induz a uma maior perda de peso. Também promove a redução das reservas de gorduras corporais, uma vez que desencadeia a sua oxidação no estado de jejum, evitando a utilização excessiva de proteínas para fins energéticos.

Westman et al (2008), num estudo feito com 213 voluntários com DM 2, compararam os efeitos da DC com a dieta de baixo índice glicémico durante 24 semanas e concluíram que a DC foi a mais efetiva no controle da glicémia. Doentes dependentes de valores entre 40 a 90 unidades de insulina puderam prescindir do seu uso.

### 1.3.3 Dieta Cetogénica - Riscos

Apesar de todos estes ensaios de sucesso utilizando a DC, existem outros que apresentam os seus efeitos negativos, alguns evidenciando de que o excesso de proteínas é potencialmente danoso aos rins.

Johnston et al (2006), em estudo randomizado com 20 adultos, que se submeteram a duas dietas hipocalóricas, uma cetogénica e outra não cetogénica, não encontraram diferenças na utilização de qualquer uma das duas dietas em termos de perdas ponderais. No entanto, apontam alguns distúrbios metabólicos e emocionais ocorridos durante a utilização da DC.

Oishi et al (2013), avaliaram a DC em modelos animais e concluíram que as alterações metabólicas induzidas pela dieta alteram a regulação de feedback do Relógio Circadiano, o que potencialmente poderia gerar problemas cardiovasculares.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Honors et al (2009), num estudo em ratos, avaliaram a questão da manutenção do peso após o cumprimento de duas dietas, uma cetogénica e outra com alto teor de HCs e concluíram que, ao sair da DC, os ratos ficaram significativamente mais gordos do que os demais (controle e alimentados com CH). Os níveis plasmáticos de Grelina que eram normais antes do ensaio ficaram significativamente aumentados com a DC. Os níveis plasmáticos de Leptina ficaram elevados depois da quarta e oitavas semanas e continuaram aumentados após mudar para a dieta com HCs. Concluem que a DC, pelo menos em ratos, produz um único estado endócrino no qual há, no geral, uma correlação positiva entre níveis de Leptina e Insulina.

## Capítulo II      Objetivos

Este trabalho de investigação teve como objetivo principal testar a DC como alternativa para abordagem dietética da SM.

Uma vez que se trata de uma dieta de comprovados efeitos positivos, não só na perda de peso, como na melhoria de valores de perfil lipídico, colocou-se a hipótese de que com esta intervenção dietética, seria possível obter melhorias na globalidade do quadro patológico, considerados todos os fatores determinantes, embora isto contrarie a atual tendência de se utilizar a DM como alternativa de eleição neste tipo de intervenção. Esperou-se também que houvesse pouca ou nenhuma ocorrência de efeitos adversos.

Pretendeu-se que a execução do plano alimentar de 45 dias, praticado em regime ambulatoriais pelos 27 participantes do ensaio, produzisse melhorias nos valores antropométricos de PC e Gordura Visceral e nos parâmetros séricos e de urina normalmente avaliados para o SM, nomeadamente, o perfil lipídico e glicémico e os valores de RCV e clearance renal.

A evolução positiva nos parâmetros antropométricos, traduzida na redução de peso e perímetro abdominal constituiu o ponto fulcral do ensaio, pois o decréscimo nestes valores normalmente traduz-se em ganhos em muitos outros. Esperou-se que o facto de a DC favorecer a rápida perda de peso funcionasse como um aspeto motivacional importante, pois levando os voluntários a envolver-se muito mais com a sedimentação de hábitos alimentares favorecedores da boa gestão do peso corporal.

## Capítulo III Sujeitos e Métodos

Para a realização do objetivo proposto foram abordadas duas perspetivas: a primeira ligada à eficácia da dieta em termos do seu impacto nos parâmetros antropométricos e bioquímicos de relevância e a segunda ligada aos alegados riscos que eventualmente possam contrapor-se aos efeitos positivos obtidos

Deste modo, compararam-se cinco grupos de parâmetros: os antropométricos, os definidores de estilo de vida, o perfil lipídico, o perfil glicémico e o perfil de risco (renal e cardiovascular).

O grupo dos parâmetros antropométricos incluiu: peso, IMC, percentagem de GS, percentagem de GV, percentagem de massa muscular e Metabolismo Basal (MB), aferidos em conformidade com as técnicas disponibilizadas em literatura,

O grupo dos parâmetros definidores de estilo de vida, incluiu a aferição de hábitos de consumo alimentar, de consumo de álcool e tabaco, da prática de exercício físico, mediante inquérito feito em entrevista presencial, ao primeiro contacto com o participante.

O grupo de parâmetros de perfil lipídico compreendeu os Colesterol Total e as suas frações de HDL e LDL, os TGC, cujas determinações séricas foram feitas por laboratório certificado e consoante técnicas validadas pelo Sistema Nacional de Saúde. Os valores de Colesterol Total e HDL serviram para cálculo do Risco Aterogénico.

O grupo de parâmetros de perfil glicémico, foi composto da glicémia em jejum e insulina, ambos utilizados para calcular a RI através do HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment--Insulin Resistance), de acordo com a fórmula de Mathew.

O grupo de parâmetros de Risco, que inclui riscos associados ao SM pelos critérios de diagnóstico existentes. Todos os parâmetros deste grupo estão associados ao RCV. A microalbuminúria também está descrita como um marcador fiável de avaliação de dano renal precoce e foi escolhida, também na perspetiva de avaliar os alegados riscos da função renal, postulados pelos críticos da DC. A PCR, por ser também um marcador inflamatório, pode também servir para ambas as aferições.

### 3.1 Sujeitos

Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia, com as últimas atualizações formuladas na Assembleia Geral ocorrida em Fortaleza/Brasil, em 2013 (WMA, 2013).

A população estudada foi composta 27 indivíduos de ambos os sexos e com idades compreendidas entre os 36 e os 70 anos, residentes nos concelhos da Covilhã, Guarda e Castelo Branco e todos avaliados em ensaio ocorrido entre os meses de Abril e Setembro de 2014. A participação de todos foi voluntária e atendeu à exigência legal do consentimento livre e esclarecido, mediante assinatura de termo apropriado, com as necessárias informações sobre o ensaio, termo este assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para a pesquisadora.

Foram recrutados indivíduos que apresentavam fenótipo compatível com o SM, incluindo IMC na faixa do excesso de peso ou OB, PC acima dos limites saudáveis, idades próximas das faixas de risco. Os critérios de exclusão incluíram: participantes com IMC abaixo de 26 e diabéticos insulino-dependentes, portadores de doenças que obrigam a toma de medicação de rotina, exceto anti-hipertensivos.

### 3.2 Métodos

O ensaio clínico foi randomizado e aberto, com duração de 45 dias. Os participantes foram orientados a seguir um plano alimentar de padrão cetogénico hipocalórico, com consumo energético compatíveis com Metabolismo Basal (MB) e Taxas de Atividade, sendo-lhes recomendada a ingestão mínima de 3 doses diárias dos grupos dos lácteos e média de 4, se possível, para resguardar as fontes de cálcio. A aferição dos parâmetros antropométricos e as determinações bioquímicas de sangue e urina foram feitas antes do início e no fim da execução do programa alimentar.

#### 3.2.1 Medidas Antropométricas

As medições antropométricas foram feitas de acordo com as recomendações do ISAK (2014), salientando-se os seguintes critérios: foram obtidas de manhã, com os indivíduos em jejum, em roupas leves e sem sapatos. A altura foi determinada por estadiómetro fixo em

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

parede e com precisão de 0,1 cm. Peso, IMC, percentagem de GS, percentagem de GV, percentagem de Massa Muscular e MB foram aferidos por balança de bioimpedância elétrica marca OMRON, modelo 310e; o PC medido com fita métrica no plano horizontal entre a borda inferior das costelas e a crista ilíaca, ao fim da expiração, com três repetições para confirmação da medida de registo.

As referências para IMC, PC, percentagens de GS, GV e massa muscular, estão representadas nas tabelas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 e 3.5, respetivamente:

**Tabela 3.1** Valores de Referência para Índice de Massa Corporal (IMC)

Condição	Valores de IMC
Abaixo do peso saudável	<18,5
Peso saudável	18,5 - 24,9
Excesso de peso	25,0 - 29,9
Obesidade	>29,9

**Tabela 3.2** Valores de Referência para o Perímetro da Cintura

	Referências	
Sexo	Normal	Obeso
Homens	Até 92 cm	Acima de 92 cm
Mulheres	Até 80 cm	Acima de 80 cm

**Tabela 3.3** Valores de Referência para a Percentagem de Gordura Subcutânea

Resultado da interpretação da percentagem de gordura corporal

Sexo	Idade	Baixo (-)	Normal (0)	Alto (+)	Muito Alto (++)
Feminino	20-39	< 21.0	21.0 - 32.9	33.0 - 38.9	≥ 39.0
	40-59	< 23.0	23.0 - 33.9	34.0 - 39.9	≥ 40.0
	60-79	< 24.0	24.0 - 35.9	36.0 - 41.9	≥ 42.0
Masculino	20-39	< 8.0	8.0 - 19.9	20.0 - 24.9	≥ 25.0
	40-59	< 11.0	11.0 - 21.9	22.0 - 27.9	≥ 28.0
	60-79	< 13.0	13.0 - 24.9	25.0 - 29.9	≥ 30.0

origem: NIH/WHO guidelines for BMI

origem: Gallagher et al., American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, Sept. 2000

**Tabela 3.4** Valores de Referência para a Percentagem de Gordura Visceral

Ideal	Aceitável	Alto	Muito alto
Até 5 %	Entre 6 e 9 %	Entre 9 e 14 %	Acima de 14 %

**Tabela 3.5** Valores de Referência para a Percentagem de Massa Muscular

Resultado da interpretação de percentagem de musculo esquelético

Sexo	Idade	Baixo (-)	Normal (0)	Alto (+)	Muito Alto (++)
Mulher	18-39	< 24.3	24.3 - 30.3	30.4 - 35.3	≥ 35.4
	40-59	< 24.1	24.1 - 30.1	30.2 - 35.1	≥ 35.2
	60-80	< 23.9	23.9 - 29.9	30.0 - 34.9	≥ 35.0
Homem	18-39	< 33.3	33.3 - 39.3	39.4 - 44.0	≥ 44.1
	40-59	< 33.1	33.1 - 39.1	39.2 - 43.8	≥ 43.9
	60-80	< 32.9	32.9 - 38.9	39.0 - 43.6	≥ 43.7

origem Omron Healthcare

### 3.2.2 Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais foram feitas no laboratório Euromedic (Fundão), credenciado pela Administração Regional de Saúde e efetuadas de acordo com as normas aprovadas pelo Sistema Nacional de saúde sobre a matéria. Exceto para a Urina tipo II, realizada com kits da Menarini, todos os kits utilizados para os outros parâmetros foram da marca Siemens.

As amostras de sangue foram colhidas de manhã após jejum recomendado de mínimo de 12 horas para: determinações de níveis de Triglicéridos (TGC), de Colesterol Total e suas fracções de HDL e LDL e posterior cálculo de Risco aterogénico; determinações da Glicémia em Jejum, Insulina e posterior cálculo de HOMA-IR; determinações de Proteína C Reativa (PCR), Ácido Úrico em soro, Ureia em soro, Urina tipo II com seus componentes habituais com acréscimo da determinação de microalbuminúria em urina ocasional.

**Colesterol efracções de HDL e LDL.** Tanto o colesterol total, como as suas fracções de LDL e HDL foram determinados por um método colorimétricoenzimático. Os valores de referência em adultos são: para HDL, entre 41 e 59 mg/dl, sendo desejáveis valores acima de 60 mg/dl; Para LDL entre os 100 e os 129 mg/dl, sendo desejáveis valores abaixo de 100 mg/dl. Para o colesterol total, consideram-se aceitáveis valores entre os 200 e 239 mg/dl, sendo desejáveis valores abaixo de 200 mg/dl.

O Colesterol circula no sangue através de partículas designadas lipoproteínas que podem ser de muito baixa densidade (VLDL), baixadensidade (LDL) e de alta densidade (HDL). VLDL e LDL tendem a acumular-se nas artérias formando placas aterogénicas; HDL, ao contrário, tem a propriedade de remover estas placas. As VLDL e as LDL são quantitativamente precipitadas e, após centrifugação, o colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (colesterol HDL) é determinado no sobrenadante.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

A determinação do LDL é feita numa reação de duas fases: na primeira, um surfactante específico presente no Reagente 1 solubiliza os quilomícrons, as HLDs e a VLDLs. O Colesterol solubilizado é consumido pela ação do colesterol esterase e colesterol oxidase numa reação não formadora de cor. Na segunda fase um surfactante presente no Reagente 2 solubiliza o LDL, que é hidrolisado a colesterol livre e AG pela colesterol esterase. O Colesterol livre é oxidado pelo colesterol oxidase a colest-4-en-ona e peróxido de hidrogénio. Em seguida, ocorre uma reação de acoplamento entre peróxido de hidrogénio 4-aminoantipirina e disulfobutilmetatoluidina sódica, catalisada pela peroxidase, produzindo uma quinoneimina que tem máximo de absorvência em 546 nm.

**TGC.** Tal como o Colesterol, os TGC são gorduras que podem ser produzidas pelo próprio organismo ou fornecidas pela dieta. São a forma habitual de reserva de energia. Consideram-se valores aceitáveis entre os 150 e 200 mg/dl, sendo desejáveis valores abaixo dos 150 mg/dl. A determinação foi feita por um método colorimétrico enzimático. A lipase da lipoproteína promove a hidrólise dos TGC libertando glicerol, que é convertido pela ação da glicerolquinase em glicerol-3-fosfato. Este é oxidado a dihidroxiacetona e peróxido de hidrogénio na presença da glicerolfosfato oxidase. Em seguida ocorre uma reação de acoplamento entre peróxido de hidrogénio, 4-aminoantipirina e 4-clorofenol, catalisada pela peroxidase, produzindo uma quinoneimina que tem um máximo de absorvência em 505 nm.

