



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A Dieta Cetogénica como
alternativa para prevenção da Síndrome Metabólica em
indivíduos obesos**
(Versão corrigida)

Reginaldo Icheny Francisco Basquete

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Biomédicas
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutora Cândida Ascensão Teixeira Tomaz

Covilhã, junho de 2018

Folha em branco

Dedicatória

Aos meus pais (António Basquete e Rita Basquete), pelas palavras que sempre ecoam nos meus ouvidos “cumprir a missão”.

Aos meus irmãos (Selma, Aniceto, Jekson, Elsa, Valdmiro, Hermenegildo, Jaciara e Josenilde) pelo suporte que sempre deram.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Cândida Tomaz, pela disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões e críticas, colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que surgiram ao longo da realização deste trabalho e pelo incentivo.

Ao Instituto Nacional de Gestão de Bolsas de Estudos Externas por ter financiado este mestrado.

À Universidade da Beira Interior (UBI), corpo de docente, direção e administração pela oportunidade.

Resumo

Este trabalho está dividido em duas partes, em que na primeira são abordados conceitos fundamentais do metabolismo dos glúcidos, lípidos, proteínas e que servirão de base para a compreensão da segunda parte onde é focada a problemática da Síndrome Metabólica (SM) e sua possível prevenção e tratamento com uso da Dieta Cetogénica (DC) em indivíduos obesos. Para o efeito, realizou-se um levantamento bibliográfico baseado fundamentalmente em livros de texto de Bioquímica Básica. Na segunda parte, fez-se uma revisão bibliográfica que teve como objetivo pesquisar sobre a potencial eficácia da dieta cetogénica como alternativa para abordagem dietética na SM em indivíduos obesos. Para dar resposta a estes objetivos, a pesquisa foi direcionada com base nas seguintes questões: quais os efeitos da DC em indivíduos obesos com SM; as evidências que demonstraram os benefícios da DC na obesidade e consequente melhoria de outros parâmetros da SM e na qualidade de vida; quais são os principais mecanismos que os autores defenderam para justificar as suas evidências. Vários autores demonstraram o benefício da DC na perda de peso, e a consequente melhoria de outros parâmetros da SM, nomeadamente a diminuição da glicose em jejum, lipoproteínas de baixa densidade e aumento de lipoproteínas de alta densidade que estão relacionadas de forma positiva com a diminuição da prevalência de doenças cardiovasculares. Embora os mecanismos fisiológicos subjacentes ao efeito da DC permaneçam em debate, a redução do apetite e da lipogénese e o aumento da oxidação de ácidos gordos, parecem ser os processos envolvidos neste tipo de dieta. Apesar de não existirem na literatura muitos ensaios clínicos, a DC parece assumir-se como uma abordagem dietética eficaz para a prevenção e tratamento da SM em indivíduos obesos.

Palavras-chave

Síndrome Metabólica, Obesidade, Dieta Cetogénica.

Abstract

This work is divided in two parts. The first part deals with the basic concepts of carbohydrates, lipids and protein metabolism, and will serve as support for understanding the possible mechanism of Ketogenic Diet (KD) to prevent and treat Metabolic Syndrome (MS) in obese subjects. For this purpose, a bibliography search was conducted based fundamentally on Basic Biochemistry textbooks. In the second part, a bibliography review was carried out to investigate the potential efficacy of the KD as an alternative dietary approach to treat MS in obese subjects. The aims of this research were directed to issue of obesity, to demonstrate the benefits of KD in obese subjects and consequent improvement of other parameters of MS and life quality. The mechanism that authors defend to explain their evidences was also addressed. It was found the benefit of KD in weight loss with repercussions on improvement of other parameters of MS, such as decrease of fasting glucose, low density lipoproteins and increase of high density lipoprotein that are positively related to the decrease in the prevalence of cardiovascular diseases. Despite the physiological mechanisms underlying the effect of KD remain in debate, reduced appetite and lipogenesis and increased fatty acid oxidation appear to be the processes involved in this type of diet. Although there are not many clinical trials in the literature, KD seems to be an effective dietary approach for the prevention and treatment of MS in obese individuals.

Keywords

Metabolic Syndrome, Obesity, Ketogenic Diet.

Índice

Capítulo I Introdução	1
1.1 Glicólise e Oxidação do piruvato	4
1.1.1 Importância Biomédica	4
1.1.2 Glicólise pode ocorrer em condições anaeróbias	4
1.1.3 Reações da glicólise	5
1.1.4 Regulação da glicólise	7
1.1.5 Oxidação do piruvato	8
1.1.6 Aspectos clínicos	9
1.2 Metabolismo do glicogénio	10
1.2.1 Glicogénese ocorre principalmente no músculo e fígado	10
1.2.2 Glicogenólise	11
1.2.4 Regulação coordenada da síntese e degradação de glicogénio	12
1.2.5 Aspectos Clínicos	14
1.2.6 Gliconeogénese e controle da glicose no sangue	16
1.2.7 Importância Biomédica	16
1.2.8 Vias metabólicas envolvidas na gliconeogénese	16
1.2.9 Regulação recíproca da glicólise e gliconeogénese	18
1.3 Regulação da glicólise no sangue	22
1.3.1 Aspectos clínicos	23
1.4 Ciclo do ácido cítrico	23
1.4.1 Fases do Ciclo do Ácido Cítrico	24
1.4.2 Formação de ATP Formação de ATP no Ciclo do Ácido Cítrico	25
1.4.3 O TCA desempenha um papel crucial no metabolismo	26
1.4.4 Regulação do ciclo do ácido cítrico	26
1.5 Metabolismo dos lípidos	27
1.5.1 Oxidação de ácidos gordos	28
1.5.2 Importância Biomédica	28
1.5.3 Oxidação dos ácidos gordos ocorre na mitocôndria	28
1.5.4 Cetogénese	31
1.5.5 Oxidação de corpos cetónicos	32
1.5.6 Regulação da Cetogénese	33
1.5.7 Aspectos clínicos	35
1.6 Transporte e armazenamento de lípidos	36
1.6.1 Importância Biomédica	36
1.6.2 Estrutura das lipoproteínas	37
1.6.3 Regulação coordenada da síntese e degradação de glicogénio	12
1.7 Metabolismo do colesterol	40

1.7.1	Biossíntese de Colesterol no fígado	41
1.7.2	Regulação da síntese de colesterol	42
1.7.3	Aspetos clínicos	43
1.8	Metabolismo de aminoácidos	44
1.8.1	Oxidação de aminoácidos	45
1.8.2	Transporte de amónia	47
1.8.3	Ciclo da glicose alanina	48
1.8.4	Ciclo da ureia	49
1.8.5	Regulação do ciclo da ureia	50
1.9	Integração e Regulação hormonal	52
Capítulo II Objetivos		54
Capítulo III Obesidade e Síndrome Metabólica		55
3.1	Obesidade	55
3.1.1	Obesidade: Prevalência Mundial	55
3.1.2	Obesidade e Seus Reguladores	56
3.2	Síndrome Metabólica	61
3.2.1	Epidemiologia e Critérios de Diagnóstico	62
3.2.2	Fisiopatologia, Riscos associados e Tratamento	66
Capítulo IV Dieta Cetogénica		70
4.1	Dieta Cetogénica	71
4.2	Mecanismo de ação da Dieta Cetogénica	71
4.3	Benefícios da Dieta cetogénica na obesidade	74
4.3.1	Dieta cetogénica na Síndrome Metabólica	76
4.4	Dieta Cetogénica - Efeitos adversos e Riscos	78
4.5	Novas aplicações da Dieta Cetogénica	79
4.5.1	Dieta cetogénica no tratamento do cancro	80
Capítulo V Conclusões		82
Capítulo VI Perspetivas		83
Bibliografia		84

Lista de Figuras

- Fig. 1 Resumo da glicólise
- Fig. 2 Fase de investimento da glicólise: formação de duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato
- Fig. 3 Fase de rendimento da glicólise. O piruvato é o produto final da segunda fase da glicólise
- Fig. 4 Regulação da glicólise
- Fig. 5 Modificações covalentes pela fosforilação/desfosforilação da subunidade piruvato desidrogenase
- Fig. 6 Glicogénese
- Fig. 7 Glicogenólise
- Fig. 8 Regulação alostérica da glicogénio sintase e da glicogénio fosforilase
- Fig. 9 Controle hormonal do metabolismo do glicogénio
- Fig. 10 Vias opostas da glicólise e gliconeogénese no fígado
- Fig. 11 Regulação da frutose-1,6-bifosfatase (FBPase-1) e da fosfofrutocinase-1 (PFK-1)
- Fig. 12 Formação de Frutose 2,6-bisfosfato
- Fig. 13 Papel da frutose-2,6-bisfosfato na regulação da glicólise e da gliconeogénese
- Fig. 14 Regulação da glicose no sangue
- Fig. 15 Reações ciclo do ácido cítrico e as suas oito fases
- Fig. 16 Regulação do fluxo de metabólitos a partir do complexo da PDH durante o TCA
- Fig. 17 Conversão do ácido gordo em acil-CoA
- Fig. 18 Transporte de ácidos gordos através da sua ligação à Carnitina
- Fig. 19 β Oxidação de ácidos gordos
- Fig. 20 Formação de corpos cetónicos a partir de acetil-CoA
- Fig. 21 Oxidação do β -hidroxibutirato
- Fig. 22 Formação de corpos cetónicos e exportação a partir do fígado
- Fig. 23 Lipoproteínas e transporte dos lípidos
- Fig. 24 Resumo da síntese de Colesterol
- Fig. 25 Regulação da formação de colesterol equilibra a síntese com a captação a partir da alimentação e o estado energético
- Fig. 26 Reação de transaminação de aminoácidos.
- Fig. 27 Reação catalisada pela glutamato desidrogenase
- Fig. 28 Transporte de amónia na forma de glutamina
- Fig. 29 Ciclo da glicose-alanina
- Fig. 30 Ciclo da ureia
- Fig. 31 Síntese de N-acetil-glutamato e ativação da carbamoil-fosfato-sintetase
- Fig. 32 Funções específicas de alguns órgãos alvo do metabolismo
- Fig. 33 Inter-relação dos componentes da Síndrome Metabólica no incremento do risco cardiovascular
- Fig. 34 Utilização de Corpos cetónicos na Mitocôndria

Lista de Tabelas

- Tabela. 1 Doenças de armazenamento de glicogénio em seres humanos.
- Tabela. 2 Enzimas reguladoras e adaptativas associadas ao metabolismo dos glúcidos
- Tabela. 3 Apolipoproteínas e lipoproteínas plasmáticas.
- Tabela 4. Famílias biossintéticas dos aminácidos agrupados de acordo com o precursor metabólico.
- Tabela 5. Resumo dos Principais Critérios de Diagnóstico da SM

Lista de Acrónimos

AT2	Recetor de angiotensina tipo II
ATP	Adenosina Trifosfato
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CDC	Centro de Controle de Doença
CPT-I	Carnitina palmitoil transferase I
CPT-II	Carnitina palmitoil transferase II
CDSP	Deficiência Sistemática de Carnitina Primária
CK	Creatinina cinase
CRP	<i>C-reactive Protein</i>
DAG	Doenças do armazenamento de glicogénio
DC	Dieta cetogénica
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabete mellitus
DM 2	Diabete mellitus tipo 2
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
FAD	Flavina adenina dinucleótido
FBPase-1	Frutose-1,6-bisfosfatase
FTO	Gene da Obesidade Associado ao Ácido gordo
HMG	Hidroxi-3-metilglutaril-CoA
Glu	Glicose
GLUT	Transportador de Glicose
GTP	Guanosina Trifosfato
G-1-P	Glicose 1 fosfato
G-6-P	Glicose 6 fosfato
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão arterial
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOX	Lipoproteína oxidada
MRC	Complexo Respiratório Mitocondrial
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido reduzido
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

PC	Perímetro da Cintura
PCR	Proteína C Reativa
PFK-1	Fosfofrutocinase-1
PLP	Piridoxal fosfato
PPi	Pirofosfato
RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
RVD	Recetor de Vitamina D
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
SH	Grupo Tiol
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso
TCA	Ciclo do ácido tricarboxílico
TGC	Triglicéridos
TLR4	<i>Toll Like Receptor 4</i>
TPP	Tiamina pirofosfato
UDP	Uridina Difosfato
UDP-Glc	Uridina Difosfato Glicose
VET	Valor Energético Total
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

CAPÍTULO I Introdução

A presente dissertação está dividida em duas partes. A primeira aborda conceitos fundamentais do metabolismo e que servirão de base para a compreensão da segunda parte onde é abordada a problemática da Síndrome Metabólica (SM) e sua possível prevenção e tratamento com uso da Dieta Cetogénica (DC) em indivíduos obesos. Para o efeito, inicialmente realizou-se um levantamento bibliográfico baseado fundamentalmente em livros de texto de Bioquímica Básica. Na segunda parte, fez-se uma revisão bibliográfica que teve como objetivo pesquisar sobre a potencial eficácia da DC como alternativa para abordagem dietética na SM em indivíduos obesos.

Metabolismo é o termo usado para descrever a conversão de compostos químicos no organismo, as vias que seguem as moléculas individuais, as suas inter-relações e os mecanismos que regulam o fluxo de metabolitos através destas vias. As vias metabólicas dividem-se em três categorias: vias anabólicas, catabólicas e anfibólicas (Rodwell et al, 2015).

As vias anabólicas são endergónicas e estão envolvidas na síntese de compostos de maior dimensão e mais complexos, a partir de precursores de menor tamanho. Por exemplo: a síntese de proteínas a partir de aminoácidos.

As vias catabólicas são exergónicas e estão envolvidas na degradação de moléculas maiores, geralmente reações oxidativas. Estas produzem equivalentes redutores (principalmente através da cadeia respiratória) e ATP.

Vias anfibólicas têm mais de uma função e ocorrem no “cruzamento” do metabolismo, atuando como ligação entre as vias anabólicas e catabólicas. A forma como um animal obtém nutrientes adequados dos seus alimentos para fornecer essa energia é a base para a compreensão da nutrição e do metabolismo normal (Rodwell et al, 2015).

A bioenergética ou termodinâmica bioquímica estuda as transformações de energia que ocorrem nas células vivas e dos processos bioquímicos envolvidos nestas transformações.

A primeira lei da termodinâmica afirma que a energia total de um sistema (e vizinhança) permanece constante. Isso implica que dentro do sistema total, a energia não se perde, nem se ganha durante qualquer mudança. No entanto a energia pode ser transferida de uma parte do sistema para outra, ou transformar-se em outra forma de energia. Nos sistemas biológicos a energia química transforma-se em calor ou energia elétrica e mecânica (Devlin, 2010; Rodwell et al, 2015).

A segunda lei da termodinâmica estabelece que para que um processo ocorra de maneira espontânea, é necessário que a entropia total de um sistema aumente. A entropia é a extensão da aleatoriedade do sistema e torna-se máxima à medida que se alcança o equilíbrio (Devlin, 2010; Rodwell et al, 2015).

A variação da energia livre de Gibbs (ΔG) é a porção de energia num sistema que está disponível para realizar trabalho, quer dizer a energia útil, também conhecida como potencial químico. Em condições de temperatura e pressão constantes, a relação entre a ΔG de um sistema e a variação da entropia (ΔS) é expressa pela seguinte equação (Rodwell et al, 2015):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: ΔH é a variação da entalpia e T é a temperatura absoluta.

Em reações bioquímicas, porque ΔH é aproximadamente igual à variação total na energia interna (ΔE), a reação anterior pode ser expressa da seguinte forma:

$$\Delta G = \Delta E - T\Delta S \quad (\text{Equação 2})$$

Se ΔG for negativa, a reação dá-se espontaneamente com libertação de energia livre, ou seja, é exergónica. Por outro lado, se ΔG é positiva, a reação prossegue somente se for fornecida energia livre, ou seja, é endergónica. Se ΔG for zero, o sistema está em equilíbrio e não ocorre variação (Rodwell et al, 2015).

Os termos exergónico e endergónico, ao invés dos termos químicos normais exotérmico e endotérmico indicam que um processo está acompanhado de perda ou ganho de energia respetivamente, mas não sempre em forma de calor (Rodwell et al, 2015).

O conhecimento do metabolismo normal é essencial para a compreensão dos mecanismos subjacentes à doença. O metabolismo fisiológico inclui adaptação a períodos de jejum, fome, exercício físico, assim como gravidez e aleitamento. O metabolismo patológico pode ser resultado de défice nutricional, secreção inadequada de hormonas ou ação de drogas e toxinas. Um adulto de 70 kg necessita cerca de 1920 a 2900 kcal de combustível metabólico por dia, dependendo da atividade física. As crianças, por apresentarem uma taxa de crescimento acentuando, têm um requisito proporcionalmente maior para permitir o aporte de energia necessária ao crescimento. Este requisito de energia é obtido a partir de glúcidos (40-60%), lípidos (principalmente triglicéridos, 30-40%) e proteínas (10-15%) (Devlin, 2010; Rodwell *et al*, 2015).

A oxidação de glúcidos, lípidos e proteínas depende do estado em que se encontra o indivíduo, isto é, após uma refeição ou jejum, e da duração e intensidade da atividade física. Esta última aumenta em média a taxa metabólica em 40 a 50% em relação à taxa metabólica basal. Após uma refeição, há necessidade de se constituírem reservas de glúcidos (glicogénio

no fígado e músculo) e lípidos (triglicéridos no tecido adiposo) para serem usadas durante o tempo em que não há ingestão de alimentos.

Após uma refeição, existe uma quantidade elevada de glúcidos e o combustível metabólico para a maioria dos tecidos é a glicose. No jejum, a glicose deve ser poupada para ser utilizada pelo sistema nervoso (que usa a glicose como fonte primária de energia), e os eritrócitos (que são totalmente dependentes de glicose). Se a ingestão de nutrientes é consideravelmente maior do que o gasto energético, o excesso é armazenado maioritariamente como triglicéridos no tecido adiposo, levando ao desenvolvimento de obesidade. Em contrapartida, se a ingestão de nutrientes é consideravelmente menor do que o gasto energético, existirão reservas insignificantes de gordura e glúcidos (Rodwell *et al*, 2015).

A prevalência da Síndrome Metabólica (SM) tornou-se uma epidemia que pode ser associada à epidemia global de obesidade. A SM tem sido definida como um conjunto de fatores de risco na saúde que podem indicar um aumento significativo na probabilidade de desenvolver doenças crónicas como obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes (Grundy *et al*, 2005). O tratamento da SM geralmente consiste na modificação do estilo de vida e intervenções farmacológicas, no entanto, a primeira abordagem provou ser mais eficaz (NHLBI, n.d.). As intervenções dietéticas são uma das mudanças no estilo de vida que têm sido usadas para tratar eficazmente a SM, tendo a Dieta Cetogénica (DC) vindo a surgir como promessa significativa no tratamento desta síndrome (Volek *et al*, 2008).

1.1 Glicólise e Oxidação do piruvato

A glicólise é uma via metabólica universal na vida das células. A via completa da glicólise foi descrita em 1940, e é muitas vezes referida como via de Embden-Meyerhof, em homenagem aos dois bioquímicos que deram um grande contributo para sua elucidação (Akram, 2013).

A maioria dos tecidos tem pelo menos um requisito mínimo de glicose. Em alguns, o requisito é substancial, como por exemplo o cérebro, noutros é quase total, como no caso dos eritrócitos. A glicólise ocorre no citosol de todas as células (Akram, 2013)

1.1.1 Importância biomédica

A glicólise é a principal via do metabolismo dos glúcidos. A sua capacidade para produzir ATP na ausência de oxigénio tem especial importância, porque permite ao músculo esquelético ter um nível muito alto de desempenho, quando o suprimento de oxigénio é insuficiente e permite aos tecidos sobreviver a episódios de anoxia. No entanto, o músculo cardíaco que está adaptado a desempenho aeróbio, tem atividade glicolítica relativamente baixa e um nível de sobrevivência baixo em condições de isquémia (Paoli, 2014).

Doenças que afetem as enzimas glicolíticas (exemplo, a piruvato cinase) observam-se sobretudo em anemias hemolíticas, ou fadiga se o defeito afeta o músculo esquelético (por exemplo, a fosfofrutocinase-1). As células cancerígenas apresentam um crescimento rápido e uma taxa elevada de glicólise com formação de grande quantidade de piruvato, que é reduzido a lactato (Akram, 2013).

1.1.2 Glicólise pode ocorrer em condições anaeróbias

As primeiras investigações sobre a glicólise, demonstraram que a fermentação em leveduras, era semelhante à degradação do glicogénio no músculo, pois quando este se contrai em meio anaeróbio, o glicogénio é consumido e forma-se lactato. No entanto, se a contração muscular ocorrer em condições aeróbias, o lactato não se acumula, e o piruvato é o produto final da glicólise. O piruvato é adicionalmente oxidado em CO_2 e H_2O , tal como se observa na figura 1 (Rodwell *et al*, 2015).

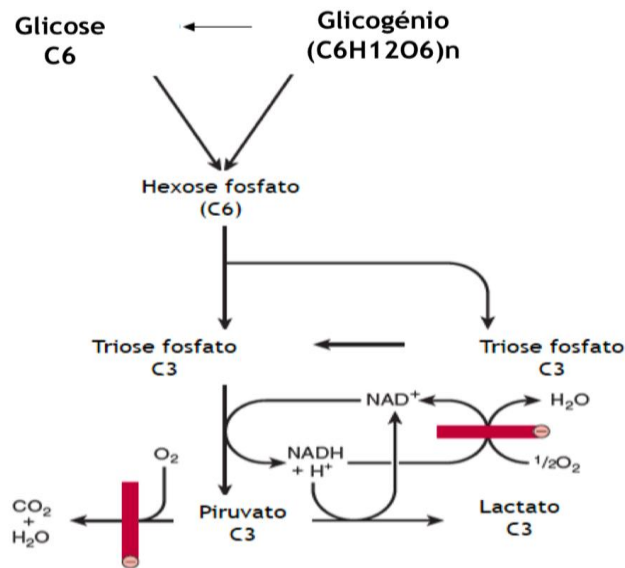



Figura 1. Resumo da glicólise.  representa o bloqueio por condições anaeróbias ou por ausência de mitocôndrias contendo enzimas respiratórias-chave, como nos eritrócitos (adaptado de Rodwell *et al*, 2015).

1.1.3 Reações da glicólise

A glicólise tem duas fases principais: a fase I, de investimento de energia, que tem início com a fosforilação da glicose e termina com a conversão de gliceraldeído 3-fosfato (G-3-P); e a fase II, designada *payoff* ou de rendimento de energia, em que há recuperação da energia gasta, através da conversão oxidativa de G-3-P em piruvato e formação de ATP e NADH (Nelson e Cox, 2014).

Na primeira fase (Figura 2), glicose é fosforilada após a sua entrada na célula formando a glicose 6-fosfato, numa reação catalisada pela enzima hexocinase. Esta é uma reação irreversível e depende de ATP e Mg^{2+} . A enzima hexocinase está presente em diferentes isoformas em quase todos os tecidos. Catalisa a fosforilação de várias hexoses (frutose, manose, etc.), e é inibida pela glicose-6-fosfato (Akram, 2013).

De seguida, ocorre uma isomerização de glicose-6-fosfato a frutose-6-fosfato, catalisada pela enzima fosfohexose isomerase, específica para glicose-6-fosfato. Esta é uma reação irreversível (Akram, 2013).

A frutose-6-fosfato sofre uma fosforilação e converte-se em frutose-1,6-bisfosfato, numa reação irreversível em condições intracelulares, catalisada pela fosfofrutocinase-1, que é a enzima reguladora do ponto de controlo mais importante da glicólise (Rodwell *et al*, 2015).

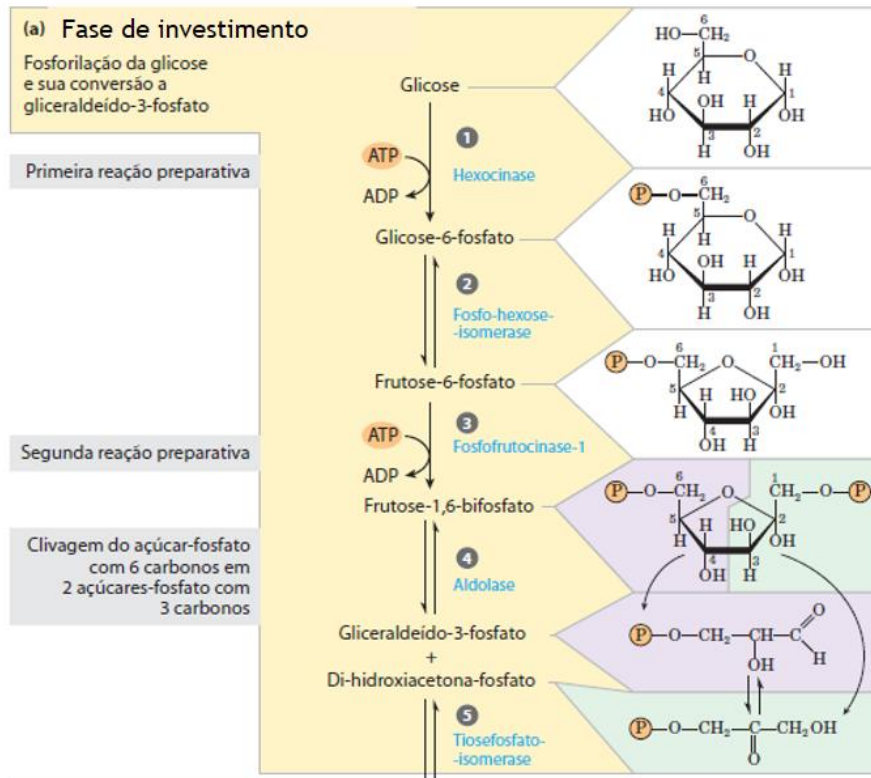


Figura 2. Fase de investimento da glicólise: formação de duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

A frutose-1,6-bisfosfato de 6 carbonos é clivada em dois compostos de três carbonos, o gliceraldeído-3-fosfato e a dihidroxiacetona fosfato, numa reação catalisada pela enzima aldolase. A enzima triose fosfato isomerase catalisa a conversão reversível de gliceraldeído-3-fosfato a di-hidroxiacetona fosfato. Assim, duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são formadas por cada molécula de glicose (Akram, 2013).

Na segunda fase, ou fase de rendimento de energia (Figura 3), a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase converte o gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bisfosfoglicerato. Esta etapa é de extrema importância, pois está envolvida na formação de NADH_2 . Em condições aeróbias, NADH_2 passa pela cadeia transportadora de elétrons e 2,5 ATP são sintetizados por fosforilação oxidativa. De seguida, a enzima fosfoglicerato cinase atua sobre o 1,3-bisfosfoglicerato resultando na síntese de ATP e formação de 3-fosfoglicerato. Esta etapa é um bom exemplo de fosforilação a nível do substrato, porque o ATP é sintetizado a partir do substrato, sem intervenção da cadeia transportadora de elétrons.

O 3-fosfoglicerato é convertido em 2-fosfoglicerato pela enzima fosfoglicerato-mutase. O fosfoenolpiruvato, composto altamente energético, é produzido a partir do 2-fosfoglicerato pela enzima enolase. Esta enzima requer iões magnésio e manganês como cofatores e é inibida pelo fluoreto (Akram, 2013).

Por último, o grupo fosfato do fosfoenolpiruvato é transferido para o ADP noutra fosforilação a nível do substrato, catalisada pela enzima piruvato cinase, para formar duas moléculas de ATP por cada molécula de glicose oxidada. A reação da piruvato cinase é essencialmente irreversível em condições fisiológicas, devido à grande variação de energia livre envolvida, e em parte porque o produto da reação catalisada pela enzima é o enolpiruvato, que sofre espontaneamente isomerização para piruvato, de modo que o produto da reação não esteja disponível para que aconteça a reação inversa. Em condições aeróbias, o piruvato é transportado para a mitocôndria e submetido a descarboxilação oxidativa para formar acetil-Coa, que em seguida é oxidada a CO₂ no ciclo do ácido cítrico. (Akram, 2013).

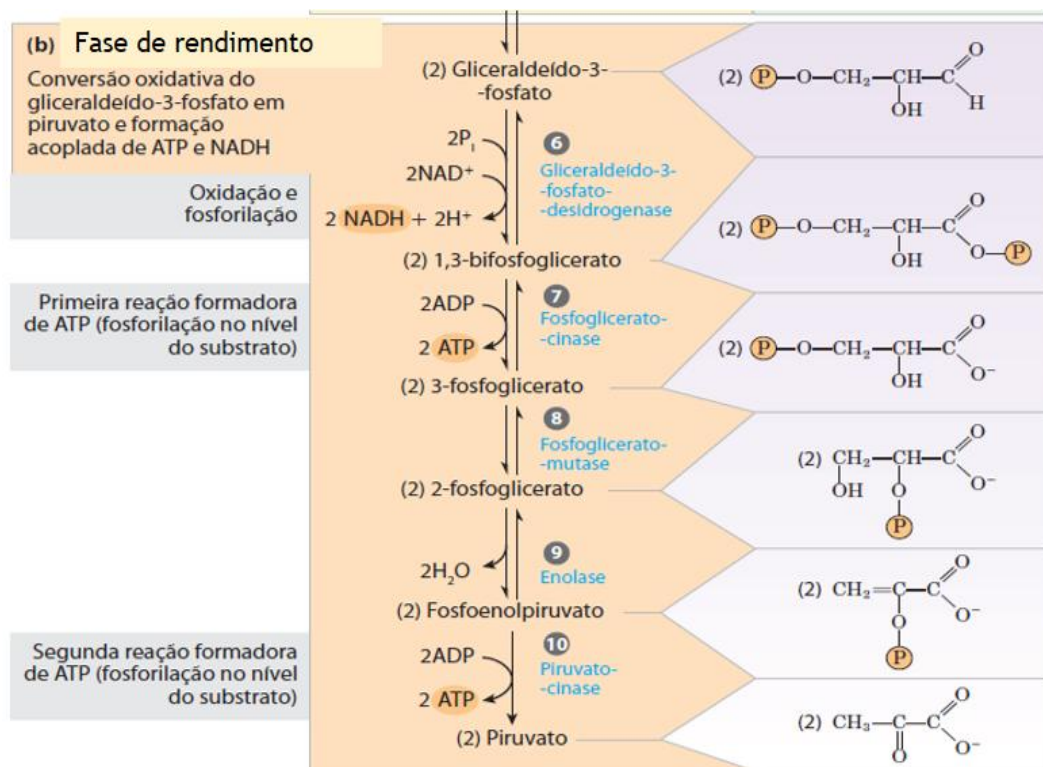


Figura 3. Fase de rendimento da glicólise. O piruvato é o produto final da segunda fase da glicólise (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.1.4 Regulação da glicólise

As enzimas hexocinase, fosfofrutocinase-1 e piruvato cinase, catalisam irreversivelmente as reações que regulam a glicólise (Figura 4). A hexocinase é ativada pelo AMP/ADP. A fosfofrutocinase-1 é ativada pelo AMP/ADP e a frutose-2,6-bisfosfato. A Piruvato cinase é ativada pelo AMP/ADP e pela frutose-1,6-bisfosfato. A hexocinase é inibida pela

glicose-6-fosfato. A fosfofrutocinase-1 é inibida pelo ATP e citrato e a piruvato cinase é inibida pelo ATP, acetil-Coa e alanina (Fornie *et al*, 2001; Akram, 2013).