A determinação de **glicémia em jejum**, também foi feita pelo método colorimétrico enzimático. O valor de referência encontra-se na faixa dos 60 a 99mg/dl. A glicose oxidase (GOD) catalisa a reação da glicose para ácido glicónico e peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio formado reage com 4-aminoantipirina e fenol, em presença da peroxidase (POD), formando um complexo de cor vermelha (quinoneimina). A absorvência resultante, medida em 340 nm, é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra.

A **dosagem de Insulina** foi determinada por ensaio imunoenzimático por quimioluminescência e tem com referência um valor inferior a 29,1 U/ml. Um anticorpo monoclonal aplica-se sobre a superfície dos poços de microtitulação e outro anticorpo monoclonal marcado com peroxidase de rábano é utilizado como marcador. As moléculas de insulina na solução standard ou soro formam um “sandwich” entre os anticorpos. Depois da formação de cada cobertura do anticorpo-antígeno-anticorpo-enzima complexa, elimina-se o anticorpo que não reagiu por lavagem. Analisa-se a atividade peroxidase de rábano ligada por reação de quimioluminescência. A Unidade de Luz relacionada (URL) da reação é proporcional à concentração de insulina na amostra.

**Índice de RI- HOMA-IR** (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) foi calculado dividindo-se o produto da glucose em jejum e insulina pelo fator 22,5.ou seja :  $HOMA-IR = (Vr.Glicose \times Vr \text{ Insulia})/22,5$ . Na literatura científica, percebe-se que falta um valor de corte estabelecido como referência para classificar os resultados dos pacientes, havendo variações de valores propostos por diferentes autores. Neste trabalho utilizou-se o corte de 2,5, com base nas médias de referências proporcionadas pela literatura consultada.

A quantificação de **Proteína C reativa (PCR)** foi feita por um método Turbidimétrico, sendo aceitáveis valores entre 1 e 3 3mg/dl como Valor de referência. A PCR é uma dos testes mais fiáveis para verificação de reação inflamatória. A PCR tem uma meia vida de 5 a 7 horas e por esta razão os seus valores caem para os níveis de referência muito mais rapidamente que outras proteínas de fase aguda. Para a determinação foram utilizadas partículas de látex estabilizadas e sensibilizadas com anticorpo anti-PCR humana que são aglutinadas quando a PCR está presente na amostra. A intensidade da aglutinação, medida em absorvência é proporcional à quantidade de PCR.

A **Microalbuminúria** foi determinada por um método de turbidimetria, tendo como referência valores inferiores a 30bg/mg (creatinina). O termo microalbuminuria refere-se a pequenas quantidades de albumina excretada na urina. Para a sua determinação um anticorpo anti-albumina humano reage especificamente com a albumina presente na urina levando à formação de agregados insolúveis que podem ser medidos por turbidimetria. A intensidade da aglutinação medida por absorvência está relacionada com a quantidade de albumina, cuja concentração é obtida através de curva de calibração.

A determinação de **ácido úrico** foi feita em soro por um método colorimétrico enzimático e tem como valores de referência: para mulheres 2,4 a 6,0mg/dl e para homens 3,4 a 7,0mg/dl. Na determinação, o ácido úrico é oxidado pela uricase em alantoína e peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio na presença da peroxidase reage com DHBS (ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzeno sulfonal e a 4 aminoantipirina, formando o cromogénio antipirilquinonimina. A intensidade da cor vermelha formada é diretamente proporcional à concentração do ácido úrico da amostra.

A **ureia** é um produto do catabolismo de aminoácidos e proteínas. Gerada no fígado, é a principal fonte de excreção do nitrogénio do organismo. É difundida através das membranas celulares e a sua maior parte é excretada pela urina, sendo que pequenas quantidades podem ser excretadas pelo suor e degradadas por bactérias intestinais. A dosagem foi feita em soro por um método colorimétrico enzimático. A ureia é hidrolisada pela urease em iões de amónio e CO<sub>2</sub>. Os iões amónio reagem em pH alcalino com salicilato e hipoclorito de sódio, sob a ação catalisadora do nitroprussiato de sódio para formar azul de indofenol.

**Urina II.** Neste ensaio as amostras de urina foram colhidas em laboratório tendo sido realizada análise físico-química (qualitativa e semi-quantitativa dos elementos anormais) e análise do sedimento (microscopia ótica). A amostra de escolha para realização do exame foi a primeira urina da manhã, de jactomédio, após período não inferior a 4 horas de permanência da urina na bexiga e após repouso de 8 horas.

A tira reagente utilizada para a determinação do pH, densidade e a pesquisa de elementos químicos no exame de urina de rotina é constituída por um suporte plástico contendo áreas impregnadas de reagentes químicos. Uma reação de cor desenvolve-se quando as áreas de química seca entram em contacto com a urina. A combinação de dois indicadores de pH produzem as cores laranja, amarela, verde e turquesa no intervalo de pH de 5 a 9.

**Corpos Cetónicos:** As tiras reagentes são sensíveis ao ácido acetoacético (> 5mg/dl) e à acetona (>50 mg/dl). Na tira reagente utilizada para Urina II a reação do nitroprussiato de sódio com o ácido acetoacético em meio alcalino forma um complexo.

### **3.2.3 A avaliação de estilo de vida e estado geral de saúde**

A avaliação de estilo de vida e estado geral de saúde foi realizada mediante aplicação de um questionário preenchido no ato do primeiro contacto com o participante e teve a finalidade de avaliar diversos fatores relacionados com a saúde de modo geral, com os hábitos alimentares, tabagismo e exercício físico. Para a atividade física considerou-se sedentário todo o indivíduo que não tinha atividade física regular, para além dos gastos energéticos normais com as atividades diárias. Hábitos tabágicos foram avaliados com o critério de presença ou ausência, independentemente das quantidades consumidas. Para o consumo alcoólico foi considerada como ausente para todos os indivíduos que consumiam ocasionalmente e presente para os que consumiam regularmente quantidades maiores que 30 cl/dia.

A Tensão arterial foi registada por inquérito pela média dos últimos 6 meses apurada nas consultas de medicina familiar. Consideraram-se hipertensos os sujeitos medicados como hipertensos por decisão do Médico de Família ou Médico Especialista.

### **3.2.4 Prescrição dietética**

Os planos alimentares, embora tenham seguido um padrão geral de conteúdos, foram individualizados ao nível de cada participante para adaptar às preferências alimentares, algumas intolerâncias e as possibilidades dos consumos dentro da rotina (especialmente a conjugação com os horários de trabalho). Para atender às dificuldades de elaboração culinária dentro do padrão da dieta, foi fornecido a cada participante um livro de receitas, cuja

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

ampliação foi feita ao longo do estudo. Algumas receitas foram especialmente elaboradas para o ensaio, outras foram adaptadas de receitas tradicionais encontradas em diversos sites de gastronomia.

De modo algum se tentou convencer os participantes a adotar este programa alimentar como alternativa a longo prazo. Muito pelo contrário, procurou-se, após o término do programa, conduzir o participante ao padrão mediterrânico recomendado pela OMS, mas sempre com a preocupação em encontrar, dentro deste, um equilíbrio entre os macronutrientes, que favorecesse a melhor aproximação possível do peso de referência de cada participante, consoante os objetivos pessoais expressos nas oportunidades de contactos havidos. A todos os foi dada a oportunidade de contactos posteriores, sem custos e sem limites, para obtenção de qualquer ajuda considerada necessária para a manutenção ou ampliação dos resultados obtidos.

O valor energético total (VET) foi calculado utilizando a fórmula simplificada consistindo na multiplicação da Taxa metabólica basal (obtida pela fórmula de Harris-Benedict) pelo fator de atividade. A equação de Harris-Benedict para Taxa de Metabolismo Basal (TMB) estabelece: para Homens:  $TMB = 66 + (13,7 \times P) + (5 \times E) - (6,8 \times I)$  e para Mulheres  $TMB = 655 + (9,6 \times P) + (1,8 \times E) - (4,7 \times I)$ , sendo P = Peso atual (kg); E = Estatura (cm); I = Idade (anos).

Para os participantes cujo consumo alimentar incluía um consumo exagerado de hidratos de carbonos, foi administrada uma dieta de adaptação progressiva, a fim de evitar as desistências. O acompanhamento dos participantes durante todo o período do estudo foi realizado através de emails de esclarecimento, visitas intermediárias para pesagem e medidas de personalização da dieta, para assegurar o cumprimento do plano. A dieta foi executada em conformidade com o seguinte protocolo:

**Fase 1** de indução do metabolismo cetogénico, no qual se faz exclusão total de fontes de hidratos de carbono e com duração aproximada de 4 dias.

**Fase 2** de emagrecimento, com duração aproximada de 40 dias no qual é acrescentada uma peça de fruta como única fonte de hidrato de carbono na qual as referidas fontes de energia variam percentualmente para, aproximadamente 25/60/15, para proteína, lípidos e hidratos de carbono (frutose), respetivamente.

**Fase 3** regresso ao padrão hipocalórico de manutenção de peso desenhado individualmente de acordo com as necessidades de cada participante, iniciado após o programa de 45 dias

Um livro de receitas compatível com a dieta foi fornecido a todos os participantes como meio de facilitar a variação das ementas e a sua adaptação a diversas ocasiões.

Os participantes foram orientados pela relativamente à composição e preparação das refeições. Para cumprimento efetivo do plano, o conteúdo da dieta foi individualmente negociado para satisfazer o paladar do participante, mantendo-se os teores de macronutrientes padronizado pelo grupo.

Os participantes foram contactados diversas vezes durante a execução do plano para verificar a existência de eventuais desvios e sua correção.

A Hipertensão arterial foi definida pelos critérios da Direção Geral de Saúde, critério 2013, consistindo a persistência de valores de tensão Sistólica de 140mmHg e Diastólica de 90 mm Hg.

### 3.3 Tratamento de dados

Os dados foram recolhidos inicialmente para uma folha de cálculo Microsoft Excel e posteriormente exportados para o software estatístico SPSS, versão 15.0 para sua análise.

Foram feitos histogramas com todos os dados para verificação de normalidade. A ocorrência de distribuição normal ocorreu para menos do que a metade dos parâmetros, pelo que se qualificou a amostra como não paramétrica.

Devido ao reduzido tamanho da amostra, a mediana foi escolhida como medida de tendência central para todos os parâmetros. Esta decisão foi tomada principalmente pelo facto de que parte dos indivíduos não completaram apresentou a tempo as análises bioquímicas, o que fez com que, para estes parâmetros a amostra ficasse reduzida a 15 indivíduos.

Considerando estas duas situações, foi escolhido o Teste de Spearman para verificação das correlações entre os parâmetros pesquisados, através de análise bivariada. Foram exploradas todas as possibilidades de cruzamento entre parâmetros e as correlações encontradas foram dispostas em planilha de cálculo, com posterior ordenação dos valores encontrados em escala decrescente (anexo 5). Correlações de valor nominal menor que 0,5 (positivo ou negativo) foram desprezados. Os demais valores foram analisados.

## Capítulo IV Resultados e Discussão

Foram randomizados 27 indivíduos obesos para participação no presente estudo. No entanto, dois participantes foram temporariamente retirados do ensaio, o primeiro devido a um problema de saúde (não relacionado com este ensaio) que determinou a toma prolongada de medicação, que poderia influir nos resultados das segundas análises bioquímicas de sangue e urina; o segundo que se declarou incapaz de seguir o plano alimentar, por problemas pessoais mas que declara transitórios, mantendo o desejo de continuar no ensaio.

Dos 25 indivíduos remanescentes todos concluíram o plano alimentar, tendo sido aferidas as medidas antropométricas finais para fins de comparação com as iniciais. Dez indivíduos não entregaram a tempo as segundas análises de bioquímica de sangue e urina pelo que, para estas estatísticas especificamente, são considerados como ausentes. Quinze indivíduos completaram o ensaio em todos os parâmetros pré-definidos. Devido ao reduzido tamanho da amostra, foi escolhida a Mediana como medida de tendência central para todos os parâmetros analisados

### 4.1 Descrição da amostra inicial

As características antropométricas da população, no início deste ensaio clínico são mostradas na Figura.4.

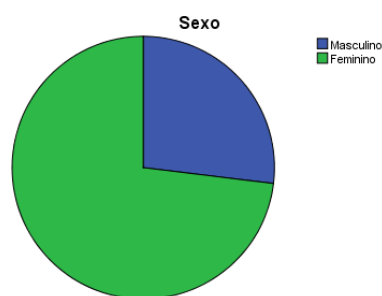


Fig.4. Distribuição da Amostra Inicial por Sexo

A amostra em questão é composta por 7 homens (27%) e 18 mulheres (73%). A idade mediana é de 50 anos (Tabela 4.1). O indivíduo mais jovem tem 36 anos e o mais velho 70 anos.

Tabela 4.1 Distribuição da Amostra por Idade

Estatística		
Idade		
N	Válidos	15
	Ausentes	3
Mediana		50,00

A tabela 4.2 mostra a distribuição da amostra de acordo com os valores de mediana dos dados antropométricos

Tabela 4.2 Distribuição da Amostra Inicial de acordo com o Perfil Antropométrico

Estatísticas							
		Peso1 (kg)	IMC1 (u)	GV1 (%)	GS1 (%)	PC 1 (cm)	MSC1 (%)
N	Válidos	25	25	25	25	25	25
	Ausentes	1	1	1	1	1	1
Medianas		82,70	29,30	10,00	39,80	101,00	25,50

**Abreviaturas:** *Peso 1: peso ao início; IMC: Índice de Massa Corporal ao início; GV1: percentagem Gordura Visceral ao início; GS 1: percentagem de Gordura Subcutânea ao início; PC1: Perímetro da cintura ao início, tomado entre a crista ilíaca e a borda da costela inferior; GS1: percentagem de gordura subcutânea. MSC 1: percentagem de massa muscular no início.*

Embora haja muito mais mulheres que homens nesta amostra, estando maioritariamente situadas entre os 45 e os 68 anos, há homogeneidade em termos de avaliação de parâmetros de obesidade e risco de SM. Isto deve-se ao facto de que quase todas elas estão enquadradas nos ciclos de vida que vão da pré-menopausa à pós-menopausa, situação que faz com que tendam a estar mais próximas do fenótipo masculino. Nestas fases, há reversão de tendência do perfil ginóide para andróide (muito mais expressiva na menopausa) facto que tem implicações importantes em termos da saúde feminina, pois traduz-se em maior propensão ao agravamento dos níveis de gordura visceral, de perímetro abdominal, de valores de perfil lipídico e de RCV. Nas estatísticas de saúde a nível mundial, valores de RCV em mulheres menopáusicas aproximam-se ou às vezes ultrapassam os homens. O mesmo acontece para a SM.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Ainda que, como dito acima, a tendência para o perfil andróginocorra em mulheres nos ciclos de vida pré-menopausa à pós-menopausa, algumas medidas de composição corporal têm referências de normalidade diferentes. Os valores de referência diferem para todos os parâmetros, exceto o Peso e a Gordura Visceral. Em mulheres, os valores saudáveis são: para PC: <80 cm; para GS: <35,9 %; para MSC:> 24,1%, enquanto para homens, os valores esperados são: para PC: 92 cm; para GS: 19,9 % e para MSC:> 33,1 %. Assim sendo, apresentam-se estas variações em separadona Tabela 4.3, onde se evidenciam as diferenças por sexo nos diversos parâmetros antropométricos.

Pelo exame dos valores desta tabela, ainda que se considere as diferenças entre o tamanho das amostras (7 homens para 18 mulheres), conclui-se que os homens desta amostra apresentam diferenças muito mais acentuadas do que as mulheres, relativamente aos valores de referência em todos os parâmetros.

**Tabela 4.3** Diferenças Entre Mulheres e Homens nos Valores de GS, PC e MSC relativamente aos Valores Antropométricos de Referência

### Valores em Homens:

#### Estatísticas

	GS (%)	PC1 (%)	MSC1 (%)
N Válido	7	7	7
Ausente	1	1	1
Mediana	30,90	117,00	30,40

#### Comparação com Valores de Referência

PAR	VOC	VR	DIF %
GS	30,9	19,9	36
PC	117	92	21
MSC	30,4	33,1	-9

### Valores em Mulheres

#### Estatísticas

	GS1 (%)	MSC1 (%)	PC1 (%)
N Válido	18	18	18
Ausente	1	1	1
Mediana	41,15	24,55	98,00

#### Comparação com Valores de Referência

PAR	VOC	VR	DIF %
GS	41,15	35,9	13
PC	98	80	18
MSC	24,25	24,1	1

**Abreviaturas:** PAR: parâmetros; VOC: Valores medianos de ocorrência na amostra; VR: Valores de Referência; DIF: diferença percentual relativamente ao valor de referência, pela faixa etária e sexo.

Em relação ao perfil lipídico, a amostra é distribuída conforme mostra a Tabela 4.4.

Tabela 4.4 Distribuição da Amostra Inicial de Acordo com o Perfil Lipídico

Estatística		C_HDL1 Mg/dL	C_LDL1 Mg/dL	C_Total1 Mg/dL	TGC1 Mg/dL	Ind_Ater1 (u)
N	Validos	25	23	25	25	23
	Ausentes	1	3	1	1	3
Mediana		55,00	134,00	202,00	102,00	3,61
VrRef		45/60	<100	< 90	< 150	< 5

**Abreviaturas:** C.HDL. Colesterol HDL; C.LDL. Colesterol LDL; C.Total; Colesterol Total; TGC: Triglicéridos; Ind.Ater:Índice Aterogénico.

Calculada pela mediana, a tendência central desta amostra apresenta normalidade para HDL, TGC e Índice Aterogénico, sendo que o HDL é a medida que está mais aumentada. No parâmetro HDL, relativamente aos valores de referência da Direção Geral de Saúde, esta amostra apresenta níveis normais (Ref:>45mg/dl). No entanto, a referência de consenso na literatura atual aponta para um valor mínimo recomendado de 60 m/dl. Relativamente aos valores de LDL, a amostra apresenta valores médios aumentados (mediana de 202 mg/dL, em relação ao valor de referência mínimo de 190 mg/dL).

Os dados iniciais do Perfil Glicídico estão representados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5 Distribuição da amostra inicial de acordo com o Perfil Glicídico

Estatística		Glucose1 mUI/ml	Insulina1 uUI/ml	Homa_Ir1 U
N	Validos	25	23	23
	Ausentes	1	3	3
Mediana		90,00	13,70	3,03
V.Ref.		< 100	3 a 25	2,5(*)

(\*) Por falta de referência padronizada, este valor foi arbitrado, com base nos estudos consultados.

Os valores de glicémia e da insulina em jejum encontram-se, pela mediana, dentro da normalidade. É de referir, no entanto que ainda se discutem os valores de normalidade para

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

este último. Talvez por isso a faixa de normalidade seja tão alargada (de 3 a 25 mUI/ml). Valores de referência para HOMA-IR são bastante controversos. Variam de acordo com a população, sendo que quando esta é diabética os valores de corte são inferiores (inferiores a 2). No entanto, considerando que esta população não é diabética, foi arbitrado o valor de 2,5 como limite máximo, com base na variação média dos valores encontrados na literatura. O valor de HOMA-IR é calculado, utilizando os dados da glicemia em jejum e dos níveis de Insulina, através da fórmula

$$\frac{\text{Glicemia} \times \text{Insulinemia}}{22,5}$$

Como as unidades são apresentadas em mUI/ml e esta fórmula utiliza a glicemia em moles, faz-se um cálculo preliminar de transformação deste parâmetro, multiplicando por 0,0555. Com base neste critério, a amostra apresenta valores aumentados para HOMA-IR.

Relativamente ao perfil de Risco, a amostra inicial apresenta-se conforme mostrado na Tabela 4.6.

**Tabela 4.6** Distribuição da amostra de acordo com o Perfil de Risco

Estatística		PCR1 Mg/dl	AcidoUrico1 Mg/dl	Ureia1 Mg/dl	MicroAlbumina1 µg/min
N	Validos	25	25	25	24
	Ausentes	1	1	1	2
Mediana		1,90	4,80	34,00	5,75
V.Ref		< 5	3,1 a 7,8	20 a 50	< 16,7

Valores de PCR e de Microalbuminúria encontram-se dentro da normalidade <5 mg/dl e de 16,7µg/min, respetivamente; Idem para Ácido Úrico, cujas faixas de normalidade são de 3,1 e 7,8 mg/dl e de 20 a 50 mg/dl, respetivamente.

Quanto ao estilo de vida, os indivíduos, inquiridos em entrevista dirigida, declararam-se quase todos sedentários, com a exceção de dois, que têm hábitos regulares de exercício. Dos 25, 10 são fumadores e 2 são ex fumadores. Nenhum dos indivíduos se declarou consumidor de álcool para além do consumo recreativo ocasional. Dois dos indivíduos não consomem álcool. No grupo de indivíduos estudado, 50% tomava medicamentos antihipertensivos.

## 4.2 Enquadramento da Amostra no SM

Todos os indivíduos incluídos possuem características que os fazem, de algum modo, propensos ao desenvolvimento da SM. Assim sendo, sem se cingir a qualquer dos quatro critérios de enquadramento para o SM, procurou-se simplesmente identificar a prevalência dos fatores de risco na população estudada. Nesta perspetiva, a Tabela 4.7 mostra, para cada participante a presença dos parâmetros relacionados com o SM.

Apesar de a SM ser dependente da idade, situando-se maioritariamente na faixa dos 40 aos 60 anos (Grundy, 2005), é comum encontrar em estudos de prevalência faixas de população muito mais jovens. Este facto deve-se provavelmente à crescente instalação de quadros de OB em idade precoce. Neste estudo foram incluídos indivíduos com idade acima dos 35 anos, onde há maior probabilidade de se encontrar instaladas alterações definidoras do quadro de SM.



## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Para avaliar a propensão destes indivíduos para a SM foram identificados, para cada um, os elementos de inclusão pelos critérios atualmente utilizados juntamente com os fatores de risco. Estas prevalências estão mostradas na Tabela 4.7. Esta verificação foi feita utilizando todos os elementos dos critérios vigentes, e de modo independente dos mesmo, uma vez que a intenção não é fazer um diagnóstico preciso de SM mas, sim, identificar, nos indivíduos em questão, a sua propensão em desenvolver este quadro patológico. É de realçar que o diagnóstico precoce é a forma mais eficaz de evitar a instalação/desenvolvimento da doença ou, caso esteja instalada, reverter o processo.

Uma vez que as intervenções na área da Nutrição são feitas numa perspetiva de prevenção, procurou-se, também identificar a prevalência de propensões a níveis aumentados e não apenas à prevalência de facto. Desta maneira, a Tabela 4.7 tem duas notações: uma em vermelho para indicar os valores efetivamente aumentados e outra amarela, para identificar estas tendências. Sempre que a ocorrência dos valores se situava próximo a *borderline*, foram assumidos os valores situados no terceiro quartil das faixas de normalidade.

Na amostra deste estudos indivíduos apresentam uma média aritmética de 6,52 parâmetros alterados, incluindo os fatores de risco associados. Alguns parâmetros são mais prevalentes nesta amostra. Por ordem crescente de prevalência, está o PC, com 24 ocorrências, seguida do sedentarismo com 22 ocorrências. Os fatores de menor número de ocorrências são a Glicose em Jejum e a Insulina. O HOMA IR, no entanto, apresenta 15 ocorrências, o que parece lógico, pois sofre influência tanto das prevalências de glicose alterada quando de Insulina alterada.

A literatura disponibiliza algumas correlações entre os parâmetros avaliados neste estudo. É o caso, por exemplo da GV com o PC e destes com alguns dos valores de perfil lipídico, de Rle dos fatores de RCV, PCR, Ácido úrico, Ureia e Microalbuminúria em Urina Ocasional. Estas correlações nem sempre foram confirmadas nesta amostra.

É suposto, por exemplo que a idade seja o agravante de valores tais como PC, GV e valores de perfil lipídicos. No entanto, as correlações de idade com todos os parâmetros não mostraram valores de relevo

Por outro lado, foram encontradas correlações significativas de Peso, IMC GV e PC sugerindo que estes valores antropométricos exercem uma influência importante no agravamento de alguns parâmetros.

Das análises bivariadas de correlação com o peso, foram encontrados valores expressivos como: PC ( $r=0,908$ ,  $p=0,00$ ); GV ( $r=0,82$ ,  $p=0,00$ ); IMC ( $r=0,772$ ,  $p=0,00$ ); TGC ( $r=0,639$ ,  $p=0,00$ ); HDL ( $r= -0,563$ ,  $p=0,00$ ); LDL ( $r=0,540$ ,  $p=0,015$ ); Glicose ( $r=0,547$ ,  $p=0,00$ ). Estes

resultados sugerem que o Peso exerce efeitos importantes não apenas em outros valores antropométricos, mas também em valores de perfil lipídico e glicémico.

Das análises bivariadas de correlação com o IMC, foram apuradas, para GV ( $r=0,725$ ,  $p=0,00$ ) e para HOMA ( $r=0,522$ ,  $P=0,00$ ).

Para as correlações de GV com os outros parâmetros foram encontrados valores significativos para: PC ( $r=0,772$ ,  $p=0,00$ ); Ácido úrico ( $r=0,719$ ,  $p=0,00$ ); TGC ( $r=0,671$ ,  $p=0,00$ ); Glicose ( $r=0,656$ ,  $p=0,00$ ) e HDL( $r= -0,509$ ,  $p=0,00$ ), o que confirma, tal como em diversos estudos anteriores(Labayen et al, 2003; Hussein et al 2004; Westman et al, 2008; Cappelo et al,2012).

A GV é o parâmetro que, de forma mais contundente, influencia elementos de todos os perfis analisados: antropométrico, lipídico, glicémico e de risco.

Outras correlações importantes foram encontradas para o PC para com o Ácido Úrico ( $r=0,672$ ,  $p=0,00$ ); HDL ( $r= -0,653$ ,  $p= 0,00$ ); HOMA ( $r=0,608$ ,  $p=0,00$ ); TGC ( $r=0,587$ ,  $p=0,00$ ) e Índice Aterogénico ( $r=0,508$  e  $p=0,00$ ), situação que também confirma resultados de trabalhos anteriores (Sharman, 2002;Foster et al, 2003; Hussein et al , 2004; Paoli et al, 2013), onde o PC é considerado um dos fatores de maior influência na instalação de diversos riscos de saúde e especialmente ligado ao SM.

Os outros parâmetros analisados não apresentam correlações significativas.

### 4.3 Evolução dos Parâmetros após a Dieta Cetogénica

O presente estudo investigou a possibilidade de utilizar a DC como abordagem inicial na profilaxia da SM. Deste modo, 27 participantes foram recrutados para participar num ensaio clínico que consistiu na avaliação de parâmetros antropométricos, de estilo de vida e bioquímica do sangue e urina, antes e depois de cumprir um plano alimentar de padrão cetogénico por 45 dias. Dos 27 participantes, 25 concluíram o plano alimentar e apresentaram-se para o registo das medidas antropométricas de controlo. Apenas 15 indivíduos concluíram as medidas de bioquímica de sangue e urina a tempo de constarem neste relatório.

Algumas dificuldades iniciais levaram a que este ensaio só pudesse ter o seu início no mês de Abril de 2014 e não em Fevereiro, como previsto inicialmente. Os voluntários foram incluídos gradualmente, de modo que até o dia 15 de Julho foram aceites, numa perspetiva necessariamente otimista de obtenção dos resultados a tempo da elaboração deste documento, o que, infelizmente não foi possível para todos os casos.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

As férias do verão, tanto dos participantes como dos seus Médicos de Família foram um dos impedimentos para cumprir os prazos previstos. O facto de a DC não incluir as doses de fruta a que os portugueses estão habituados a consumir no verão foi desencorajador para alguns, ao início e, em vários casos a dieta teve que ser reiniciada, prolongando os prazos. Esta experiência dá pelo menos duas noções: a de que um ensaio equivalente requer margens temporais de manobra maiores que os 15 dias previstos e que este tipo de ensaio deve ser feito, de preferência, no inverno.