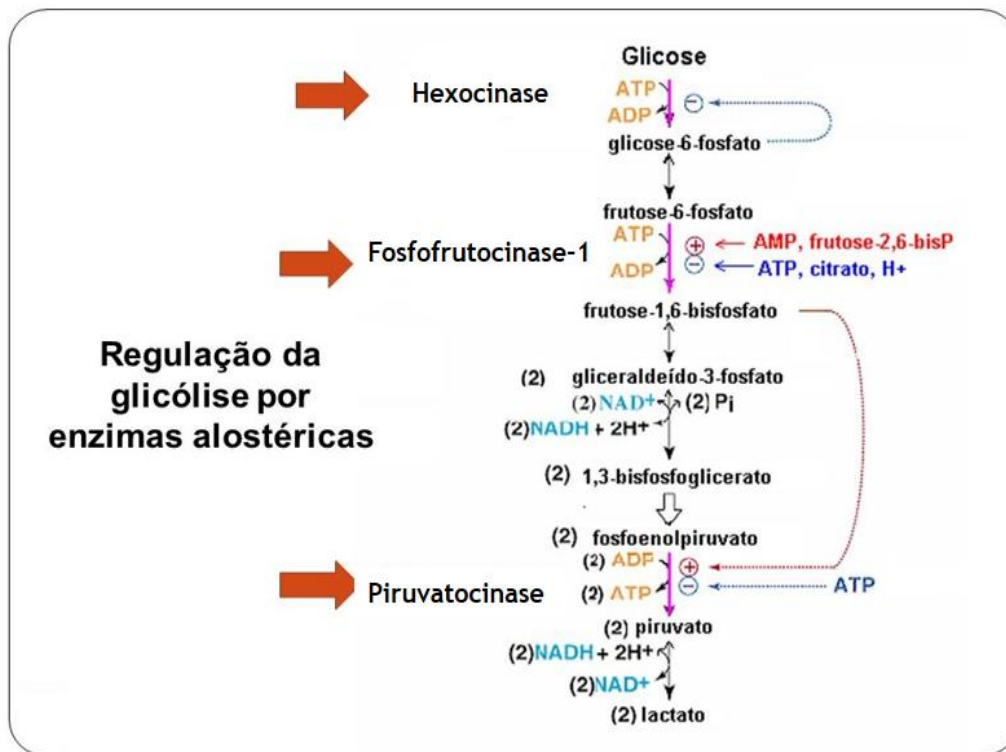


Figura 4. Regulação da glicólise (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.1.5 Oxidação do piruvato

A oxidação do piruvato a acetil-Coa é a via irreversível da glicólise para o ciclo do ácido cítrico (TCA). O piruvato formado no citosol é transportado para a mitocôndria onde sofre descarboxilação oxidativa em acetil-CoA através do complexo multi-enzimático piruvato desidrogenase (PDH), associado à membrana mitocondrial interna. O PDH é análogo ao complexo α -cetoglutarato desidrogenase do TCA (Rodwell *et al*, 2015).

O PDH é um complexo multi-enzimático, no qual uma série de intermediários químicos permanece ligado às enzimas à medida que o substrato se transforma no produto final da reação. Este complexo requer 5 coenzimas: tiamina pirofosfato (TPP), lipoato ou ácido lipóico, coenzima A, flavina adenina dinucleótido (FAD) e nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). As três enzimas do complexo PDH são: piruvato desidrogenase (E1), dihidrolipoil transacetilase (E2) e dihidrolipoil desidrogenase (E3) (Nelson e Cox, 2014).

O complexo PDH pode ser regulado através de dois sistemas: inibição pelo produto (NADH₂ e acetil-CoA), e modificação covalente por fosforilação/desfosforilação da subunidade E1 do complexo, dependente dos níveis de glicose no sangue e promovida pelo glucagon/insulina, respetivamente (Figura 5) (Nelson e Cox, 2014).

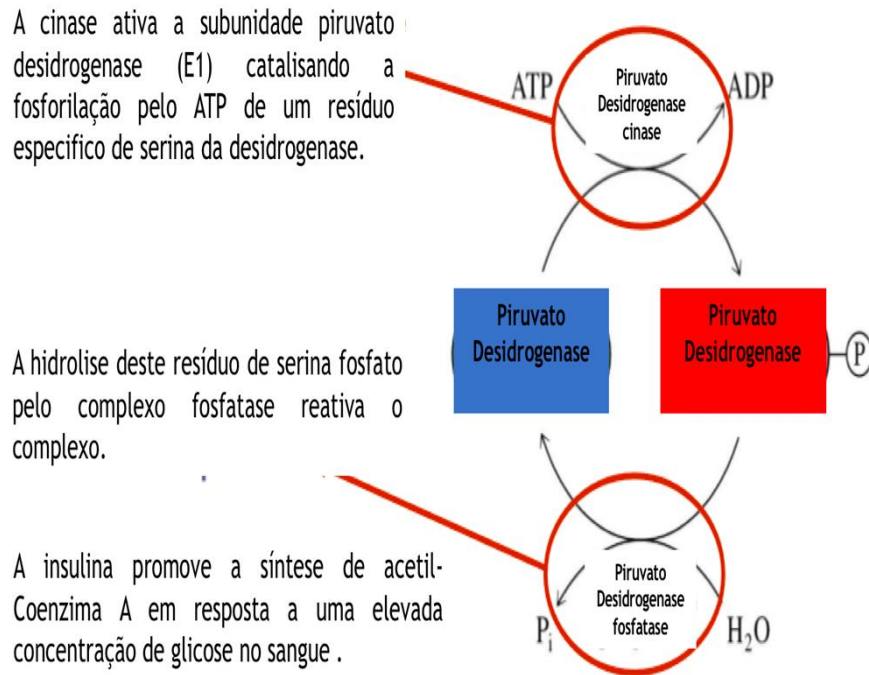


Figura 5. Modificações covalentes pela fosforilação/desfosforilação da subunidade piruvato desidrogenase (E1) (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.1.6 Aspetos clínicos

O Arsenito ou iões mercúrio reagem com o grupo tiol (SH) do ácido lipóico e inibem a piruvato desidrogenase cinase, o que promove a acumulação do piruvato. Também a deficiência em tiamina devido a uma dieta inadequada ou ao alcoolismo, inibe esta enzima, podendo provocar acidose pirúvica e láctica que são potencialmente letais (Rodwell *et al*, 2015).

Os pacientes com deficiência hereditária de PDH resultante do defeito em um ou mais dos componentes do complexo, apresentam acidose láctica, particularmente depois da ingestão de alimentos ricos em glicose. Estes defeitos metabólicos, geralmente causam distúrbios neurológicos devido à dependência do cérebro relativamente à glicose como combustível (Rodwell *et al*, 2015).

1.2 Metabolismo do glicogénio

O glicogénio constitui a principal forma de armazenamento de glúcidos em animais. É um polímero ramificado de α -D-glicose que se encontra principalmente no fígado, músculo e em pequena quantidade no cérebro (Obel *et al*, 2012). Embora a quantidade de glicogénio no fígado seja maior do que no músculo, visto que a massa muscular do corpo é consideravelmente maior do que no fígado, cerca de $\frac{3}{4}$ do glicogénio total está no músculo (Murray e Rosenbloom, 2018).

1.2.1 Importância biomédica

O glicogénio muscular proporciona uma fonte de glicose facilmente disponível para a glicólise dentro do músculo. A função do glicogénio hepático é armazenar glicose e exportá-la para manter a glicémia normal em período de jejum (Obel *et al*, 2012; Murray e Rosenbloom, 2018).

Embora o glicogénio muscular não produza diretamente glicose livre (porque o músculo não possui a enzima glicose-6-fosfatase), o piruvato formado no músculo pode sofrer transaminação para alanina, que é então exportada do músculo e utilizada para a gliconeogénese no fígado. A estrutura muito ramificada do glicogénio proporciona um maior número de sítios para a glicogenólise, o que permite uma libertação rápida de glicose-1-fosfato para atividade muscular (Petit *et al*, 2014).

1.2.2 A glicogénese ocorre principalmente no músculo e fígado

A síntese de glicógeno envolve a uridina difosfato glicose (UDP-Glc). Tal como na glicólise, a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato pela hexocinase no músculo e pela glicocinase no fígado. De seguida, sofre uma isomerização e converte-se em glicose-1-fosfato por ação da enzima fosfoglucomutase. A glicose-1-fosfato reage com uridina trifosfato (UTP) para formar o nucleótido ativo UDP-Glc, e pirofosfato, numa reacção catalisada pela UDP-Glc pirofosforilase (Obel *et al*, 2012).

O passo inicial para síntese de glicogénio envolve a proteína glicogenina, que é glicosilada num resíduo específico de tirosina pela UDP-Glc. A glicogenina catalisa a transferência de mais sete resíduos de UDP-Glc com ligações (α 1-4), para formar o primer de

glicogénio. A glicogénio sintase catalisa a formação de uma ligação glicosídica entre C-1 da glicose de UDP-Glc e C-4 de um resíduo de glicose terminal de glicogénio, libertando-se UDP. A adição de um resíduo de glicose a uma cadeia de glicogénio pré-existente (primer), ocorre na extremidade externa não redutora da molécula (figura 6) (Rodwell *et al*, 2015).

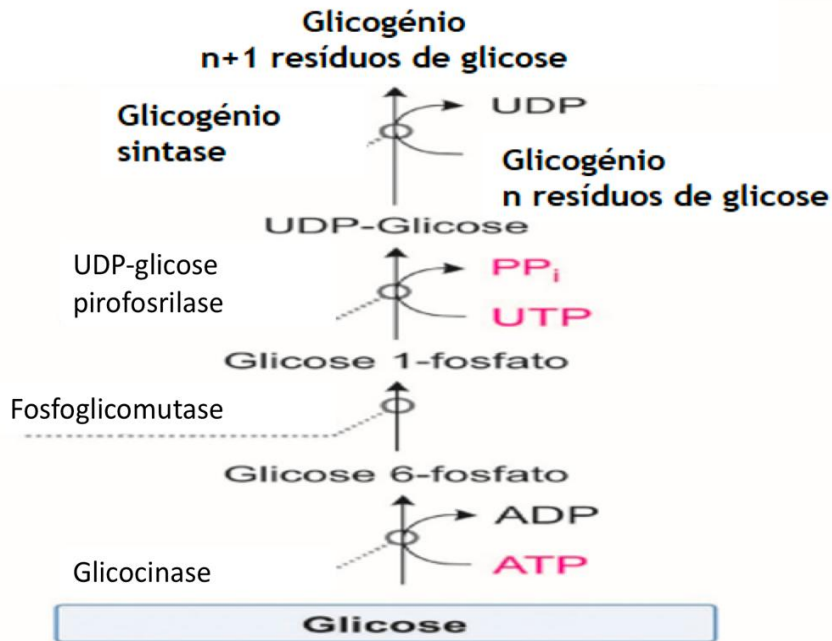


Figura 6. Glicogénese.

Adaptado de Glicogenese <https://nutrisdoexercicio.wordpress.com/2013/04/13/interrelacoes-das-rotas/>

1.2.3 Glicogenólise

A glicogenólise não é o oposto da glicogénese, mas uma via separada. A glicogénio fosforilase é a enzima que degrada as cadeias lineares do glicogénio, removendo um resíduo de glicose da extremidade não redutora. A ligação (α 1-4) sofre um ataque nucleofílico pelo fosfato, removendo o resíduo de glicose terminal como glicose-1-fosfato (Rodwell *et al*, 2015).

A degradação do glicogénio no citosol é catalisada pela ação coordenada de duas enzimas, a glicogénio fosforilase e a enzima desramificante. A primeira liberta glicose-1-fosfato de uma cadeia linear de glicogénio, mas a sua ação é bloqueada quando atinge quatro resíduos de glicose do ponto de ramificação (Adeva-Andany *et al*, 2016).

Depois da glicogénio fosforilase libertar as porções externas de glicose-1-fosfato da cadeia de glicogénio, quatro resíduos permanecem ligados ao ponto de ramificação e a ação da enzima desramificante é necessária para quebrar esses pontos. Esta enzima atua como

transferase e glicosidase, libertando glicose e permitindo o acesso da glicogénio fosforilase às ligações (figura 7) (Adeva-Andany *et al*, 2016).

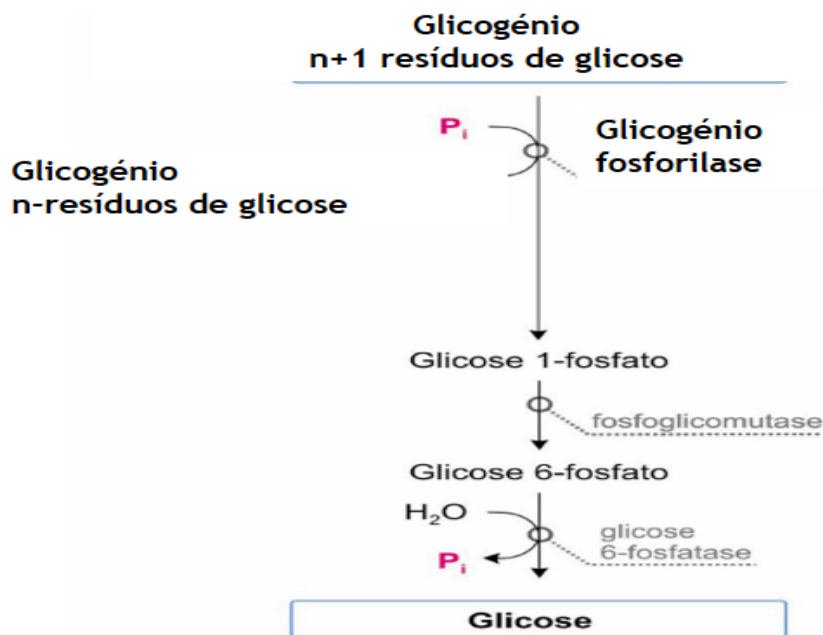


Figura 7. Glicogenólise.

Adaptado de Glicogenese <https://nutrisdoexercicio.wordpress.com/2013/04/13/interrelacoes-das-rotas/>

1.2.4 Regulação coordenada da síntese e degradação de glicogénio

As principais enzimas que controlam o metabolismo do glicogénio são a glicogénio sintase e a glicogénio fosforilase. São reguladas em direções opostas por mecanismos alostéricos e modificação covalente por fosforilação e desfosforilação de enzimas em resposta à ação hormonal. A fosforilação incrementa a atividade da glicogénio fosforilase e diminui a da glicogénio sintase.

A fosforilação aumenta em resposta ao AMPc (adenosina monofosfato cíclico), que se forma a partir da adenil ciclase na superfície interna das membranas celulares, em resposta a hormonas como a epinefrina, norepinefrina e glucagon (Figura 8) (Rodwell *et al*, 2015).

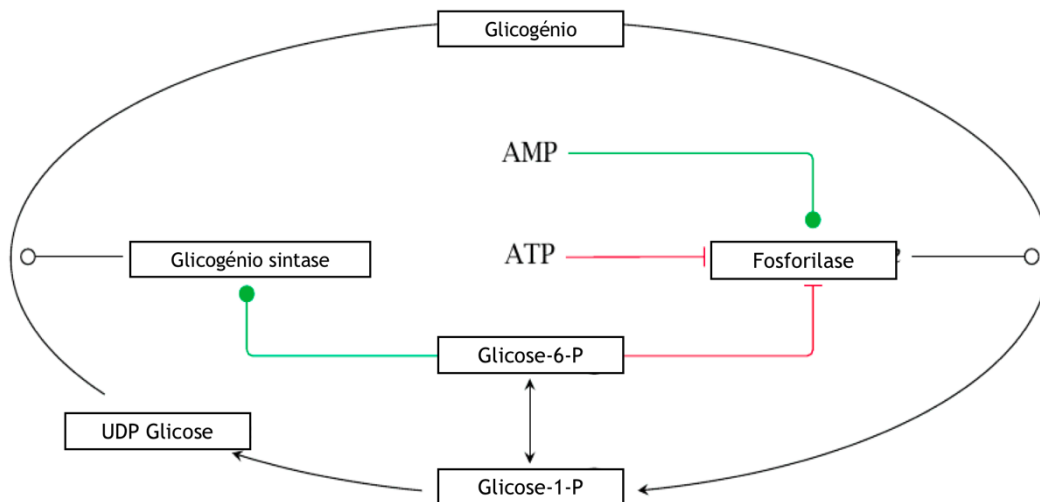


Figura 8. Regulação alostérica da glicogénio sintase e da glicogénio fosforilase. Adaptado de <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/Glycogen.html>

No fígado, o papel do glicogénio é fornecer glicose livre, que de seguida é exportada para manter os níveis de glicose no sangue. No músculo, o glicogénio tem função de fornecer uma fonte de glicose-6-fosfato para glicólise em resposta à necessidade de ATP para a contração muscular. Em ambos os tecidos, a enzima glicogénio fosforilase é ativada por fosforilação por ação do glucagon ou epinefrina e inativada por desfosforilação catalisada pela enzima fosfatase em resposta à insulina (Figura 9). Existe uma substituição instantânea do controle hormonal. A fosforilase ativa em ambos tecidos é inibida pelo ATP e glicose-6-fosfato. A glicose livre também é um inibidor no fígado (Rodwell *et al*, 2015).

A proteína cinase A fosforila diretamente a glicogénio sintase, que se torna inativa na forma fosforilada. A proteína cinase A estimula indiretamente a degradação do glicogénio pela fosforilação de uma enzima reguladora, a fosforilase cinase, que por sua vez fosforila a glicogénio fosforilase (Figura 9) (Rodwell *et al*, 2015).

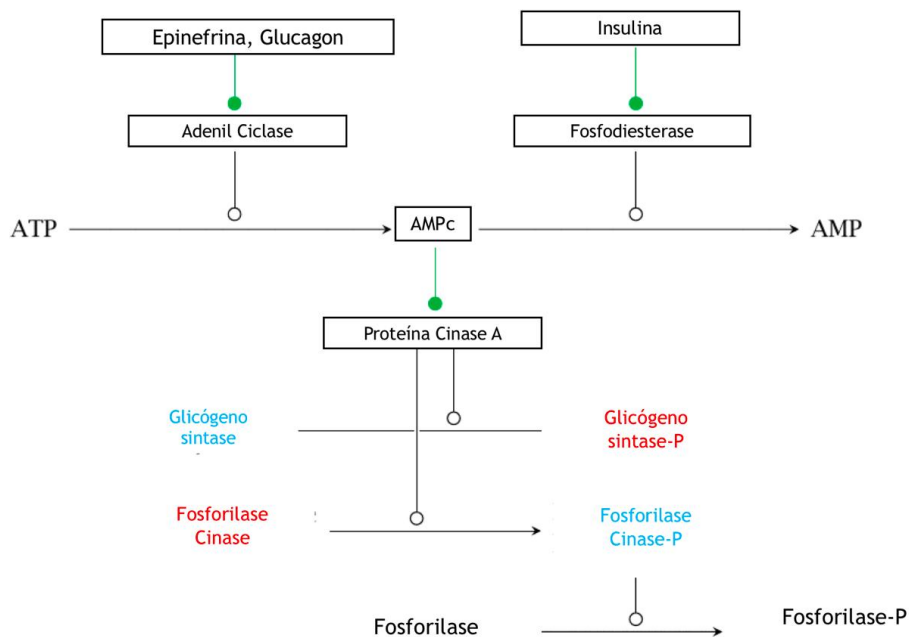


Figura 9. Controle hormonal do metabolismo do glicogênio. A vermelho forma inativa. Em azul forma ativa. Adaptado de <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/Glycogen.html>.

1.2.5 Aspetos clínicos

Doenças de armazenamento de glicogênio (DAG) é um termo genérico usado para descrever um grupo de distúrbios hereditários caracterizados pela deposição de glicogênio em tecidos, ou devido a falha na mobilização de glicogênio (Rodwell *et al*, 2015). As DAG afetam fundamentalmente o fígado, músculo-esquelético, coração e por vezes sistema nervoso e rins. As DAG diferem no efeito enzimático, no órgão afetado, na idade em que ocorrem as primeiras manifestações clínicas e na severidade desses sintomas (Carlos *et al*, 2014). São classificadas (Tabela 1) de acordo com a deficiência enzimática individual (tipo 0-XII). Cada uma destas enzimas regula a síntese ou degradação do glicogênio. Dependendo da mutação específica da enzima, um paciente com DAG pode ter um prognóstico favorável ou desfavorável. Algumas formas de DAG levam a morte no primeiro ano de vida, enquanto outras são relativamente assintomáticas ou podem causar apenas intolerância ao exercício (Carlos *et al*, 2014).

De entre alguns dos treze tipos de DAG pode-se citar a tipo 0, uma doença rara que se desenvolve na infância e implica uma produção defeituosa da enzima glicogênio sintase. A DAG tipo I, também conhecida como Doença de Von Gierke, caracteriza-se pela deficiência no

complexo enzimático glicose-6-fosfatase, responsável pela hidrólise de glicose-6-fosfato na metabolização do glicogénio (Carlos *et al*, 2014; Hicks *et al*, 2017).

Tabela 1. Doenças de armazenamento de glicogénio (DAG) em seres humanos (adaptado de Nelson e Cox, 2014). Abreviaturas: Pi (Fosfato inorgânico); PFK-1 (Fosfofrutocinase-1).

Tipo (nome)	Enzima afetada	Principal órgão afetado	Sintomas
Tipo 0	Glicogénio sintase	Fígado	Hipoglicemia, corpos cetónicos elevados, morte prematura.
Tipo Ia (Von Gierke)	Glicose-6-fosfatase	Fígado	Aumento do tamanho do fígado, insuficiência renal.
Tipo Ib	Glicose-6-fosfatase translocase microssomal	Fígado	Como na Tipo Ia, também alta suscetibilidade a infeções bacterianas
Tipo Ic	Transportador microssomal de Pi	Fígado	Como na Tipo Ia.
Tipo II (Pompe)	Glicosidase lisossomal	Músculo cardíaco e esquelético	Forma infantil: morte aos 2 anos. Forma juvenil: defeitos musculares. Forma adulta: como na distrofia muscular.
Tipo IIIa (Cori ou Forbes)	Enzima Desramificante	Fígado, músculo esquelético e cardíaco	Aumento do fígado em crianças e miopatia.
Tipo IIIb	Enzima Desramificante héptica (enzima normal no músculo)	Fígado	Aumento do fígado em crianças.
Tipo IV (Andersen)	Enzima ramificante	Fígado, músculo esquelético	Fígado e pâncreas aumentados, mioglobina na urina.
Tipo V (McArdle)	Fosforilase do músculo	Músculo esquelético	Cãibras induzidas pelo exercício e dor, mioglobina na urina.
Tipo VI (Hers)	Fosforilase do fígado	Fígado	Aumento do tamanho do fígado
Tipo VII (Tarui)	PFK-1 do músculo	Músculo, eritrócitos	Como no Tipo V, também anemia hemolítica
Tipo VIb, VIII ou IX	Fosforilase cinase	Fígado, leucócitos, músculo.	Aumento do tamanho do fígado.
Tipo XI	Transportadores de glicose (GLUT2)	Fígado	Deficiência no desenvolvimento, aumento do fígado, raquitismo, disfunção renal.

1.2.6 Gliconeogénese e controle da glicose no sangue

A gliconeogénese é o termo usado para incluir todos mecanismos e vias responsáveis pela conversão em glicose a partir de compostos que não sejam glúcidos. Os principais substratos para a gliconeogénese são aminoácidos glicogénicos, lactato e glicerol. Os órgãos onde ocorre a gliconeogénese são fígado e rim. O rim pode contribuir com até 40% da síntese total de glicose no estado de jejum (Rodwell *et al*, 2015).

1.2.7 Importância biomédica

O fornecimento de glicose é crucial, especialmente para o sistema nervoso e os eritrócitos. Após o jejum e durante a noite, a glicogenólise e gliconeogénese contribuem de forma equitativa para manter os níveis de glicose no sangue. À medida que as reservas de glicogénio se esgotam, a gliconeogénese torna-se cada vez mais importante. A deficiência neste processo costuma ser fatal, pois a hipoglicemia causa disfunção cerebral, o que pode levar ao coma e à morte (Rodwell *et al*, 2015).

A glicose também é importante para manter os níveis de intermediários do TCA, mesmo quando os ácidos gordos são a principal fonte de acetil-CoA nos tecidos. Além disso, a gliconeogénese elimina o lactato produzido pelo músculo e eritrócitos e o glicerol produzido pelo tecido adiposo. A gliconeogénese exagerada ocorre em doentes críticos em resposta a lesão e infeção, contribuindo para hiperglicemia, e está associada a um mau prognóstico. A hiperglicemia leva a alteração da osmolaridade dos fluidos corporais, comprometimento do fluxo sanguíneo, acidose intracelular e aumento da produção de radicais superóxido (Rodwell *et al*, 2015).

1.2.8 Vias metabólicas envolvidas na gliconeogénese

A gliconeogénese não é simplesmente o inverso da glicólise. Alguns passos são diferentes, como se pode verificar na Figura 10.

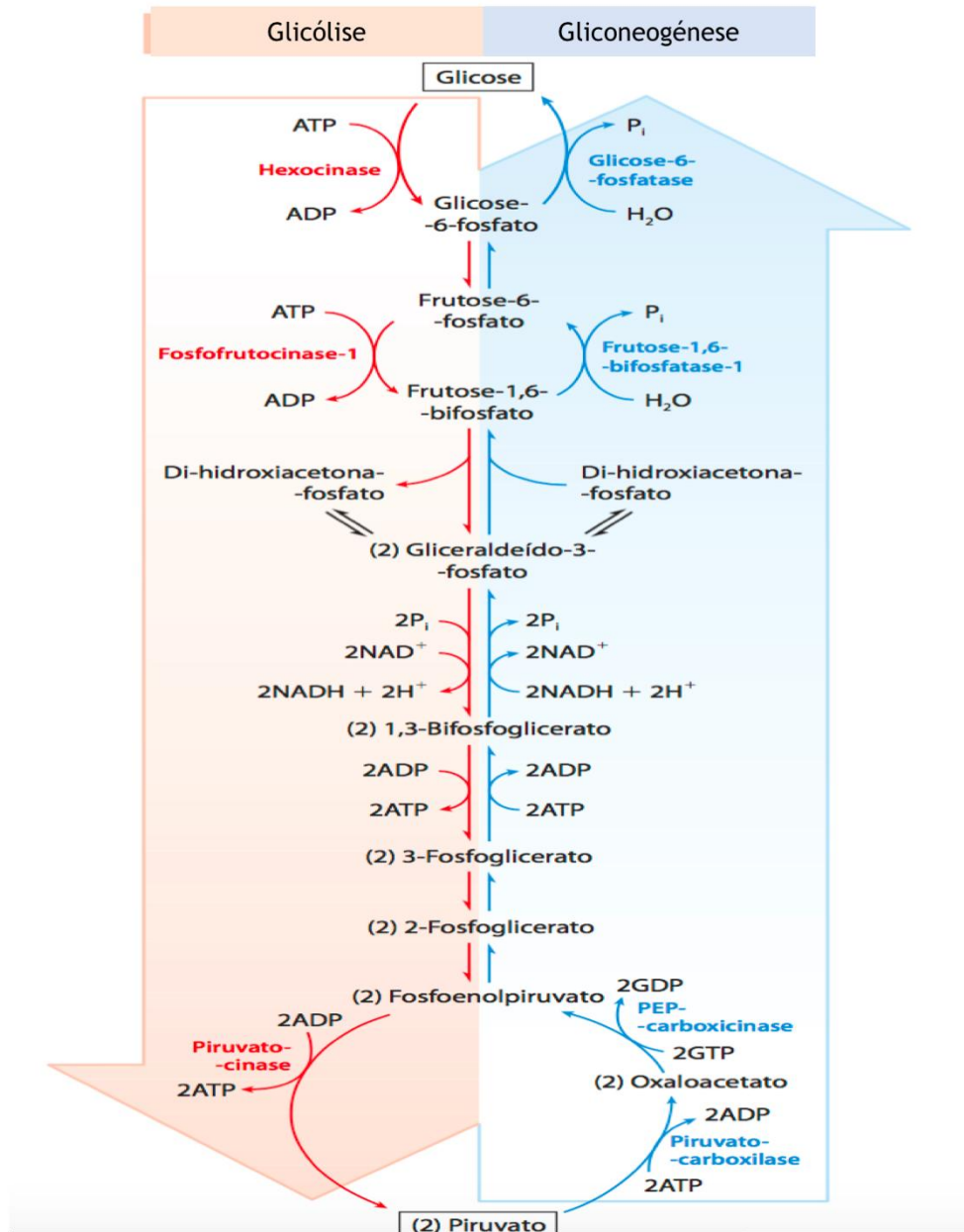


Figura 10. Vias opostas da glicólise e gliconeogênese no fígado (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

As três reações irreversíveis na glicólise catalisadas pela hexocinase, fosfofrutocinase-1 (PFK-1) e piruvato cinase, impedem que a síntese de glicose seja apenas a inversão da glicólise. A reversão da reação catalisada pela enzima piruvato cinase na glicólise envolve duas reações endergônicas. A piruvato carboxilase mitocondrial catalisa a carboxilação do piruvato em oxaloacetato, uma reação que necessita de ATP, na qual a biotina é coenzima (Rodwell *et al*, 2015). A segunda enzima, a fosfoenolpiruvato carboxicinase, catalisa a descarboxilação e fosforilação do oxaloacetato a fosfoenolpiruvato usando GTP como dador de fosfato. No fígado e rins este GTP proporciona uma ligação entre a atividade do TCA e a

gliconeogénese para prevenir a eliminação excessiva de oxaloacetato para gliconeogénese (Rodwell *et al*, 2015).

A frutose 1,6-bisfosfatase catalisa a conversão de frutose-1,6-bisfosfato em frutose 6-fosfato, para a reversão da glicólise. A sua presença determina se um tecido tem a capacidade para sintetizar glicose a partir de piruvato, mas também se tem capacidade de sintetizar a partir de triose fosfato (Rodwell *et al*, 2015).