Na discussão dos resultados apresentada a seguir, as alterações ocorridas serão comentadas em primeiro lugar no global e depois, seguindo a ordem dos grupos de parâmetros: antropométrico, de perfil lipídico, de perfil glicémico, do perfil de risco e dos fatores ligados ao estilo de vida

No plano geral as melhorias obtidas, do nosso ponto de vista, qualificam-na como abordagem inicial e periódica da SM, nomeadamente a redução do perímetro abdominal, da percentagem de gordura abdominal, da redução dos níveis séricos de TGC, a redução discreta dos níveis de HDL e da redução dos valores de PCR e Ácido Úrico. Os níveis de Ureia e Microalbuminúria sofreram ligeiro agravamento.

A Tabela 4.8 mostra a comparação os valores de cada parâmetro no início e no fim e por indivíduo que concluíram o ensaio em todas as fases (N=15). Pode observar-se que a prevalência de valores de parâmetros na faixa de risco (série vermelha) de SM reduziu de 6,8 para 5 e a prevalência de valores de propensão (série amarela) aumentou de 3,6 para 3,8 nos indivíduos que conseguiram concluir o ensaio de forma completa. Este aumento na série amarela deve-se ao facto de que alguns indivíduos que estavam com valores de risco transitaram para a valores de propensão. De igual modo, indivíduos que estavam na faixa de propensão transitaram para a faixa da normalidade.

**Tabela 4.8**                      **Evolução da amostra relativamente ao SM**

# Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

		GR.ANTOPMOMETRIC				GR.PERFIL LIPIDICO						GR.P.GLICEMICO			GR-FACT.RISCO					SOMATORIS DAS OCORRÊNCIAS				
		PESO(N = 25)	IMC(N = 25)	GV(N = 25)	PERIMETRO(N = 24)	sangue						sangue			sangue		urina	Outros						
						C-HDL(N = 25)	C-LDL(N = 23)	C-TOTAL(N = 25)	TRIGLICERIDOS(N = 25)	IND-ATER(N = 25)	GLUCOSE(N = 25)	INSULINA(N = 23)	HOMA-IR(N = 23)	P.C.R(N = 25)	AX.URICO(N = 25)	URÉIA(N = 25)	M.ALBUMINURIA(N = 23)	HTA(N = 25)	H.SEDENTARIOS(N = 25)		CONS.TABAGICO(N = 25)	CONS.ALCOL(N = 25)		
Prevalências		>29,9	>=14	H>92	<45	>129	>190	>200	>5	>110	>25	>2,7	>5	>7,8	>50	>16,7	S	S	S	S				
Individuais		>26	>=9	M>80	<60	>100	>150	>2,5	>110	>12,5	>5,45	>35												
1	Antes	M#F#	96	31,35	15	112	44	139	226	214	5,14	100	13,9	3,43	1,9	5,8	43	16,9	1	1	0	0	11	3
	Depois		89	29,06	13	107	50	139	206	86	4,12	105	14,9	3,86	0,6	5,3	38	6,9	1	1	0	0	6	5
2	Antes	F#F#	75	28,23	11	94	102	130	249	86	2,44	99	12,2	2,98	0,4	4,5	43	7,1	1	1	0	0	6	4
	Depois		69,8	26,27	8	88	88	137	238	67	2,7	95	9,1	2,13	0,2	4,9	39	3,6	1	1	0	0	5	3
3	Antes	F#F#	69,4	26,44	8	89	71	164	245	54	3,45	82	13,5	2,73	0,1	4,8	25	7,1	0	0	1	0	5	4
	Depois		66	25,15	6	82	72	174	253	38	3,51	83	8,5	1,74	0,1	4,4	47	5,1	0	0	1	0	4	2
5	Antes	F#F#	67	26,8	9	94	56	137	209	84	3,73	87	15,9	3,41	0,6	4,6	27	2,4	1	1	0	0	6	6
	Depois		60,9	24,4	7	89	62	108	182	62	2,94	98	9,1	2,2	0,4	4,5	28	1,7	1	1	0	0	3	3
8	Antes	F#F#	76,6	28,6	11	95	54	0	155	209	2,87	85	9,8	2,05	1,8	4,6	28	10,7	1	1	0	0	4	4
	Depois		73	27,48	9	89	52	79	154	113	2,96	90	5,9	1,31	3	5,6	41	35,8	1	1	0	0	2	4
9	Antes	M#F#	105,4	34,4	19	117	47	187	266	132	5,15	93	13,2	3,03	17,9	6,9	38	5,7	0	1	1	0	10	3
	Depois		100	32,65	18	110	39	210	280	156	7,18	98	15	3,63	7,6	8,4	0	5,5	0	1	1	0	12	2
10	Antes	M#F#	107,2	31,3	15	119	48	164	262	251	5,46	90	13,4	2,97	1,9	9,2	43	4,5	0	1	0	0	10	2
	Depois		95,9	28,02	7	105	46	159	237	158	5,15	88	8,5	1,85	2,2	8,3	41	4,1	0	1	0	0	7	4
12	Antes	M#F#	97,1	28,7	12	117	30	69	169	353	5,63	284	16,2	11,35	1,9	5,8	34	17,4	1	1	0	0	8	4
	Depois		95,4	28,8	10	114	34	70	140	179	4,12	158	28,7	11,19	0,7	5,8	44	6,5	1	1	0	0	6	6
13	Antes	F#F#	101,1	38,5	16	121	44	74	146	143	3,32	90	31,6	7,02	1,5	5,7	55	36,9	1	1	0	0	9	2
	Depois		96,7	36,85	12	116	45	94	178	194	3,96	94	32	0	0,9	5	44	12,7	1	1	0	0	5	5
14	Antes	M#F#	117,5	40,7	29	120	55	99	177	118	3,22	96	20,5	4,83	2,5	5,9	45	5,8	1	1	1	0	7	4
	Depois		109	37,72	22	111	58	99	178	103	3,07	94	13,7	0	1	7,6	40	7,6	1	1	1	0	6	3
18	Antes	F#F#	78,2	28	8	98	59	107	184	90	3,12	88	14,6	3,17	0,22		34	0,8	0	1	0	0	4	6
	Depois		69,8	25,03	6	89	60	0	219	60	3,65	83	4,8	0,98	0	5,7	24	2,4	0	1	0	0	3	3
19	Antes	F#F#	77,8	29,3	8	98	67	122	202	63	3,01	81	13,7	2,74	2,4	4,8	45	10,8	0	red	1	0	5	5
	Depois		74,2	27,93	7	93	66	90	176	98	2,67	86	8,4	1,78	13,8	5	27	11,3	0	1	1	0	4	2
20	Antes	F#F#	68,2	26	8	91	58	87	162	87	2,79	88	6,2	1,35	2,2	4,4	40	6,5	1	1	0	0	3	3
	Depois		64,5	24,58	7	89	61	107	188	101	3,08	81	6,1	0	1,2	4,3	35	10,4	1	1	0	0	3	2
21	Antes	F#F#	98,5	36,8	14	101	55	204	280	107	3,32	99	0	0	0,6	7,9	34	0	1	1	0	0	8	2
	Depois		91,4	34,83	10	94	58	170	275	236	4,74	95	21	0	2,6	5,3	48	58,5	1	1	0	0	7	5
22	Antes	M#F#	112,7	33,3	16	120	38	102	164	304	3,22	103	9,9	2,52	0,4	6,8	23	0	0	1	0	0	6	3
	Depois		105	31,01	12	112	36	109	156	135	0	99	0	0	0	6,2	34	0	0	1	0	0	4	3
	ocorrência de valores de propensão												Média de ocorrências /individuo ANTES »»»»								6,8	3,6		
	prevalências de valores de risco												Média de ocorrência/individuo DEPOIS »»»»								5	3,8		
	Dados Omissos																							

No cabeçalho estão identificados os parâmetros analisados e, abaixo deles os valores de referência. As notações a vermelho correspondem aos valores de risco já instalados, ou seja, os que já ultrapassam o valor de referência de normalidade. Por cada participante, indicado pelo número de ordem no ensaio, há duas linhas de valores, a primeira antes e a segunda depois de concluído o ensaio. As notações a amarelo correspondem aos valores de risco iminente. Células sem preenchimento indicam valores normais. Células sombreadas de azul representam valores omissos. Os números à esquerda representam os indivíduos, na ordem da base de dados. As duas últimas linhas da direita correspondem ao somatório de prevalências das ocorrências de risco instalado e de risco iminente. No canto direito inferior, estão identificadas as médias de prevalência por indivíduo antes e depois do ensaio.

### 4.3.1 Variações antropométricas

Este estudo mostrou melhorias nas medidas antropométricas de aferição de OB central (perímetro da cintura, gordura subcutânea e gordura visceral).

Uma vez que alguns parâmetros são expressos em valores absolutos e outros em valores percentuais, optou-se por apresentá-los em tabelas separadas, a fim de não perder o efeito relativo dos valores encontrados. Assim, a evolução de Peso, IMC e PC são apresentados na Tabela 4.9 e a evolução dos valores de GV,GS e MSC são apresentados na Tabela 4.10.

**Tabela 4.9** Variações no Perfil Antropométrico: Peso, IMC e PC

**Estatísticas**

	Peso1 kg	Peso2 kg	IMC1 U	IMC2 U	PC1 cm	PC2 cm
N	15	15	15	15	15	15
Valido	3	3	3	3	3	3
Ausentes						
Mediana	96,00	89,00	29,30	28,02	101,00	95,00
Vr.Ref.	Não há	Não há	(*)	(*)	H:92;M:80	

(\*) Dependente da altura do Indivíduo conforme tabela 3.1

Abreviaturas: H: homens; M: mulheres

Conforme se verifica, as alterações foram bastante expressivas para Peso, IMC e PC, o que pode ser melhor visualizado pela Figura5.

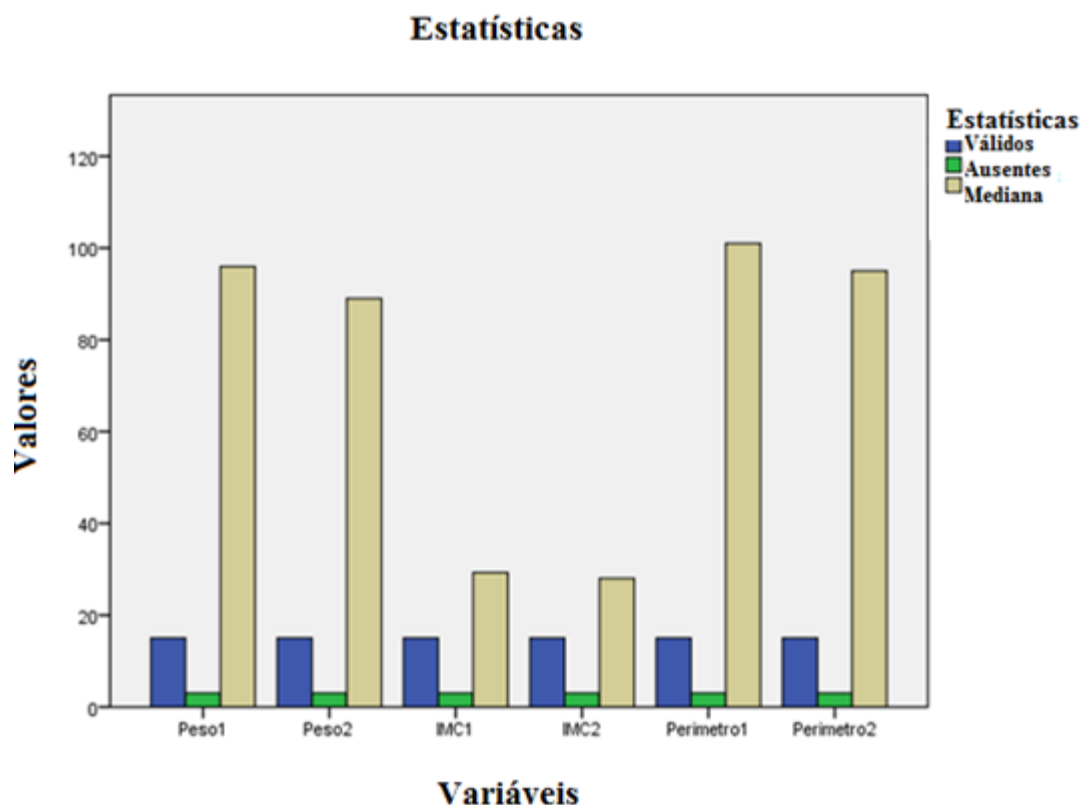


Figura 5 Gráfico de Variação dos Parâmetros Antropométricos

#### Varição de peso:

O peso diminuiu uma média de 7% em relação ao peso inicial, sendo que a menor taxa de perda de peso foi de 1,7 % e a maior de 11,3 %. Este resultado é consistente com estudos anteriores (Sharman, 2002; Foster et al, 2003; Husseim, 2004), que mostram, em média um resultado de aproximadamente 10% e perdas ponderais em estudos com durações variadas, entre 12 semanas e 6 meses. Nesta investigação, os resultados foram obtidos em 6 semanas.

As comparações devem ser relativizadas não apenas em função da duração dos programas mas, também, do conteúdo das prescrições dietéticas. Em alguns estudos relatados neste trabalho foram utilizadas fórmulas de substituição, o que, normalmente amplia os resultados, pois evita que o participante exceda as quotas de ingestão alimentar. Neste trabalho as prescrições dietéticas incluíram, exclusivamente, alimentos de uso corrente.

Outra ponderação deve ser feita para as situações de internamento comparando com regime ambulatorio, pois as primeiras estão mais ao alcance do controle do investigador. Neste caso, o regime foi em ambulatorio e a avaliação de cumprimento do plano alimentar proposto foi verificada pelas perdas semanais apresentadas face ao esperado. Indivíduos que

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

apresentaram variações de peso pequenas, quando indagados sobre seus consumos alimentares mostraram equívocos de percepção em relação aos conteúdos permitidos. Isto passou-se especialmente em relação a algumas leguminosas como milho, ervilhas, feijão-frade e grão (não permitidos), que integram algumas saladas caseiras ou de oferta nos serviços de restauração. Os iogurtes são um outro grupo alimentar que gera equívocos, pois as práticas comerciais vigentes apresentam produtos de forma a induzir os indivíduos a incluí-los em dietas, sem verificação dos elementos presentes nos rótulos. Assim, alguns indivíduos, ao princípio começaram a incluir iogurtes magros, com a noção de que magro também se referia ao açúcar, o que não é verdade. Para todos os que cometeram equívocos destes, a dieta foi interrompida no ponto de verificação do erro e reiniciada em base correta.

### Variação de IMC

Uma das preocupações mais importantes na abordagem nutricional é procurar situar o indivíduo em faixas de peso saudáveis. Esta tarefa exige perseverança, pois reduzir uma unidade no valor de IMC do limite superior de excesso de peso (IMC = 29,9) para o limite superior da faixa de peso saudável (IMC =24,9) significa perder aproximadamente 16 % do peso inicial; para transitar do limite superior da faixa de OB I(34,9) para o limite superior da faixa de excesso de peso, é necessário perder aproximadamente 14% do peso inicial. Deste modo, um indivíduo de sexo feminino, com 1,60 de altura, com 76,5 kg de peso (IMC = 29,9) para chegar ao peso saudável de 63,7 kg (IMC=24,9) necessita uma perda ponderal de 12 kg, que corresponde a aproximadamente 16% do seu peso inicial. Assim sendo, quando se trata de avaliar perdas ponderais por períodos muito curtos, como é o caso deste ensaio, torna-se necessário mostrar as aproximações iniciais e finais dos limites superiores de cada faixa.

Neste trabalho, os dados evolutivos do IMC são apresentados em valores percentuais de perdas relativamente ao valor anterior. Devido ao facto de ser um programa de apenas 45 dias, seria muito difícil ultrapassar faixas de IMC, especialmente quando os indivíduos se encontravam, no início do programa, próximos do limite superior da sua faixa de enquadramento. No início deste ensaio o IMC médio era de 29, ou seja, na faixa de excesso de peso mas bastante próximo do limite inferior da faixa de OB. No fim, o IMC médio era de 27, o que corresponde a uma variação média negativa de 2 valores de tabela. Homens tiveram melhores reduções (-2,3 valores) do que as mulheres(-1,7 valores). A variação geral dos valores de GV, GS e MSC, pela mediana estão apresentados na Tabela 4.10.

Tabela 4.10 - Variações de Perfil Antropométrico: GV, GS e MSC

Estatísticas		GV1	GV2	GS1	GS2	MSC1	MSC2
		%	%	%	%	%	%
N	Válidos	15	15	15	15	15	15
	Ausentes	3	3	3	3	3	3
Mediana		12,00	9,00	39,70	35,10	26,00	27,80

Pela Tabela 4.10 pode verificar-se alterações em todos os parâmetros. A variação positiva de MSC mostra que a DC produz perda de peso, alterando positivamente a composição corporal, pois evita baixar a massa muscular do indivíduo. A Figura 6 mostra o gráfico que traduz estas variações.

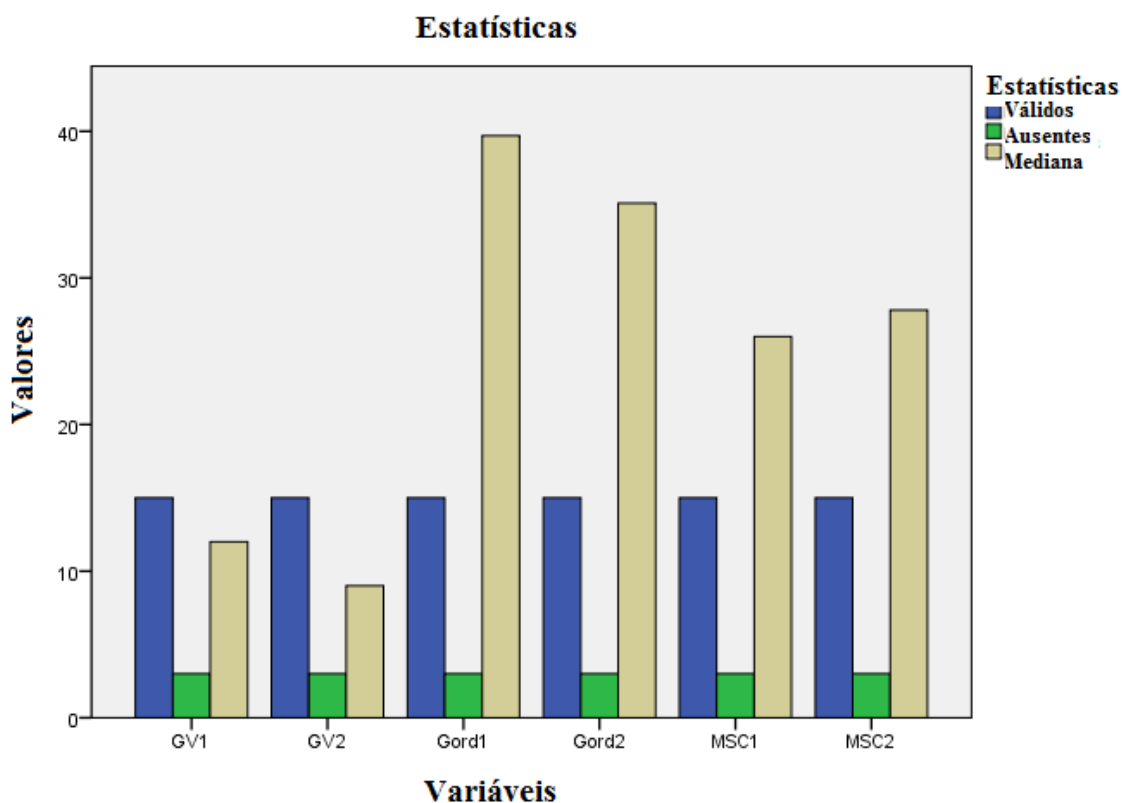


Figura 6: Gráfico de Variação dos Parâmetros Antropométricos:GV, GS, MSC

### **Varição da gordura subcutânea**

A Gordura subcutânea média do grupo no início era de 40% e ao final era de 36,3 %, o que faz uma variação negativa de 3,7 pontos percentuais na amostra, em média. Para todos os indivíduos, exceto um, houve decréscimo de Gordura Subcutânea. A razão pela qual este indivíduo não reduziu sua massa gorda, apesar de ter tido o melhor resultado, permanece inexplicado. Este resultado é comum em programas com DC. Normalmente há melhorias na composição corporal pois, ao contrário das dietas com proporções maiores de HCs, a DC favorece uma melhoria percentual da massa magra.

### **Varição da Gordura Visceral**

A GV é composta pela gordura subcutânea e pela gordura intra-abdominal. Esta por sua vez é composta pela gordura omental e mesentérica e massas retroperitoneais ao longo da borda dorsal dos intestinos e da superfície ventral dos rins. A gordura visceral, em pequena proporção é necessária à proteção dos órgãos. Em excesso é prejudicial à saúde e é hoje considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DCV. Está estabelecido que os valores ideais estão entre 5 e 6%, sendo aceitáveis valores até 9%, situando-se, a partir daí, as faixas de risco moderado e alto risco. No início desta investigação a percentagem média de gordura da amostra era de 16 %, tendo baixado para 12 % ao fim da mesma, fazendo uma variação média de 4 pontos percentuais.

O dimorfismo sexual na distribuição regional da gordura está bem documentado e, apesar de as mulheres serem normalmente mais obesas, a gordura abdominal é significativamente maior em homens. No entanto, neste grupo específico, o facto de ter muitas mulheres na menopausa ou perimenopausa, traz mais homogeneidade ao grupo em termos desta distribuição.

A grande importância em reduzir a gordura visceral não se prende apenas com a questão da composição corporal em si, mas também ao facto de o tecido adiposo ser um órgão metabolicamente ativo e secretor de diversas hormonas e indutor de citocinas. A hiperplasia dos adipócitos produz alterações importantes no modo de funcionamento deste órgão, resultando, por regra, em malefícios para a saúde e mais proeminentemente para a saúde cardiovascular. Entre os produtos secretados pelo tecido adiposo encontram-se Adiponectina, Adipsina, Estrogénios, Angiotensina II, Angiotensinogenio, Leptina, Proteína Ativadora de Plasminogénio (PAI-1), Proteína Agouti, Resistina, Proteína Estimuladora de Acilação (ASP), Proteína Morfogénica Óssea (BMP), Prostaglandinas, IGF-1e seus ligandos, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ), Interleucinas (ILs), Fator transformador de Crescimento (TGF)-B, Fibroblastos entre muitos.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Freedlandet et al (2004) encontraram numa investigação que envolveu um grande número de mulheres e homens aparentemente saudáveis e com idades variadas, uma correlação significativa de níveis de gordura visceral com o SM de acordo com os critérios NCEP ATP III, e que se expressam de forma independente da sensibilidade à insulina e dos níveis de gordura subcutânea. Os autores ressaltam o facto de que basta uma percentagem modesta de perda de peso entre 5 a 10 % para produzir alterações significativas nos níveis de gordura visceral. O presente estudo comprovou isto, pois as perdas de peso observadas, fizeram reduzir os níveis de gordura visceral de modo significativo.

É importante realçar que todo tipo de OB, central ou periférica, é gerador de diversas doenças. Já foi demonstrado que a Gordura Visceral também tem efeitos diabetogénicos e relacionada com alterações na resposta insulínica, dos níveis de TGC e no aumento da tensão arterial Sistólica e Diastólica JEFREY(2012).

### **Varição da massa muscular**

Um dos efeitos perversos das dietas com maior ingestão de HCs é que estas têm mais tendência para reduzir a massa magra no processo de perda de peso. Infelizmente, no processo catalítico para a obtenção de energia, a prioridade recai sobre a glicose, nos seus diversos locais de armazenamento, seguidamente sobre as reservas proteicas das fibras musculares e, por último, a gordura armazenada no TA sob forma de TGC. Na falta de fontes de HC, o organismo tem duas possibilidades: o jejum total, que leva inevitavelmente à perda de muita massa muscular e o jejum mimetizado pela DC que tem a vantagem de reduzir a ação catalítica sobre as reservas de proteína muscular, por fazer uma provisão constante de proteínas à circulação, muito mais fáceis de mobilizar.

Neste ensaio observou-se uma evolução positiva na percentagem de massa muscular dos indivíduos participantes. Como o seu grau de atividade física não foi alterado, pode atribuir-se esta evolução, ao facto de que a perda do peso foi feita à custa das reservas de gordura, preservando, ou melhorando, na maioria dos casos a representatividade da massa muscular.

Exceto para um participante, houve aumento percentual de massa magra para todos os participantes. A massa muscular média no início do estudo era de 25,5 % e passou a ser 27,4 no fim do mesmo, representando um ganho de 1,9 pontos percentuais neste parâmetro. Nenhum dos participantes alterou seus hábitos de exercício físico o que leva à conclusão de que estes efeitos se devem à dieta. Evidentemente o indivíduo não ganha músculos com a dieta, mas perdendo gorduras os músculos passam a ter mais representatividade.

### 4.3.2 Variações no perfil lipídico

Relativamente ao perfil lipídico a amostra apresenta alterações bastante significativas nos níveis de TGC e melhorias discretas nos níveis de HDL.

Estas variações são apresentadas, no seu conjunto pela Tabela 4.11 e pela Figura 7

Tabela 4.11 Variação do Perfil Lipídico

	C_HDL1 Mg/dL	C_HDL2 Mg/dL	C_LDL1 Mg/dL	C_LDL2 Mg/dL	C_Total1 Mg/dL	C_Total2 Mg/dL	TGC1 Mg/dL	TGC2 Mg/dL	I.At.2 Mg/dL	I.At.2 Mg/dL
N Validos	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Ausentes	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Mediana	55,00	55,00	122,00	109,00	202,00	188,00	118,00	110,00	3,22	3,18
Vr.Ref.	> 45	> 45	<100	<100	<190	<190	< 150	< 150	< 5	< 5

As maiores variações observadas ocorreram nos níveis de: LDL, que passaram de 122 mg/dl para 109 mg/dl; TGC, que passaram de 118 mg/dl para 110 mg/dl e de C.Total, que passaram de 202 mg/dl para 188 mg/dl de acordo com as medianas. Alterações menores foram observadas nos níveis de Índice Aterogénico (I.At.) que tiveram uma redução discreta de 3,22 para 3,18. Não houve alterações nos níveis de HDL. A Figura 7 mostra o gráfico destas variações.