A conversão da glicose-6-fosfato em glicose é catalisada pelo glicose-6-fosfatase. Esta está presente no fígado e rim, mas ausente no músculo, pelo que a glicose do músculo não pode ser exportada para corrente sanguínea. A degradação do glicogénio em glicose-1-fosfato é catalisada pela enzima glicogénio fosforilase. Após a transaminação ou desaminação, os aminoácidos glicogénicos produzem piruvato ou intermediários do TCA (Rodwell *et al*, 2015).

1.2.9 Regulação recíproca da glicólise e da gliconeogénese

Três mecanismos estão envolvidos na regulação da atividade de enzimas vinculadas com o metabolismo dos glúcidos: Alterações na velocidade de síntese da enzima; modificação covalente por meio da fosforilação reversível e efeitos alostérios.

Alterações da atividade enzimática no fígado que ocorrem em diversos estados metabólicos são observadas na Tabela 2. As enzimas envolvidas catalisam reações irreversíveis desde o ponto de vista fisiológico. Os efeitos são reforçados porque a atividade das enzimas que catalisam as reações na direção oposta varia de modo recíproco (Rodwell *et al*, 2015).

A modificação covalente por fosforilação reversível é rápida, o glucagon e epinefrina inibem a glicólise e estimulam a gliconeogénese no fígado ao aumentar a concentração de AMPc. Isto provoca uma ativação da proteína cinase dependente de AMPc, com consequente fosforilação e desativação da piruvato cinase, o que afeta os níveis de frutose-2,6-bisfosfato e por conseguinte, a glicólise e a gliconeogénese (Rodwell *et al*, 2015).

A modificação alostérica é instantânea. Na gliconeogénese, a formação de oxaloacetato a partir de piruvato é catalisada pela enzima piruvato carboxilase, que necessita de acetil-CoA como ativador alostérico. Isto significa que à medida que se forma acetil-CoA a partir de piruvato, assegura automaticamente a formação de oxaloacetato e portanto, a sua oxidação adicional no TCA (Rodwell *et al*, 2015).

Tabela 2. Enzimas reguladoras e adaptativas associadas ao metabolismo dos glúcidos (adaptado de Rodwell *et al*, 2015).

		Atividade		Indutor	Repressor	Ativador	Inibidor
		Alimentos ricos em glúcidos	Jejum e diabetes				
Glicogenólise, glicólise e oxidação do piruvato							
Glicogénio sintase		↑	↓				
Hexocinase						Insulina glicose-6-P	Glucagon
Glicocinase				Insulina	Glucagon		Glicose-6-P
Fosfofrutocinase		↑	↓	Insulina	Glucagon	AMP frutose-6-P frutose 2,6- bisfosfato	Citrato ATP glucagon
Piruvato cinase		↑	↓	Insulina	Glucagon	Frutose 1,6- bisfosfato insulina	ATP alanina glucagon norepinefrina
Piruvato desidrogenase		↑	↓			Coa Insulina ADP NAD ⁺	Acetil-CoA NADH ATP ácidos gordos
Gliconeogénese							
Piruvato carboxilase		↓	↑	Glucocorticoides glucagon epinefrina	Insulina	Acetil-CoA	ADP
Fosfoenol piruvato		↓	↑	Glucocorticoides glucagon epinefrina	Insulina	Glucagon	
Glicose 6 fosfatase		↓	↑	Glucocorticoides glucagon epinefrina	Insulina		

A regulação da Fosfofrutocinase-1 (PFK-1) e da frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase-1) é recíproca. O ATP não é apenas substrato para PFK-1, mas também um produto da via glicolítica. Quando a concentração celular de ATP aumenta, significa que a velocidade de produção é maior que o consumo. Nestas circunstâncias o ATP inibe a PFK-1 por se ligar a um sítio alostérico na enzima, o que por sua vez diminui a sua afinidade pelo substrato (frutose-6-fosfato) (Nelson e Cox, 2014).

O ADP e AMP, cujas concentrações aumentam à medida que o consumo de ATP suplanta a produção, atuam alostericamente para impedir a inibição pelo ATP. Estes efeitos combinados produzem aumento da atividade enzimática quando o ADP e AMP se acumulam, e baixa atividade enzimática quando o ATP se acumula (Nelson e Cox, 2014).

Concentrações elevadas de citrato aumentam o efeito inibitório do ATP, reduzindo ainda mais o fluxo de glicose pela glicólise. Na gliconeogénese a enzima responsável por catalisar esta reação é a FBPase-1, e é fortemente inibida (alostericamente) pelo AMP, quando o fornecimento de ATP da célula está baixo (corresponde a um aumento de AMP) e diminui a síntese de glicose que requer ATP (figura 11) (Nelson e Cox, 2014).

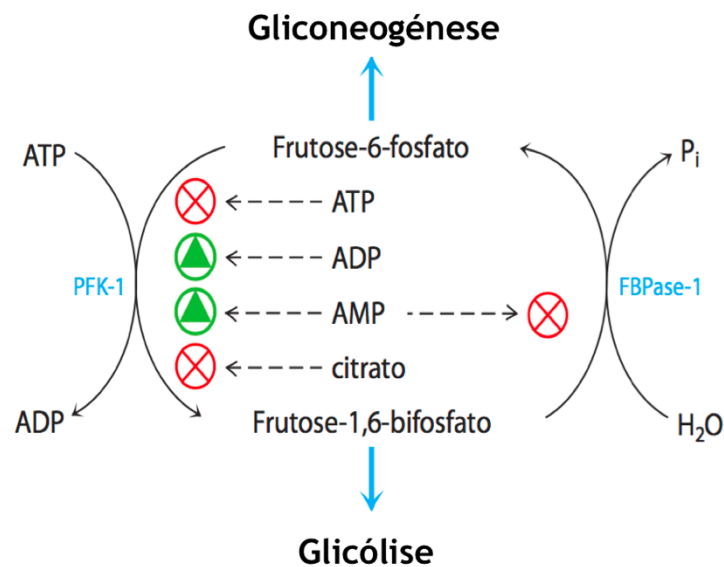


Figura 11. Regulação da frutose-1,6-bifosfatase (FBPase-1) e da fosfofrutocinase-1 (PFK-1) (adaptado de Nelson e Cox, 2014). : Ativador : Inibidor

A frutose 2,6-bisfosfato é um ativador da PFK-1 e forma-se por fosforilação da frutose-6-fosfato pela PFK-2, que constitui uma enzima bifuncional também responsável pela degradação, porque tem atividade de frutose 2,6-bisfosfatase (figura 12) (Rodwell *et al*, 2015).

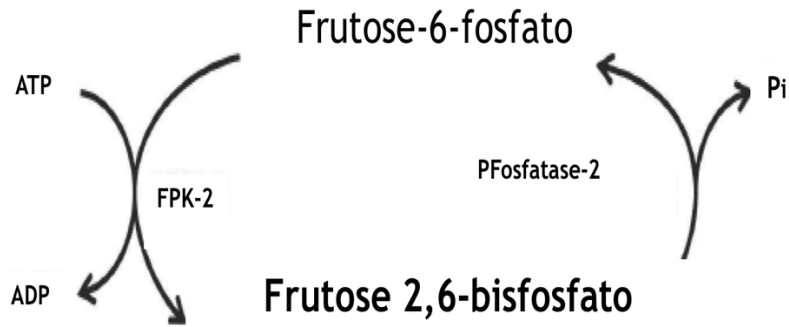


Figura 12. Formação de Frutose 2,6-bisfosfato.
 Adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/7479340/>

A frutose 2,6-bisfosfato é o ativador alostérico positivo mais potente da PFK-1, e inibidor da frutose 1,6-bisfosfatase no fígado (Figura 13). Os seus níveis estão tanto sob controle de substrato (alostérico), como hormonal (modificação covalente).

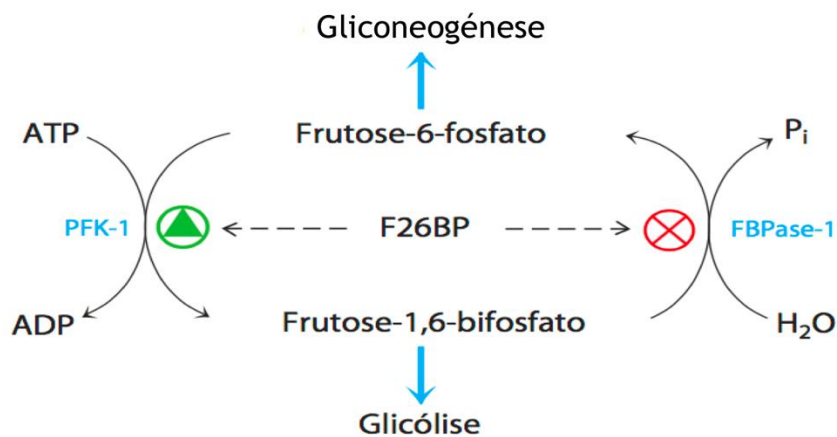


Figura 13. Papel da frutose-2,6-bisfosfato na regulação da glicólise e da gliconeogénese (adaptado de Nelson e Cox ,2008).

A regulação hormonal rápida da glicólise e da gliconeogénese é mediada pela frutose-2,6-bisfosfato, que se liga ao seu sítio alostérico na PFK-1 e aumenta a afinidade desta enzima pelo seu substrato, frutose-6-fosfato, e reduz a afinidade pelos inibidores alostéricos ATP e citrato (Nelson e Cox, 2014). Em concentrações fisiológicas de seus substratos, (ATP, frutose-6-fosfato) e dos seus efetores positivos ou negativos (ATP, AMP, citrato), a PFK-1 está

praticamente inativa na ausência de frutose-2,6-bisfosfato. Este efeito oposto sobre a FBPase-1, reduzindo a afinidade pelo substrato e diminuindo a gliconeogénese (figura 13) (Nelson e Cox, 2014).

1.3 Regulação da glicose no sangue

A manutenção dos níveis de glicose no sangue é um dos processos mais regulados de todos os mecanismos homeostáticos, envolvendo fígado, tecidos extra-hepáticos e várias hormonas. A descoberta recente de hormonas adicionais com ações de regulação de glicose expandiu a nossa compreensão de como uma variedade de hormonas diferentes contribuem para a homeostase da glicose. As hormonas insulina e glucagon desempenham um papel crucial na regulação da glicemia (Aronoff, 2004).

A insulina é produzida pelas células B das ilhotas de Langerhans do pâncreas em resposta a hiperglicemia. O aumento de ATP inibe os canais de K^+ causando a despolarização da membrana celular, o que aumenta o influxo de Ca^{2+} , estimulando a exocitose de insulina. Outras substâncias que causam a libertação de insulina do pâncreas incluem aminoácidos, ácidos gordos não esterificados, corpos cetónicos, ao passo que a epinefrina e norepinefrina bloqueiam a libertação de insulina (Rodwell *et al*, 2015).

A insulina atua na redução da glicose no sangue, aumentando o seu transporte para o tecido adiposo e músculo através dos transportadores de glicose (GLUT 4) do interior da célula para a membrana plasmática. Embora não afete directamente a absorção de glicose no fígado, a insulina melhora a sua absorção a longo prazo, como resultado de sua ação nas enzimas que controlam a glicólise, glicogénese e gliconeogénese (Figura 14) (Aronoff, 2004).

O Glucagon é a hormona produzida pelas células α das ilhotas de Langerhans do pâncreas em resposta à hipoglicemia (Figura 14). No fígado estimula a glicogenólise. Ao contrário da epinefrina, o glucagon não tem efeito sobre a fosforilase muscular (Aronoff, 2004).

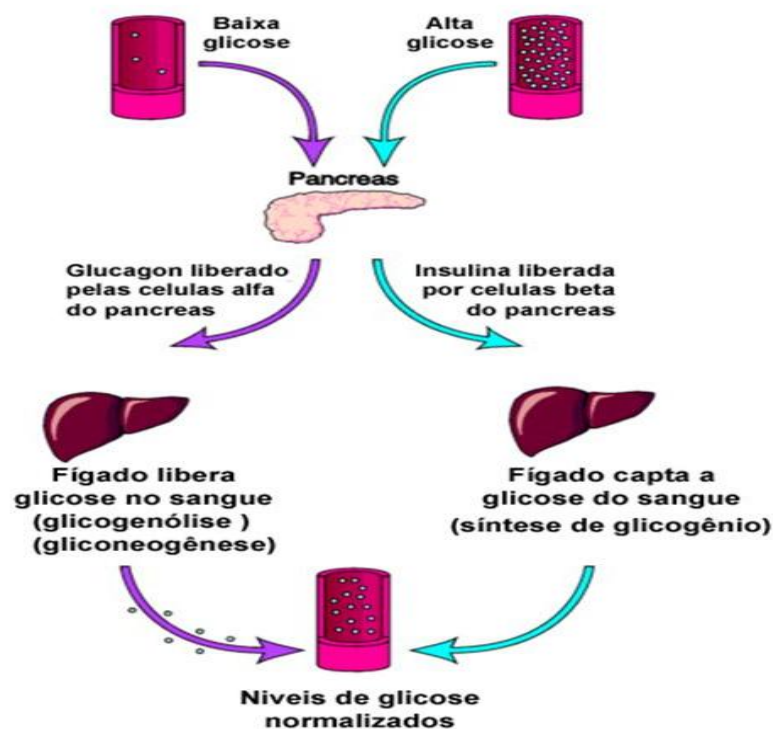


Figura 14. Regulação da glicose no sangue. Adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/3684804/>

1.3.1 Aspectos clínicos

Quando a glicose no sangue aumenta de forma considerável, os rins também exercem um efeito regulador. Os glomérulos filtram de maneira contínua a glicose, e em condições normais é absorvida por completo nos túbulos renais mediante transporte ativo. Esta capacidade do sistema tubular para reabsorver glicose está limitada, e na hiperglicemia como acontece na Diabetes mellitus (DM) mal controlada, o filtrado glomerular pode conter mais glicose do que é possível reabsorver, o que resulta em glicosúria (Rodwell *et al*, 2015).

1.4 Ciclo do Ácido Cítrico

O ciclo do ácido cítrico também conhecido como ciclo de Krebs ou ciclo do ácido tricarbóxico (TCA), foi proposto por Hans Krebs em 1937. É a via final comum para oxidação de glúcidos, lípidos e proteínas, porque a glicose, os ácidos gordos e quase todos aminoácidos são metabolizados em acetil-CoA ou intermediários do ciclo (Akram *et al*, 2014). Muitos destes processos ocorrem em quase todos tecidos, mas o fígado é o único órgão onde todos ocorrem de forma significativa (Rodwell *et al*, 2015).

Acetil-CoA é ponto de partida do TCA e é obtida a partir de várias fontes, incluindo glúcidos em que a glicose é degradada em ácido pirúvico, e o ácido pirúvico é descarboxilado a acetil-CoA (Akram, 2013).

1.4.1 Fases do Ciclo do Ácido Cítrico

A descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico e a sequência de reações do ciclo de Krebs ocorrem na matriz mitocondrial. Também as enzimas implicadas no transporte de elétrões e na fosforilação oxidativa se localizam na membrana interna da mitocôndria, o que reforça a eficácia do acoplamento da oxidação da Acetil-CoA com a produção de ATP (Nelson e Cox, 2014).

O TCA tem oito reações consecutivas (Figura 15), com ênfase nas transformações químicas que ocorrem à medida que o citrato formado a partir de acetil-CoA e oxaloacetato é oxidado produzindo CO_2 , e em como a energia dessa oxidação é conservada nas coenzimas reduzidas NADH_2 e FADH_2 (Nelson e Cox, 2014).

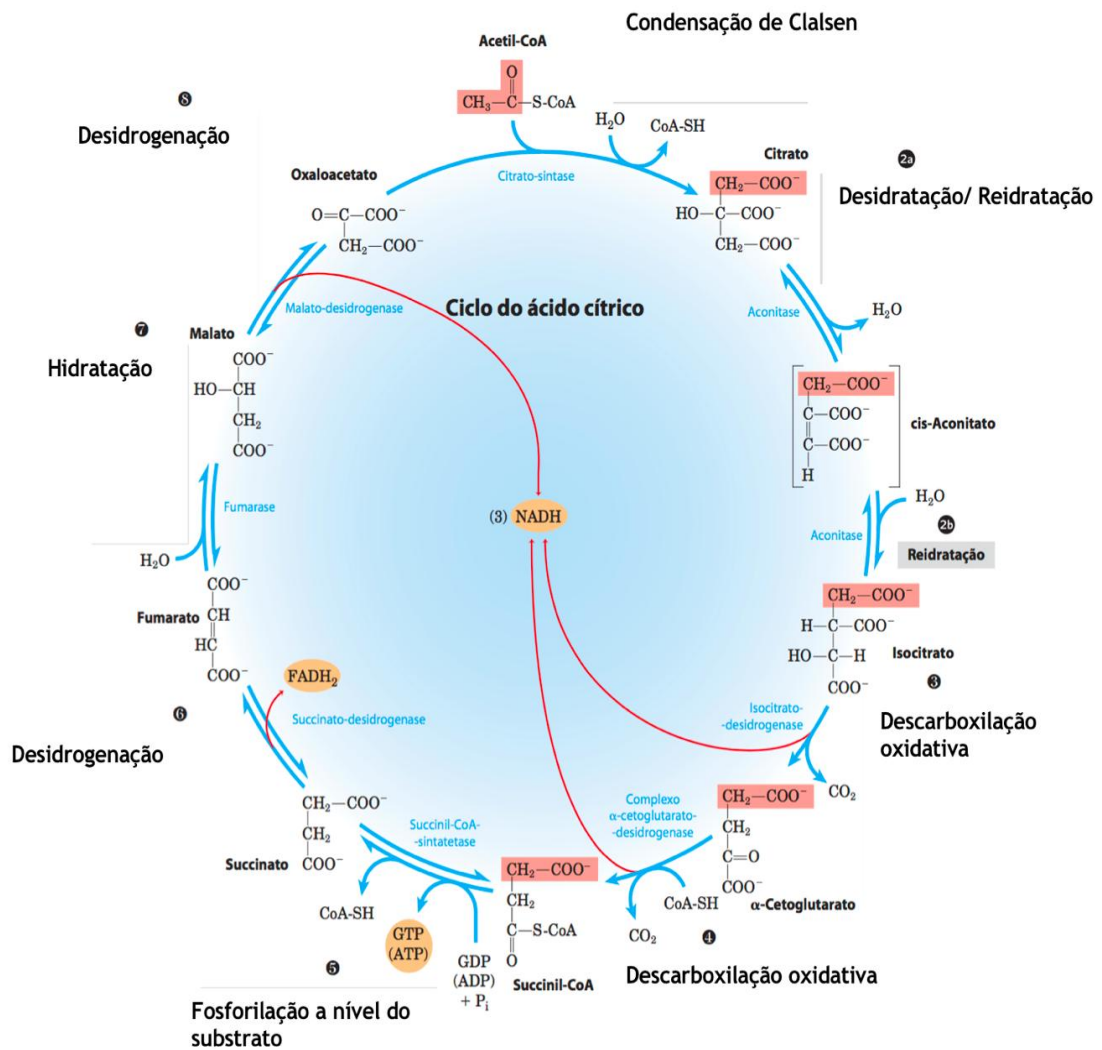


Figura 15. Reações do ciclo do ácido cítrico e as suas oito fases (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.4.2 Formação de ATP no Ciclo do Ácido Cítrico

Como resultado de oxidações catalisadas pelas desidrogenases do TCA, produzem-se três moléculas de NADH_2 e uma de FADH_2 por cada molécula de acetil-CoA catabolizada numa volta do ciclo. Estes equivalentes redutores são transferidos na cadeia respiratória, onde a reoxidação de cada NADH_2 origina a formação de aproximadamente 2,5 ATP, e de FADH_2 origina 1,5 ATP, além de 1 ATP (GTP) que se forma mediante a fosforilação no âmbito do substrato catabolizado pela succinil-CoA sintetase (Rodwell *et al*, 2015).

1.4.3 O ciclo do ácido cítrico desempenha um papel crucial no metabolismo

O TCA não é apenas uma via para a oxidação de unidades de dois carbonos, mas é também uma via importante para a conversão de metabolitos que surgem por transaminação e desaminação de aminoácidos, e proporciona os substratos para síntese de aminoácidos mediante transaminação, assim como para gliconeogénese e síntese de ácidos gordos. O TCA é uma via anfibólica uma vez que funciona tanto em processos oxidativos, como de síntese (Rodwell *et al*, 2015).

1.4.4 Regulação do ciclo do ácido cítrico

A regulação é feita por quatro enzimas chave: piruvato desidrogenase, enzima que converte o piruvato em acetil-CoA; e três enzimas das reações irreversíveis que correspondem aos estágios 1 (citrato sintase), 3 (Isocitrato desidrogenase) e 4 (α cetoglutarato desidrogenase) do ciclo de krebs (figura 16) (Nelson e Cox, 2014).

As desidrogenases são ativadas por ADP e Ca^{2+} que aumentam durante a contração muscular, e quando há aumento das necessidades energéticas. O controlo do TCA pode ocorrer no PDH, sendo este inibido por concentrações elevadas de NADH e ATP (Nelson e Cox, 2014; Rodwell *et al*, 2015).

A citrato sintase é inibida por concentrações elevadas de citrato, ATP, NADH e ácidos gordos de cadeia longa e é ativada pelo ADP. Ao passo que o complexo α cetoglutarato é ativado por Ca^{2+} e inibida por concentrações elevadas de succinil-CoA e NADH (Nelson, 2008; Rodwell *et al*, 2015).

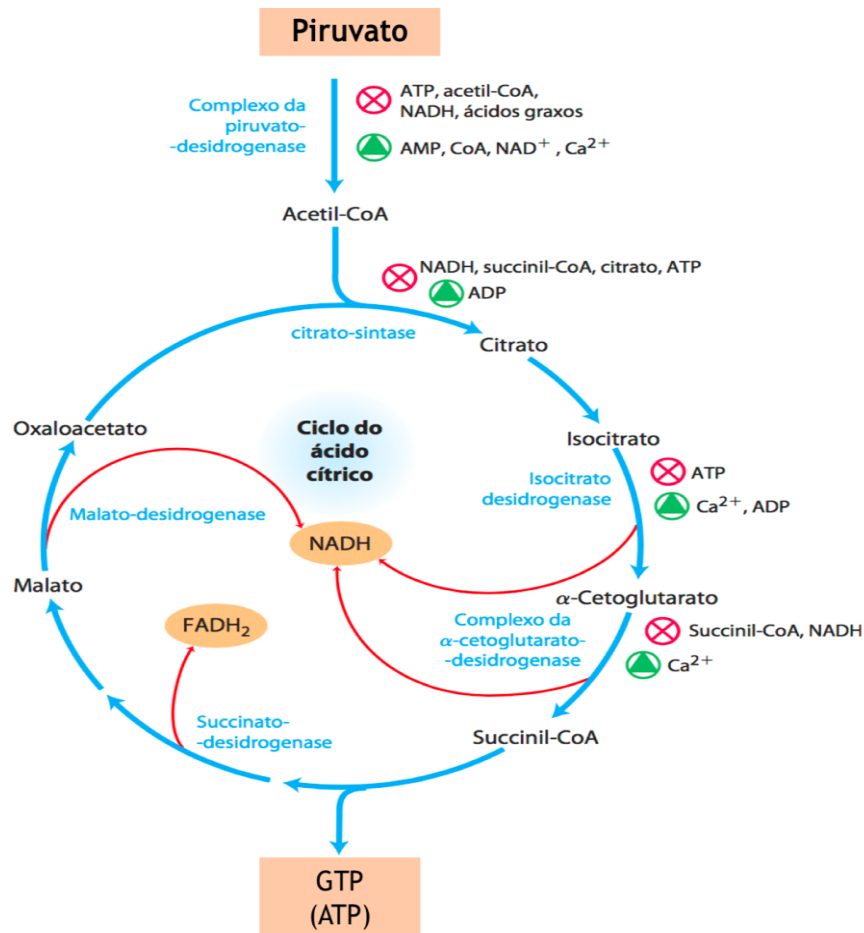


Figura 16. Regulação do fluxo de metabolitos a partir do complexo da PDH durante o TCA (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.5 Metabolismo dos lípidos

Os lípidos são um grupo heterogêneo de compostos que estão relacionados, muito mais pelas suas propriedades físicas que pelas suas propriedades químicas. Têm a característica de ser relativamente insolúveis em água e solúveis em solventes não polares, como éter e clorofórmio. São constituintes alimentares importantes, não só pelo seu alto valor energético, mas também porque os ácidos gordos e as vitaminas lipossolúveis e outros micronutrientes lipofílicos estão contidos na gordura de alimentos naturais (Nelson e Cox, 2014).

Os lípidos são armazenados no tecido adiposo, que também serve como isolante térmico no tecido subcutâneo e em torno de certos órgãos. Os lípidos têm papel essencial na nutrição e na saúde, e o conhecimento da bioquímica lipídica é crucial para compreensão de

muitas condições biomédicas importantes, incluindo obesidade, *DM* e aterosclerose (Rodwell *et al*, 2015).

1.5.1 Oxidação de ácidos gordos

A oxidação de ácidos gordos não é apenas o inverso da síntese, mas um processo completamente diferente que ocorre na mitocôndria. É um processo aeróbio, em que cada etapa envolve derivados de acetil-CoA que são catalisados por enzimas separadas e que utilizam NAD^+ e FAD como coenzimas para posterior produção de ATP (Rodwell *et al*, 2015).

1.5.2 Importância Biomédica

O aumento da oxidação de ácidos gordos, é característico da fome e *DM*, e leva ao aumento da produção de corpos cetônicos no fígado (cetose). Os corpos cetônicos são ácidos, e quando são produzidos em excesso por longos períodos na *DM* causam cetoacidose, que é muitas vezes fatal. Como a gliconeogénese depende da oxidação de ácidos gordos, qualquer comprometimento desta última leva à hipoglicemia. Isso ocorre em vários estados de deficiência de carnitina ou inibição da oxidação de ácido gordos por venenos (Rodwell *et al*, 2015).

1.5.3 Oxidação dos ácidos gordos ocorre na mitocôndria

Os ácidos gordos de cadeia longa são transportados pela albumina, e na célula estão ligados a uma proteína de ligação de ácido gordo, de modo que na verdade nunca são realmente “livres”. Os ácidos gordos de cadeia curta são mais solúveis em água (Rodwell *et al*, 2015).

O primeiro passo para oxidação dos ácidos gordos é a conversão destes num intermediário ativo (figura 17). Na presença de ATP e coenzima A, a enzima acil-CoA sintetase catalisa a conversão de um ácido gordo livre em ácido gordo ativo ou acil-CoA, usando um fosfato de alta energia e formando AMP e pirofosfato (Rodwell *et al*, 2015).

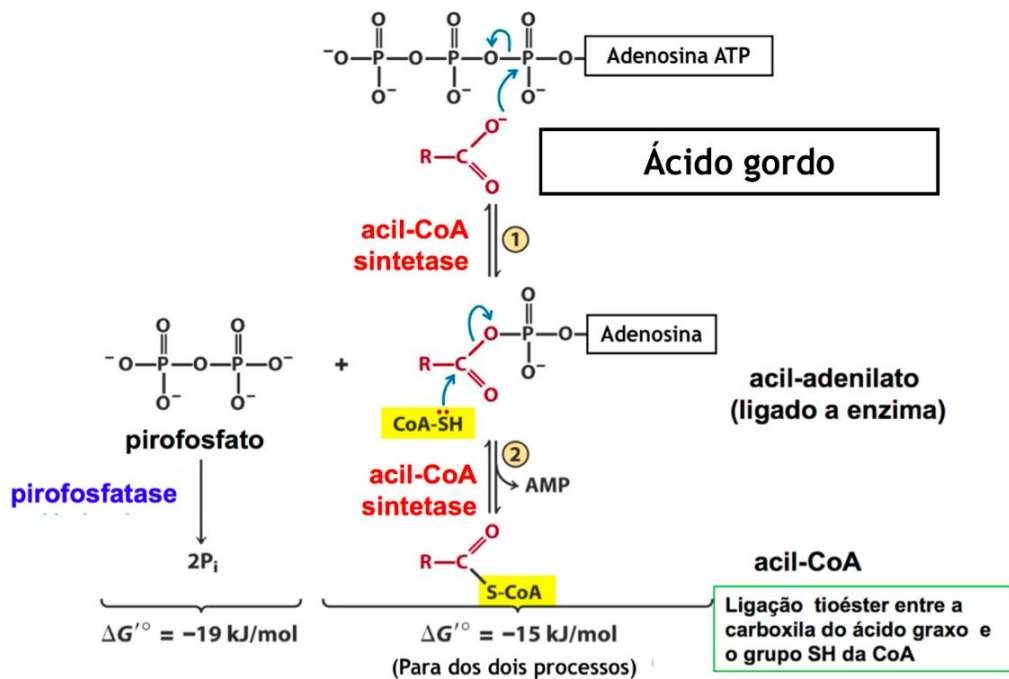


Figura 17. Conversão do ácido graxo em acil-CoA (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

A acil-CoA não pode atravessar a membrana mitocondrial interna, mas na presença de um transportador denominado carnitina palmitoil transferase I (CPT-I) localizado na membrana mitocondrial externa, transfere acil carnitina e liberta CoA. A carnitina está amplamente distribuída, e é particularmente abundante no músculo.

Acil carnitina é capaz de atravessar a membrana mitocondrial interna. O transportador liga a acil-carnitina e transporta-a através da membrana em troca de carnitina. O grupo acilo é então transferido para a CoA, formando novamente acil-CoA e a carnitina é libertada. Esta reação é catalisada pela carnitina palmitoil transferase II (figura 18) (Bartlett e Eaton, 2004; Houten e Wanders, 2010).

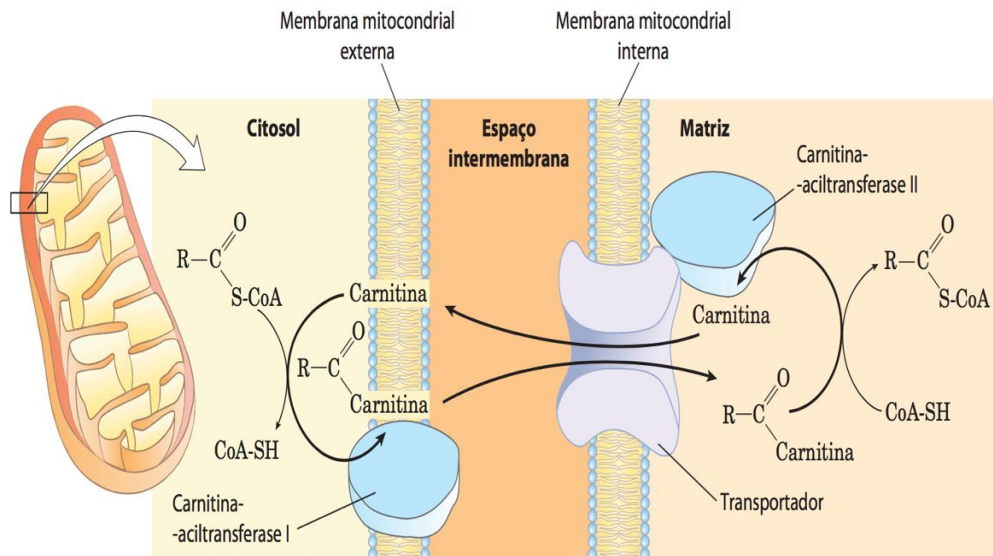


Figura 18. Transporte de ácidos gordos através da sua ligação à carnitina (Nelson e Cox, 2014).