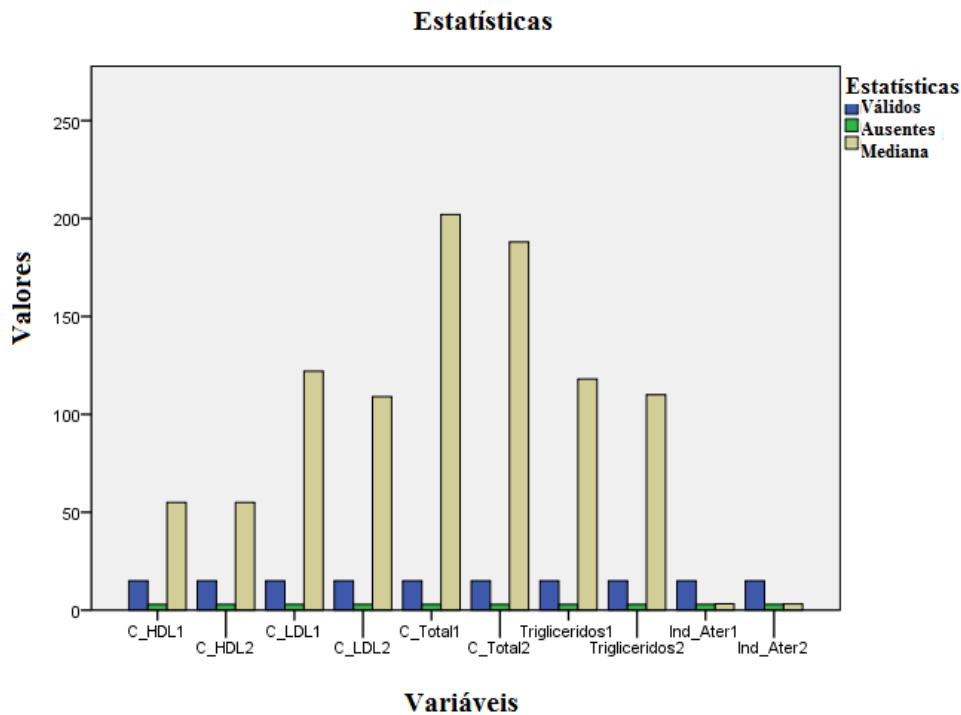


Figura 7 Gráfico de Variação do Perfil Lipídico

É bem conhecida a crença de que dietas ricas em gordura podem gerar o desenvolvimento de OB e diversas outras doenças como as doenças arteriais coronárias e diabetes, no entanto está baseada em estudos mais antigos e com modelos animais, que são alimentados com altas doses de gorduras polinsaturadas (Knopp et Retzlaff, 2004; WHF, 2014). Por outro lado, também é bem aceite a ideia de que a alta ingestão dietética de hidratos de carbono, especialmente de doces, estão na raiz de diversas doenças crónicas (Howard et Wylie-Rosett, 2002). Vários estudos apontam o fato de que a dieta de alto aporte glicémico pode ser independentemente associada ao desenvolvimento de DCVs, diabetes II e algumas formas de cancro, como referido na introdução deste trabalho.

Apesar de os efeitos a longo prazo da DC não serem conhecidos, o facto é que, ano após ano são documentados estudos de curto prazo com humanos nos quais, quase invariavelmente, o perfil lipídico é alterado positivamente por esta dieta, o que à primeira vista parece contraditório, devido ao alto teor de gorduras ingerido (Paoli, 2014; Normand et al2006). Do nosso ponto de vista estes resultados podem ser explicados, basicamente por três motivos principais: Primeiro porque DCs não são, necessariamente hipercalóricas. Ao contrário, o grau de saciedade favorecido pelos lípidos e proteínas, cujo metabolismo é mais lento e muito mais dispendioso que o dos hidratos de carbono, resultam em saciedade por mais tempo, exercendo controlo sobre a fome, levando o indivíduo à menor ingestão alimentar, com o passar do tempo. Esta situação foi claramente demonstrada pelos relatos dos participantes deste ensaio que, à primeira semana sentiam mais fome e tendiam a comer em maior quantidade mas, mantendo os conteúdos indicados pela dieta, terminaram por, ao fim de uma semana, conseguir respeitar as ingestões recomendadas.

Em segundo lugar, os níveis de gordura normalmente encontrados na alimentação da população de um modo geral são, em volume, bastante mais altos do que os normalmente recomendados num ensaio clínico nos moldes deste e, pior ainda, estão normalmente em presença concomitante com fonte de glúcidos. Sendo estes de metabolismo mais rápido, numa população sedentária, é fácil obter acumulação progressiva de gordura derivada dos lípidos, cujo consumo para fins energéticos é poupado na presença dos hidratos de carbono. A população portuguesa não é exceção e, em especial na Beira Baixa, local onde este estudo foi feito, é facilmente reconhecível tanto ao nível do consumo doméstico, como da oferta corrente da restauração, os altos teores de gordura, dos próprios alimentos em si e da gordura acrescentada em “intermináveis” fios de azeite. Infelizmente, por serem tão exaltadas as propriedades benéficas do azeite, predomina no senso comum a ideia de que o consumo não tem limites e até há o esquecimento de que azeite também é gordura.

Em terceiro lugar, uma DC que equilibre a ingestão alimentar com o dispêndio energético baseado no metabolismo basal e à taxa de atividade do indivíduo, ainda que seja com maior

percentagem de gordura, acaba por ter efeitos benéficos, à parte das próprias virtudes do mecanismo de disciplina alimentar. Não se pode esquecer que qualquer gordura aporta 9 kcal por grama e as proteínas aportam 7 kcal por grama contra as 4kcal por grama propiciadas pelos hidratos de carbono, razão pela qual consegue-se compor facilmente as necessidades diárias de energia com pouca gordura. Energia para cobrir necessidades de 1500 kcal/dia, por exemplo, podem ser facilmente obtidas com 50 gr de queijo *cheddar* ao pequeno-almoço; duas doses de carne ou peixe (almoço e jantar), 100 gr de fiambre distribuídas em dois lanches; duas doses de iogurte grego (1 lanche e ceia), 50 gr de frutos secos e 6 colheres de chá de azeite incorporados nas saladas do almoço e jantar. Além do mais, apesar de, na origem, este padrão dietético ter preconizado o uso de gorduras saturadas, que são muito mais cetogénicas (sabe-se que o potencial cetogénico é dependente da fonte), a experiência na aplicação destas dietas tem provado que incluir fontes de gorduras mais saudáveis, como as dos peixes e os frutos secos, por exemplo, não se lhe subtrai eficácia.

### 4.3.3 Variações do Perfil Glicémico

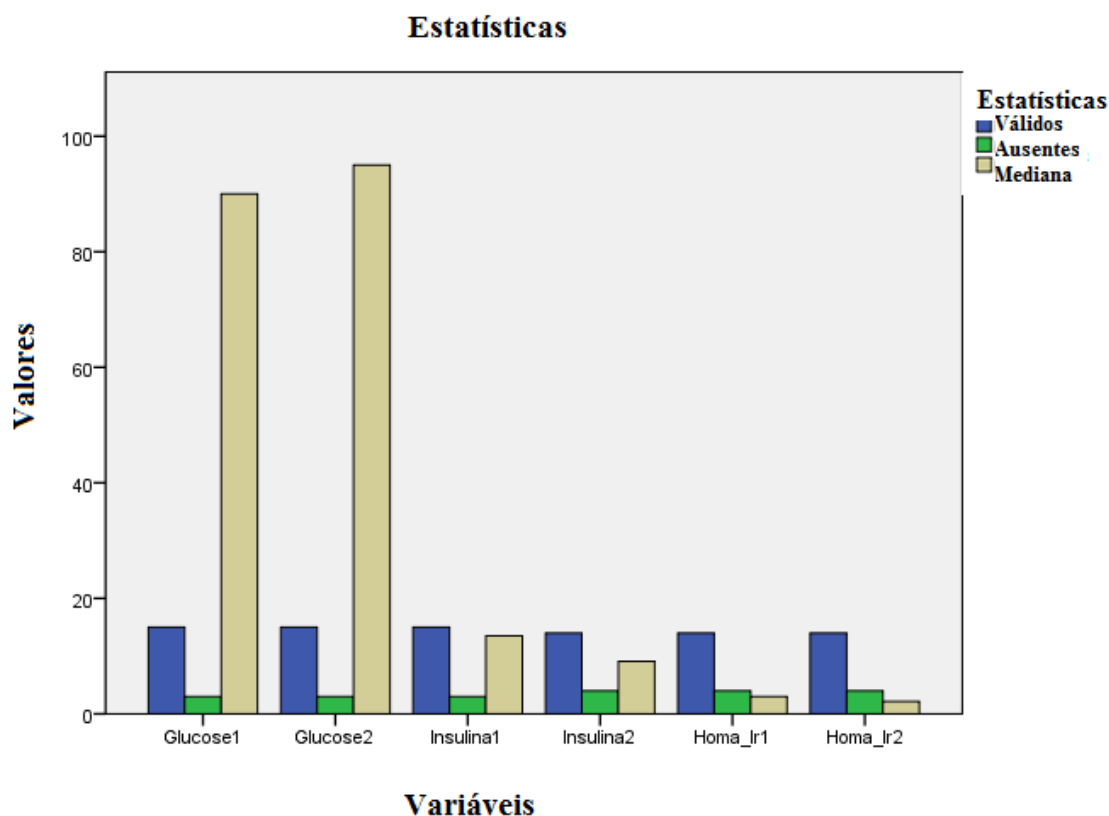
As alterações no perfil glicémico não foram significativas. É de realçar que esta amostra, desde o início do ensaio não apresentava grandes alterações nos valores de glucose em jejum e de Insulina .

Os resultados observados são mostrados na Tabela 4.12 e na Figura 8.

**Tabela 4.12 Variações do Perfil Glicémico**

	Glucose1 mUI/ml	Glucose2 mUI/ml	Insulina1 mUI/ml	Insulina2 mUI/ml	Homa_Ir1 U	Homa_Ir2 U
Validos	15	15	15	14	14	14
N Ausentes	3	3	3	4	4	4
Mediana	90	95	13,5	9,1	3,005	2,165

A DC produziu resultados interessantes no Perfil Glicémico. Por um lado, a Glicose em Jejum foi agravada em 5 mg/dl relativamente ao valor inicial, enquanto que os valores de insulina tiveram uma queda significativa, o que traz efeitos positivos, pois os valores de HOMA-IR baixaram de 3,00 para 2,16. Recorde-se que, como referência de normalidade, foi considerado o valor de 2,5 para HOMA-IR, do que se conclui que, pelo menos para este grupo, a DC , ainda que praticada por curto prazo, foi suficiente para levar os valores da amostra para a normalidade.



**Figura. 8** Gráfico de Variação de Perfil Glicémico

Apesar das melhorias observadas, é preciso fazer ponderações, relativamente ao SM. Apesar de ao princípio os níveis de insulina serem considerados o principal fator desencadeado do SM, na última revisão dos critérios de diagnóstico do ATPIII houve consenso em prescindir dos níveis de Insulina como preditivo inicial de SM em populações não diabéticas. Segundo Cheal (2004) esta alteração deve-se ao facto de que as atuais referências de níveis séricos de Insulina não terem validade clínica prática para efeitos deste diagnóstico, sendo as medidas de lípidos e a OB muito mais úteis. As dificuldades residem principalmente no facto de não haver um consenso sobre as concentrações normais de insulina plasmática preditor de DCV. Outra situação intrigante em relação ao perfil glicémico é o facto de nem sempre estabelecer paridade com os outros elementos do SM. Noakes et al (2005), ao aplicar a DC num grupo de indivíduos todos sedentários, conseguiu resultados bastantes satisfatórios em relação aos valores de lípidos séricos, mas não encontrou grandes alterações nos níveis de glicémia em jejum, apesar de se verificarem melhorias nos valores de RI, obtidas pelo HOMA-IR.

Muitos autores continuam, no entanto a referenciar os parâmetros de perfil glicémico como essenciais ao diagnóstico. Ao que parece, o foco depende da origem dos estudos. Pesquisadores dedicados ao estudo de populações insulino-dependentes incluem, sempre estes valores como ponto de partida quando estudam o SM.

#### 4.3.4 Alterações no Perfil de Risco

As alterações no perfil de risco foram diferentes para cada parâmetro, sendo mostradas no seu conjunto na tabela 4.13 e na Figura 9.

Tabela 4.13 Variações no Perfil de Risco

	PCR1 mg/dL	PCR2 mg/dL	AcidoUrico1 mg/dL	AcidoUrico2 mg/dL	Ureia1 mg/dL	Ureia2 mg/dL	MicroAlbumina1 µg/min	MicroAlbumina2 µg/min
N Validos	15	14	15	15	15	15	14	14
Ausentes	3	4	3	3	3	3	4	4
Mediana	1,80	0,95	5,70	5,50	38,00	40,00	6,80	6,30
Vr.Ref.								

Também no grupo de fatores de risco a DC exerceu efeitos positivos na maioria dos parâmetros. A maior variação observou-se nos valores de PCR, que baixaram de 1,80mg/dL para 0,95mg/dL. Os outros valores tiveram reduções discretas. A Figura 9 ilustra estas variações.

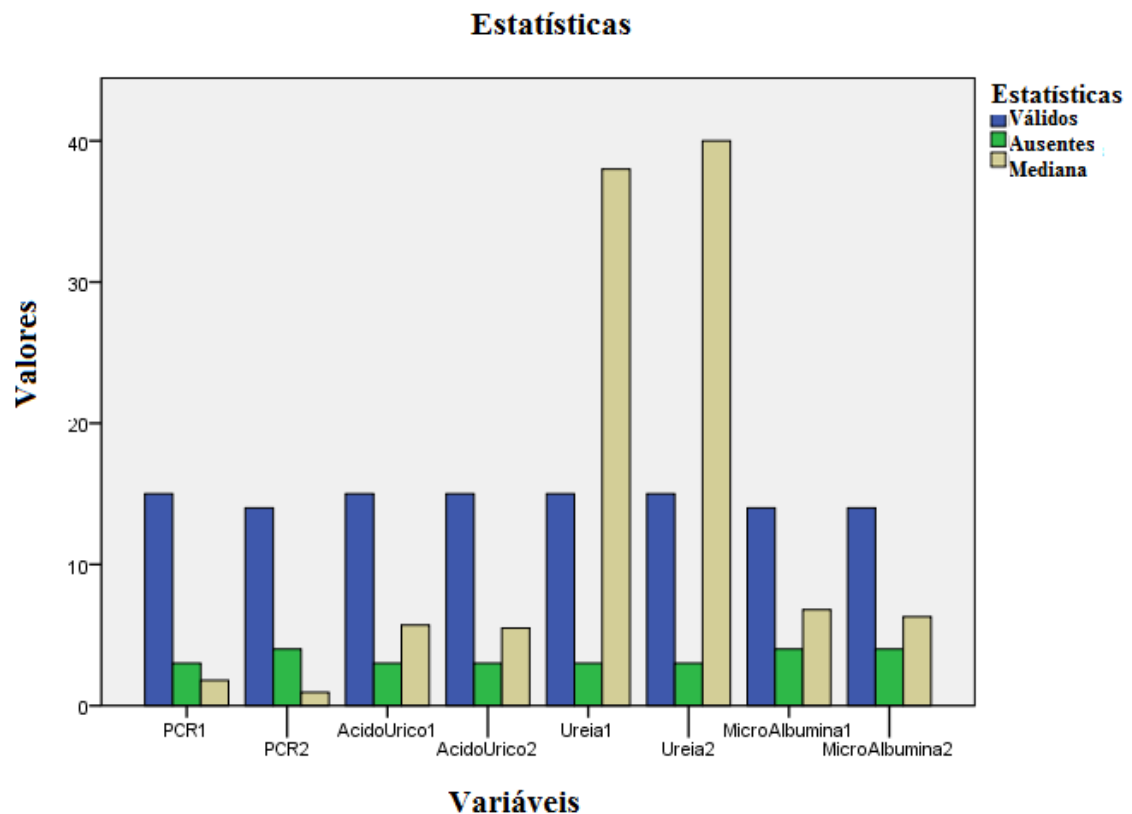


Figura 9- Gráfico de Variações do Perfil de Risco

#### **4.3.5 Outras Variações**

Não foram relatadas alterações na tensão arterial pelos indivíduos participantes, o que é compreensível devido à curta duração do programa. O tempo transcorrido também não permite prever, com segurança se estes indivíduos sedimentarão hábitos alimentares que lhes favoreçam, ao longo do tempo melhoria significativas nos parâmetros que os enquadram no SM ou no risco de desenvolvê-lo. No entanto, no fim do programa, todos os indivíduos sem exceção mostraram interesse em continuar a busca pela melhoria desses parâmetros. A restrição dos HCs produziu, para além das melhorias já relatadas, uma melhor disciplina no seu consumo, constatação esta baseada nas declarações dos participantes.

## V Conclusões

Os resultados do presente estudo sugerem que a DC hipocalóricas pode contribuir para a prevenção e tratamento não medicamentoso do SM. O programa alimentar de 45 dias, onde a ingestão média de gorduras foi de aproximadamente 60%, proteínas 25% e hidratos de carbono 15 %, produziu redução substancial no PC, nos níveis séricos de lípidos e em alguns dos parâmetros associados ao RCV. A dieta foi bem tolerada. Foram relatadas dificuldades em prescindir das fontes de HC na primeira semana, que foi superada à segunda semana, em média. Embora tenham sido exaustivamente explicados os teores relativos à dieta, alguns indivíduos tiveram que reiniciar o programa por terem incluído alimentos que não satisfaziam ao padrão cetogénico. Não foram observados efeitos adversos importantes.

Este é o primeiro estudo que propõe a DC como abordagem ao problema da SM, no sentido de alavancagem da perda de peso e melhoria dos parâmetros com ela relacionados. Não quer isto dizer que este trabalho defenda a adoção deste padrão como permanente, devido às severas restrições que faz, o que se traduz em alguma dificuldade de manutenção a longo prazo. Pretende sim, sugerir este padrão como abordagem inicial e, se necessário, de repetição periódica, com a finalidade de acelerar o emagrecimento e manter altos os níveis motivacionais do doente em relação ao seguimento da dieta.

O presente estudo tem algumas limitações, nomeadamente o factode o tempo de execução do programa alimentar ser ligeiramente mais curto que a maioria dos estudos do género. O que se observa, no entanto é que, ainda assim, é difícil manter o consumo no padrão cetogénico por muito tempo.

## VI Perspectivas Futuras

Este trabalho foi limitado no número de indivíduos da amostra pelo que seria importante utilizar esta mesma abordagem num grupo mais alargado.

Outra perspetiva interessante seria avaliar se a eficácia da abordagem se mantém, repetindo todo o processo periodicamente para um mesmo grupo, verificando se a percentagem de peso perdido se mantém nos mesmos valores anteriores, dentro das mesmas condições ou se apresenta alterações a partir das repetições.

Presentemente não existem estudos descritos na literatura em relação a resultados da DC a longo prazo em humanos. Estudos de maior duração deveriam ser feitos, embora isto nem sempre seja fácil. A restrição dos HC tornam a dieta difícil de ser executada por períodos longos, face aos hábitos sociais de consumo alimentar, onde se incluem as festas de aniversário, Páscoa, Natal, e outras e onde as ementas são, em geral, maioritariamente fornecedoras de HC, aumentando as possibilidades de interrupção, o que reconduz o indivíduo novamente ao ponto de início (restrição total de HC) que é sempre o mais problemático.

Tem-se discutido bastante as propriedades funcionais de alguns alimentos em diversas situações relacionadas com a saúde. Seria também uma boa ideia testar, em amostras diferentes, mas de características semelhantes, a mesma dieta com inclusão de alimentos funcionais e testar os resultados da mesma. Este estudo poderia ser feito, por exemplo, incluindo num dos grupos, alimentos que potencialmente aumentam o nível de HDL como por exemplo, os peixes e frutos secos, mantendo um grupo de controlo de ingestão livre para comparar resultados.

O Cálcio Dietético, que durante muitos anos foi mais estudado no contexto do metabolismo ósseo, tem sido investigado também como interveniente no metabolismo energético. Mais ainda, tem-se comprovado que o cálcio dietético proveniente de fontes alimentares tem muito mais efetividade neste aspeto do que o Cálcio suplementar. Na DC é fácil incluir fontes de Cálcio porque, excluído o pão e os cereais de pequeno-almoço dos lanches, os iogurtes e queijos são os alimentos que mais captam o interesse das pessoas de modo geral. Seria interessante estabelecer uma relação dose-efeito, em termos da evolução dos diversos parâmetros relacionados com o SM.

A vitamina D, que sempre teve o seu papel mais evidenciado no metabolismo ósseo, também tem tido sua função demonstrada no metabolismo energético. Utilizando a mesma

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

perspetiva do Cálcio dietético, poder-se-ia também testar nos mesmos moldes, os efeitos da Vitamina D.

## Bibliografia

AHA/NHLBI (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 106:3143.

Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15:539.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure (DASH Collaborative Research Group). *N Engl J Med*. 336:1117.

Atkins, R. (1972) *Dr. Atkins' diet revolution: The high calorie way to stay thin forever*. New York: David McKay, Inc.

Barone B, Rodacki M, Cenci, MCP et al (2007) Cetoacidose Diabética em Adultos: Atualização de uma complicação antiga. *Arq. Bras Endocrinol Metab* 51:1434.

Bastard, JP, Hainque B, Dusserre E, et al. (1999) Peroxisome proliferator activated receptor-gamma, leptin and tumor necrosis factor alpha mRNA expression during very low calorie diet in subcutaneous adipose tissue in obese women. *Diabetes Metab Res Rev* 15:92.

Bray, GA (2003) *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and The Metabolic Syndrome*. Third Edition, Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care, Co. 328.

Bray, GO (2004) *The Handbook of Obesity: Classification and Evaluation of the Overweight Patient*. Second Ed, ed. G.A.B.a.C. Bouchard, New York: Marcel Dekker Inc.

Kaila, Brinderjit, K, Raman, Maitreyi (2008) Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol*. 22:61.

Cappello, G, Antonella F, Cappello A, De Luca, P (2012) Ketogenic enteral nutrition as a treatment for obesity: short term and long term results from 19,000 patients. *Nutrition & Metabolism*, 9:96.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>, consulta em 10-07-14

Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. (2004) Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 53:1195.

Chichlowska, Kristal L. MPH, Kathryn M. Rose, PHD, Ana V. Diez-Roux, et al (2010), MPH, Individual and Neighborhood Socioeconomic Status Characteristics and Prevalence of Metabolic Syndrome. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Psychosom Med*.70:986.

Crispim, IA, Zacman, M, Dattilo, H, et al (2007) Relação entre sono e obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 57:1041.

Engelman, CD. (2014) Toward Personalized Prevention of Obesity: Can Vitamin D Negate the FTO Effect? *Diabetes*. 63:405.

English, G Williams (2004) Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus, *Postgrad Med J*. 80:253.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Fiuza, M, Cortez-Dias, N, Martins, S, Belo, et al (2008) Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular-Resultados do Estudo VALSIM, *Rev Port Cardiol.* 27:1495.

Flier, JS. (2012) Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, Leptin, and FGF21. *Yale Journal of Biology and Medicine* 85 pp 405.

Freedman, DS, Khan LK, Serdula MK, et al.(2002) Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA*, 288:1758.

Freeman, M, Kossoff, Eric H, and Hartman, Adam L. (2006) The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics*, 119; 535. DOI: 10.1542/peds.2447.

Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. (2004) Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association. *Circulation* 109:433-438. DOI: 10.1161-01/ Circulation AHA 0000111245-C6.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA et al (2005) Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752. DOI: 10.1161/Circulation NAHA 105.169404.

Gundogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F et al. (2009) Prevalence of Metabolic Syndrome in the Mediterranean Region of Turkey: Evaluation of Hypertension, Diabetes Mellitus, Obesity, and Dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 7: 27-434K.

Gumbiner, B, Wendel, JA et McDermot MP. (1996) Effects of Diet Composition and Ketosis on Glycemia During Very-low-energy-diet Therapy in Obese Patients with Noninsulin- dependent Diabetes Mellitus, 13 *am J C/in Nuir*; 63:110-5.

Hartman, AL, MD\*, Gasior, M, Vining, EPG et Rogawski, A. (2007) The Neuropharmacology of the Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol.* 36(5): 281-292.

HHS: Department of Health and Human Services U.S (2001): The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity. [www.surgeongeneral.gov/topics/obesity](http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity) : Consultado em 14-07-14.

Honors, MA , Davenport, BM et Kinzip, P. (2009) Effects of Consuming a High Carbohydrate Diet After Eight Weeks of Exposure to a Ketogenic Diet. *Nutrition & Metabolism*, DOI:10.1186/1743-7075-6-46.

Hussein MD, Thazhumpal CM, Hussein, Talib M, Asfar, SK et al. (2004) Long-term Effects of a Ketogenic Diet in Obese Patients. *Exp Clin. Cardiol*, Vol 9 No 3, Pulsus Group Inc.

Hyeon-Jeong, K, Nam-Seok, J, Kwang-Min, K, Duck-Joo, L et Sang-Man, K. (2012) Different Response of Body Weight Change According to Ketonuria after Fasting in the Healthy Obese. *J Korean Med Sci* , 27: 250-254.

IDF: The International Diabetes Federation. (2014) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Em [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf), consultado a 10-05-14.

INDEX MUNDI (2014) em [http://www.indexmundi.com/Portugal/obesity\\_adult\\_prevalence\\_rate.html](http://www.indexmundi.com/Portugal/obesity_adult_prevalence_rate.html), consultado a 12-09-14.

INFARMED (2014):

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

<http://www.infarmed.pt/infarmedia/57/infarmedia.pdf>;  
[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=50561&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50561&tipo_doc=fi);  
[http://www.infarmed.pt/genericos/genericos\\_II/lista\\_genericos.php?tabela=spr&font\\_e=dcf&escolha\\_dci=TWV0Zm9ybWluYQ](http://www.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=spr&font_e=dcf&escolha_dci=TWV0Zm9ybWluYQ);  
[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=52386&tipo\\_doc=r](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52386&tipo_doc=r)  
[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=44267&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44267&tipo_doc=fi)  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/ALTER\\_SEGURANCA/ESTATINAS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_SEGURANCA/ESTATINAS)  
[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1018&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1018&tipo_doc=fi)  
[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=38303&tipo\\_doc=r](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38303&tipo_doc=r)  
[cm](#)

ISAK The International Society for the Advancement of Kinanthropometry. (2014), International Standards for Anthropometric Assessment [https://www.google.es/?gfe\\_rd=cr&ei=4a48U-30BsHe8gf5iYGwCw&gws\\_rd=cr#q=ISAK+THE+INTERNATIONAL+SOCIETY+FOR+THE+ADVANCEMENT+OF+KINANTHROPOMETRY](https://www.google.es/?gfe_rd=cr&ei=4a48U-30BsHe8gf5iYGwCw&gws_rd=cr#q=ISAK+THE+INTERNATIONAL+SOCIETY+FOR+THE+ADVANCEMENT+OF+KINANTHROPOMETRY), consultado a 10-04-14.

Johnston CS, Tjonn, SL, Swan, P et al. (2006) Ketogenic Low-carbohydrate Diets Have no Metabolic Advantage Over Nonketogenic Low-carbohydrate Diets. 1-3 *Am J Clin Nutr* 2006;83:1055-61. American Society for Nutrition.

Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. (2001) Is there an Association Between Shift Work and Having a Metabolic Syndrome? Results from a Population Based study of 27,485 people. *Journal List Occup Environ Med v.58 (11); MC1740071*.

Oishi, K, Ushida, D, Ohkura, N, Doi, R et (2013) Ketogenic Diet Disrupts the Circadian Clock and Increases Hypofibrinolytic Risk by Inducing Expression of Plasminogen Activator Inhibitor- *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* ,(10):1571-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190140. Katsutaka

Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH .(2000) Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,278:E941-8

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, et al (1982) Fasting: The history, pathophysiology and complications (Medical Progress). *West J Med* , 137:379-399

Klement Rainer J Klement1\* and Ulrike Kämmerer2 (2011) is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? Klement and Kämmerer *Nutrition & Metabolism*, 8:75 <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/75>

Krebs, M.D. (1959), *Biochemical Aspects of Ketosis* Proceedings of the Royal Society of Medicine Vol. 53 71 Meeting October 22, 1959

Labayen, I, Diez N, Gonzalez A, et al. (2003): Effects of protein vs. carbohydrate-rich diets on fuel utilisation in obese women during weight loss. *Forum Nutr*, 56: p. 168-70.