Uma vez no interior das mitocôndrias, o acil-CoA é degradada em unidades de acetil-CoA através de uma serie clássica de 4 reações enzimáticas chamada de β -oxidação (figura 19) (Houten e Wanders, 2010). A via é um processo cíclico em que os acil-CoA são encurtados, pelo que os dois átomos de carbono terminal são libertados como unidades de acetil-CoA cada vez que um ciclo é totalmente completado (Houten e Wanders, 2010).

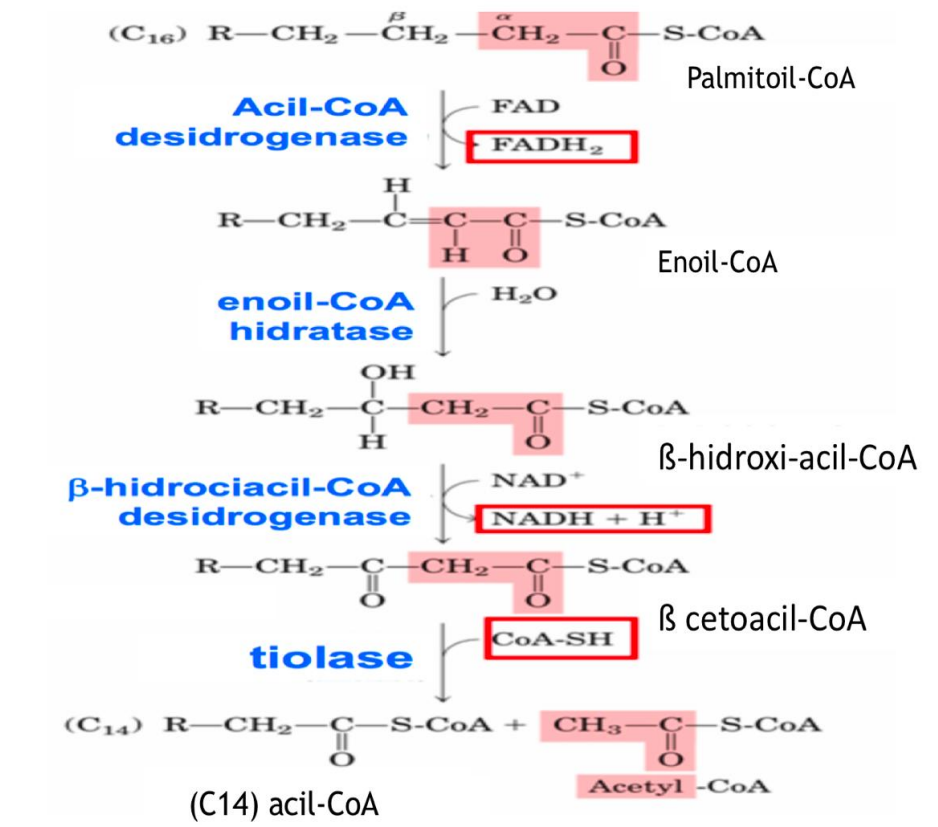


Figura 19. β Oxidação de ácidos gordos (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.5.4 Cetogénese

Em condições metabólicas associadas a um índice elevado de oxidação de ácidos gordos, o fígado produz quantidades consideráveis de acetoacetato (ACA) e β-hidroxibutirato (BHB). O ACA é continuamente convertido em acetona por descarboxilação espontânea. Estas três substâncias são coletivamente chamadas de corpos cetónicos. A concentração total de corpos cetónicos no sangue de mamíferos bem alimentados normalmente não excede 0,2 mmol/L (Rodwell *et al*, 2015).

A cetogénese (figura 20) tem lugar na matriz mitocondrial com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA formando acetoacetil-CoA, numa reação catalisada pela enzima tiolase. Em seguida, a enzima β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintase catalisa a condensação de acetoacetil-CoA com acetil-CoA para formar β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG) que é convertido a ACA pela enzima HMG-CoA liase. Este é depois reduzido a BHB pela enzima β-hidroxibutirato desidrogenase. Normalmente, o acetoacetato é descarboxilado

espontaneamente ou pela ação da enzima acetato-desacarboxilase (McPherson e McEneny, 2012; Nelson e Cox, 2014).

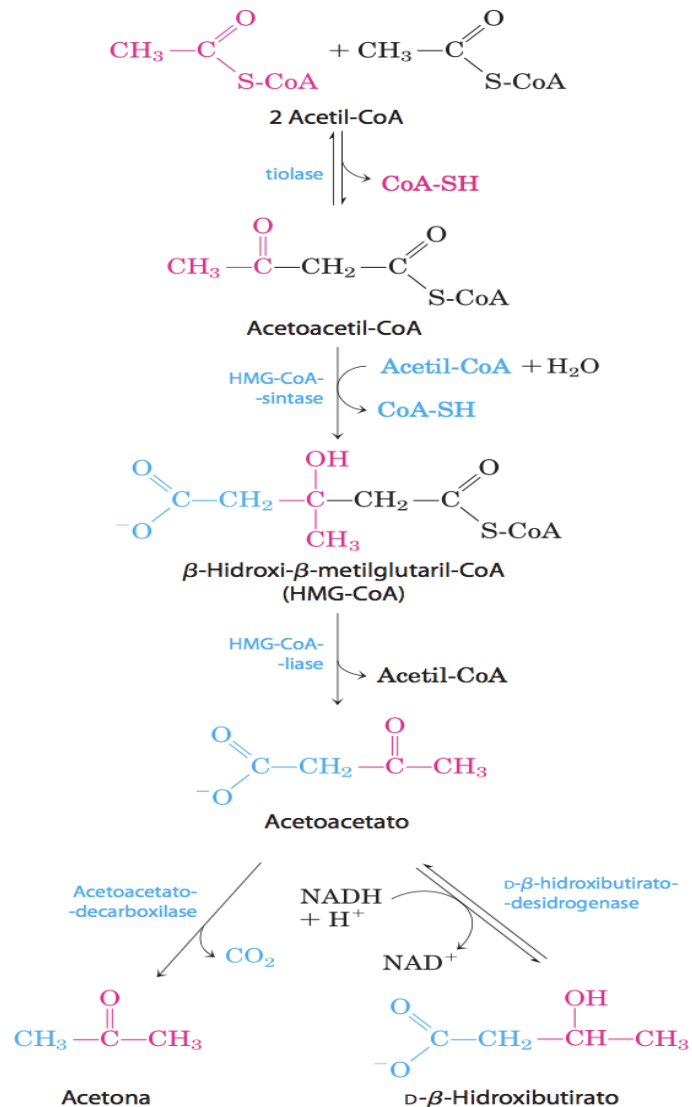


Figura 20. Formação de corpos cetônicos a partir de acetil-CoA (Nelson e Cox, 2014).

1.5.5 Oxidação de corpos cetônicos

Enquanto o ACA e o BHB são facilmente oxidados por tecidos extra-hepáticos, a acetona é difícil de oxidar *in vivo* e, em grande medida é volátil nos pulmões. Na cetonemia moderada, a perda de corpos cetônicos pela urina é apenas uma pequena porção da produzida e eliminada pelo corpo. Uma vez que existem efeitos semelhantes em relação ao

limiar renal, a medição de cetonemia, não da cetonúria, é o método preferido para avaliar o grau de cetose (Rodwell et al, 2015).

Em tecidos extra-hepáticos o BHB é oxidado a ACA que é convertido em acetoacetil-CoA pela transferência de CoA do succinil-CoA, intermediário do TCA, numa reação catalisada pela enzima β -cetoacil-CoA-transferase (tioforase). O acetoacetil-CoA é então clivado em duas moléculas de acetil-CoA que de seguida entram no TCA. Assim, os corpos cetónicos são usados como combustível em todos outros tecidos (figura 21) (Nelson e Cox, 2014).

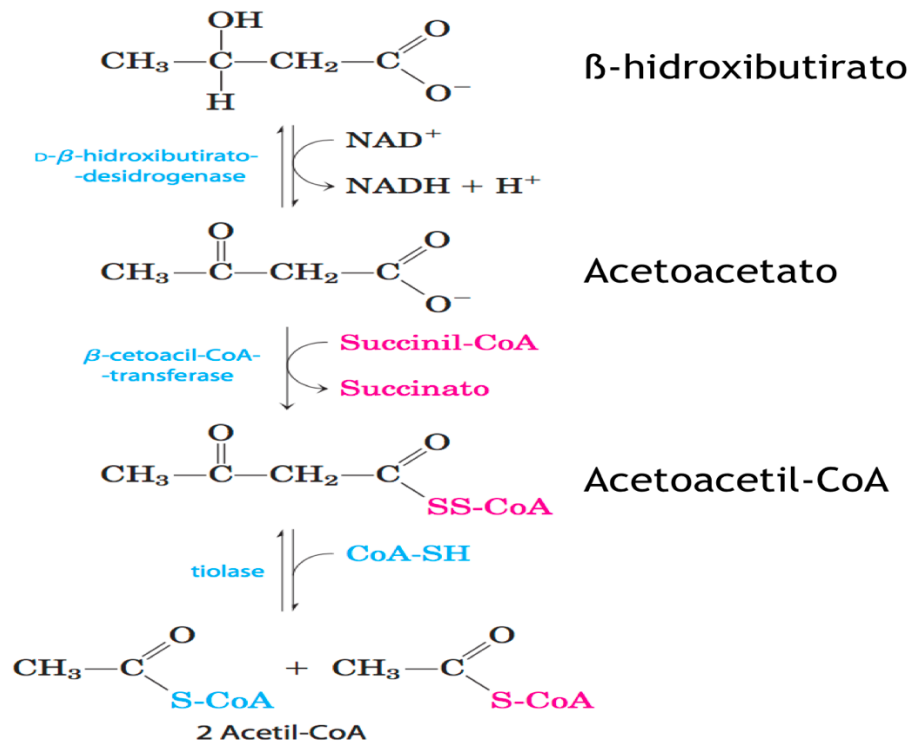


Figura 21. Oxidação do β -hidroxibutirato (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.5.6 Regulação da Cetogénese

Os ácidos gordos são os precursores de corpos cetónicos no fígado, tanto em condição pós-prandial, como em jejum (Rodwell et al, 2015).

Depois de serem captados pelo fígado, os ácidos gordos livres podem seguir dois rumos (sofrer β oxidação e transformarem-se em CO_2 ou corpos cetônicos) ou ser esterificados em TGC e fosfolípidos. A entrada de ácidos gordos livres para via oxidativa depende da CPT-I, como referido anteriormente. Após uma refeição, a atividade da CPT-I é baixa, o que ocasiona inibição da oxidação de ácidos gordos, ao passo que a fome ou jejum permite que se estimule a oxidação de ácidos gordos (Rodwell *et al*, 2015).

A acetil-CoA formada na β oxidação é oxidada no TCA, ou entra na via da cetogênese dando origem a corpos cetônicos. Quando aumenta o nível de ácidos gordos livres, aumenta de forma proporcional a quantidade que é convertida em corpos cetônicos e automaticamente aumenta de igual modo a quantidade que é convertida em CO_2 no TCA (Mcpherson e McEney, 2012). Uma queda na concentração de oxaloacetato, particularmente nas mitocôndrias, pode interferir na capacidade do TCA em metabolizar a acetil-CoA e os ácidos gordos livres são utilizados para cetogênese . Tal acontece por exemplo quando há um aumento na relação ($\text{NADH}_2/\text{NAD}^+$) devido ao aumento da β oxidação de ácidos gordos, que afeta o equilíbrio entre oxaloacetato e malato.

A ativação da enzima piruvato carboxilase que catalisa a conversão do piruvato em oxaloacetato, por meio de acetil-CoA, alivia de forma parcial este problema. Mas em circunstâncias como fome, jejum prolongado ou DM não tratada, os corpos cetônicos são produzidos em excesso, originando a cetose (Rodwell *et al*, 2015).

Durante o jejum, a gliconeogênese consome os intermediários do TCA, desviando acetil-CoA para produção de corpos cetônicos. Na DM não tratada, quando o nível de insulina é insuficiente, os tecidos extra-hepáticos não podem captar a glicose do sangue de maneira eficiente, como fonte energética ou para conservação como gordura (Nelson e Cox, 2014).

Nestas condições, o nível de malonil-CoA (substrato para o início da síntese de ácidos gordos) diminui, a inibição da CPT-I é aliviada, e os ácidos gordos entram na mitocôndria para serem degradados a acetil-CoA, que não pode passar pelo TCA, já que os intermediários do ciclo foram utilizados como substrato para a gliconeogênese. O excesso de acetil-CoA acelera a formação de corpos cetônicos, além da capacidade de oxidação dos tecidos extra-hepáticos (figura 22) (Nelson e Cox, 2014).

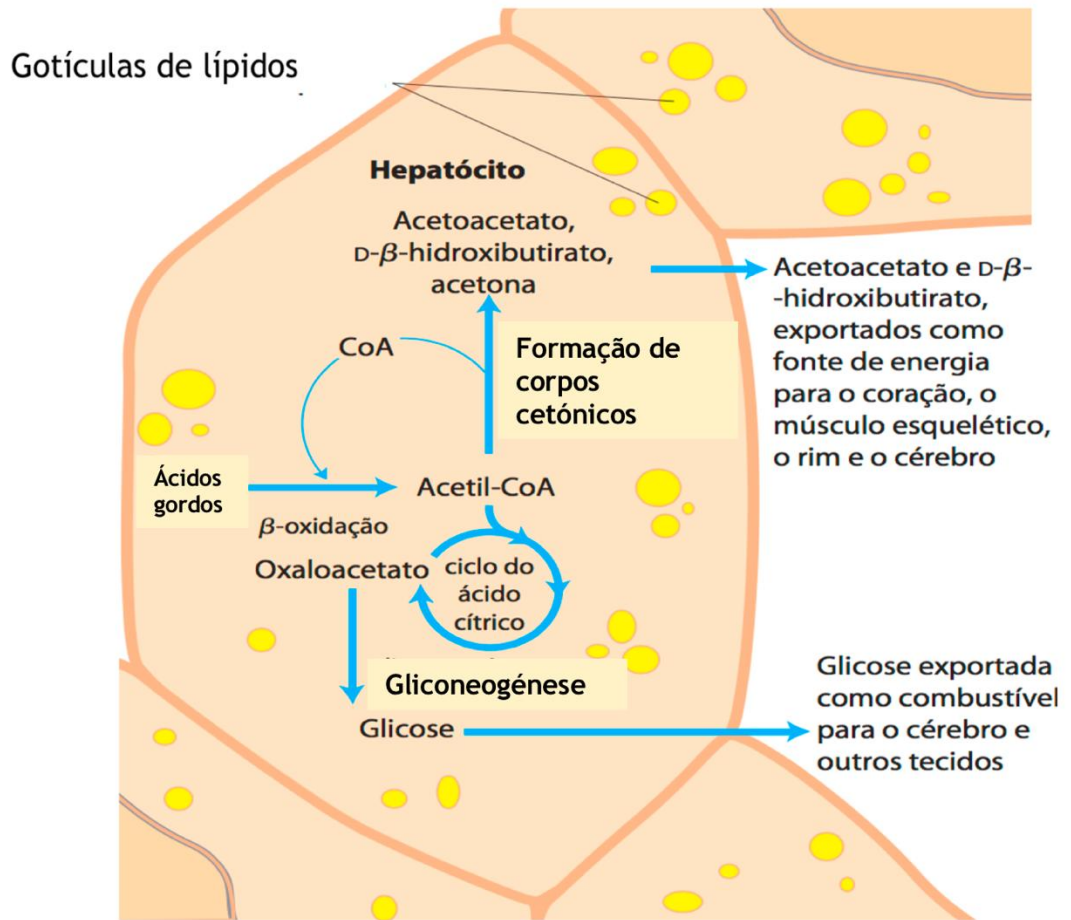


Figura 22. Formação de corpos cetônicos e exportação a partir do fígado (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.5.7 Aspectos clínicos

A deficiência na oxidação dos ácidos gordos origina patologias que cursam fundamentalmente com hipoglicemia (Rodwell *et al*, 2015). A deficiência de carnitina pode ocorrer particularmente em recém-nascidos prematuros, devido a biossíntese inadequada.

A deficiência sistemática de carnitina primária (CDSP) é uma doença autossômica recessiva dos transportadores de carnitina caracterizada por episódios de hipoglicemia, aumento do tamanho do fígado, elevação de transaminases e da amônia em crianças, miopatia esquelética, creatinina cinase (CK) elevada e cardiomiopatia ou fadiga em adultos (Magoulas e El-hattab, 2012).

A deficiência congênita de CPT-I afeta o fígado, resultando numa diminuição da oxidação de ácidos gordos e da cetogénese, o que resulta em hipoglicemia. A deficiência de CPT-II afeta principalmente o músculo esquelético e, em casos mais graves, afeta também o fígado. Os medicamentos utilizados na DM tipo 2, as sulfonilureias (como por exemplo a glibenclamida) diminuem a oxidação de ácidos gordos e diminuem a glicemia por inibição da CPT-I (Rodwell *et al*, 2015).

O vômito jamaicano é causado pela ingestão de fruto verde da árvore akee, que contém a toxina da hipoglicina. Esta toxina inativa a acil-CoA desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia curta e média, o que provoca inibição da β oxidação e consequente hipoglicemia (Rodwell *et al*, 2015).

A presença de valores acima do normal de corpos cetónicos no sangue ou na urina constitui cetonemia (hipercetonemia) ou cetonúria, respetivamente. Esta condição geral é chamada de cetose. (Tran *et al*, 2017).

1.6 Transporte e armazenamento de lípidos

Os lípidos, tais como o colesterol e triglicéridos (TGC), são insolúveis em água, por isso devem ser transportados em associação com as proteínas na circulação. Grandes quantidades de ácidos gordos da dieta têm de ser transportados como TGC para evitar toxicidade. As lipoproteínas desempenham um papel fundamental no transporte e absorção de lípidos da dieta pelo intestino delgado, do fígado para os tecidos periféricos e dos tecidos periféricos para o fígado e intestino (transporte reverso de colesterol) (Nelson e Cox, 2014).

Uma função secundária é o transporte de compostos hidrofóbicos e anfipáticos, partículas estranhas como endotoxinas e bactérias, a partir de zonas de invasão e infeção (Feingold e Grunfeld, 2012)

1.6.1 Importância Biomédica

As alterações do metabolismo das lipoproteínas originam diversas hiperlipoproteinemias ou hipolipoproteinemias. A mais frequente destas observa-se na DM, na qual a deficiência de insulina causa mobilização excessiva de ácidos gordos e subutilização de Quilimocrons e VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade), o que conduz ao aumento de ácidos gordos livres (Rodwell *et al*, 2015).

Quase todos outros estados patológicos que afetam o transporte de lípidos devem-se principalmente a defeitos hereditários, alguns dos quais causam hipercolesterolemia e

aterosclerose prematura. A obesidade é um fator de risco para a mortalidade aumentada, hipertensão (HTA), DM tipo 2, hiperglicemia e diversas disfunções endócrinas (Rodwell *et al*, 2015).

1.6.2 Estrutura das lipoproteínas

Lipoproteínas são partículas complexas que têm um núcleo central hidrofóbico e partes não polares, principalmente de ésteres de colesterol e TGC. Este núcleo hidrofóbico está rodeado por uma membrana hidrofílica que consiste em fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteína. Lipoproteínas plasmáticas são divididas em sete classes com base no tamanho, composição lipídica e da apolipoproteína (tabela 3) (Feingold *et al*, 2012).

Tabela 3. Apolipoproteínas e lipoproteínas plasmáticas (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

Apolipoproteína	Peso molecular do polipeptídeo	Associação a lipoproteínas	Função (quando conhecida)
ApoA-I	28.100	HDL	Ativa a LCAT; interage com transportadores ABC.
ApoA-II	17.400	HDL	Inibe LCAT
ApoA-IV	44.500	Quilomicrons	Ativa LCAT; transporte / depuração de colesterol
ApoB-48	242.000	Quilomicrons	Transporte / depuração de colesterol
ApoB-100	512.000	VLDL, LDL	Liga-se a recetores de LDL.
ApoC-I	7.000	VLDL, HDL	
ApoC-II	9.000	Quilomicrons, VLDL, HDL	Ativa a lipase lipoproteica
ApoC-III	9.000	Quilomicrons, VLDL, HDL	Inibe a lipase lipoproteica
ApoD	32.000	HDL	
ApoE	34.200	Quilomicrons, VLDL, HDL	Desencadeia a eliminação de VLDL e de quilomicrons remanescentes.

Abreviaturas: HDL (Lipoproteínas de alta de densidade); VLDL (Lipoproteínas de muito baixa densidade); LDL (Lipoproteínas de baixa densidade); LCAT (Lecitina-colesterol aciltransferase LCAT); Apo (Apolipoproteína).

Os Quilomicrons são sintetizados a partir dos lipídios da dieta no retículo endoplasmático (RE) dos enterócitos, células epiteliais que recobrem o intestino delgado. Estas lipoproteínas transportam os ácidos gordos da dieta para os tecidos onde serão consumidos ou armazenados. Os Quilomicrons movem-se pelo sistema linfático e entram na corrente sanguínea pela veia subclávia (Nelson e Cox, 2014). O tamanho dos Quilomicrons depende da quantidade de gordura ingerida. Refeições ricas em gordura levam a formação de Quilomicrons grandes, devido ao aumento dos TGC a ser transportado, enquanto que no jejum acontece o inverso (Feingold e Grunfeld, 2012).

As apolipoproteínas dos Quilomicrons incluem apoB-48 (exclusiva desta lipoproteína), apoE e apoC-II. Esta última, ativa a lipase da lipoproteína nos capilares do tecido adiposo, coração, músculo esquelético e glândula mamária em lactação, permitindo a libertação de ácidos gordos para estes tecidos. O que resta dos Quilomicrons (após perderem a maior parte dos TGC, mas contendo ainda colesterol, apoE e apoB-48) move-se pela corrente sanguínea para o fígado (Nelson e Cox, 2014).

Depois de libertarem os TGC, os Quilomicrons, diminuem de tamanho (Quilomicrons remanescentes), ficando assim constituídos maioritariamente por colesterol que é, desta forma, transportado para o fígado. Esta via do colesterol até ao fígado é chamada de via exógena (setas azuis figura 23). Aqui ligam-se a recetores de superfície celular através da Apo E, mediando a sua endocitose, libertando o colesterol para o fígado. O colesterol é utilizado como componente das membranas dos hepatócitos e nos sais biliares. Os Quilomicrons remanescentes são degradados em lisossomas (Nelson e Cox, 2014).

Quando a dieta contém mais ácidos gordos e colesterol do que a quantidade necessária para uso imediato como fonte energética, os ácidos gordos e colesterol são convertidos em TGC ou ésteres de colesterol no fígado e ficam unidos como apolipoproteínas específicas, formando as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Feingold e Grunfeld, 2012; Nelson e Cox, 2014).

O excesso de glúcidos da dieta também é convertido em TGC no fígado e exportado como VLDL. Além de TGC e ésteres de colesterol, as VLDL contêm apoB-100, apoC-I, apoC-II e apoE. As VLDL são transportadas pelo sangue do fígado para o músculo e tecido adiposo (Nelson e Cox, 2014).

Nos capilares destes tecidos a apoC-II ativa a lipase da lipoproteína, que catalisa a libertação dos ácidos gordos a partir de TGC das VLDL. Os adipócitos captam esses ácidos gordos, convertem-nos novamente em TGC e armazenam em gotículas intracelulares de lipídios.

Os miócitos pelo contrário, primeiro oxidam estes ácidos gordos para obter energia. Quando o nível de insulina é elevado (após uma refeição), as VLDL atuam principalmente para os transportar e de seguida serem armazenados no tecido adiposo. No jejum, os ácidos gordos usados para produzir VLDL no fígado, provêm principalmente do tecido adiposo, e o principal alvo das VLDL são os miócitos do coração e músculo esquelético (Nelson e Cox, 2014).

A perda de TGC converte parte da VLDL em VLDL remanescente (também chamadas de lipoproteínas de densidade intermedia, IDL). A remoção adicional de TGC das IDL produz lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ricas em colesterol e ésteres de colesterol e contendo apoB-100 como sua principal apolipoproteína (Feingold e Grunfeld, 2012; Nelson e Cox, 2014).

As LDL transportam o colesterol para os tecidos extra-hepáticos, como músculo, glândulas suprarrenais e tecido adiposo, pois estes tecidos têm recetores na membrana plasmática que reconhecem a apoB-100 e controlam a captação de colesterol e seus ésteres (Nelson e Cox, 2014).

As LDL que não são utilizadas pelos tecidos periféricos, regressam ao fígado onde são captadas por recetores de LDL na membrana plasmática de hepatócitos. O colesterol que entra no hepatócito por esta via pode ser incorporado nas membranas, convertido em ácido biliares ou esterificado pela acil-CoA colesterol aciltransferase. Esta via da formação de VLDL no fígado e retorno de LDL para o fígado é a via endógena do metabolismo e transporte de colesterol (setas vermelhas na figura 23) (Feingold e Grunfeld, 2012; Nelson e Cox, 2014).

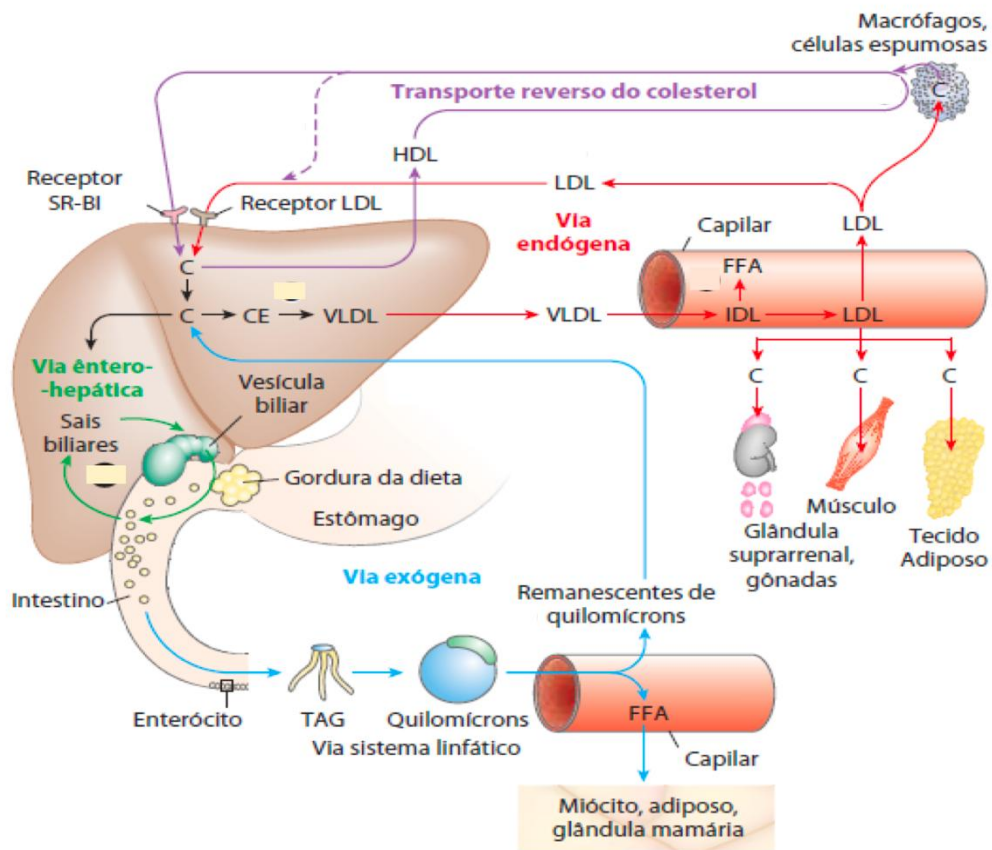


Figura 23. Lipoproteínas e transporte dos lipídios (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são partículas que desempenham um papel fundamental no transporte reverso de colesterol (da periferia para o fígado), que é um mecanismo anti-aterogénico. Além disso as HDL têm propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-trombóticas e anti-apoptóticas, que impedem a formação da aterosclerose (Feingold e Grunfeld, 2012).

1.7 Metabolismo do colesterol

O colesterol apesar de ser um lípido essencial, é sintetizado também em muitos tecidos a partir da acetil-CoA, e é precursor de todos outros esteróides do organismo, inclusive corticosteróides, hormonas sexuais, ácidos biliares e vitamina D (Nelson e Cox, 2014; Rodwell et al, 2015). Está presente nos tecidos e no plasma, seja na forma de colesterol livre

ou combinado com um ácido gordo de cadeia larga, como éster de colesterol (forma de armazenamento). Encontra-se em alimentos de origem animal, como gema do ovo, carne, fígado e cérebro. A LDL é responsável pela captação do colesterol para muitos tecidos. Ao passo que o colesterol é eliminado dos tecidos por meio da HDL (Rodwell et al, 2015).

A ingestão média de colesterol é de 304 e 213 mg /dia para homens e mulheres respetivamente (Henderson, 2003). Destes 85-90% estão na forma de colesterol livre, enquanto que o restante está na forma esterificada (Morgan, 2016)

O Colesterol é um constituinte importante dos cálculos biliares, no entanto a sua participação na génese da aterosclerose, resulta no aparecimento de doenças cerebrovasculares, coronária e vascular periférica (Rodwell et al, 2015).

1.7.1 Biossíntese de Colesterol no fígado

Ao redor de 700 mg de colesterol é sintetizado no organismo, o restante provem da dieta. O fígado e o intestino contribuem com cerca de 10% da síntese total no ser humano (Rodwell et al, 2015).

O colesterol, assim como os ácidos gordos de cadeia larga são formados a partir de acetil-CoA, que é uma molécula com grande capacidade energética e pode ter várias origens: β oxidação de ácidos gordos, desidrogenação do piruvato e oxidação de aminoácidos cetogénicos. O colesterol é sintetiza no fígado em 4 passos (figura 24) que formam mevalonato, isopreno ativado, esqualeno e colesterol, respetivamente. O mevalonato é formado na primeira fase por meio da HMG-CoA-redutase, que é a principal enzima reguladora da síntese de colesterol (Rodwell et al, 2015).

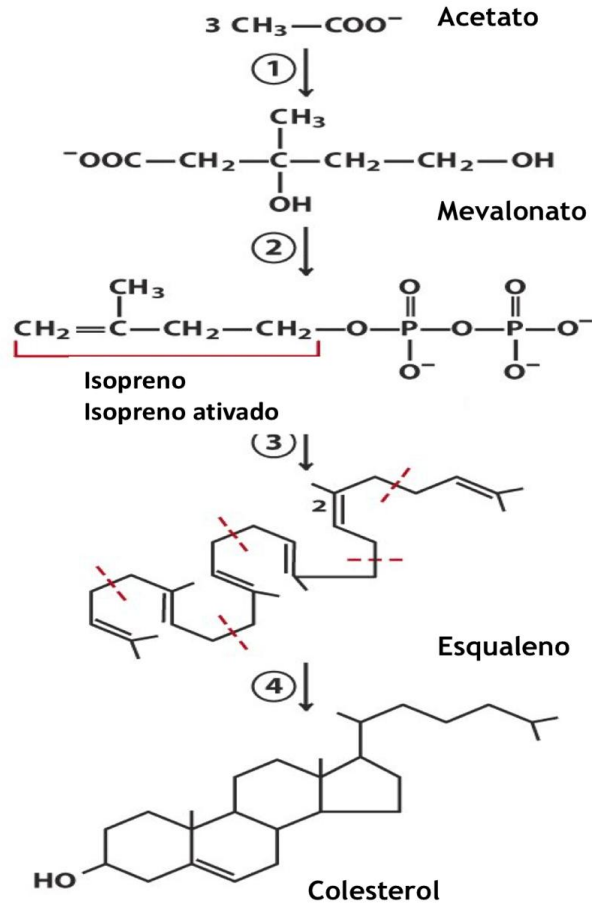


Figura 24. Resumo da síntese de Colesterol (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

1.7.2 Regulação da síntese de colesterol

A regulação da síntese é feita nos seus passos iniciais, por vários mecanismos operados sobre a HMG-CoA redutase, que controlam a sua quantidade e atividade. A atividade da enzima é regulada por um mecanismo de inibição retroativa pelo mevalonato (produto imediato), e pelo colesterol (produto final), e também pela sua fosforilação, feita pela HMG-CoA redutase cinase (Rodwell et al, 2015).

A regulação a curto prazo da atividade da HMG-CoA redutase existente é realizada por alteração covalente reversível, fosforilação pela proteína cinase dependente de AMP, sensível a alta concentração de AMP (indicador de baixa concentração de ATP). Assim, quando os níveis de ATP diminuem, a síntese de colesterol também diminui, e as vias catabólicas para produção de ATP são estimuladas (Nelson e Cox, 2014).

As hormonas que participam na regulação global do metabolismo de lípidos e glúcidos, atuam também sobre a HMG-CoA redutase, o glucagon estimula a fosforilação (inativação), e a insulina promove a desfosforilação (ativação da enzima), favorecendo a síntese de colesterol (figura 25) (Nelson e Cox, 2014).

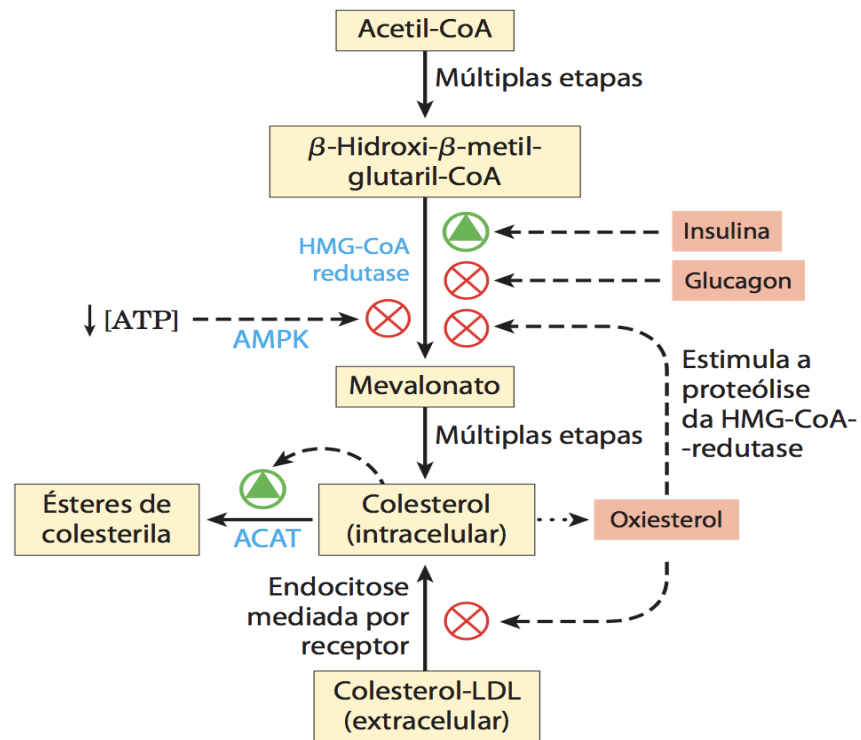


Figura 25. Regulação da formação de colesterol equilibra a síntese com a captação a partir da alimentação e o estado energético (Nelson e Cox, 2014).

1.7.3 Aspetos clínicos

O colesterol sérico relaciona-se com a incidência de aterosclerose e doenças cardiovasculares. Concentrações plasmáticas de colesterol acima de 5,2 mmol/L são um fator importante na formação de aterosclerose (Rodwell et al, 2015).

Doenças que decorrem com aumento prolongado dos níveis de LDL, IDL, Quilomícrons remanescentes no sangue (por exemplo, DM, nefrose lipídica, hipotireoidismo e outros estados de hiperlipidemia) podem acompanhar-se de aterosclerose prematura (Rodwell et al, 2015). Também há uma relação inversa entre níveis de HDL e doença coronária, o que torna a proporção LDL/HDL um bom parâmetro preditivo. Este efeito da HDL deve-se fundamentalmente ao transporte reverso de colesterol.

Fatores hereditários têm a função mais importante na determinação do nível sérico de colesterol individual. De qualquer modo, a dieta com substituição de ácidos gordos saturados por ácidos gordos polinsaturados e monoinsaturados constitui um fator benéfico (Rodwell et al, 2015). O efeito benéfico da diminuição do nível de colesterol devido aos ácidos gordos polinsaturados, pode estar relacionado com a regulação ascendente dos recetores de LDL pelos ácidos gordos polinsaturados e monoinsaturados, em comparação com os saturados. Por outro lado, os ácidos gordos saturados facilitam a formação de VLDL de menor tamanho que contêm relativamente mais colesterol (Rodwell et al, 2015).

As estatinas são atualmente, os fármacos mais amplamente utilizados para a redução do nível do colesterol sérico. Inibem a HMG-CoA-redutase, em parte por mimetizar a estrutura do mevalonato, e assim inibirem a síntese do colesterol. O tratamento com Lovastatina diminui o colesterol sérico em até 30% em pessoas com hipercolesterolemia resultante de uma cópia defeituosa do gene para o recetor de LDL (Nelson e Cox, 2014).

1.8 Metabolismo de aminoácidos

Todos aminoácidos são derivados de intermediários da glicose, do TCA ou da via das pentose-fosfato. Dez destes estão a apenas a um ou poucos passos dos metabolitos comuns dos quais são derivados, enquanto que as vias de síntese para outros, como por exemplo os aromáticos, são mais complexas (Nelson e Cox, 2014).

O termo de aminoácido essencial e não essencial, presentemente já está em desuso porque os 20 aminoácidos são essenciais para assegurar a saúde. Oito devem estar presentes na dieta do ser humano, e por isso são chamados “essenciais do ponto de vista nutricional”, os outros 12 são “não essenciais do ponto de vista nutricional” porque podem estar ou não presentes na dieta (Nelson e Cox, 2014; Rodwell et al, 2015).

Uma forma útil de organizar estas vias biossintéticas, é agrupa-las em seis famílias, correspondentes aos seus precursores metabólicos (tabela 4). Além destes precursores, há um composto comum a diversas vias de síntese de aminoácidos e nucleótidos: o 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP).

Tabela 4. Famílias biossintéticas dos aminoácidos, agrupados de acordo com o precursor metabólico (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

<p>α-Cetogluturato Glutamato Glutamina Prolina Arginina</p>	<p>Piruvato Alanina Valina* Leucina* Isoleucina*</p>
<p>3-Fosfoglicerato Serina Glicina Cisteína</p>	<p>Fosfoenolpiruvato e eritose-4-fosfato Triptofano* Fenilalanina* Tirosina</p>
<p>Oxaloacetato Aspartato Asparagina Metionina* Treonina* Lisina*</p>	<p>Ribose-5-fosfato Histidina*</p>

*Aminoácidos essenciais em mamíferos

1.8.1 Oxidação de aminoácidos

Nos animais, os aminoácidos sofrem oxidação em três circunstâncias metabólicas diferentes: durante a síntese e degradação normal de proteínas, quando os aminoácidos ingeridos pela dieta excedem a capacidade do organismo para sintetizar proteínas e finalmente durante o jejum ou DM, quando os glúcidos não estão disponíveis ou são utilizados de modo inadequado (Nelson e Cox, 2014).

Uma diferença entre a degradação de aminoácidos e outros processos catabólicos é que todos aminoácidos têm um grupo amina, e as vias para degradação dos mesmos incluem uma etapa fundamental, na qual este grupo é separado do esqueleto de carbono e desviado para as vias do metabolismo do grupo amina (Nelson e Cox, 2014).

Os aminoácidos derivados da dieta são a origem da maioria do grupo amina. A maior parte dos aminoácidos é metabolizado no fígado. Há quatro aminoácidos em especial que são mais facilmente convertidos em intermediários do TCA: glutamato e glutamina são convertidos em α -cetogluturato, alanina é convertida em piruvato e o aspartato é convertido em oxaloacetato. No citosol dos hepatócitos, o grupo amina da maior parte dos aminoácidos é transferido para o α -cetogluturato, formando glutamato, que entra na mitocôndria e perde seu grupo amina para formar NH_4^+ (Nelson e Cox, 2014).

A primeira etapa do catabolismo da maioria dos aminoácidos é a remoção do seu grupo α -amina, que é transferido para o carbono do α -cetoglutarato, libertando o correspondente α -cetoácido, análogo do aminoácido. Estas reações de transaminação são realizadas por enzimas denominadas aminotransferase ou transaminases (figura 26) (Nelson e Cox, 2014).

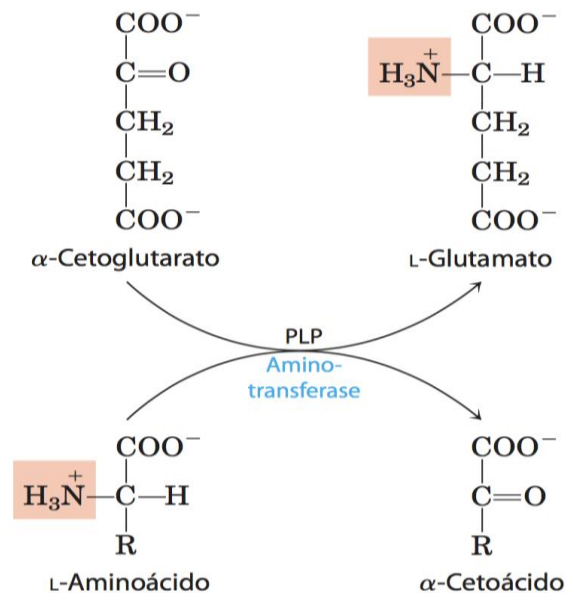


Figura 26. Reação de transaminação de aminoácidos (Nelson e Cox, 2014).

Todas as aminotransferase apresentam o mesmo grupo prostético e o mesmo mecanismo de reação. O grupo prostético é o fosfato de piridoxal (PLP), que é a forma de coenzima da piridoxina ou vitamina B6. O PLP funciona como carregador intermediário do grupo amina no sítio ativo das aminotransferase (Nelson e Cox, 2014).

Estes grupos amina de muitos aminoácidos são captados no fígado, na forma do grupo amina de moléculas de L-glutamato. Em seguida, devem ser removidos do glutamato e preparados para a excreção. Nos hepatócitos, o glutamato é transportado do citosol para a mitocôndria, onde sofre desaminação oxidativa, catalisada pela L-glutamato-desidrogenase (figura 27) (Nelson e Cox, 2014).

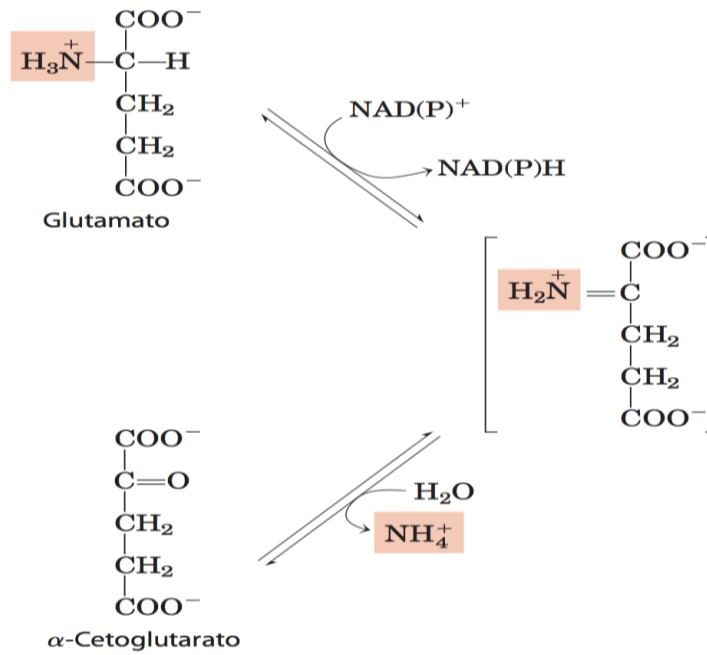


Figura 27. Reação catalisada pela L-glutamato desidrogenase (Nelson e Cox, 2014).

1.8.2 Transporte de amónia

A amónia é bastante tóxica para os tecidos. Na maioria dos animais, parte dessa amónia livre é convertida num composto não tóxico, antes de ser exportada dos tecidos extra-hepáticos para o sangue e transportada para o fígado ou rins. A amónia livre produzida nos tecidos combina-se com o glutamato, produzindo glutamina, reação catalisada pela enzima glutamina-sintetase. Esta reação ocorre em duas etapas e requer ATP como fonte energética (figura 28) (Nelson e Cox, 2014).

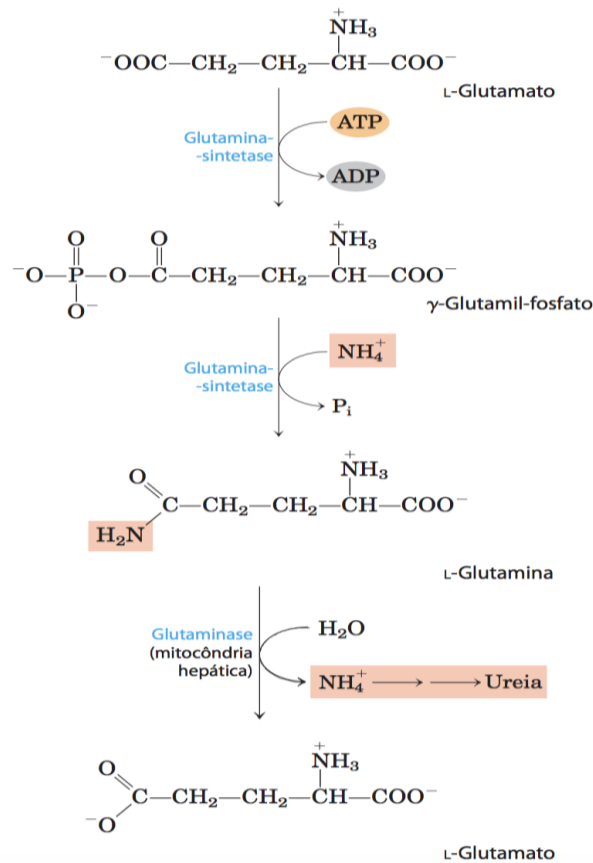


Figura 28. Transporte de amônia na forma de glutamina (Nelson e Cox, 2014).

1.8.3 Ciclo da glicose-alanina

O ciclo da glicose-alanina é uma via não tóxica pela qual os grupos amina são transportados para o fígado. No músculo e outros tecidos que degradam aminoácidos como fonte energética, os grupos amina são captados na forma de glutamato, por transaminação. O glutamato pode ser convertido em glutamina como descrito anteriormente, ou pode transferir seu grupo α amina para o piruvato, produto da glicólise muscular facilmente disponível, por ação da alanina-aminotransferase. A alanina assim formada passa para o sangue e chega ao fígado. No citosol dos hepatócitos, a alanina-amino transferase transfere o grupo amina da alanina para o α -cetoglutarato, reação da glutamato desidrogenase e libera NH_4^+ , ou sofre desaminação com o oxaloacetato para formar aspartato, outro dador de nitrogênio para a síntese de ureia (figura 29) (Nelson e Cox, 2014).

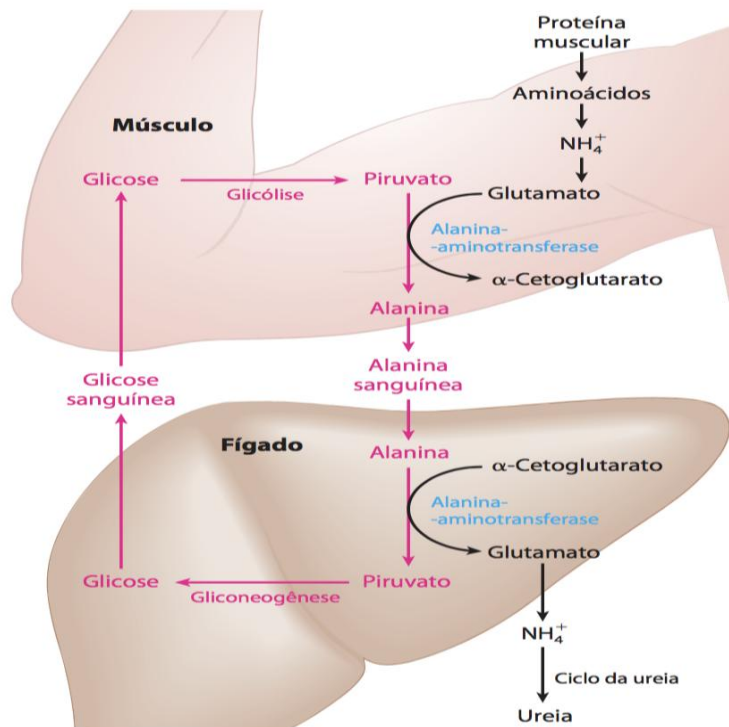


Figura 29. Ciclo da glicose-alanina (Nelson e Cox, 2014).

1.8.4 Ciclo da Ureia

Esta via foi descoberta em 1932 por Hans Krebs (que mais tarde também descobriu o ciclo do ácido cítrico). Quando não são reutilizados para síntese de novos aminoácidos ou de outros produtos nitrogenados, os grupos amino são convertidos num único produto de excreção (Nelson e Cox, 2014).

A maior parte dos animais terrestre é ureotélica e excreta o nitrogénio amínico na forma de ureia (Nelson e Cox, 2014; Rodwell et al, 2015). O ciclo da ureia inicia-se dentro da mitocôndria hepática, mas três de suas etapas seguintes ocorrem no citosol. O primeiro grupo amina que entra no ciclo da ureia deriva da amónia da matriz mitocondrial. Qualquer que seja a fonte deste NH_4^+ , é utilizado na mitocôndria juntamente com CO_2 (como HCO_3^-) produzido pela respiração mitocondrial, para formar carbamoil-fosfato na matriz. Esta reação é dependente de ATP e é catalisada pela enzima carbamoil-fosfato-sintetase I (Figura 30) (Nelson e Cox, 2014). O carbamoil-fosfato doa seu grupo carbamoilo à Ornitina formando a citrulina. Então o grupo amina do aspartato condensa-se com o grupo carbonilo da citrulina para formar argininossucinato, que de seguida é oxidado pela arginino-succinase, formando arginina e fumarato (este é convertido em malato e serve de intermediário do TCA nas mitocôndrias).

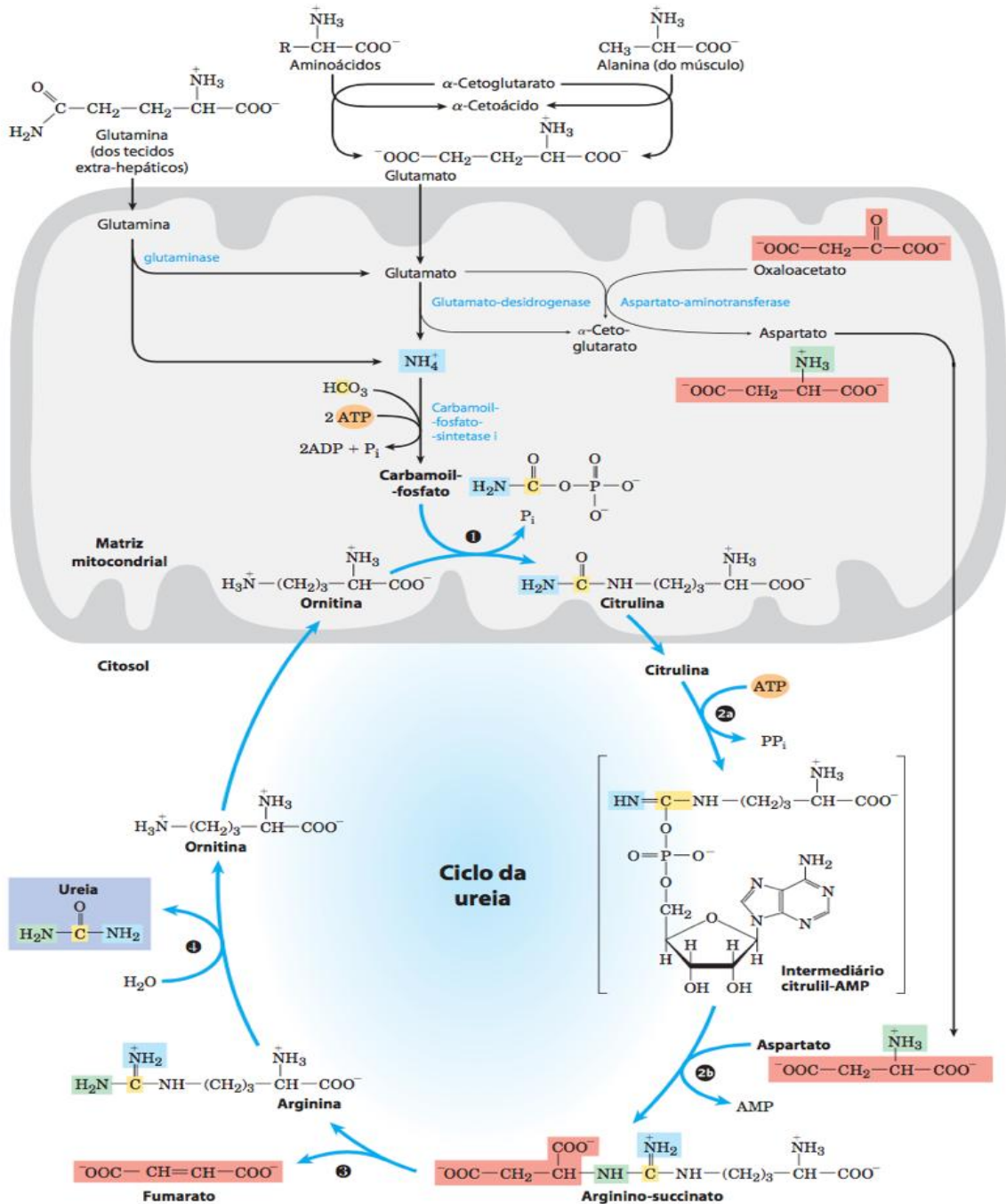


Figura 30. Ciclo da Ureia (Nelson e Cox, 2014)

1.8.5. Regulação do ciclo da ureia

O fluxo de nitrogênio no ciclo da ureia varia com a dieta. Durante o jejum prolongado, quando a degradação de proteína muscular começa a suprir boa parte das necessidades metabólicas do organismo, a produção de ureia também aumenta significativamente (Nelson e Cox, 2014).

A primeira enzima da via, a carbamoil-fosfato-sintetase I, é ativada alostericamente por N-acetil-glutamato, sintetizado a partir de acetil-CoA e glutamato, catalisado pela enzima N-acetil-glutamato-sintase (figura 31) (Nelson e Cox, 2014). Os níveis estacionários de N-acetil-glutamato são determinados pelas concentrações de glutamato e acetil-CoA (os substratos da N-acetil-glutamato-sintase) e arginina (ativador da N-acetil-glutamato-sintase, e portanto ativador do ciclo da ureia) (Nelson e Cox, 2014; Rodwell et al, 2015).

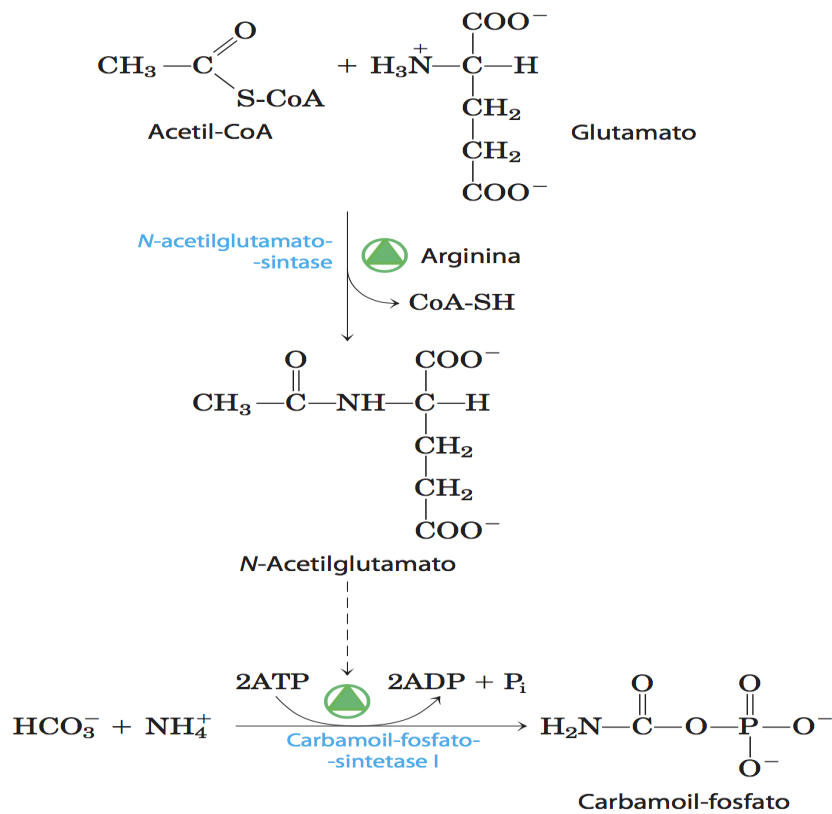


Figura 31. Síntese de N-acetil-glutamato e ativação da carbamoil-fosfato-sintetase I (Nelson e Cox, 2014).

1.9 Integração e Regulação hormonal

No ser humano cada tecido tem uma função específica, que se reflete na sua anatomia e atividade metabólica. O fígado é o principal órgão responsável pela metabolização e distribuição dos nutrientes. Todos os produtos de digestão entram na circulação, sendo de seguida transportados para o fígado, cuja posição central é indicada pela referência comum que se faz a todos outros tecidos e órgãos como sendo extra-hepáticos (Nelson e Cox, 2014).

Durante a digestão, os glúcidos, lípidos e proteínas sofrem hidrólise enzimática nos seus constituintes mais simples. A necessidade energética dos tecidos extra-hepáticos varia com o estado nutricional e o nível de atividade do indivíduo. Para satisfazer estas condições variáveis o fígado tem uma notável flexibilidade metabólica. Por exemplo, quando a dieta é rica em proteínas, os hepatócitos enriquecem-se com altos níveis de enzimas para o catabolismo dos aminoácidos. Algumas horas após uma mudança para uma dieta rica em glúcidos, os níveis destas enzimas começam a diminuir, e os hepatócitos aumentam os níveis de enzimas necessárias para o catabolismo dos glúcidos e para síntese de lípidos (Nelson e Cox, 2014).

O músculo esquelético é especializado na produção de ATP para atividade mecânica, uma vez que durante atividade muscular de baixa e moderada intensidade, a oxidação de ácidos gordos é a primeira fonte de ATP. Durante exercício físico vigoroso, o glicogénio é combustível básico, produzindo ATP pela fermentação láctica, enquanto que o músculo cardíaco obtém praticamente todo seu ATP da fosforilação oxidativa. Os neurónios usam somente glicose e corpos cetónicos como combustíveis, sendo o β -hidroxibutirato importante durante o jejum e fome (figura 32) (Nelson e Cox, 2014).

O tecido adiposo tem funções endócrinas importantes, pois produz hormonas pépticas importantes conhecidas como adipocinas que podem agir localmente (ação autócrina e parácrina) ou sistémica (ação endócrina), levando informação para outros tecidos e para o cérebro sobre as reservas de TGC armazenadas. As adipocinas normalmente produzem mudanças no metabolismo energético e no comportamento alimentar, que restauram as reservas de combustível a massa corporal. Quando as adipocinas são produzidas em excesso, pode resultar em doenças (por exemplo a obesidade) (Nelson e Cox, 2014).

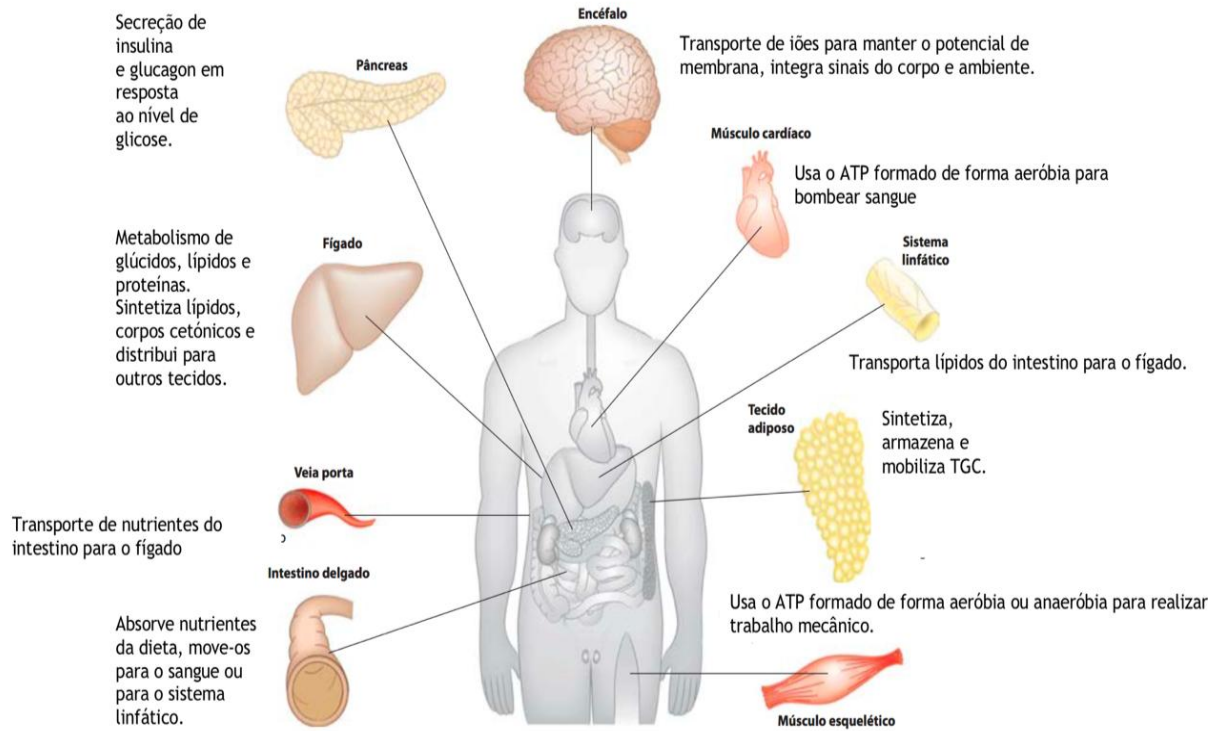


Figura 32. Funções específicas de alguns órgãos alvo do metabolismo (adaptado de Nelson e Cox, 2014).

CAPÍTULO II Objetivos

Este trabalho de investigação teve como objetivo fazer uma revisão sobre a potencial eficácia da Dieta Cetogénica, como alternativa para abordagem dietética na Síndrome Metabólica em indivíduos obesos.

Para dar resposta a estes objetivos, a pesquisa foi direcionada com base nas seguintes questões:

- Quais os efeitos da DC na SM em indivíduos obesos;
- As evidências que demonstraram os benefícios da DC na obesidade e consequente melhoria de outros parâmetros da SM e na qualidade;
- Quais são os principais mecanismos que os autores defendem para justificar as suas evidências.

CAPÍTULO III Obesidade e Síndrome Metabólica

3.1 Obesidade

A Obesidade, considerada por muitos uma epidemia do século XXI (González-Muniesa et al, 2017) é definida como uma condição na qual o índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre peso do indivíduo e o quadrado da altura em metros quadrados, seja maior ou igual a 30. Abaixo da faixa de obesidade 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, respectivamente (Bray, 2004; OMS, 2016).

A obesidade obedece a dois padrões típicos de distribuição: androide e ginóide. Na obesidade ginóide o excesso de gordura subcutânea concentra-se em maior proporção em torno da cintura e coxa (forma de pera), é mais comum em mulheres. Na obesidade androide o excesso de gordura concentra-se na região abdominal (forma de corpo tipo maçã), é mais comum em homens (Lee et al, 2005).

3.1.1 Obesidade: Prevalência Mundial

A cada ano surgem inúmeras pesquisas que dão conta do aumento da prevalência da obesidade em todo mundo. A obesidade apresenta números dramáticos em todas faixas etárias, grupos socioeconômicos e regiões geográficas e está relacionada a um grande número de doenças, sendo por isso um elemento agravador dos custos de saúde pública (OMS, 2016).

Estatísticas publicadas em 2016 pela OMS, apuraram que 39% dos adultos com idade igual ou superior a 18 anos (39 % dos homens e 40 % das mulheres) tinham excesso de peso, sendo as maiores taxas encontradas nos Estados Unidos da América (62 % com excesso de peso e 26 % com obesidade), 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. Na região do mediterrâneo oriental, dados da OMS para adultos em 16 países da região mostraram níveis de excesso de peso e obesidade no Egito, Bahrein, Jordânia, Kuwait, Arabia Saudita e Emirados Árabes Unidos. A prevalência do excesso de peso e obesidade nestes países varia de 74 % a 86 % em mulheres e 69 % a 77 % em homens, respectivamente. Em todo mundo pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem em consequência do excesso de peso ou de obesidade. A prevalência é superior em mulheres na maioria das regiões pesquisadas pela OMS (OMS, 2016).

Abarca-Gómez et al. (2017) analisaram as tendências mundiais de IMC, excesso de peso e obesidade de 1975 a 2016, com dados de 128,9 milhões de crianças, adolescentes e adultos de todo mundo. Eles constataram que a obesidade em meninas aumentou de 5 milhões em 1975, para 50 milhões em 2016; e em rapazes o número aumentou de 6 milhões em 1975 para 74 milhões em 2016. As regiões com maior aumento foram o leste da Ásia, Oriente Médio e o norte de África. Na população adulta verificou-se um aumento da prevalência de obesidade de 69 milhões em 1975 para 390 milhões em 2016 em mulheres; e de 31 milhões em 1975 para 281 milhões em 2016 em homens. Outros 213 milhões de crianças e adolescentes e 1,3 bilhões de adultos estavam no nível de excesso de peso.

Cada vez mais e um pouco por todo mundo, cientistas encontram evidências da associação da obesidade com diversas doenças (Roberts e Duong, 2015; Claussnitzer et al, 2015), tendo sido já demonstrada a sua associação na gênese e/ ou agravamento da DM tipo 2, hipertensão arterial e doenças coronárias, estando algumas associadas às taxas de mortalidade (González-Muniesa et al, 2017).

3.1.2 Obesidade e os seus Reguladores

Historicamente pensava-se que a obesidade simplesmente se relacionava com desequilíbrio entre consumo e dispêndio energético. No entanto, pesquisas mais recentes sugeriram que os fatores genéticos, fisiológicos e de comportamento também desempenham um papel crucial na gênese da obesidade (Wilborn et al, 2005; Church et al, 2011; Schwartz et al, 2017).

Os fatores genéticos podem ser expressos de forma biunívoca, tanto na gênese da obesidade, induzindo respostas diferentes na gestão de peso face a consumos semelhantes, como nos padrões de consumo alimentar, especialmente a ingestão calórica que podem afetar a expressão de genes (Wilborn et al, 2005). O fator de risco genético mais forte identificado até agora é o gene de obesidade associado ao ácido gordo (FTO) (Engelman, 2014).

Relacionados com a ingestão calórica contam a noção de quantidade, que diz respeito ao aporte energético em si e a noção qualitativa, que recai sobre as escolhas nutricionais. Na presença de excesso de calorias, o corpo posteriormente irá converter e armazená-los como triglicéridos (TGC) no tecido adiposo. Ao longo do tempo, se o excesso de calorias é consumido, sem aumento concomitante do gasto energético, o excesso de gordura será armazenado o que pode levar a obesidade (Teegarden, 2005). Escolher gorduras adequadas,

fazer o aporte correto de micronutrientes, são critérios essenciais para a gestão de peso (Teegarden, 2005; Engelman, 2014).

Fatores relacionados com o estilo de vida como exercício físico, hábitos tabágicos, consumo de álcool e horas de sono são outros mediadores importantes na gênese e / ou agravamento de desordens metabólicas. Estilo de vida sedentário é muitas vezes mencionado como uma causa significativa para a crescente prevalência de obesidade (Slentz et al, 2005).

Slentz e seus colaboradores, (2005) verificaram que indivíduos que participaram num programa simples de exercícios físicos semelhantes aos sugeridos pelo Centro de Controle de Doença (CDC) e pelo Colégio Americano de Medicina e Desporto, com uma carga de 30 minutos de atividade física, em 4-5 dias por semana, de moderada intensidade, em uma ou várias sessões, obtiveram benefícios significativos e um balanço favorável em termos de manutenção de massa e composição corporal.

O consumo de álcool pode ser um agravante na obesidade, tanto pelas calorias que aporta (7cal/g), como pelo facto de ser uma prioridade metabólica, constituindo assim um elemento poupador das calorias aportadas pelos alimentos ingeridos na proximidade do seu consumo (NOO, 2012). Além disso, vários estudos demonstraram que apenas a ingestão excessiva de álcool está relacionada com o aumento das medidas de adiposidade (Wannamethee et al. 2004).

O papel do álcool na promoção da obesidade é produto de muitos fatores por exemplo: género, tipo, frequência e quantidade de álcool consumido, padrão de consumo, nível de atividade física, hábitos de sono, sintomas de depressão, problemas psicossociais, doenças crónicas, uso de medicamentos, história de uso de álcool e predisposição a obesidade (Traversy e Chaput, 2015).

A ação do álcool sobre o peso é muito mais pronunciada em indivíduos obesos e em mulheres. O álcool pode incentivar a ingestão calórica e existem evidências de que consumo habitual de álcool além dos níveis recomendados - e que são dependentes do sexo e idade, está associado positivamente ao ganho de peso (NOO, 2012).

A relação entre o sono e a ingestão de alimentos tem sido postulada de forma frequente na literatura. Foi demonstrado em modelos animais, que se mostraram hiperfágicos após privação de sono. Verificou-se que em seres humanos alteração no padrão de sono, está claramente associado com alterações no padrão de ingestão de alimentos (Hanlon et al, 2005). Apesar de os mecanismos envolvidos nesta associação não estarem claramente elucidados, sabe-se que os distúrbios inerentes às alterações nos horários de sono / vigília influenciam o apetite e a saciedade (Flier, 2004) e conseqüentemente a ingestão alimentar, o

que parece favorecer o ganho de peso (Hanlon et al, 2005). Isto deve-se a uma dessincronização no ritmo circadiano, o que prejudica a duração e qualidade do sono, e consequentemente modifica o controle da ingestão alimentar (Crispim et al, 2007). Taheri et al, (2004) sugeriram que um maior tempo acordado, além de promover alteração hormonal capaz de aumentar a ingestão calórica pode possibilitar uma maior oportunidade para a ingestão alimentar. A perda de sono pode também resultar em cansaço, o que tende a diminuir o nível de atividade física.

A redução do tempo de sono está associada a dois comportamentos endócrinos paralelos capazes de alterar de forma significativa a ingestão alimentar. A diminuição da hormona anorexigénia leptina (Mullington et al, 2003), e o aumento da hormona orexígena grelina (Taheri et al, 2004; Bodosi et al, 2004), resultando assim no aumento da fome e consequente aumento da ingestão de alimentos (Flier, 2004).

A vitamina D, que já há algum tempo tem o seu papel reconhecido no metabolismo ósseo, tem sido objeto de pesquisa no contexto da obesidade. A sua forma ativa dihidroxicolecalciferol (1,25(OH) 2D) exerce os seus efeitos por ligação ao recetor de vitamina D (RVD) (Nasser et al., 2014). Outros estudos encontraram uma associação negativa entre a massa adiposa e níveis séricos de vitamina D (Piccolo et al, 2013; Zhou et al, 2013).

Além das causas de obesidade mencionadas anteriormente, existem várias hormonas, componentes genéticos e fatores atualmente sob investigação que podem estar implicados na génese da obesidade. Alguns deles têm um efeito no controle a longo prazo da ingestão calórica (por exemplo: leptina, neuroptídeo Y), enquanto outros parecem ter um impacto a curto prazo na ingestão calórica (por exemplo: grelina, insulina e colecistoquina) (Wilborn et al, 2005).

A insulina regula o armazenamento e utilização de energia no tecido adiposo. Quando um indivíduo se torna resistente à insulina, mais insulina é secretada pelas células β do pâncreas. A obesidade abdominal está relacionada com a resistência à insulina e DM tipo 2. O fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a resistina provavelmente facilitam a resistência à insulina (Wilborn et al, 2005).

A leptina é um polipéptido do tipo citoquina produzido pelos adipócitos que controla a ingestão alimentar por meio da ativação de recetores no hipotálamo. É produzida de forma proporcional à massa adiposa e, portanto, informa ao cérebro sobre o nível de armazenamento de gordura (Camacho-Cardenosa et al, 2018).

A leptina liga-se ao seu recetor (OB-R) no núcleo arqueado no hipotálamo, mas também noutras regiões cerebrais extra hipotalâmica, incluindo o núcleo dorso medial do hipotálamo, que induz a síntese da hormona estimulante de α -melanócito (α -MSH) do pró-opiomelanocortina (POMC) através da clivagem proteolítica mediada pela enzima pró-hormona convertase (1PC-1). De seguida, o α -MSH liga-se ao recetor de melanocortina 4 (MCR4R) no núcleo paraventricular, que inibe os efeitos da ingestão de alimentos (Schwartz et al, 2000; Kathy et al, 2018).

Animais com deficiência de leptina, quando foram injetados com esta hormona, apresentaram uma diminuição na ingestão de alimentos e subsequente perda de peso, embora a ingestão de alimentos volte ao normal durante a administração prolongada de leptina, uma vez que as reservas de gordura corporal foram substancialmente esgotadas (Myers et al, 2010; Wilborn et al, 2005; Kathy et al, 2018).

Verificou-se que seres humanos obesos podem ter níveis altos de leptina, o que indica que a deficiência de leptina não é a causa primária de obesidade, mas sim uma diminuição da resposta à leptina (Wilborn et al, 2005). Esta resistência é atribuída fundamentalmente a três mecanismos: incapacidade da leptina periférica para atingir o hipotálamo (Olczyk et al, 2017), diminuição do número de recetores da leptina e transdução deficiente do sinal da leptina (El-Haschimi et al, 2000; Scarpace et al, 2001).

A grelina é uma hormona que foi descrita recentemente, e é secretada pelas células endócrinas do trato gastrointestinal em resposta às necessidades energéticas agudas e crónicas (Möhlig et al, 2002; Stubbs et al 2018). Foi demonstrado que os níveis desta hormona aumentam antes de uma refeição e são suprimidos no período pós-prandial (Tschop et al, 2001; Cummings et al, 2002), mas os mecanismos precisos que inibem a secreção de grelina em resposta a ingestão calórica permanecem desconhecidos (Möhlig et al, 2002).

No início de sua descoberta, surgiu a hipótese de que indivíduos obesos têm níveis elevados de grelina. A inibição da única hormona orexígena conhecida poderia ter levado ao desenvolvimento de terapias efetivas para a obesidade, mas mais de uma década depois, não existe ainda nenhuma terapia para obesidade baseada em grelina. A razão mais provável da sua ineficácia é o facto do sistema desta hormona já estar suprimido na obesidade. Embora o antagonismo dos sistemas desta hormona possa reduzir o peso corporal a curto prazo, os mecanismos compensatórios podem anular estes efeitos a longo prazo (Patterson et al, 2011). Estudos de Hansen et al (2005) também demonstraram que os níveis desta hormona correlacionam-se negativamente com o IMC, e aumentam após a perda de peso (Hansen et al, 2005).

A resistina é membro de uma família de proteínas secretoras ricas em cisteína. Estudos iniciais em roedores sugeriram que está regulada positivamente na obesidade, participando da gênese da resistência a insulina (Ouchi et al, 2003). Por outro lado, McTernan et al, (2002) detectaram resistina no tecido adiposo, descrevendo esta como um potencial fator patogénico aumentado na adiposidade central.

Estudos de Lee et al (2005) demonstraram que vários modelos obesos de murinos tinham níveis de resistina mais altos em comparação com os seus modelos magros. Estas observações coincidiram com os estudos de Rajala et al (2004) em roedores, que mostraram níveis de resistina significativamente elevados, juntamente com o aumento dos níveis de insulina, glicose e lípidos, comprovando assim, a evidência inicial que abordou a resistina com aumento da adiposidade. Posteriormente foi estabelecido que o aumento da expressão da resistina estava relacionada com a diferenciação dos adipócitos (Lee et al, 2005).

Estudos em humanos mostraram níveis mais elevados de resistina no soro de indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros, que se correlacionaram positivamente com o IMC (Schaffler et al, 2004). Embora alguns trabalhos não tenham encontrado expressão de resistina no tecido adiposo de indivíduos magros e obesos, outros encontraram alguma expressão no tecido adiposo branco de indivíduos obesos (não diabéticos), sem correlação entre peso corporal, adiposidade e resistência a insulina (Holcomb et al, 2000; Ouchi et al, 2003). A adiponectina, resistina e a grelina estão envolvidas na regulação do balanço energético, pois promovem a progressão da resistência à insulina para DM tipo 2 e disfunção endotelial para aterosclerose no contexto de um aumento da adiposidade (Vendrell et al, 2012).

Diversos achados sobre as interações do tecido adiposo com o sistema imunológico, com influência no quadro de obesidade têm sido demonstradas (Suganami et al, 2007). Presume-se que o tecido adiposo na obesidade está em estado inflamatório, produzido por efeito da elevação de ácidos gordos, a ativação de vias inflamatórias especialmente da família de TNF. O TLR4 (Toll Like Receptor 4) é considerado o elo com o sistema imunitário. Esta inflamação pode ocasionar a resistência a insulina induzida pela dieta. A interleucina 6 (IL6), cuja correlação com o IMC já foi demonstrada, tem a sua expressão no tecido adiposo e é supostamente um modulador da produção de leptina e do metabolismo dos lípidos (Yoshinori et al, 2013).

3.2 Síndrome Metabólica

Síndrome é um conjunto de sinais e sintomas clínicos que ocorrem em simultâneo, de um modo mais frequente do que seria esperado de forma isolada (Samson, 2014). Ultimamente, o termo Síndrome Metabólica (SM) tem recebido muita atenção, devido ao incremento da sua associação com morbidade e mortalidade cardiovascular. No entanto, é um conceito que remonta há mais de cinco décadas. Foi observado pela primeira vez como o conjunto de HTA, hiperglicemia e gota, como descrito por Kylin na década de 1920 (Okafor, 2012). Mais tarde, em 1947, Jean Vague verificou a sua associação com a obesidade androide. O efeito da dieta hipocalórica e pobre em glúcidos em pacientes obesos com DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi mais tarde relatado por Avogadro e colaboradores (Alberti et al, 2006).

Haller e Singer em 1977 usaram o termo SM em alemão, onde relataram as suas observações de estudos de pacientes com dislipidemia. Haller incluiu obesidade, DM, hiperlipoproteinemia, gota e esteatose hepática, enquanto que Singer incluiu os quatro primeiros componentes e adicionou HTA (Alberti et al, 2006; Samson, 2014).

A SM é um quadro patológico multifatorial, onde a obesidade, alterações nos perfis lipídico e glicémico atuam conjuntamente com fatores de risco, tais como sedentarismo, hábitos tabágicos e alcoólicos, na génese e /ou agravamento de diversas doenças, nomeadamente as doenças cardiovasculares (DVC). Sabe-se agora que a doença hepática gordurosa não alcoólica é o componente da SM, que juntamente com seus componentes individuais-particularmente DM e TGC elevados, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da esteatose hepática não alcoólica (McCullough, 2011).

A SM foi posta em evidência em 1988 quando o endocrinologista Gerald Reaven demonstrou pela primeira vez, o agravamento do risco cardiovascular pela interação entre HTA, intolerância a glicose, hipertrigliceridemia e diminuição dos níveis de HDL, chamando este “Síndrome X” (Karlsson et al, 2001; Samson, 2004; Weiss et al, 2013; Alic, 2018). No entanto, o termo Síndrome X, foi posto de lado, porque também é usado por cardiologistas para indicar dor torácica semelhante a angina, em associação com sinais eletrocardiográficos reversíveis de isquémia do miocárdio na ausência de estenose limitadora de fluxo na angiografia coronária (Han e Lean, 2016).

Designada com diferentes termos ao longo dos anos (Quarteto da Morte, Síndrome Plurimetabólica, Síndrome de Resistência a Insulina, Síndrome Cardiometabólica), passou a prevalecer a denominação “Síndrome Metabólica” atribuída em 1998 pela OMS, que colocou

os distúrbios da glicose como fator principal e imprescindível na definição do quadro (Lin et al, 2006; Moebus et al, 2007). Não obstante as várias nomenclaturas acima mencionadas, o termo “síndrome metabólica” permaneceu amplamente aceite, e é o termo que está em uso atualmente (Okafor, 2012).

3.2.1 Epidemiologia e Critérios de Diagnóstico

A prevalência da SM varia claramente de acordo com os critérios utilizados em diferentes definições, assim como com o gênero, raça, idade e etnia da população estudada. Independentemente dos critérios aplicados, a prevalência da SM é alta e crescente nas sociedades ocidentais, provavelmente como resultado da epidemia de obesidade (Kassi et al, 2011). Estudos realizados dão conta que cerca de 20 a 30% da população padece da SM (Beltrán-Sánchez et al, 2013; Pucci et al, 2017; Alic, 2018).

O critério de definição e diagnóstico proposto pela OMS, que faz referência às alterações na glicose como foco central, associado a pelo menos dois fatores de risco, foi inúmeras vezes revisto por organismos e programas internacionais dedicados à pesquisa em saúde cardiovascular, como 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), (AHA /NHLBI, 2004; Samson, 2004; IDF, 2006; Fiuza et al, 2008; Trauler et al, 2014). No entanto, considerando as evidências disponíveis sobre a relação entre obesidade central e risco de DCV, a IDF publicou em 2005 um novo critério para SM, exigindo a presença de obesidade central, bem como dois ou mais critérios para o diagnóstico de SM, propondo também a redução nos valores de referência do Perímetro da Cintura (PC) para ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres e glicemia ≥ 100 mg /dl (Alberti et al, 2006).

Ao contrário da definição da OMS, nos critérios do NCEP-ATP III, não é necessário determinar os níveis de insulina, o que facilita assim a avaliação da prevalência. Em 2004 e 2005, a definição do NCEP-ATP III foi modificada pela American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), que incluiu indivíduos que relataram um histórico de uso atual de medicamentos anti-hipertensivos ou hipolipemiantes, independente dos valores medidos (Moebus et al, 2007).

A inclusão de outros fatores de risco, tais como o PC e alterações de outros lípidos e a ênfase à importância dos fatores de risco relacionados com o estilo de vida estão destacados na tabela 4. O uso de diferentes definições causa alguma confusão na interpretação de estudos epidemiológicos. Enquanto estudos mais antigos de prevalência usavam as definições da ONU e do EGIR, os mais recentes usam a definição do ATPIII ou do critério da IDF. Estas diferenças tornaram-se mais evidentes nos estudos que comparam dois ou mais critérios em

uma mesma população simultaneamente. Muitos estudos de prevalência utilizam mais do que um critério de inclusão (Moebus et al, 2007).

Tabela 4. Resumo dos principais critérios de diagnóstico da SM (adaptado de Dommermuth e Ewing, 2018).

Organização	Definição de síndrome metabólica	Resistência a Insulina ou hiperglicemia	Peso corporal	Dislipidemia	HTA	Outros
OMS (1998)	Resistência a Insulina + qualquer de 2 critérios	Diminuição da tolerância a glicose, diminuição da sensibilidade a Insulina	H: ICQ > 0.90 M: ICQ > 0.85 ou IMC > 30 kg/m ²	TG ≥ 150 mg/dl ou HDL-C <35 mg/dl (H) ou <39mg/dl (M)	≥ 140/90 mm Hg	Microalbu minuria
EGIR (1999)	Resistência a Insulina + qualquer de 2 critérios	Insulina no plasma >75th percentil, alteração da glicose em jejum (mas não DM)	PC ≥ 94 cm em (H) ou ≥ 80 cm em (M)	TG ≥ 150 mg/dl ou HDL-C <35 mg/dl (H) ou <39mg/dl (M)	≥ 140/90 mm Hg ou em tratamento	Nenhum
NCEP/ATP III (2001)	3 dos 5 critérios	> 110 mg/dl (modificado em 2004 para > 100 mg/dl), DM	PC ≥ 102 cm em (H) ou ≥ 88 cm em (M)	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C <45 mg/dl em (H) ou < 50 mg/dl em (M)	≥ 130/85 mm Hg	Nenhum
IDF	Peso corporal + 2 critérios	> 110 mg/dl, DM	Aumento do PC (população específica)	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C <40 mg/dl em (H) ou < 50 mg/dl em (M) Ou em tratamento	≥ 130/85 mm Hg	Nenhum
AHA /NHLBI (2005)	3 dos 5 critérios	> 100 mg/dl ou em tratamento	PC ≥ 102 cm em (H) ou ≥ 88 cm em (M)	TG ≥ 150 HDL-C <40mg/dl ou em tratamento, (H) ou < 50 mg/dl em (M) ou em tratamento	PAS ≥ 130 mm Hg ou PAD ≥ 85 mm Hg ou em tratamento	Nenhum

Abrev: DM (Diabete Mellitus); PC (perímetro da cintura); TG (Triglicéridos); H(Homem); M(Mulher); IMC(índice de massa corporal) HTA (hipertensão arterial), ICQ (índice cintura quadril).

Num estudo transversal feito com 35869 doentes (faixa etária: 18-99, mulheres 61,1%) recrutados nas consultas de medicina geral em centros de saúde da Alemanha (Moebus et al, 2007) encontraram diferenças significativas de prevalência consoante a aplicação de diferentes critérios: a prevalência foi menor com o uso do NCEP ATP III (prevalência total de 19,8%, sendo 22,7% nos homens e 18% nas mulheres), enquanto que a prevalência mais elevada foi verificada com o uso do IDF, com um total de 30,7% (sendo 40,3% para homens e 23% para mulheres).

Os autores questionam até que ponto as definições mais recentes são úteis para identificar pessoas em risco, sem rotular indevidamente um número demasiado de doentes, conduzindo a terapêutica agressiva e precoce (Moebus et al, 2007).

Também é o caso de Tauler et al (2014), que realizaram um estudo transversal com uma população de 43265 trabalhadores em Espanha (dos quais 24529 homens e 18736 mulheres), recrutados nos exames de avaliação periódica. Este estudo teve como objetivo, distinguir a prevalência de duas situações distintas: A SM e a SM pré-mórbida, utilizando os critérios da IDF e ATP III. A distinção foi feita pela exclusão de doentes com DM tipo 2 e DCV previamente diagnosticadas. A prevalência da SM com o critério da ATP III foi de 12,39 % (21,39 % homens e 6,94 % mulheres), enquanto que utilizando os critérios da IDF, a prevalência foi de 16,46 % maior em homens (24,48 %) do que em mulheres (10,0 %) (Tauler et al, 2014). Estudos em populações europeias, utilizando os critérios do ATP III, mostraram uma prevalência semelhante da SM, sendo 25,9 % na Noruega (Hildrum et al, 2007), 28,8% na Turquia (Gundogan et al, 2009) e 24,7 % no Luxemburgo (Alkerwi et al, 2011).

Uma boa referência de evolução para os índices epidemiológicos da SM é o estudo americano NHANES (CDC, 2014), onde foram avaliadas as prevalências em uma mesma população durante anos consecutivos, mediante critérios de diagnósticos diferentes. Este estudo analisou prevalências sob vários ângulos para além do sexo e idade, tal como o tipo racial, nível socioeconómico, entre outros. Os números publicados em 2009 dão conta de uma prevalência crescente em torno dos 34 % em adultos e da maior probabilidade de prevalência na faixa etária entre os 40 e 59 anos.

Outro estudo alargado realizado em parceria BioSHaRE-EU, num projeto de colaboração internacional entre institutos europeus e canadianos de estudos de coorte, foi utilizado um formato harmonizado em termos de metodologia e que foi aplicado em 7 países da Europa (Estónia, Finlândia, Alemanha, Holanda, Noruega, Reino Unido e Itália) (Vliet-Ostaptchouk et al, 2014). Foram analisados dados de 163.517 indivíduos de origem europeia, com idades entre os 18 e 80 anos, e como os componentes da SM podem ser influenciados pelo tabagismo, foi registado também se os mesmos eram fumadores atuais. Foram analisados

os seguintes componentes: pressão arterial, glicose em jejum, níveis de HDL-colesterol e TGC. Foi utilizado o critério da NCEP ATPIII, que demonstrou que 28.077 (17,2%) dos indivíduos eram obesos, onde as mulheres e as faixas etárias mais baixas predominam. Esta prevalência foi muito maior em comparação com as revisões recentes sobre a distribuição da obesidade na Europa (Berghofer et al, 2008). Estas diferenças podem ser explicadas porque neste estudo foram incluídos indivíduos cujo IMC foi calculado por pessoal não treinado (Berghofer et al, 2008). Pelo contrário, noutros estudos, os dados sobre IMC foram obtidos por medições diretas, feitas por enfermeiros qualificados, o que forneceu uma estimativa mais precisa da prevalência de obesidade nestes participantes. Outra explicação para as discrepâncias nos padrões de prevalência pode estar relacionada com a diferença no período em que os estudos foram conduzidos. Ainda assim, os resultados confirmaram a associação da SM com maior risco de DCV e DM tipo 2, assim como maior prevalência entre os homens e na faixa etária acima dos 50 anos (van Vliet-Ostaptchouk et al, 2014).

A SM também está a tornar-se comum em africanos, ao contrário da tendência anterior quando era considerada rara. A prevalência da SM entre um grupo de nigerianos hipertensos foi de 34,4 % (ATP III), 35 % (OMS) e 42,9 % (IDF) (Akintunde et al, 2011). Estes valores são semelhantes aos observados em adultos diabéticos turcos, onde as prevalências foram as seguintes: 38 % (NCEP ATP III), 42 % (ACE e IDF), 20% (EGIR) e 19 % (OMS). Essas taxas são favoravelmente comparadas às observadas no Canadá (Okafor, 2012). Este aumento da SM em larga escala em África geralmente é atribuído à adoção de um estilo de vida ocidental, que se caracteriza pela redução da atividade física, substituição da dieta tradicional africana rica em frutas e vegetais, por alimentos mais energéticos (Okafor, 2012).

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

Ranasinghe et al (2017) realizaram uma meta-análise com dados de indivíduos da região da Ásia-Pacífico. O crescente desenvolvimento económico em muitos países de baixo e médio rendimento desta região tem sido um dos principais contribuintes para o aumento de obesidade, DM tipo 2 e DCV. Portanto, é provável que a prevalência da SM também tenha aumentado nesta região nos últimos anos. Este é o primeiro relatório abrangente a avaliar

sistematicamente a literatura sobre prevalência e as tendências da SM nesta região. A prevalência mais recente, baseada nas pesquisas nacionais variou de 11,9% nas Filipinas (2003) a 37,1% na Malásia (2008).

Kaur et al (2018) realizaram um estudo transversal onde avaliaram a prevalência da SM e seus fatores de risco em 277 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e 65 anos, recrutados na comunidade de Punjabi (Malásia). A SM neste grupo étnico foi relativamente alta (43%), particularmente entre as mulheres (61%). Uma prevalência semelhante (30-36 %) foi observada entre asiáticos do Reino Unido e zonas urbanas da Índia, em que as mulheres apresentaram novamente valores mais altos (Tillin et al, 2005; Prasad et al, 2012; Deedwania et al, 2014). Estes resultados podem ser explicados pela relação existente entre SM e a idade, que se acompanha de desequilíbrio hormonal e diminuição da atividade física. Obesidade abdominal estava presente em 84% dos participantes do estudo, e foi acompanhada de níveis baixos de HDL, e pode ser explicada pela diminuição da atividade física, como evidenciado num estudo, onde os adultos de origem indiana eram os mais sedentários. O nível educacional esteve relacionada de forma negativa a esta prevalência, devido provavelmente a razões profissionais e de rendimento, mas também nas capacidades de tomada de decisão e de pensamento que levam a um nível maior de literacia em saúde (Van der Heide et al, 2013).

3.2.2 Fisiopatologia, Riscos associados e Tratamento

Os mecanismos patogénicos da SM são complexos e ainda continuam em debate. Se os componentes individuais da SM representam patologias distintas ou manifestações de um mecanismo patológico comum ainda continua em debate (Rochlani et al 2012).

A SM resulta da interação de múltiplos fatores intrínsecos e externos. A obesidade (particularmente a visceral), desempenha um papel crucial, enquanto que a inflamação crónica e a resistência a insulina contribuem para a desregulação metabólica (Esser et al, 2014; Heymsfield et al, 2017). A obesidade central prevalece como a manifestação fenotípica mais proeminente. Considera-se que o aumento do perímetro da cintura para valores maiores que os limites saudáveis estabelecidos por sexo (80 cm para mulheres e 94 cm para homens), com alteração simultânea nos níveis de lípidos plasmáticos, constituem um sinal de alerta.

De todos mecanismos propostos, a resistência a insulina, a ativação neuro-hormonal e a inflamação crónica parecem ser os principais agentes na génese, progresso e transição da SM para DCV (Rochlani et al, 2017). A resistência à insulina caracteriza-se por uma resposta insuficiente à ação da insulina em relação a homeostase dos glúcidos. Nesta condição fica reduzida a captação de glicose no tecido muscular e alterada a síntese de glicogénio no

fígado, levando a um aumento dos ácidos gordos livres circulantes que inibem ainda mais o efeito anti lipolítico da insulina (Newgard et al, 2009; Rochlani et al 2017).

Os ácidos gordos livres inibem a ativação da proteína cinase no músculo, levando à redução da captação de glicose, pois aumentam a ativação da proteína cinase no fígado que promove a gliconeogénese e a oxidação de ácidos gordos. O resultado é um estado de hiperinsulinemia no intuito de manter a glicemia em níveis normais. Quando a hiperinsulinemia compensatória falha, ocorre diminuição da secreção de insulina. Por outro lado, os ácidos gordos livres também são lipotóxicos para as células β do pâncreas, causando ainda mais diminuição da secreção de insulina (Tooke e Hannemann, 2000).

A resistência à insulina contribui também para o desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA) devido à perda do efeito vasodilatador da insulina e à vasoconstrição causada pelos ácidos gordos livres (Tripathy et al, 2003). Mecanismos adicionais incluem aumento da ativação simpática e reabsorção de sódio nos rins. A resistência à insulina também causa aumento na viscosidade sérica, indução de um estado pró-trombótico e libertação de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo que contribuem para o aumento do risco de DCV (figura 32) (Townsend et al, 2011; UEMURA et al, 2014).

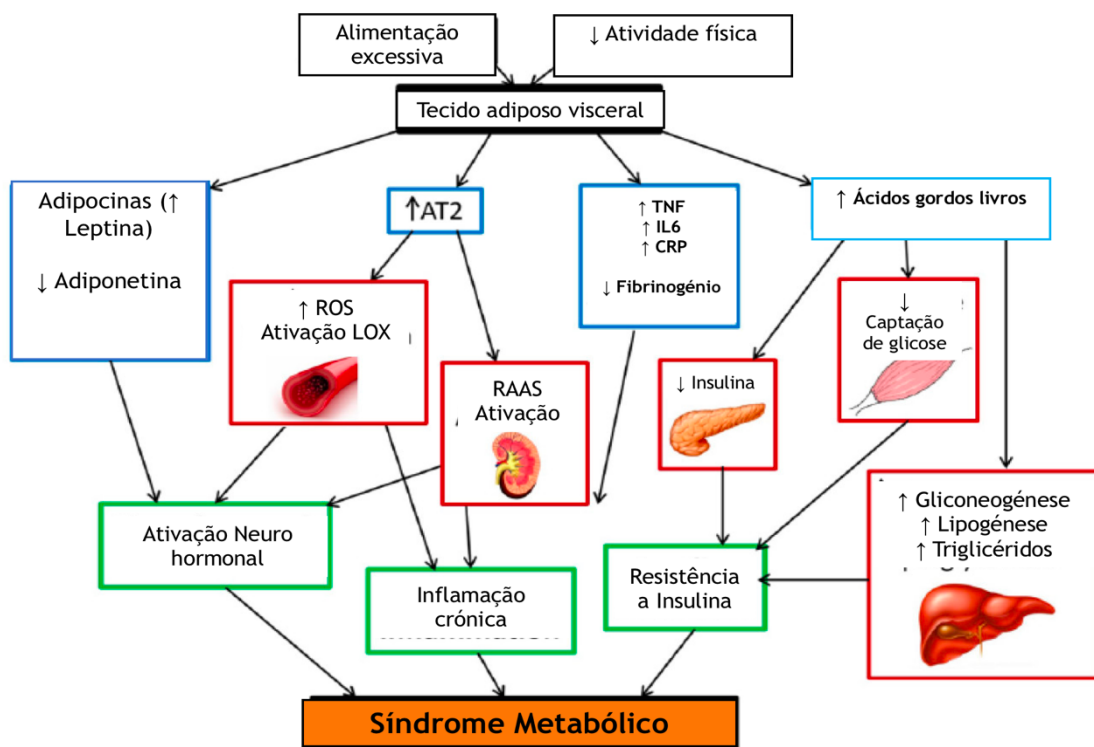


Figura 33. Inter-relação dos componentes da SM no incremento do risco cardiovascular (adaptado de Rochlani et al 2017). Abreviaturas: AT2 (Recetor de angiotensina tipo II); CRP (Proteína C-reativa); IL-6 (Interleucina 6); LOX (lipoproteína oxidada de baixa densidade semelhante à lecitina); RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona); ROS (espécies reativas de oxigénio), TNF (fator de necrose tumoral).

A descoberta das propriedades endócrinas e imunológicas dos adipócitos forneceu informações adicionais sobre o desenvolvimento de SM. Adipocinas libertadas no tecido visceral mostraram estar associadas com a SM e DCV. A leptina é uma adipocina que controla a homeostasia energética mediada pelo hipotálamo, e é conhecida por estimular as células do sistema imunológico elevando os linfócitos Th1. Em indivíduos obesos os níveis de leptina aumentam, e estão diretamente relacionados com aumento do risco cardiovascular. A adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória e anti-aterogénica e os seus efeitos contrariam os da leptina. A adiponectina diminui a reatividade vascular no músculo liso e melhora a estabilidade da placa de ateroma (Lindsay et al, 2002). Por este motivo tem sido considerada um fator protetor contra a DM, HTA e enfarte agudo do miocárdio (Ouchi et al, 2003; Pischon et al, 2004). O aumento da massa de tecido adiposo correlaciona-se com níveis reduzidos de adiponectina e níveis elevados de leptina que eventualmente aumentam o risco de DCV.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) também serve como uma importante via neuro-humoral, contribuindo para o desenvolvimento da SM. A angiotensina II, formada como resultado da ativação da enzima conversora de angiotensina, também é produzida pelo tecido adiposo. A obesidade e a resistência à insulina estão associadas ao aumento da produção de angiotensina II, através do recetor tipo 1, que ativa a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase, levando a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) (Mehta e Griendling, 2007). As ROS precipitam uma variedade de efeitos, incluindo oxidação de LDL, lesão endotelial, agregação plaquetária, expressão do fator nuclear kB (NF-kB), expressão da lipoproteína oxidada de baixa densidade semelhante à lecitina (LOX-1) no endotélio e células musculares dos vasos sanguíneos. RAAS e LOX-1 estão inter-relacionados, num processo que inicia um ciclo vicioso de inflamação, dano endotelial e proliferação de fibroblastos que contribuem para o desenvolvimento de HTA, dislipidemia, DM e DCV (Dai et al, 2013).

No tecido adiposo os macrófagos secretam TNF- α , e a sua produção é diretamente proporcional à massa de tecido adiposo. O TNF- α causa fosforilação e inativação dos recetores de insulina no tecido adiposo, bem como nas células musculares lisas, a indução da lipólise aumenta os ácidos gordos livres e inibe a libertação de adiponectina. Níveis elevados de TNF- α estão associados a obesidade e resistência a insulina (Rochlani et al 2017).

A IL-6 é uma citocina produzida pelos adipócitos e células do sistema imunológico que possui mecanismos regulatórios complexos e cuja produção é diretamente proporcional ao aumento da gordura corporal e da resistência a insulina. A IL-6 atua no fígado, medula óssea e endotélio, levando ao aumento da produção de várias substâncias da fase aguda no fígado,

incluindo a proteína C reativa (PRC). Vários estudos demonstraram correlação entre níveis altos de PCR e desenvolvimento de SM, DM e DCV. A IL-6 também aumenta os níveis de fibrinogênio, resultando num estado pró-trombótico. Foi observado num murino, que a exposição crônica a IL-6 levou a resistência a insulina com hiperglicemia (Kim et al, 2012).

Os fatores de risco subjacentes que promovem o desenvolvimento da SM são excesso de peso e obesidade, inatividade física e dieta aterogênica. Todas as diretrizes atuais sobre o controle dos componentes individuais da SM realçam que a modificação do estilo de vida (perda de peso e atividade física) são a terapia de primeira linha. O ATP III destacou a necessidade de uma terapia de estilo de vida mais ativo como forma de prevenir DCV em pacientes de alto risco, enquanto a terapia medicamentosa foi considerada secundária, na prevenção de DCV (Grundy et al, 2004).

Existem diversos fármacos que podem ser utilizados no tratamento da SM, geralmente tendo em conta os fatores determinantes. Os mais utilizados para obesidade são a Sibutramina e Orlistat. Para a resistência à insulina e a hiperglicemia usa-se a Metformina que diminui a produção hepática de glicose; as Tiazolidedionas que melhoram a sensibilidade à insulina; e a Acarbose que afeta a reabsorção de glicose. Para a dislipidemia são ministradas Estatinas, que são inibidores da HMG-CoA Redutase e têm alta efetividade na redução da LDL. Vários ensaios clínicos confirmaram o benefício da terapia com Estatinas. Os fibratos melhoram todos os componentes da dislipidemia aterogênica e parecem reduzir o risco de DCV. O uso de fibratos com estatinas é particularmente atraente (Grundy et al, 2004). O tratamento da HTA faz-se com diversos fármacos, dependendo da natureza do problema e condição do indivíduo (INFARMED, 2014).

A necessidade de alterações no estilo de vida, como a dieta e adoção e manutenção de exercício físico constitui a alternativa mais efetiva e sustentável, tanto para a prevenção, como para o tratamento da SM. Estudos em populações a longo prazo durante muitos anos demonstraram que esta alteração pode reduzir para a metade a prevalência da SM (Grundy et al, 2004). Outros estudos comprovam que o exercício aeróbio moderado diminui a prevalência da SM. O efeito principal é atribuído à redução da mortalidade cardiovascular e a prevalência de DM tipo 2, uma vez que melhora o transporte de glicose, a ação da insulina no músculo, a dislipidemia e a HTA (Bray, 2003; Slentz, 2005).

CAPÍTULO IV

4.1 Dieta Cetogénica

As Dietas Cetogénicas (DC) incluem uma variedade de macronutrientes na qual o teor de gordura predomina como fonte energética, as proteínas perfazem o extrato médio e os glúcidos limitam-se a valores entre os 12 a 15 % do valor energético total (VET). A estratégia geral centra-se na privação das fontes de açúcar, com o objetivo de induzir a utilização das vias metabólicas que contemplam a produção de corpos cetónicos (Singhi et al, 2000).

Nas DC como o nível de glúcidos é muito baixo (menor de 50 g por dia), nestas circunstâncias o corpo reduz a secreção de insulina, o que desencadeia uma oxidação primária de lípidos. Neste estado metabólico chamado cetose nutricional, o fígado converte os ácidos gordos em corpos cetónicos que podem penetrar a barreira hematoencefálica e servir de fonte energética para o cérebro, assim como para outros tecidos do corpo (Abbasi, 2018).

A aplicação da DC teve início no contexto da psiquiatria, em 1920, como recurso terapêutico anti-convulsivante 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; Wheless, 2008; Ruskin et al, 2012; Paoli, 2013).

A descoberta da Fenitoína, um medicamento anti-convulsivante, deu início a uma nova era de tratamento medicamentoso e diminuiu o interesse pela terapêutica dietética, devido ao seu rigor e altos custos. O tempo, demonstrou, no entanto, as limitações deste novo fármaco, de modo que, no início dos anos 90, o Hospital John Hopkins, nos Estados Unidos da América (EUA) começou a tratar com dieta cetogénica crianças refratárias ao uso de fármacos anti-convulsivante, com alto grau de sucesso (Freeman et al, 2007).

Após sua formulação por Atkins em 1972, a DC sofreu severas críticas por preconizar o consumo livre de gorduras e a alta ingestão de proteínas como fonte de energia em detrimento dos glúcidos, e também porque os médicos achavam mais conveniente administrar um fármaco do que supervisionar um regime que exige rigor na escolha e na ingestão dos alimentos (Cappelo et al, 2012).

Apesar do estigma de ser uma terapia de moda passageira e sem uma base científica credível, a DC ressurgiu no final da década de 1990, principalmente como consequência da atenção da imprensa e do fracasso contínuo de medicamentos antiepiléticos mais recentes em oferecer melhoria clínica significativa. Mas foi no início do ano 2000 que o padrão dietético cetogénico, recuperou prestígio como recurso terapêutico da obesidade mórbida em regime de internamento hospitalar, com a administração entérica de fórmulas hiperproteicas e hipocalóricas (Cappelo et al, 2012; Hussein et al, 2004).

4.2 Mecanismo de ação da Dieta Cetogénica

Metabolicamente a DC mimetiza o jejum, que é caracterizado por uma elevada taxa de gliconeogénese, sendo os aminoácidos os principais substratos (Paoli, 2012). A glicose e os ácidos gordos são metabolizados em acetil-CoA (um produto da degradação incompleta de ácidos gordos livres no fígado) para entrar no TCA por condensação com oxaloacetato (sendo o piruvato o precursor). Como as DC são pobres em glúcidos, há diminuição nos níveis sanguíneos de glicose, e como resultado o oxaloacetato não estará disponível para se condensar com a acetil-CoA produzida pelo metabolismo dos ácidos gordos. Isto leva ao desvio da acetil-CoA para a cetogénese e resulta na acumulação de cetonas (Hartman et al, 2007; Gupta et al, 2017).

Depois de 3-4 dias de jejum, ou quando a dieta contém quantidades muito baixas de glúcidos (abaixo de 20 g por dia), o SNC precisa de uma alternativa à glicose (Owen et al, 2005; Paoli, 2012; Azar et al, 2016). Desde modo, devido ao aumento da produção de acetil-CoA, há formação de corpos cetónicos, tal como foi referido anteriormente (figura 24). Este processo de cetogénese ocorre principalmente na matriz mitocondrial do fígado (Fukao et al, 2004; Azar et al, 2016). Em condições normais, a concentração de corpos cetónicos é menor que 0,3 mmol/l e estes não serão usados como fonte de energia pelo SNC até que a sua concentração seja semelhante à da glicose, isto é 4 mmol/l, (Azar et al, 2016).

Os corpos cetónicos BHB, ACA e o menos abundante acetona, podem atravessar a barreira hematoencefálica e servir de fonte energética alternativa para o cérebro. O BHB constitui 70% do total de corpos cetónicos disponível (Dedkova et al, 2014). O coração, músculo e córtex renal podem facilmente utilizar corpos cetónicos, enquanto que o cérebro utiliza apenas em períodos de jejum prolongado. Os eritrócitos não oxidam os corpos cetónicos, pois não possuem mitocôndrias (Mikkelsen et al, 2015).

O BHB é transportado para os tecidos extra-hepáticos, como o cérebro, através da barreira hematoencefálica e para dentro das células via transportadores monocarboxílicos (MCTs), onde é oxidado por ação da β -hidroxibutirato desidrogenase, dando origem ao acetoacetato, que forma acetil-CoA, que é depois usada no TCA (Newman *et al*, 2014; Puchalska e Crawford *et al*, 2017).

Quando o nível de corpos cetônicos aumenta de forma significativa, estes substituem a glicose como fonte energética primária, o que determina decréscimo da gliconeogênese com consequente redução do catabolismo proteico. A DC por conter maior proporção de gorduras e proteínas, evita os efeitos negativos do jejum prolongado, entre eles a perda de massa muscular (Hyeon-Jeong *et al*, 2012; Moreno *et al*, 2016). A manutenção da massa muscular e sua funcionalidade, tem importante papel na prevenção da recuperação de peso, na manutenção das funções vitais, na melhoria dos fatores de risco cardiometabólicos e na redução de eventos cardiovasculares (Lopez-Jaramillo *et al*, 2014; Ham *et al*, 2015; Kim *et al*, 2015).

Fazer a distinção entre a cetose com finalidades farmacológicas e de efeito anti-convulsivante, a cetoacidose diabética, a cetoacidose por consumo de álcool e a cetose de efeito metabólico geral, que é aplicada ao emagrecimento, é crucial para a compreensão dos efeitos da DC no emagrecimento (Hyeon-Jeong *et al*, 2012).

A cetose como terapêutica anti-convulsivante está relacionada com o metabolismo energético do cérebro, pois os corpos cetônicos atuam em regiões envolvidas na epileptogênese (Hartamn *et al*, 2007; Ruskin *et al*, 2012).

A cetoacidose diabética é uma complicação aguda caracterizada por hiperglicemia, cetoacidose e cetonúria. É mais frequente em indivíduos com DM tipo 1, e pode ser potencialmente fatal (Barone, 2007; Osama *et al*, 2018).

A cetoacidose alcoólica apesar de apresentar níveis elevados de ácidos na gasometria arterial, o histórico de consumo de álcool, com vômitos persistentes e dor abdominal, bem como níveis de glicose no sangue quase nunca ultrapassam os 250 mg/dl (Barone *et al*, 2007; Robert *et al*, 2017).

A cetose decorrente do jejum é um processo fisiológico que acontece em indivíduos normais, onde o jejum prolongado leva a diminuição da glicose no sangue, e como consequência ocorrem alterações hormonais que favorecem a síntese de corpos cetônicos (Abbasi, 2018).

Alguns autores afirmam que os resultados obtidos com DC podem ser atribuídos a uma redução no apetite devido ao maior efeito de saciedade das proteínas (Veldhorst *et al*, 2009; Westerterp-Plantenga *et al*, 2009;), ou a alguns efeitos sobre as hormonas de controle do

apetite (Sumithran *et al*, 2013). Outros sugerem uma possível ação inibitória direta do apetite pelos corpos cetônicos (Johnstone *et al*, 2008), mais especificamente pelo β - hidroxibutirato que supostamente age como um sinal de saciedade (de acordo com a teoria lipostática de Kennedy) (Laeger *et al*, 2010). A longo prazo o aumento na oxidação de ácidos gordos poderia explicar o efeito da perda de peso deste tipo de dieta (Paoli *et al*, 2012). A utilização de corpos cetônicos no fígado faz-se através de reações ocorridas nas mitocôndrias, pelos mecanismos de geração de energia por ação dos complexos respiratórios na cadeia transportadora de elétrons (figura 34).

As interações entre os complexos respiratórios mitocondriais (MRC) e metabolitos relacionados com a cetose são observados na Figura 34. Primeiro: tanto o acetoacetato como o β -hidroxibutirato podem oxidar o NADH; Segundo: os corpos cetônicos podem reduzir a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS); Terceiro: os corpos cetônicos protegem os neurónios contra os inibidores do complexo respiratório mitocondrial (MRC I e MCR II). Além disso, elevam o potencial convulsivo em pacientes epiléticos com função prejudicada do MRC. Quarto: os corpos cetônicos podem melhorar a produção de ATP. Quinto: os ácidos gordos podem ativar proteínas desacopladoras mitocondriais (UCPs). Sexto: os corpos cetônicos podem elevar o potencial para ativação da permeabilidade mitocondrial (AMP) (Masino e Rho, 2012).

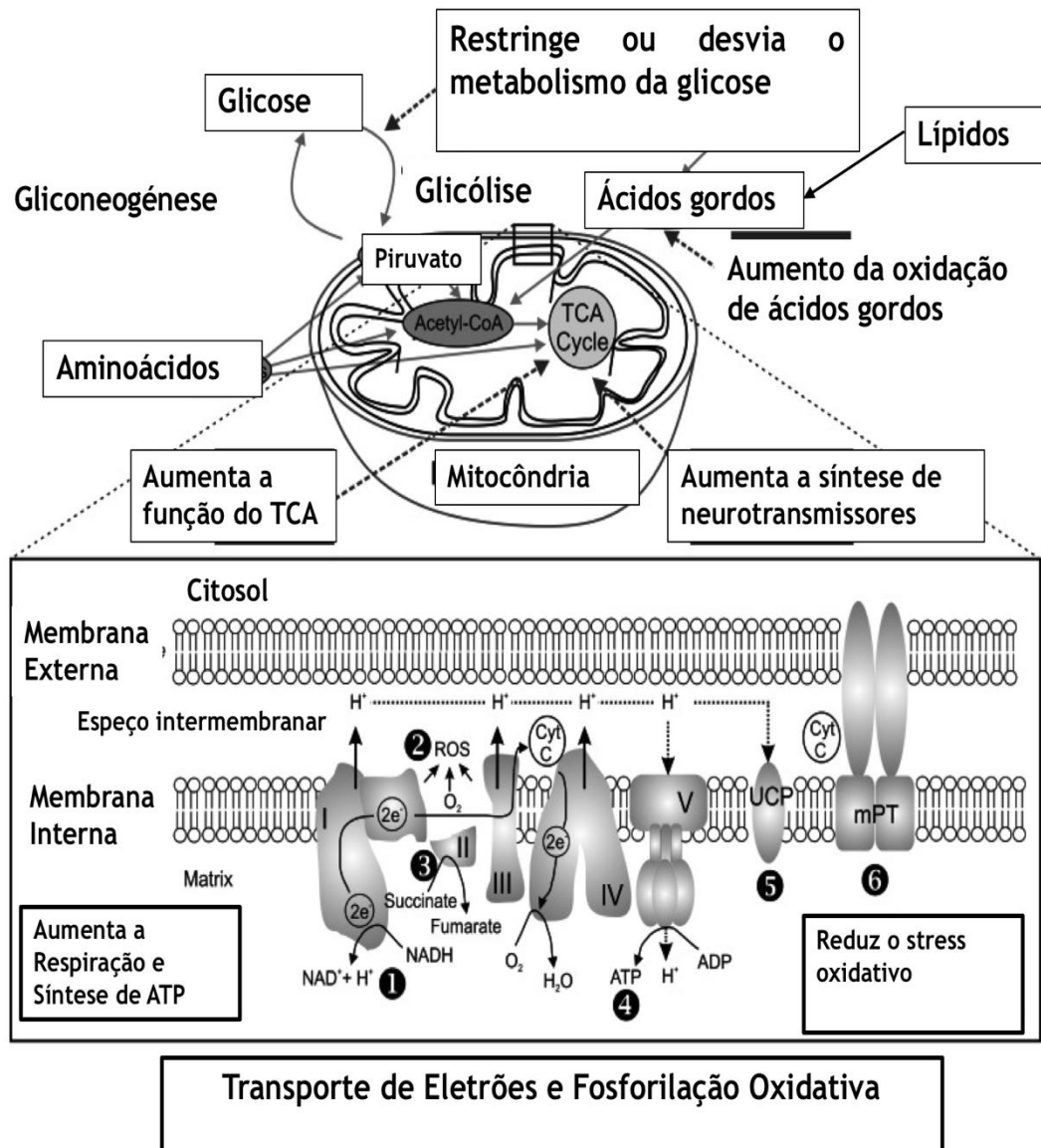


Figura 34. Utilização de Corpos cetônicos na Mitocôndria (adaptado de Masino e Rho, 2012).

4.3 Benefícios da Dieta Cetogénica na Obesidade

Para que o organismo altere sua fonte prioritária de fornecimento energético de glicose para corpos cetónicos, é necessário que aconteçam diversas alterações hormonais, incluindo a queda nos níveis de insulina, Triiodotiroxina (T3) e aumento dos níveis de Glucagon (Abbasi, 2018). Estas mudanças realmente favorecem a gliconeogénese. Nestas condições, o corpo limita a utilização de glicose para reduzir a necessidade de gliconeogénese. Alguns autores acreditam que os altos níveis de gordura da DC explicam as alterações na libertação de hormonas envolvidas na regulação da homeostasia energética, as

quais são sensíveis às variações de macronutrientes da dieta. Além disso, a própria disponibilidade de macronutrientes exerce o seu efeito. Por exemplo, é certo que quando diminuem os combustíveis metabólicos, algumas hormonas como Glucagon de forma particular, Epinefrina e hormona do crescimento estimulam a oxidação de ácidos gordos e a gliconeogénese, com a conseqüente formação de corpos cetónicos e exercem controle sobre o apetite (Labayern, 2003; Abbasi, 2018).

Presentemente a reação negativa ao modelo dietético cetogénico de emagrecimento tem sido parcialmente superada, graças aos estudos que têm demonstrando sua eficácia e segurança. Existe convergência para a ideia de que a DC leva a perda ponderais mais rápidas e em maior percentagem que outros tipos de dieta. Os piores efeitos desta dieta são observados em estudos com modelos animais durante longos períodos, curiosamente os melhores efeitos são observados em estudos com humanos (Paoli, 2014).

Num estudo feito por Dashti *et al* (2003) que analisou 83 indivíduos obesos (39 homens e 44 mulheres), durante 24 semanas com IMC maior que 35 kg/m², hiperglicemia e níveis de colesterol elevado, observou-se que o peso corporal diminuiu significativamente durante todos estágios do período de tratamento. De igual modo houve redução significativa do IMC dos pacientes após administração de DC em que o IMC inicial, após a 8^a, 16^a e 24^a semana foram de 37,77; 33,90; 33,23 e 32,06 kg/m² respetivamente. Neste estudo também se observaram melhorias significativas nos níveis de colesterol total e das suas frações. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de *clearance* de creatinina, utilizada para avaliação de dano renal.

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

Hyeon-Jeong *et al* (2012) lideraram um estudo para avaliar até que nível a resposta em redução do peso tinha relação com o grau de cetonúria. Foram analisados dados médicos de 42 indivíduos e nenhum apresentava cetonúria nos check-ups e rotina. Foram instruídos a prescindir de três refeições seguidas e após este período foram analisados os níveis de corpos cetónicos. De seguida foram classificados em dois grupos: cetonúricos e não cetonúricos, e os melhores resultados foram observados nos indivíduos cetonúricos.

Gomez-Arbelaez *et al*, (2017) realizaram um estudo em 20 indivíduos obesos, durante quatro meses, onde usaram uma DC para obter um modelo com quatro estágios diferentes: um estágio basal com o peso corporal obeso e sem cetose; o segundo estágio com cetose extrema e perda de peso importante; um terceiro estágio com perda corporal e cetose em

declínio e um quarto estágio com perda de peso e sem cetose. Além disso, observaram também uma variação considerável na perda de água corporal, que poderia ser explicada pela depleção de glicogénio induzida pelas DC que origina um aumento significativo da diurese, uma vez que o glicogénio geralmente é armazenado com água.

Num estudo randomizado que comparou os benefícios da DC com a dieta padrão americana, que incluiu 88 indivíduos com idades compreendidas entre os 18-65 anos de idade com SM, pré-diabetes ou DM tipo 2, observou-se que a DC provocou maior perda de peso, melhorou o IMC e a hemoglobina glicada (Castro-Barquero *et al*, 2017). A regulação dos níveis de insulina permite que os tecidos se tornem metabolicamente capazes de utilizar ácidos gordos e corpos cetónicos como fontes energéticas primárias de combustível, ajudando a restaurar a sinalização celular, especialmente a sinalização de insulina (Corpeleijn *et al*, 2009).

Teodozio (2014) realizou um estudo com 27 indivíduos com fenótipo sugestivo de SM, com idade superior a 35 anos, de ambos os sexos, recrutados no Distrito de Castelo Branco, Portugal. Após 45 dias de seguimento, 25 indivíduos concluíram o plano alimentar de DC, e observaram-se melhorias em todos valores antropométricos, nos valores de lípidos e na microalbuminúria ocasional.

Estudos recentes demonstraram que a dieta pobre em glúcidos pode realmente levar a benefícios significativos na redução do colesterol total, aumento de HDL e redução dos TGC no sangue (Bueno *et al*, 2013; Paoli *et al*, 2013). A explicação bioquímica para a redução do colesterol baseia-se no facto da enzima chave da biossíntese do colesterol, a HMG-CoA redutase (alvo das Estatinas), ser ativada pela insulina, o que significa que um aumento na glicose no sangue e conseqüentemente nos níveis de insulina levará ao aumento da síntese de colesterol endógeno. Assim, uma redução nos glúcidos da dieta, juntamente com uma ingestão correta de colesterol, levará a uma inibição da biossíntese de colesterol.

4.3.1 Dieta cetogénica na Síndrome Metabólica

Existem poucos estudos que tiveram como foco específico o efeito da DC como tratamento da SM. Volet *et al* (2009) realizaram um estudo que demonstrou que a restrição de glúcidos da dieta, tem melhores efeitos favoráveis sobre a SM do que uma dieta pobre em gorduras.

Uma vez que a SM inclui vários componentes, nesta dissertação será destacada a implicação da DC em cada um dos 5 principais fatores de risco que compõe a SM (obesidade abdominal, TGC e HDL colesterol e glicemia em jejum).

O efeito da DC na perda de peso em indivíduos obesos tem sido demonstrado por vários autores, mas os mecanismos fisiológicos continuam em debate. Alguns mecanismos incluem: redução do apetite e da lipogênese, e aumento da oxidação de ácidos gordos e aumento dos custos metabólicos da gliconeogênese (Paoli, 2014). Gibson *et al* (2015) descreveram que o benefício clínico da DC sobre a perda de peso é mediante a supressão do apetite e uma sensação mais duradoura de saciedade. Sumithran *et al* (2013) demonstraram que na DC, algumas hormonas que regulam o apetite são alteradas de modo a reduzir o apetite. Os níveis de colecistoquina (hormona anorexigénica) aumentaram na DC, enquanto que os níveis de grelina (hormona orexígena) diminuíram.

Vários estudos demonstraram redução significativa nos níveis de TGC e aumento da HDL colesterol (Westman *et al*, 2002; Volek *et al*, 2009; Hussain *et al*, 2012; Moreno *et al*, 2014). Sharman *et al* (2002) realizaram um estudo de 6 semanas em dois grupos, um que seguiu a DC e outro grupo controle que consumiu dieta habitual. Verificou-se que os níveis de TGC diminuíram significativamente o que pode ser explicado pela diminuição na produção de VLDL e um aumento na remoção de TGC, uma vez que dietas ricas em gorduras aumentam atividade da lipase pós-hepática.

Dashti *et al* (2004) analisaram os efeitos da DC durante 56 semanas, em dois grupos de indivíduos: o primeiro grupo era constituído por obesos com glicemia elevado, e segundo grupo era constituído por obesos com níveis de glicemia normal. Os resultados revelaram que ambos os grupos experimentaram uma redução significativa nos níveis de glicose no sangue durante o período de estudo.

Gibas e Gibas (2017), avaliaram 30 indivíduos com diagnóstico de SM, que foram distribuídos de forma aleatória em três grupos: o primeiro com DC, o segundo com dieta tradicional e o terceiro grupo com dieta tradicional mais exercício físico. Observaram que os indivíduos que estavam sobre efeito de DC, reverteram os componentes da SM incluindo redução nos níveis de TGC, IMC, peso e diminuição da hemoglobina glicada (HbA1). Estes resultados podem ser explicados devido ao efeito restaurador da DC, uma vez que nesta dieta a proporção de glúcidos é baixa o que determina aumento da beta oxidação de ácidos gordos. Este aumento da oxidação de gorduras através da regulação de secreção de insulina é fundamental para minimizar o aumento dos casos de SM, pré-diabete e DM tipo 2.

4.4 Dieta Cetogénica - Efeitos adversos e Riscos

Os efeitos adversos mais comuns da dieta, chamados coletivamente de “ceto gripe”, incluem tonturas, fadiga, dificuldade em realizar exercício, falta de sono e obstipação, que tendem a passar de poucos dias a algumas semanas (Abbasi, 2018)

Em pacientes diabéticos que fazem tratamento com hipoglicemiantes orais, deve-se ter especial cuidado durante a aplicação da DC, porque o seu uso nestes indivíduos pode aumentar o risco de hipoglicemia (Feinman *et al*, 2015).

Vários estudos confirmaram o sucesso utilizando a DC, mas existem outros que apresentam efeitos negativos, alguns evidenciando que o excesso de proteínas é potencialmente fatal. Uma das críticas mais comuns levantadas contra o uso de DC é o chamado efeito “ioiô”, isto é, o ciclo de recuperação de peso (Sumithran *et al*, 2013; Maclean *et al*, 2011). Por outras palavras, alguns opositores deste tipo de dieta sugerem que quaisquer efeitos benéficos são apenas transitórios.

Apesar de não existir uma definição universalmente aceite de “manutenção de perda de peso bem-sucedida” seguindo uma dieta, um candidato razoável seria aquele proposto por Wing e Hill, (2001), que define como “indivíduos que intencionalmente perderam pelo menos 10% do seu peso corporal e manteve pelo menos por um ano (Wing e Hill, 2001). O critério 10% foi escolhido pelos efeitos bem documentados na melhoria dos fatores de risco para DM e DCV, enquanto o critério de duração de um ano foi proposto de acordo com o instituto de Medicina dos EUA (Wing e Hill, 2001).

O dano renal é um risco muitas vezes temido, devido a altos níveis de excreção de nitrogénio durante o metabolismo de proteínas, o que pode causar um aumento na pressão glomerular e consequente hiper-filtração (Veldhorst *et al*, 2009). Apesar de não existir nenhum relato de dano renal absoluto associado ao uso de DC, alguns estudos relataram casos de crianças que desenvolveram cálculos renais após tratamento da epilepsia com DC num período de 1-5 anos (McNally *et al*, 2009; Sampath *et al*, 2007)

Existem resultados divergentes, uma vez que alguns autores demonstraram a possibilidade de dano renal (Jia *et al*, 2010; Wakefield *et al*, 2011), com base em resultados de estudos em animais, enquanto outros sugerem o contrário, para ambos modelos animais, meta-análises e estudos humanos, e que mesmo altos níveis de proteína na dieta não danificam a função renal (Skov *et al*, 2002; Martin *et al*, 2005). Em indivíduos com função renal intacta relatou-se que níveis elevados de proteína na dieta causam

algumas adaptações funcionais e morfológicas, mas sem efeitos negativos (Welle e Nair, 1990).

Num estudo em ratos feito por Poplawski *et al*, (2011), demonstrou-se que a DC reverte a nefropatia diabética, porque aumenta os níveis sanguíneos de β hidroxibutirato com consequente redução do metabolismo da glicose em pelos menos alguns tecidos, incluindo os rins. Uma semana após administração da dieta cetogénica ao rato, a glicose normalizou. Além disso, após dois meses, a relação albumina /creatinina voltou ao normal e a nefropatia diabética foi completamente revertida. Um outro estudo realizado em humanos por Talib *et al* (2012), demonstrou que a DC diminui os níveis de creatinina em comparação com a dieta baixa em calorias, que mostraram aumento do nível de creatinina.

Outra mudança esperada associada às DC é o aumento dos corpos cetónicos no sangue. Isto levanta alguma preocupação em indivíduos diabéticos que estão em maior risco de desenvolver cetoacidose, que pode ser fatal nestes doentes. No entanto como referido, o nível de corpos cetónicos no sangue como resultado de DC na maioria das pessoas é baixo, e não é acompanhado de glicose alta no sangue, portanto o risco de cetoacidose é pequeno (Allen *et al*, 2014).

4.5 Novas Aplicações da Dieta Cetogénica

Embora a aplicação da DC como terapêutica não seja novidade, como mencionado anteriormente em relação à epilepsia (Stafstrom *et al*, 2004) e obesidade, evidências emergentes sugerem potenciais benefícios em inúmeras doenças incluindo o cancro (Allen *et al*, 2014), no tratamento de pacientes com defeitos do transportador de glicose e outros distúrbios metabólicos congénitos (Klepper *et al*, 2004).

Existem relatos de que a DC também retarda o progresso da esclerose lateral amiotrófica (Zhao *et al*, 2006), e outros que evidenciam o benefício desta noutras doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e doença de Parkinson (Smith *et al*, 2005; Henderson, 2008; Vanitallie, 2015). Além disso, há estudos que demonstraram melhoria de indivíduos com autismo (Evangelidou *et al*, 2003), depressão (Murphy *et al*, 2004), síndrome do ovário poliquístico e DM tipo 2 (Westman *et al*, 2008). O interesse na influência da DC no cancro está a aumentar, e existe uma lista de estudos relevantes sobre o efeito desta como tratamento individual ou como coadjuvante (sinergismo) com outras terapêuticas anticancerígenas (quimioterapia ou radioterapia) (Oliveira *et al*, 2017).

4.5.1 Dieta cetogénica no tratamento do cancro

Durante a década de 1920, Otto Warburg observou que a maioria das células cancerígenas, independentemente da disponibilidade de oxigénio nas mitocôndrias funcionais, utilizam e metabolizam grandes quantidades de glicose, mas não oxidam completamente em CO₂ e H₂O, como o fazem as células normais (Oliveira *et al*, 2017). Este fenómeno denominado efeito de Warburg, representa uma oxidação ineficiente da glicose, como resultado altera os níveis de intermediários da glicólise, e conseqüentemente promove o crescimento, sobrevivência, proliferação e manutenção das células tumorais (Liberti *et al*, 2016).

Assim a DC no tratamento do cancro tem como objetivo reduzir os níveis circulantes de glicose e induzir a cetose de forma que as células cancerígenas fiquem sem disponibilidade de glicose, enquanto que as células normais adaptam seu metabolismo para usar corpos cetónicos e sobreviver (Schmidt *et al*, 2011; Schroeder *et al*, 2013; Tan-Shalaby *et al* 2016). Além disso, ao reduzir a glicose no sangue, também diminuem os níveis de insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina, que são importantes impulsionadores da proliferação de células cancerígenas (Weber *et al*, 2018).

As DC têm sido estudadas como coadjuvantes na terapia do cancro em modelos animais e em humanos. Tisdale *et al* (1987) observaram diminuição do peso do tumor e caquexia, e melhoria na qualidade de vida em camundongos com adenocarcinoma do colón que fizeram a DC (Stafford *et al*, 2010; Maurer *et al*, 2011), cancro do estômago e da próstata (Mavropoulos *et al*, 2009; Masko *et al*, 2010). Além disso, DC têm sido sugeridas, com algumas evidências, para incrementar os efeitos da radiação em modelos de glioma maligno (Abdelwahab *et al*, 2012), bem como em modelos de cancro de células pequenas do pulmão (Allen *et al*, 2013).

Klement (2017) realizou uma meta-análise onde incluiu 29 estudos em animais e 24 em humanos. A maioria dos estudos em animais (79%) revelaram efeitos anticancerígenos da DC, quer seja pelo crescimento mais lento do tumor ou através de tempo de sobrevivência global mais longo dos animais tratados. Apenas um estudo encontrou evidências de efeitos pró cancerígenos (Liskiewicz *et al*, 2016). Em humanos apenas 42% dos estudos forneceram evidências para um efeito anticancerígeno da DC, embora a maioria seja de relatos de casos (Klement, 2017). No entanto, sete estudos (29%) demonstraram que a DC afeta positivamente o progresso da doença (Chu-Shore e Thiele, 2010).

As DC aumentam o stress oxidativo nas células cancerígenas, tornando-as mais vulneráveis a terapias oxidativas, como radioterapia e quimioterapia (Klement, 2017). Schwartz *et al*, (2015) descobriram que enzimas cetolíticas foram expressas em amostras de

tecido de dois pacientes com glioblastoma, indicando que um grupo de células tumorais provavelmente foi capaz de metabolizar cetonas, isto explica o facto do tratamento restrito com DC ter falhado em retardar o crescimento do tumor destes pacientes, apesar de reduções significativas na glicose no sangue e aumento de corpos cetónicos.

V Conclusões

Vários autores demonstraram que a DC tem efeitos significativos sobre a obesidade o que pode constituir uma alternativa eficaz para prevenção e tratamento da SM. Foi demonstrada que a DC melhora vários parâmetros da SM, nomeadamente diminuição do IMC, TGC, LDL colesterol, glicemia e hemoglobina glicada, e aumenta os níveis de HDL colesterol.

Apesar de os mecanismos fisiológicos subjacentes ao efeito da DC permanecerem em debate, a redução do apetite e da lipogénese e o aumento da oxidação de ácidos gordos, parecem ser os mais aceites. Outros sugerem uma possível ação inibitória do apetite pelos corpos cetónicos, mais especificamente pelo β -hidroxibutirato, que supostamente determina sensação mais duradoura de saciedade neste tipo de dieta. Também foi demonstrado que algumas hormonas reguladoras do apetite são alteradas de modo a reduzir o apetite, pois os níveis de colecistoquina (hormona orexígena) aumentaram na DC, enquanto que os níveis de grelina (hormona anorexigénia) diminuíram.

Deste modo, pode concluir-se que apesar de não existirem na literatura muitos ensaios clínicos, a DC pode assumir-se como uma abordagem dietética eficaz para a prevenção e tratamento da SM em indivíduos obesos.

VI Perspetivas

Apesar de a SM não ser ainda considerada um problema grave no continente africano, o seu aumento em larga escala tem sido atribuído à adoção de um estilo de vida ocidental, que se caracteriza pela redução da atividade física e a substituição da dieta tradicional africana, rica em frutas e vegetais, por alimentos mais energéticos. Como não existe nenhum ensaio clínico publicado em Angola sobre os benefícios da DC na SM em indivíduos obesos, então seria importante desenvolver um estudo para avaliar o efeito desta dieta em indivíduos com SM em Angola. Deste modo, numa primeira fase o estudo seria realizado na capital do país (Luanda), onde existem laboratórios que permitem as análises de todos parâmetros da SM e também onde a alimentação do tipo ocidental está mais disseminada e, portanto, a obesidade será mais prevalente.

Com base nos resultados analisados nesta dissertação pode concluir-se que a DC tem um efeito benéfico em indivíduos obesos com SM, mas pesquisas futuras deverão ser encaminhadas fundamentalmente para fazer um seguimento de pelo menos 3-4 anos dos indivíduos que foram submetidos a este tipo de intervenção, para poder perceber de forma mais clara quais são os fatores que levam ao sucesso ou fracasso da mesma.

Bibliografía

Abarca-Gómez L, Abdeen A, Hamid Z, et al. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*.

Abbasi, J. (2018). Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*.

Abdelwahab M, Fenton K, Preul M, et al (2018). The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS ONE*.

Adeva-andany M, González-lucán M, Donapetry-garcía C et al. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA Clinical*.

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. *Circulation*.

Akintunde A, Ayodele E, Akinwusi O et al. (2011). Metabolic syndrome: Comparison of occurrence using three definitions in hypertensive patients. *Clinical Medicine Research*.

Akram, M. (2013). Mini-review on Glycolysis and Cancer. *Journal of Cancer Education*.

Alberti K, Zimmet P e Shaw J. (2006). Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*.

Alic, M. (2018). Metabolic Syndrome. *The Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. Ed. Jacqueline L. Longe. Vol. 4. 4th ed. Farmington Hills, MI:Gale.

Allen BG, Bhatia S, Buatti JM et al. (2013). Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo- therapy responses in lung cancer Xenografts. *Clinical Cancer Research*.

Alkerwi A, Donneau A, Sauvageot N et al. (2011). Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public*.

Azar T, Beydoun M e Albadri R. (2016). Benefits of Ketogenic Diet for Management of Type Two Diabetes: A Review. *Journal Obesity e Eating Disorders*

Bartlett K e Eaton S. (2004). Mitochondrial beta-oxidation. *European Journal of Biochemistry*,

Beltrán-Sánchez H, Harhay O, Harhay E et al. (2013). Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*.

Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, et al. (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*.

Bodosi B, Gardi J, Hajdu I et al. (2004). Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative e Comparative Physiology*.

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

- Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Burtscher M et al. (2018). High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Leads to Greater Body Fat Loss in Overweight/Obese Women than High-Intensity Interval Training in Normoxia. *Frontiers In Physiology*.
- Cappello G, Franceschelli A, Cappello A et al. (2012). Ketogenic enteral nutrition as a treatment for obesity: short term and long-term results from 19,000 patients. *Nutrition e Metabolism*.
- Carlos C, Oliveira V, Saraiva F et al. (2014). Glicogênese: uma revisão geral. *Bioscience jornal*.
- Castro-Barquero S, Ruiz-Leon A. M, Sadurni M et al. (2017). Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Review. *Journal of Obesity and Therapeutics*.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes>, consultada em 17-04-2018.
- Church T, Thomas D, Tudor-Locke C et al. (2011). Trends over 5 Decades in U.S. Occupation-Related Physical Activity and Their Associations with Obesity. *Plos ONE*.
- Chu-Shore C, e Thiele A. (2010). Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain and Development*.
- Claussnitzer M, Dankel S, Kim K et al. (2015). FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *New England Journal of Medicine*.
- Crispim C, Zalcman I, Datilo M et al. (2007). Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab*.
- Cummings D, Clement K, Purnell J et al. (2002). Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature Medicine*.
- Dai Y, Mercanti F, Dai D et al. (2013). LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Dashti H. M, Mathew, T. C, Hussein T et al. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental and Clinical Cardiology*.
- Dedkova EN e Blatter LA. (2014). Role of beta-hydroxybutyrate, its polymer poly-beta-hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. *Frontiers in Physiol*.
- Deedwania PC, Gupta R, Sharma KK et al. (2014). High prevalence of metabolic syndrome among urban subjects in India: A multisite study. *Diabetes e Metabolic Syndrome: Clinical Research e Reviews*.
- Devlin, T.M. (2010). *Textbook of biochemistry: with clinical correlations (7th ed)*. Hoboken John Wiley e Sons, NJ.
- Dommermuth R, e Ewing K. (2018). *Metabolic Syndrome Systems Thinking in Heart Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice*.
- El-Haschimi K, Pierroz D, Hileman SM et al. (2000). Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet- induced obesity. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Engelman, C. (2014). *Toward Personalized Prevention of Obesity: Can Vitamin D Negate the FTO Effect?* American Diabetes Association.

- Esser N, Poels S, Piette J et al. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*.
- Feingold K e Grunfeld C. (2012). Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *Journal of Lipid Research*.
- Feinman R, Pogozelski W, Astrup A et al. (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*.
- Fernie R, Roscher A, Ratcli G et al. (2001). Fructose 2,6-bisphosphate activates pyrophosphate: fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase and increases triose phosphate to hexose phosphate cycling in heterotrophic cells. *Planta*.
- Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S et al. (2008). Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk-results from the VALSIM Study. *Revista Portuguesa Cardiologia*.
- Flier, S. (2004). Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. *Cell*.
- Freeman M, Kossoff e Hartman L. (2007). The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics*.
- Gibas, M e Gibas K. (2017). Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*.
- Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro A et al. (2017). Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
- González-Muniesa P, Martínez-González M, Hu F et al. (2017). Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*.
- Grundy S. M, Hansen B, Smith S. C et al. (2004). Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.
- Gundogan K, Bayram F, Gedik V et al. (2009). Prevalence of Metabolic Syndrome in the Mediterranean Region of Turkey: Evaluation of Hypertension, Diabetes Mellitus, Obesity and Dyslipidemia. *Metabolic Syndrome Related Disorders*.
- Han, T e Lean, M. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease*.
- Hanlon E, Andrzejewski M, Harder B et al. (2005). The effect of REM sleep deprivation on motivation for food reward. *Behavioral Brain Research*.
- Hansen TK, Dall R, Hosoda H et al. (2005). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical Endocrinology*.
- Hartman L, Lyle M, Rogawski M et al. (2008). Efficacy of the ketogenic diet in the 6-Hz seizure test. *Epilepsia*.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G et al. (2017). Glycogen Storage Diseases: A Brief Review and Update on Clinical Features, Genetic Abnormalities, Pathologic Features, and Treatment. *Ultrastructural Pathology*.
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, et al. (2007). Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*.

Holcomb N, Kabakoff C, Chan B et al. (2000). FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *The European Molecular Biology Organization Journal*.

Houten S, e Wanders A. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*.

Hussain A, Mathew C, Dashti A et al. (2012). Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*.

Hussein T e Dashti H. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental e Clinical Cardiology*.

Hyeon-Jeong K, Nam-Seok J, Kwang-Min K et al. (2012). Different Response of Body Weight Change According to ketonuria after fasting in the Health obese. *Journal of Korean Medical Science*.

IDF: The International Diabetes Federation. (2014) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf, consultado a 24.04.2018.

Imbard A, Boutron A, Vequaud C et al. (2011). Molecular characterization of 82 patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency . Structural implications of novel amino acid substitutions in E1 protein. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(4), 507-516

INFARMED (2014): <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude>. Consultada em 28-05-2018

Jia Y, Hwang SY, House JD et al. (2010). Long-term high intake of whole proteins results in renal damage in pigs. *The Journal of Nutrition*.

Kathy C, Peterse C, Beerens S et al. (2018). Is leptin resistance the cause or the consequence of diet-induced obesity? *International Journal of Obesity*.

Karlsson B, Knutsson A e B 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. *Occupational and Environmental Medicine*.

Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G et al. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*.

Kaur S, Seng H, Rohana Y et al. (2018). Socioeconomic Status and Glycemic Index Among Punjabis in Kuala Lumpur, Malaysia: Possible Association with Metabolic Syndrome. *Journal of Immigrant and Minority Health*.

Kim Y, Kim H, Cho M et al. (2012). Metformin ameliorates IL-6-induced hepatic insulin resistance via induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP) in mouse models. *Diabetologia*.

Klement, R. (2017). Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Medical Oncology*.

Lee C, Kasa-Vubu J e Supiano M. (2003). Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism*.

Lee J, Bullen J, Stoyneva V et al. (2005). Circulating resistin in lean, obese and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.

Lindsay R, Funahashi T, Hanson R et al. (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*.

Liśkiewicz D, Kasprowska D, Wojakowska A et al. (2016). Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous Sclerosis. *Scientific Reports*.

Maclean S, Bergouignan A, Cornier M et al. (2011). Biology's response to dieting: The impetus for weight regain. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.

McNally M, Pyzik P, Rubenstein J et al. (2009). Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*.

Magoulas L, e El-hattab A. (2012). Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Martin W, Armstrong L, e Rodriguez N. (2005). Dietary protein intake and renal function. *Nutrition e Metabolism*.

Masino SA e Rho JM. (2012). Mechanisms of Ketogenic Diet Action. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*.

Masko E, Thomas J, Antonelli J et al. (2010). Low-Carbohydrate Diets and Prostate Cancer: How Low Is "Low Enough"? *Cancer Prevention Research*.

Maurer G, Brucker D, Bähr O et al. (2011). Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*.

Mavropoulos J, Buschemeyer W, Tewari A et al. (2009). The Effects of Varying Dietary Carbohydrate and Fat Content on Survival in a Murine LNCaP Prostate Cancer Xenograft Model. *Cancer Prevention Research*.

Mccullough, J. (2011). Review article Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *Journal of Digestive Diseases*.

McPherson P e McEneny J. (2012). The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *Journal of Physiology and Biochemistry*.

McTernan L, McTernan P, Harte L et al. (2002). Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*.

Mehta K e Griendling K. (2007). Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.

Mendes K, Theodoro H, Rodrigues A et al. (2012). Prevalência de Síndrome Metabólica e seus componentes na transição menopáusia: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*.

Moebus S, Hanisch U, Aidelsburger P et al. (2007). Impact of 4 Different Definitions Used for the Assessment of the Metabolic Syndrome in Primary Healthcare: The German Metabolic and cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovascular Diabetology*, 6:22.

Möhling M, Spranger J, Otto B et al. (2002). Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *Journal of Endocrinological Investigation*.

Mullington J, Chan J, Van Dongen H et al. (2003). Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *Journal of Neuroendocrinology*.

- Murray B, e Rosenbloom C. (2018). Fundamentals of glycogen metabolism for coaches and athletes, Nutrition Reviews.
- Myers G, Leibel L, Seeley J et al. (2010). Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect. Trends in Endocrinology and Metabolism: Trends in Endocrinology & Metabolism.
- Nasser A, Franca G, Osmar S et al. (2014). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammation Activity, PLOS ONE.
- Nelson, D. L; Cox, M.M. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6 edição. Artemed. Porto Alegre: 2014.
- Newgard C, An J, Bain J et al. (2009). A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. Cell Metabolism. 9: 311-326.
- Newman C, e Verdin E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. Trends in Endocrinology & Metabolism.
- NOO: National Obesity Observatory (2012). Obesity and Alcohol, an overview, https://lintvwane.files.wordpress.com/2014/01/vid_14627_obesity_and_alcohol.pdf consultado em 24-04-2018
- Obel L, Müller S, Walls B et al. (2012). Brain glycogen - new perspectives on its metabolic function and regulation at the subcellular level. Frontiers in Neuroenergetics.
- Okafor, C. (2012). The metabolic syndrome in Africa: Current trends. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.
- Oliveira C, Mattingly S, Schirmacher et al (2017). A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.
- Olczyk P, Koprowski R, Komosinska-Vassev K et al. (2018). Adiponectin, Leptin, and Leptin Receptor in Obese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin Detemir. Molecules.
- OMS. (2016). Obesity and overweight. [online] Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, consultado em 17-03-2018.
- Ouchi M, Ohishi M, Kihara S et al. (2003). Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension.
- Paoli A, Rubini A, Volek J, et al. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. European Journal of Clinical Nutrition.
- Paoli, A. (2014). Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? International Journal of Environmental Research e Public Health.
- Patterson M, Bloom S e James V. (2011). Peptides Ghrelin and appetite control in humans – Potential application in the treatment of obesity. Peptides.
- Petit J, Bulet-godinot S, Magistretti J et al. (2014). Glycogen metabolism and the homeostatic regulation of sleep. Metabolic Brain Disease.
- Piccolo B, Dolnikowski G, Seyoum E et al. (2013). Association between Subcutaneous White Adipose Tissue and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight and Obese Adults. Nutrients.
- Pischon T, Girman C, Hotamisligil G et al. (2004). Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. Journal of the American Medical Association.

- Poplawski M, Mastaitis W, Isoda F et al. (2011). Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *Plos ONE*.
- Prasad S, Kabir Z, Dash A et al. (2012). Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *Journal of Cardiovascular Disease Research*.
- Pucci G, Alcidi R, Tap L et al. (2017). Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological Research*.
- Puchalska P, e Crawford P. (2017). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metabolism*.
- Rajala, M, Qi Y, Patel H et al. (2004) Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*.
- Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R et al. (2017). Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-pacific region: A systematic review. *BMC Public Health*.
- Roberts R, e Duong H. (2015). Does major depression affect risk for adolescent obesity? *Journal of Affective Disorders*.
- Rochlani Y, Pothineni N, Kovelamudi S et al. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*.
- Rodwell, V.W., Botham, K., Kennelly, P., Weil, P.A., & Bender, D.A. (2015). *Harper's illustrated biochemistry* (30th ed.). McGraw-Hill Education LLC. New York.
- Ruskin D, e Masino, S. (2012). The nervous system and metabolic dysregulation: Emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Frontiers in Neuroscience*.
- Sampath A, Kossoff S, Furth P et al. (2007). Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention, *Journal of Child Neurology*.
- Samson SL. (2014). *Metabolic Syndrome*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA*.
- Scarpace P, Matheny M, e Tümer, N. (2001). Hypothalamic leptin resistance is associated with impaired leptin signal transduction in aged obese rats. *Neuroscience*.
- Schaffler A, Buchler C, Muller-Ladner U et al. (2004). Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Hormone and Metabolism Research*.
- Schmidt M, Pfretzer N, Schwab M et al. (2011). Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition e Metabolism*.
- Schwartz M, Woods S, Porte D et al. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*.
- Schwartz K, Chang H, Nikolai M et al. (2015). Treatment of glioma patients with ketogenic diets: Report of two cases treated with an IRB- approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metabolism*.
- Schwartz M, Seeley R, Zeltser L et al. (2017). Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*.

- Sharman M, Kraemer J, Love D et al. (2002). A Ketogenic Diet Favorably Affects Serum Biomarkers for Cardiovascular Disease in Normal-Weight Men. *The Journal of Nutrition*.
- Singhi PD (2000). Newer antiepileptic drugs and non-surgical approaches in epilepsy. *The Indian Journal of Pediatrics*.
- Skov A, Haulrik N, Toubro S et al (2002). Effect of protein intake on bone mineralization during weight loss: a 6-month trial. *Obesity Research banner*.
- Slentz C, Aiken L, Houmard J et al. (2005). Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *Journal of Applied Physiology*.
- Stafford P, Abdelwahab M, Kim D et al. (2010). The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutrition e Metabolism*.
- Stafstrom CE, Rho JM (2004) *Epilepsy and the ketogenic diet.*, Nutrition and health Humana Press, Totowa.
- Stubbs B, Cox P, Evans R et al. (2018). A Ketone Ester Drink Lowers Human Ghrelin and Appetite. *Obesity*, 26(2), 269-273.
- Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J et al. (2007). Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E et al. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Taheri S, Lin L, Austin D et al. (2004). Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLOS*.
- Tan-Shalaby J, Carrick J, Edinger K et al. (2016). Modified Atkins diet in advanced malignancies -final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutrition e Metabolism*.
- Tauler P, Bannasar M, Morales JM et al. (2014) Prevalence of Premorbid Metabolic Syndrome in Spanish Adult Workers Using IDF and ATPIII Diagnostic Criteria: Relationship with Cardiovascular Risk Factors. *PLOS*.
- Tisdale M, Brennan R. A e Fearon K. (1987). Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *British Journal of Cancer*.
- Teegarden, D. (2005). The Influence of Dairy Product Consumption on Body Composition. *The Journal Of Nutrition*.
- Teodozio, N. (2014). *Dieta Cetogénica na Prevenção da Síndrome Metabólica (Tese de Mestrado)*. Universidade da Beira Interior.
- Tillin T, Forouhi N, Johnston D et. (2005). Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study. *Diabetologia*.
- Tooke JE e Hannemann, MM. (2000). Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *Journal of Internal Medicine*.
- Townsend R, Anderson A, Chen J et al. (2011). Metabolic syndrome, components, and cardiovascular disease prevalence in chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Nephrology*.

- Tran A, Gelaye B, Girma B et al. (2011). Prevalence of Metabolic Syndrome among Working Adults in Ethiopia. *International Journal of Hypertension*.
- Traversy G, e Chaput J. (2015). Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Current Obesity Reports*.
- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S et al. (2003). Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*.
- 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 General Japanese Population. *Plos ONE*.
- Van Vliet-Ostaptchouk J V, Nuotio L 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*.
- Van der Heide I, Wang J, Droomers M et al. (2013). The Relationship Between Health, Education, and Health Literacy: Results from the Dutch Adult Literacy and Life Skills Survey. *Journal of Health Communication*.
- Veldhorst M, Westerterp-Plantenga M et al. (2009). Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N et al. (2012). Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity. *Obesity Research*.
- Volek S, Phinney S, Forsythe C et al. (2009). Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low-fat diet. *Lipids*.
- Wakefield A, House J, Ogborn M et al. (2011). A diet with 35 % of energy from protein leads to kidney damage in female Sprague-Dawley rats. *British Journal of Nutrition*.
- Wannamethee S, Field A, Colditz G et al. (2004). Alcohol Intake and 8-Year Weight Gain in Women: A Prospective Study. *Obesity Research*.
- Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, e Kofler, B. (2018). Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY)*.
- Weiss R, Bremer A e Lustig R. (2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Welle S e Nair S, (1990). Relationship of resting metabolic rate to body composition and protein turnover. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Westman E, Yancy Jr W, Mavropoulos 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 e Metabolism*.
- Whelles, J. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*.
- Wilborn C, Beckham J, Campbell B et al. (2005). Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. *Journal of The International Society of Sports Nutrition*.
- Wing R, e Hill J. (2001). Successful weight loss maintenance. *Annual Review of Nutrition*.

Yoshinori N, Watanabe Y, e Takatsu K. (2013). The TLR Family Protein RP105/ MD-1 Complex: A new player in obesity and adipose tissue inflammation. *Adipocyte*.

Zhao Z, Lange D, Voustianiouk A et al. (2006). A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neuroscience*.

Zhou JC, Zhu YM, Guo P 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 Environmental Sciences*.