Lee, CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA (2003). Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 2003; 53:507-12. SUPIANO

Masino, S, et Rho, JM (2012) *Mechanisms of Ketogenic Diet Action*. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information US

Mendes,KG, Heloísa Theodoro, H, Rodrigues, AD et Olinto, MTA (2012) Prevalência de Síndrome Metabólica e seus Componentes na Transição Menopáusicas: Uma Revisão Sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(8):1423-1437.

Moebus, S, Hanisch, JU, Aidelsburger, P et al (2007) Impact of 4 Different Definitions Used for the Assessment of the Prevalence of the Metabolic Syndrome in Primary Healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS *Cardiovascular Diabetology* , 6:22 doi:10.1186/1475-2840-6-22.

Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW(1998) Adipose Tissue as an Endocrine and Paracrine Organ. *Int J Obes*, 22:1145-58.

Nasser M. Al-Daghri, Franca R. Guerini, Omar S. et al(2014) Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammation Activity, *PLOS ONE* | www.plosone.org 1 , Volume 9, Issue 7, e10214g.

NCEP ATPIII: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection (2001) Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp3full.pdf>.

NIH(2014) National, Heart Lung and Blood Institute (2014), <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ms/treatment.html>, <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/phys/>, <http://www.nhlbi.nih.gov/health/resources/heart/obesity-physical-active-guide.htm>, <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/smo/>, consultados em 23-08-14.

NOO: National Obesity Observatory (2012). Obesity and Alcohol, an Overview, <http://www.noo.org.uk/>, PDF em 28-07-14..

Newgard CB<sup>1</sup>, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al (2009) Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance *Cell Metab.*,9(4):311-26. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.

OMS (2014)<http://www.OMS.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; [http://www.OMS.int/gho/ncd/risk\\_fators/bmi\\_text/en/](http://www.OMS.int/gho/ncd/risk_fators/bmi_text/en/), consultado em 18-06-14.

PEREIRA, MA, Jacobs DR, Horn LV, Slattery ML et al (2002). Dairy Consumption, Obesity, and the Insulin Resistance Syndrome in Young Adults: The CARDIA study. *JAMA* ; 287:2081-2089.

Piccolo, BD, Dolnikowski,G, Seyoum,E et al (2013) Association between Subcutaneous White Adipose Tissue and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight and Obese Adults. *Nutrients*, 5, 3352-3366; doi:10.3390/nu5093352.

Freedland, ES. (2004) Role of a Critical Visceral Adipose Tissue Threshold (CVATT) in Metabolic Syndrome: Implications for Controlling Dietary Carbohydrates: a Review. *Nutrition & Metabolism* , 2004, 1: 12. PMID: PMC535537.

Rexrode, KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al.(1998) Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. *Jama*,. 280(21):p. 1843-8.

Romero, CEM, et Zanesco, A. (2006) O Papel dos Hormônios Leptina e Grelina na Gênese da Obesidade. *Rev. Nutr.*, Campinas, 19(1):85-91.

Rocchini, AP, Moorehead C, DeRemer S, et al.(1990) Hyperinsulinemia and the Aldosterone and Pressor Responses to Angiotensin II. *Hypertension*, 15(6 Pt 2): p. 861-6.

Rosas, EGA, Alvarado, R, Ruiz, ARBP et al (2012) Síndrome Metabólica em Trabalhadores de um hospital Universitário. *Ver.Port.Cardiol.*(10):629.

Ruidavets J-B, Bongard V, Simon C, Dallongeville J et al. (2006) Independent Contribution of Dairy Products and Calciumintake to Blood Pressure Variations at a Population Level. *J Hypertens* , 24:671-681.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Ruskin, et Masino, S.(2012) The Nervous System and Metabolic Dysregulation: Emerging Evidence Converges on Ketogenic Diet Therapy *Frontiers in Neuroscience Neuropharmacology*, Volume 6, Article33.

Shivaprakash J. Mutt., Elina Hyppönen,, Juha Saarnio, Marjo-Riitta Järvelin and Karl-Heinz Herzig(2014) Vitamin D and adipose tissue—more than storage.DOI: 10.3389/fphys.2014.00228

Slentz, CA, Aiken LB, Houmard JA, et al. (2005) Inactivity, Exercise and Visceral fat. STRRIDE: a Randomized, Controlled Study of Exercise Intensity and Amount. *Journal of Applied Physiology* Vol. 99no. 4, 1613-1618DOI: 10.1152.

Tauler, P , Bennasar, M, Morales, JM, Lopez-Gonzalez, AA.(2014) Prevalence of Premorbid Metabolic Syndrome in Spanish Adult Workers Using IDF and ATPIII Diagnostic Criteria: Relationship with Cardiovascular Risk Fators. *PLOS*, Vol. 9, Issue 2, e89281.

Teegarden D. (2005) the influence of Dairy product Consumption on body composition. *JNutr* , 135:2749-2752.

Teegarden D., White K, Zemel MB, Van Loan M, D.et al (2008) Calcium and Vitamin D Modulation of Lipid Utilization and Energy Expenditure. *Obesity (Silver Spring)*. Jul;16(7):1566-72. doi: 10.1038/oby.2008.232.

Thio, LL (2012) Hypothalamic Hormones and Metabolism, *Epilepsy*,100(3):245-51. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.07.009. PMID: 21856125.

Townsend, RR, Anderson, AH et (2011): Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Nephrol* 33:477-484 DOI: 10.1159/000327618.

Uemura, H, Katsuura-Kamano, S, Yamaguchi, M et al (2014) Serum Hepatic Enzyme Activity and Alcohol Drinking Status in Relation to the Prevalence of Metabolic Syndrome in the General Japanese Population, *PlosOne* DOI: 10.1371.

Vliet-Ostaptchouk, JV , Nuotio, ML, Slagter, SN Doiron, D et al. (2014) The Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolically Healthy Obesity in Europe: a Collaborative Analysis of Ten Large Cohort Studies , *BMC Endocrine Disorders*, 14:9 doi:10.1186/1472-6823-14-9.

Weiss, R, Bremer,AA et and Lustig, RH (2013) What is Metabolic Syndrome, and Why Are Children Getting it? *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. Issue: *The Year in Diabetes and Obesity* Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-8923 ,Ann N Y Acad Sci., 1281:123-40. DOI: 10.1111/nyas.12030.

Welin, L, Adlerberth, A, Caidahl, K Eriksson,H et al (2008) Prevalence of Cardiovascular Risk Fators and the Metabolic Syndrome in Middle-aged Men and Women in Gothenburg, Sweden, *BMC Public Health*, 8:403.

Westman, EC, Yancy Jr, WS, Mavropoulos, J Marquart, M et al. (2008) The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet Versus a Low-glycemic Index Diet on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrition & Metabolism* , 5:36.

Wilborn, JB, Campbell, B Harvey, T et al (2005): Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2(2): 4-31.

WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association, Inc. - <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>, PDF a 07-03-14.

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Yanovsky, SZ, R P Bain, and D F Williamson (1999) Report of a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention workshop on the feasibility of conducting a randomized clinical trial to estimate the long-term health effects of intentional weight loss in obese persons. *Is J Clin Nutr*, 69: p. 366-72.

Yoshinori, N , Watanabe, Y et Takatsu, K (2013), The TLR Family Protein RP105/MD-1 Complex: A new player in obesity and adipose tissue inflammation. *Adipocyte*. Apr 1;2(2):61-6. doi: 10.4161/adip.22929.

Zhou JC· Zhu YM, Guo P, Chen Z et al. (2013) Serum 25(OH)D and Lipid Levels in Chinese Obese and Normal Weight Males before and after Oral Vitamin D Supplementation, *Biomed Environ Sci* , 26(10): 801-807.

## Anexos

ANEXO 1	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
ANEXO 2	Carta ao Médico de Família
ANEXO 3	Carta Apresentação do Participante
ANEXO 4	Ficha do Participante
ANEXO 5	Folha de Correlações



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a) .....a participar da Pesquisa DIETA CETOGÉNICA E EVOLUÇÃO DE ALGUNS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, sob a responsabilidade do pesquisador Norey Gomes Ribeiro Teodozio, sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dra Cândida Ascensão Teixeira Tomaz trabalho no qual pretende-se avaliar a evolução de parâmetros bioquímicos de sangue e urina no contexto da aplicação de Dieta cetogénica em ciclos de aproximadamente 45 dias.

Sua participação é voluntária e se dará por meio do cumprimento da dieta, dentro dos critérios e condições previamente acordados e realização de duas colheitas de sangue e urina, uma ao início do programa e outra ao seu término. As colheitas serão feitas o mais próximo do domicílio do participante para evitar deslocações longas.

O participante tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois do início dos trabalhos, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O participante não terá despesas decorrentes da sua participação e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Serão facultados ao participante cópia das suas análises. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Rua Centro das Artes, nº 2 r/c Dto - Cidade da Covilhã ou pelos telefones 275-315209, e 96-5081982, ou, ainda, pelo email: [norey.teodozio@gmail.com](mailto:norey.teodozio@gmail.com).

### CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre os objetivos da pesquisa e aceito prestar minha colaboração, nos termos acima descritos, sem qualquer contrapartida pecuniária e desde que não incorra em despesas para mim. Também sei que está assegurado o meu direito de cancelar a minha participação a qualquer momento que desejar, sem que qualquer penalização sob mim incida. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Local, \_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOME DO PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
NOREY GOMES RIBEIRO TEODOZIO  
Pesquisadora Responsável

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

### CARTA(INFORMAL) AO MEDICO DE FAMÍLIA

Caro Dr.....

O(a) Sr(a) ....., seu utente, que pretente colaborar comigo - na qualidade de participante de um ensaio clínico que envolve a avaliação de alguns parâmetros bioquímicos de sangue e urina - informou-me das suas intenções de apresentar-se à sua consulta em futuro próximo.

Conforme pode verificar pelo quadro abaixo, algumas delas não fazem parte do repertório das análises gerais de rotinas, sendo mais direccionadas à população de diabéticos, sendo, no entanto, necessárias aos meus propósitos no trabalho de investigação, que decorre no âmbito do mestrado de bioquímica da Universidade da Beira Interior, no qual sou discente finalista.

NOME	Código SNS	Observações
Colesterol HDL; HDL	412.0	sangue
Colesterol LDL; LDL	542.8	sangue
Colesterol Total	1029.9	sangue
Triglicéridos	620.3	sangue
Glucose em jejum	1270.4	sangue
Hb A1c; Hemoglobina glicada	531.2	sangue
Insulina; IRI; Insulina Imunoreactiva	688.2	sangue
Ureia	625.4	sangue
Urina Tipo II	627.0	urina
Microalbuminúria em Urina Ocasional	1318.2	urina

Por esta razão e porque não disponho de recursos para custeá-las, peço sua colaboração no sentido de incluí-las na lista de análises do seu utente ou, eventualmente, pedi-las em separado, caso entenda ser a melhor alternativa.

Agradeço imensamente a sua colaboração e, caso seja do seu interesse, comprometo-me a enviar-lhe um exemplar do documento final da minha tese.

Com os melhores cumprimentos

**NOREY GOMES RIBEIRO TEODOZIO**

## Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

Covilhã, 20 de Fevereiro de 2014-02-19

Ex.ºs Senhores  
EUROMEDIC - PORTUGAL

Ex.ºs Senhores.

Mais uma vez agradeço a colaboração disponibilizada por V. Ex.as , para a execução do meu projecto de investigação feito no âmbito do mestrado de Bioquímica pela Universidade da Beira Interior.

Conforme já foi esclarecido em reunião havida com a Dra. Sara Guerreiro e o Dr. António Garcez, trata-se de um ensaio clínico que visa analisar a evolução de alguns parâmetros bioquímicos (tabela anexa), ao início e ao término, no contexto de dieta padrão cetogénico e que será levado a cabo com a participação de aproximadamente 30 indivíduos.

Comprometo-me a referenciar a Euromedic como patrocinadora deste ensaio clínico no documento final da dissertação de mestrado. Proponho-me, também, caso seja do interesse de V. Ex.as., expor os resultados do ensaio a público de interesse da vossa empresa, na ocasião que melhor vos favorecer.

Apresento meus cumprimentos e renovo agradecimentos



NOREY GOMES RIBEIRO TEODOZIO

Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica

FICHA INDIVIDUAL DO PARTICIPANTE

Antropometria

Nome: .....  
Morada: .....  
..... Telefone: .....  
Telemóvel ..... email: .....  
Data de nascimento: ..... Profissão: .....

Data diagnóstico

Per.1 Per.2 Per.3 Per.4 Per.5 Per.6 Pc/Pa

Data diagnóstico

Estilo de vida

Métodos de Confeção habituais: .....  
Alimentos preferidos(classe).....  
Alimentos preteridos: .....  
Aporte hídrico: até 0,5L: ; de 0,5L a 1L ; de 1L a 1,5L ; acima 1,5L:   
Exercício Físico: sim:  modalidade/frequência:....., não:   
Hábitos tabágicos: sim:  média cigarros/dia:....., não:   
Hábitos alcoólicos: sim:  tipo/média consumo semanal:....., não:   
Observações  
(1).....  
(2).....  
(3).....

Disposição Geral: ruim:  ; regular :  boa:  : má ;  :  
ótima:   
Trânsito intestinal: regular:  .....x/ dia irregular  :  
.....x /semana  
Uso de laxantes: sim:   
tipos:....., não:   
Queixas digestivas: sim:  terapêutica utilizada:  
....., não:   
Tensão Arterial Habitual : sistólica: .....diastólica.....  
T.anti-hipertensiva: sim:  medicamento:  
....., não:   
Observações  
(6).....  
(7).....  
(8).....

D.Cardio-vascular : sim:  Medicação:..... não:

Med. perda peso: sim:  ..... não:

Med: antidepressiva:sim:  ..... não:

Outros medicamentos:



