



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Mauro Felipe Felix Mediano

Programa de exercícios físicos domiciliares na modificação do peso corporal e fatores metabólicos em mulheres não obesas

Rio de Janeiro

2010

Mauro Felipe Felix Mediano

Programa de exercícios físicos domiciliares na modificação do peso corporal e fatores metabólicos em mulheres não obesas



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosely Sichieri

Rio de Janeiro

2010

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

M489 Mediano, Mauro Felipe Felix. Programa de exercícios físicos domiciliares na modificação do peso corporal e fatores metabólicos em mulheres não obesas / Mauro Felipe Felix Mediano. – 2010.
114 f. :il.

Orientadora: Rosely Sichieri
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade – Prevenção e controle - Teses. 2. Exercício físico – Teses. I. Sichieri, Rosely. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616-056.52

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Mauro Felipe Felix Mediano

Programa de exercícios físicos domiciliares na modificação do peso corporal e fatores metabólicos em mulheres não obesas

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 05 de novembro de 2010.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Rosely Sichieri (Orientadora)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Aníbal Sanchez Moura
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Profa. Dra. Érica Patrícia Garcia de Souza
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Profa. Dra. Glória Valéria da Veiga
Instituto de Nutrição Josué de Castro - UFRJ

Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso
Departamento de Ciências da Saúde - UNIFESP

Rio de Janeiro

2010

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha esposa Tatiana Rehder Gonçalves, que sempre esteve ao meu lado e muito me ajudou durante esta árdua caminhada. Dedico também a meus pais, Mauro e Fátima, pelo amor e carinho dedicados ao longo da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Rosely Sichieri, minha orientadora, pela ajuda e conhecimento transmitido durante a orientação deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Aníbal Sanchez Moura pelas valiosas sugestões apresentadas na revisão deste trabalho;

Aos Prof. Dr. Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega e a Profa. Dra. Erica Patrícia Garcia de Souza pelas valiosas sugestões que fizeram à versão deste trabalho apresentada no exame de qualificação;

Ao Prof. Ms. José Silvio de Oliveira Barbosa que elaborou o programa de exercícios domiciliares e que muito trabalhou durante o período de coleta de dados;

As amigas Amanda, Ilana, Rita, Diana, Marina e Siléia pela ajuda ao longo desse período;

Aos amigos e familiares que sempre torceram por mim.

Dificuldades e obstáculos são fontes valiosas de saúde e força para qualquer sociedade.

Albert Einstein

RESUMO

MEDIANO, Mauro Felipe Felix. *Programa de exercícios físicos domiciliares na modificação do peso corporal e fatores metabólicos em mulheres não obesas*. 2010. 114 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

O estudo teve como objetivo avaliar a efetividade de um programa de exercício físico domiciliar combinado à pequena restrição energética sobre a modificação do peso corporal em mulheres não obesas acompanhadas durante 12 meses. Além disso, foi avaliado o efeito da resistência insulínica (RI) na linha de base na modulação da perda de peso. Trata-se de ensaio clínico randomizado, com desenho fatorial, conduzido entre 2003 e 2005. Duzentas e três mulheres, com idade entre 25 e 45 anos, foram alocadas randomicamente para intervenção com exercícios físicos [grupo controle (CG) ou exercício domiciliar (ED)] e dieta [baixo índice glicêmico (BIG) ou alto índice glicêmico (AIG)]. O grupo ED recebeu uma cartilha com exercícios aeróbios que pudessem ser realizados em casa, durante três vezes por semana, 40 minutos por sessão, com intensidade moderada. A intervenção dietética foi baseada em pequeno déficit energético diário (100-300) kcal com distribuição equilibrada de macronutrientes. A variação do índice glicêmico baseou-se em diferença de 40 unidades entre AIG e BIG para cada refeição, utilizando o pão branco como alimento padrão. Em relação à intervenção com exercícios, o grupo ED encontrou maior redução do peso corporal nos seis primeiros meses (-1,4 vs. -0,8 kg; $p=0,04$) sem diferença após 12 meses (-1,1 vs. -1,0 kg; $p=0,20$). Foi observado maior aumento do HDL colesterol para ED (18,3 vs. 9,5 mg/dl; $p<0,01$) ao final do estudo. Não foram encontradas diferenças na linha de base entre os grupos não RI ($n=121$) e RI ($n=64$) para IMC (26,7 vs. 26,3 $p=0,21$), exceto para circunferência de cintura, glicose, insulina e HOMA-IR, em que o grupo não IR apresentou menores valores. As mulheres classificadas como RI apresentaram maior perda de peso após 12 meses de acompanhamento quando comparadas com as não RI (-1,6 vs. -1,1 kg; $p=0,01$). O grupo ED apresentou maior redução do peso corporal apenas entre as mulheres não RI (-1,5 vs. -0,7 kg; $p=0,04$). A dieta AIG promoveu maior redução do peso corporal e do IMC em comparação com a BIG durante o período de acompanhamento sendo esta maior para as mulheres com RI (-2,1 vs. -1,0 kg; $p=0,005$ e -0,8 vs. -0,4 kg/m^2 ; $p=0,007$) em comparação com as não insulino-resistentes (-1,4 vs. -0,8 kg; $p=0,04$ e -0,5 vs. -0,3 kg/m^2 ; $p=0,05$). As mulheres com RI base tiveram uma redução do HOMA-IR após três meses com aumento para as não insulino-resistentes (-0,73 vs. +0,37; $p=<0,001$). Os resultados do presente trabalho permitem concluir que o programa de exercício físico domiciliar promoveu maior redução do peso corporal apenas nos seis primeiros meses não tendo sido observadas diferenças entre os grupos após 12 meses de seguimento. A melhora no perfil lipídico durante todo o período de acompanhamento observado no grupo que realizou exercícios, principalmente para HDL colesterol, sugere benefícios de saúde relacionados a essa intervenção. A RI na linha de base facilitou a perda peso durante todo o período de acompanhamento tendo o exercício físico promovido maior perda de peso apenas entre as mulheres não insulino-resistentes.

Palavras-chave: Prevenção. Sobrepeso. Obesidade. Atividade física. Resistência insulínica.

ABSTRACT

The study investigated the effectiveness of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on weight change during 12 months in non-obese women. In addition, the effects of baseline insulin resistance (IR) on modulation of weight change were evaluated. Data was from a randomized clinical trial with a factorial design that was conducted from 2003 to 2005. Two hundred three middle-aged women, 25-45 years, were randomly assigned to exercise [control (CG) or home-based exercise (HB)] and diet intervention [low glycemic index (LGI) or high glycemic index (HGI)]. The HB group received a booklet on aerobic exercise that could be practiced at home (3 times/week - 40 min/session), in low-moderate intensity, during 12 months. Monthly dietary counseling was based on a small energy restriction (100-300 kcal per day), with 26-28% of energy as fat. For each diet meal there was an average difference of 40 units of GI compared to the HGI diet based on published GI values, using white bread as the standard GI of 100%. The HB experienced a greater weight loss in the first 6 months (-1.4 vs. -0.8 kg; $p=0.04$), but after 12 months there was no differences between groups (-1.1 vs. -1.0; $p=0.20$). Of the serum biochemical markers, HDL-cholesterol showed major change, with an increase at month 12 of 18.3 mg/dl in the HB compared to 9.5 in the CG ($p<0.01$). At baseline the non-IR group ($n=121$) compared to IR ($n=64$) had similar values of BMI (26.7 vs. 26.3 $p=0.21$), but statistically significant lower values of waist, glucose, insulin and HOMA-IR, as expected. Women classified as IR at baseline had greater weight loss after 12 months of follow-up (-1.6 kg vs. -1.1 kg; $p=0.01$) independently of the intervention. The HB exercise helped to reduce weight only among NIR women (-1.5 vs. -0.7; $p=0.04$) and no differences were observed between intervention groups for IR women (-1.5 vs. -1.7; $p=0.24$). During follow-up, changes were more pronounced among those women in the HGI diet. These differences were statistically significant for weight and BMI and were greater among the IR (-2.1 kg vs. -1.0 kg; $p=0.005$ and 0.8 vs. -0.4 kg/m²; $p=0.007$) compared to the non-IR (-1.4 kg vs. -0.8 kg; $p=0.04$ and -0.5 vs. -0.3 kg/m²; $p=0.05$). Changes in HOMA-IR after 3 months of follow-up were different comparing non-IR with IR at baseline. The IR had a reduction in the HOMA-IR, whereas in the non-IR this value increased (-0.73 vs. +0.37; $p<0.001$). Also this reduction was greater among high compared to LGI diet ($p=0.04$). To conclude, home-based exercise promoted greater weight reduction during the first six months after which no further benefits are observed. Continuous favorable changes in HDL-cholesterol after 1 year suggest that home-based exercise promote health benefits. In addition, insulin resistance facilitated weight loss, and home-based exercise promoted greater weight loss only in non-insulin resistance women.

Keywords: Prevention. Overweight. Obesity. Physical activity. Insulin resistance

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	American College of Sports Medicine
AGLs	Ácidos graxos livres
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ATP	Adenosina trifosfato
BMI	Body mass index
CC	Circunferência de cintura
CG	Control group
DCV	Doenças cardiovasculares
DM II	Diabetes mellitus tipo 2
ENDEF	Estudo nacional de despesa familiar
GI	Glycemic Index
GLUT	Transportador de glicose
HB	Home-based exercise group
HDL	High-density lipoprotein
HGI	High glycemic index diet
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IG	Índice glicêmico
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IR	Insulin resistance
IRS	Substrato do receptor de insulina
LDL	Low-density lipoprotein
LGI	Low glicemic index diet
LLP	Lipase lipoproteica
LSH	Lipase hormônio sensível
NIR	Non-insulin resistance
OMS	Organização mundial de saúde
PA	Physical activity
PCR	Proteína C reativa

PNSN	Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição
POF	Pesquisa de orçamentos familiares
RCQ	Relação cintura-quadril
RI	Resistência insulínica
SNC	Sistema nervoso central
STRRIDE	Studies of targeted risk reduction interventions through defined exercise
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
VLDL	Very-low-density lipoprotein

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1. REVISÃO DE LITERATURA	13
1.1 Obesidade	13
1.2 Insulina	14
1.2.1 <u>Regulação da secreção da insulina</u>	15
1.2.2 <u>Captação da insulina pelos órgãos periféricos</u>	16
1.3 Resistência insulínica	17
1.4 Adipócitos como células secretoras	19
1.4.1 <u>Interleucina-6</u>	20
1.4.2 <u>Proteína C reativa</u>	20
1.4.3 <u>Fator de necrose tumoral</u>	21
1.4.4 <u>Adiponectina</u>	22
1.5 Resistência à insulina como preditor na modificação do peso corporal	23
1.6 Prevenção e tratamento da obesidade	24
1.7 Efeitos da dieta na prevenção e tratamento da obesidade	25
1.8 Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento da obesidade	26
1.9 Adesão a pratica de exercícios físicos	32
2. JUSTIFICATIVA	33
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
4. MÉTODOS	35
4.1 Desenho do estudo	35
4.2 Cálculo do tamanho da amostra	35
4.3 Intervenção	36
4.3.1 <u>Intervenção dietética</u>	36
4.3.2 <u>Intervenção com exercícios físicos</u>	36
4.4 Procedimentos de aferição	37
4.4.1 <u>Variáveis antropométricas</u>	37
4.4.2 <u>Avaliação da composição corporal</u>	38
4.4.3 <u>Análise bioquímica das amostras</u>	38
4.5 Análise estatística	39

5. RESULTADOS	40
6. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXO A Ficha de coleta de dados	57
ANEXO B Termo de consentimento livre e esclarecido	64
ANEXO C Protocolo de aprovação do comitê de ética	66
ANEXO D Cartilha com programa de exercícios domiciliares	67
ANEXO E Artigo aceito para publicação na revista “Preventive Medicine”	75
ANEXO F Artigo encaminhado para publicação na revista “Diabetes Research and Clinical Practice” – em avaliação	81
ANEXO G Artigo encaminhado para publicação na revista “Nutrition” – em avaliação	100

INTRODUÇÃO

A obesidade é conceituada como acúmulo excessivo de gordura corporal estando associada à elevada incidência de diversas enfermidades, particularmente aquelas relacionadas ao sistema cardiovascular. Possui etiologia multifatorial envolvendo inúmeros fatores, tais como ambientais (social e cultural), genéticos, fisiológicos, metabólicos, comportamentais e psicológicos (OMS, 2004).

Devido ao aumento da prevalência da obesidade nos últimos anos e dada sua importante repercussão sobre a saúde dos indivíduos, inúmeras estratégias tem sido investigadas para prevenção e/ou tratamento da obesidade (Klein et al., 2004; IBGE, 2010). Alterações no estilo de vida como dieta e pratica regular de atividade física têm sido estimuladas, em função de seus importantes efeitos benéficos sobre a saúde bem como no controle ponderal.

Estratégias que possibilitem a prevenção do ganho de peso devem ser enfatizadas tendo em vista que são mais fáceis de serem implementadas, possuem menor custo e são potencialmente mais efetivas do que o tratamento para redução do peso em indivíduos obesos (Brown, Kelly & Summerbell, 2007; Kumanyika et al., 2008; Lemmens et al., 2008). Além disso, podem ser aplicadas a população em geral e tem por objetivo a redução do ganho de peso em longos períodos no tempo (Levine et al., 2007; Sharma, 2007).

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Obesidade

O aumento da prevalência de obesidade tem sido reconhecido como importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, especialmente pelos inúmeros prejuízos que acarreta à saúde dos indivíduos. As conseqüências relacionadas à obesidade são diversas, destacando-se o risco aumentado de morte prematura devido a várias doenças, muitas vezes incapacitantes, e que têm efeito deletério sobre a qualidade de vida. A obesidade também é um fator de risco importante para resistência insulínica (RI), diabetes mellitus do tipo II (DM II), doenças cardiovasculares (DCV), associando-se também a inúmeros transtornos psicossociais (OMS, 2004; Roth et al., 2004; Yudkin, 2007).

A prevalência da obesidade vem aumentando no Brasil em todas as faixas etárias comparando-se estimativas da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009 com estimativas de pesquisas anteriores realizadas no país em 1974-1975 (Estudo Nacional da Despesa Familiar – ENDEF) e em 1989 (Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição – PNSN) (IBGE, 2010). Segundo estes dados, nesses últimos 35 anos, a prevalência de obesidade em mulheres aumentou de 7,8% (1974-1975) para 12,8% (1989) e 16,9% (2008-2009), enquanto que em homens variou entre 2,8% (1974-1975) para 5,1% (1989) e 12,5% (2008-2009).

O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, bem como sua associação com inúmeros outros fatores de risco, contribui de forma importante para os custos relacionados ao sistema de saúde. Sichieri et al. (2007) avaliaram os custos de hospitalização associados com sobrepeso/obesidade e doenças associadas no Brasil estimado através do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde para o ano de 2001 e observaram que os custos no Brasil eram similares aos obtidos em países europeus e que o sobrepeso ($IMC \geq 25$), mais do que a obesidade ($IMC \geq 30$), contribuía com parcela importante dos custos de saúde, dado a elevada prevalência de sobrepeso na população.

Todavia, não apenas a quantidade total de gordura corporal está relacionada ao desenvolvimento de diversas enfermidades, mas sua distribuição também deve ser considerada (OMS, 2004; Lee et al., 2008). Desde o estudo pioneiro de Gotemburgo (Lapidus et al., 1984), a distribuição da gordura corporal, avaliada pela relação cintura-quadril (RCQ) tem sido associada a morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares. Observou-se que homens e mulheres com graus mais altos de obesidade central apresentavam taxas de mortalidade mais elevadas do que aqueles com proporção de gordura central mais baixa.

Trabalhos como o de Yusuf et al. (2005), um estudo multicêntrico de caso-controle que investigou a importância da distribuição da gordura corporal, avaliada pela RCQ, associada a infarto do miocárdio em 27.098 participantes (12.461 casos e 14.637 controles) de 52 países, indicou uma forte associação ($P < 0,0001$) entre o aumento da RCQ e risco de infarto do miocárdio nessa amostra de grande diversidade étnica. O risco nesse estudo relacionado ao desenvolvimento de infarto do miocárdio foi 24,3% maior para os dois maiores quintis. Adicionalmente, a RCQ, apresentou-se como melhor preditor de risco para infarto do miocárdio que o IMC, ressaltando a importância do padrão de distribuição da gordura corporal com o risco associado a doenças cardiovasculares.

Outros estudos, no Brasil (Marques et al., 2009), confirmam a importância da localização abdominal da gordura como fator de risco para aterosclerose e outras doenças crônicas como abordado em revisão de risco metabólico e obesidade abdominal (Slentz et al., 2009).

Há boas evidências de que o acúmulo de gordura abdominal, principalmente visceral, seja importante no desenvolvimento de resistência insulínica e na síndrome metabólica (Demerath et al., 2008; Ledoux et al., 2010). Este fato deve-se, principalmente, às diferenças existentes entre o tecido adiposo subcutâneo e o visceral, o qual possui maior número de células por unidade de massa, maior fluxo sanguíneo, mais receptores de glicocorticóides, mais receptores de andrógeno (testosterona) e desenvolvem com mais intensidade lipólise induzida por catecolaminas (Hermsdorff & Monteiro, 2004; Duvnjak & Duvnjak, 2009).

Estas diferenças tornam o tecido adiposo visceral mais suscetível à estimulação hormonal e as alterações no metabolismo e acúmulo de lipídeos. O acúmulo de gordura visceral apresenta-se associado a uma diminuição na sensibilidade insulínica, principalmente no tecido muscular, apresentando-se como um possível fator de ligação entre localização da gordura corporal e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Klein et al., 2004).

1.2 Insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico produzido no pâncreas pelas células β das ilhotas de Langerhans. É um hormônio essencial para a manutenção da homeostase da glicose e do crescimento e diferenciação celular. A insulina regula a homeostase da glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo (Magkos, Wang & Mittendorfer, 2010). A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem

como aumenta a síntese e inibe a degradação de proteínas. Constitui-se em um dos mais importantes hormônios que regulam o metabolismo (Carvalho, Zecchin & Saad, 2002).

A homeostase da concentração de glicose no sangue ocorre pela interação da insulina com outro hormônio liberado pelas células α do pâncreas, o glucagon, cujo efeito é antagônico ao da insulina. A proporção entre as concentrações destes dois hormônios determina a ação que irá prevalecer (Silverthorn, 2003).

Periféricamente, a insulina caracteriza-se por ser um hormônio anabólico que atua na síntese de glicogênio, proteína e gordura. Seus efeitos sobre o metabolismo da glicose ocorrem principalmente no fígado, músculo e tecido adiposo. No fígado, a insulina diminui a produção de glicose por inibição da gliconeogênese¹ e da glicogenólise². Além disso, no fígado e no músculo, a insulina induz o aumento da glicogênese³. No músculo e tecido adiposo, leva ao incremento da captação de glicose por elevar o número de transportadores na membrana celular, propiciando, também, a diminuição na concentração de glicose sanguínea (Silverthorn, 2003).

Sobre o metabolismo das gorduras, a insulina provoca diminuição da lipólise, ocasionado por uma menor atividade da enzima lipase sensível a hormônio (LSH) e aumento da lipogênese, estimulada por uma maior atividade da enzima lipase lipoprotéica (LLP). No metabolismo protéico, a insulina estimula a entrada de aminoácidos nas células, ativa enzimas para síntese protéica e inibe as enzimas que promovem quebra de proteínas (Champe & Harvey, 2002).

Por outro lado, receptores de insulina presentes no sistema nervoso central (SNC), em especial no núcleo arqueado no hipotálamo, provocam saciedade e aumentam o gasto energético (Woods et al., 1979; Halpern, Rodrigues & Costa, 2004). Nesse caso, os efeitos centrais da insulina (catabólicos) apresentam-se como contra-reguladores de seus efeitos periféricos (anabólicos), na tentativa de manter o peso corporal estável (Pittas & Roberts, 2006; Ye & Kraegen, 2008).

1.2.1 Regulação da secreção da insulina

Inúmeros fatores podem influenciar a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, como o aumento nas concentrações de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, a secreção do

¹ Gliconeogênese: Conversão em glicose de precursores que não se originam de carboidratos (por exemplo, aminoácidos);

² Glicogenólise: Degradação do glicogênio;

³ Glicogênese: Síntese de glicogênio a partir da glicose;

peptídeo inibidor gástrico, um hormônio gastrointestinal que tem um efeito estimulador independente sobre a secreção de insulina, e aumento da atividade parassimpática. Destes fatores, o mais importante é a concentração de glicose sanguínea (Costanzo, 2007). Concentrações de glicose maiores do que 100 mg/dl estimulam a captação desta molécula pelas células β pancreáticas através de transportadores GLUT-2. Uma vez dentro da célula, a glicose é oxidada aumentando a concentração de ATP dentro da célula, estimulando o fechamento dos canais de K^+ e despolarizando a membrana da célula. A despolarização provoca a abertura dos canais de Ca^{+2} voltagem-dependentes, permitindo influxo de Ca^{+2} para o interior da célula β , provocando, por fim, exocitose dos grânulos secretores que contém insulina. A insulina é secretada no sangue e, a seguir, entra na circulação sistêmica (Silverthorn, 2003; Costanzo, 2007).

Alguns estudos têm demonstrado que o processo de secreção de insulina, primeiramente descrito como dependente essencialmente do estímulo da glicose, é significativamente modulado pela interação do metabolismo da glicose e dos lipídeos (Martins & Carpinelli, 2002). Haber et al. (2001), em estudo de revisão, salientam os diferentes efeitos dos ácidos graxos na modulação da secreção insulínica. A exposição aguda aos ácidos graxos promove secreção de insulina enquanto a exposição crônica pode levar à inibição na secreção deste hormônio.

Os mecanismos pelos quais a exposição crônica a concentrações elevadas de ácidos graxos livres (AGLs) modifica a secreção de insulina ainda são pouco conhecidos. Entretanto, acredita-se que os ácidos graxos provoquem lesão das células beta pancreáticas, resultando em diminuição na sua secreção (Zraika et al., 2002).

1.2.2 Captação da insulina pelos órgãos periféricos

Os alvos primários da insulina são fígado, tecido adiposo, músculo cardíaco e músculo esquelético. A resposta usual da célula-alvo da insulina é ter seu metabolismo de glicose aumentado. Em alguns tecidos, a insulina regula a atividade dos transportadores de glicose na membrana celular (GLUT), enquanto que em outros, como cérebro e os epitélios transportadores nos rins e no intestino, não há necessidade de insulina para que a glicose seja utilizada (Costanzo, 2007).

Uma vez na corrente sanguínea, a insulina liga-se a receptores específicos de alta afinidade da membrana celular dos tecidos, especialmente o fígado, músculo e tecido adiposo. A ação da insulina nas células-alvos começa quando este hormônio se liga a seu receptor, um

tetrâmero composto de duas subunidades α e duas subunidades β , na membrana celular. As subunidades α se situam no domínio extracelular enquanto as subunidades β atravessam a membrana celular possuindo atividade tirosina-quinase (Costanzo, 2007).

A ligação da insulina a subunidade α na membrana celular permite que a unidade β adquira atividade quinase levando a uma alteração conformacional e autofosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase deste receptor. Uma vez ativado, este receptor fosforila muitas outras proteínas intracelulares, dentre as quais podemos citar as proteínas pertencentes à família dos substratos do receptor de insulina (IRS), fazendo com que no músculo esquelético e no tecido adiposo, as vesículas que armazenam os transportadores de glicose (GLUT-4) dentro da célula se movam para a membrana celular e os insiram por exocitose. A entrada da glicose no meio intracelular ocorre por processo de difusão facilitada (Silverthorn, 2003).

Todavia, o efeito da insulina sobre os hepatócitos ocorre de modo diferente. A glicose transportada para dentro do fígado não é diretamente regulada pela insulina. As células do fígado têm transportadores específicos (GLUT-2) que estão sempre presentes na membrana celular. No estado alimentado, a insulina ativa a enzima hexoquinase, responsável pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato. Esta reação mantém as concentrações de glicose intracelular baixas em relação ao fluido extracelular, de modo que a glicose mantenha-se continuamente difundindo-se para o hepatócito pelo transportador GLUT-2. Por outro lado, no estado de jejum, os hepatócitos convertem glicogênio e aminoácidos em glicose, a qual difunde-se para o meio extracelular através da membrana, caindo na corrente sanguínea (Silverthorn, 2003).

1.3 Resistência insulínica

A resistência insulínica pode ser conceituada como uma falha nos órgãos-alvo em responder adequadamente a ação da insulina dificultando a captação da glicose nos órgãos e tecidos periféricos, principalmente tecido muscular, fígado e adiposo, levando à condição de hiperinsulinemia (Pittas et al., 2004). Esta definição pode, na maioria das vezes, significar a incapacidade da insulina em exercer suas funções não apenas no metabolismo dos carboidratos, mas também no metabolismo dos lipídeos e das proteínas. A diminuição na captação de glicose estimulada pela insulina pode ocorrer durante sua sinalização na membrana celular bem como em qualquer fase da cascata de reações pós-receptor, durante o

transporte e fosforilação da glicose ou redução na oxidação deste substrato bem como diminuição na síntese de glicogênio (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

Em indivíduos saudáveis, a captação de glicose estimulada pela insulina ocorre de forma dose-dependente, onde maiores concentrações de insulina promovem uma maior captação de glicose (Groop et al., 1989). Por outro lado, em indivíduos insulino-resistentes, a captação de glicose mediada pela insulina é reduzida, principalmente no tecido muscular esquelético (Karlsson & Zierath, 2007).

Estudos têm demonstrado que indivíduos obesos possuem menor capacidade de captação de glicose quando comparados a indivíduos eutróficos do mesmo sexo e idade, caracterizando, portanto uma importante associação entre o acúmulo excessivo de tecido adiposo e resistência a insulina (Kahn & Flier, 2000). A resistência insulínica causada pela obesidade é considerada fator chave para o aparecimento das alterações associadas à obesidade que incluem DM II e DCV (Kahn, Hull & Utzschneider, 2006; Erdmann et al., 2008). Em um dos primeiros trabalhos sobre o assunto, Reaven (1995), salienta que a resistência insulínica na obesidade prejudica a ação da insulina sobre o transporte e metabolismo da glicose no adipócito e no tecido muscular, e também possui efeitos sobre a supressão da produção hepática de glicose.

A hiperinsulinemia e a resistência insulínica correlacionam-se com acúmulo excessivo de gordura corporal, principalmente gordura visceral e reforçam a importância desta alteração metabólica e a sua repercussão sobre o desenvolvimento de outros fatores de risco para DCV (Klein et al., 2004). Por outro lado, vale ressaltar que a resistência insulínica em obesos não é somente encontrada entre os DM II, mas também na população obesa com metabolismo de carboidratos normal e que podem não desenvolver diabetes, devido à capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, que compensa tal resistência. Contudo, a hiperinsulinemia pode ser considerada um grande ônus ao organismo, pois é considerada um fator de risco para o aparecimento de eventos aterotrombóticos (Carnethon et al., 2003).

Piché et al (2005) estudaram os efeitos do acúmulo de gordura visceral e da resistência insulínica sobre o perfil metabólico em 108 mulheres pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal. O grupo caracterizado por grande quantidade de gordura abdominal e alta resistência insulínica apresentou pior perfil metabólico (elevados níveis de triglicédeos, apoproteína B-VLDL, proteína C reativa e interleucina-6 e baixos valores de apoproteína A1, HDL e HDL₂) quando comparado com o grupo de baixa quantidade de gordura visceral e baixa resistência insulínica ($p < 0,05$). Mais recentemente, Erdmann et al. (2008) observaram

piora significativa da sensibilidade à insulina e hiperinsulinemia em 10 homens saudáveis submetidos a quatro meses de intervenção dietética para ganho de peso.

Os mecanismos pelo qual o excesso de gordura corporal provoca diminuição na sensibilidade à insulina ainda estão pouco esclarecidos, entretanto, acredita-se que o acúmulo de adiposidade, principalmente na região visceral, promova uma maior oferta de AGLs ao organismo, provocando deterioração na sensibilidade insulínica nos órgãos periféricos, como o fígado e os músculos, bem como maior acúmulo de lipídeos intramuscular (Bays, Mandarinó & DeFronzo, 2004; Savage, Petersen & Shulman, 2007). Além disso, o tecido adiposo tem sido considerado um órgão metabolicamente ativo, sendo responsável pela secreção de inúmeras proteínas (adipocitocinas) que interferem diretamente na sensibilidade insulínica (Kanaya et al, 2004; Olefsky & Glass, 2010).

1.4 Tecido adiposo como órgão secretor

O tecido adiposo é, atualmente, um dos principais focos de pesquisa em obesidade. Por muitos anos, o tecido adiposo foi considerado um tecido inerte, cujas principais funções eram estoque de energia, proteção mecânica e regulação da temperatura corporal. Entretanto, atualmente sabe-se que o tecido adiposo secreta um grande número de substâncias com diversas funções fisiológicas, atuando com função autócrina, endócrina e parácrina. Atualmente, mais de 50 proteínas secretadas pelo tecido adiposo já foram identificadas, entretanto, seus efeitos fisiológicos ainda merecem investigação. Estas substâncias, denominadas de adipocitocinas ou adipocinas, em sua grande maioria estão relacionadas direta ou indiretamente, a processos que contribuem para o aparecimento de alterações vasculares e metabólicas podendo, portanto constituir um importante elo entre obesidade, inflamação, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (Ng et al., 2005, Petersen & Pedersen, 2005; Lazar, 2006; Yajnik et al., 2008).

Trabalhos recentes têm demonstrado que indivíduos obesos apresentam maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como influência direta ou indireta de aumento da massa de tecido adiposo, o que caracteriza a obesidade como estado inflamatório crônico de baixo grau (Bastard et al., 2006; Trayhurn, 2007; Forsythe et al., 2008). Dentre as principais citocinas alteradas na obesidade podemos citar a interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF- α) e adiponectina (Musaad & Haynes, 2007).

1.4.1 Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina que possui efeito pró-inflamatório agudo e atua no controle do metabolismo de carboidratos e lipídeos. É secretada por diversos tipos de células incluindo células do sistema imune, fibroblastos, células endoteliais, tecido muscular e, principalmente, no tecido adiposo (Pittas, 2004). Em estados não inflamatórios, cerca de 15 a 30% da IL-6 circulante é produzida pelo tecido adiposo com maior expressão no tecido adiposo visceral (Mohamed-Ali et al., 1997; Bastard et al., 2006; Fontana et al., 2007). As concentrações plasmáticas de IL-6 tem se correlacionado positivamente com o aumento da massa corporal e, inversamente, com a sensibilidade à insulina (Kern et al., 2001; Ronti, Lupattelli & Mannarino, 2006; Tilg & Moschen, 2008).

Os mecanismos pelos quais a IL-6 induz a resistência insulínica ainda não estão totalmente esclarecidos, entretanto acredita-se que estes estejam relacionados com o aumento das concentrações de AGLs, oriundos da intensificação da lipólise, e com a inibição da atividade da enzima LLP, ambos os efeitos levando a alterações no metabolismo glicídico (Shuldiner et al., 2001; Galic et al., 2010). Também existem evidências de que a IL-6 promova fosforilação do IRS-1 em serina, promovendo, desse modo, inibição na cascata de sinalização desse hormônio (Guimarães et al., 2007; Rabe et al., 2008).

1.4.2 Proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) é proteína produzida pelo fígado em resposta a processo sistêmico de inflamação aguda ou infecção, podendo encontrar-se elevada em até 1000 vezes quando na vigência de lesão e/ou infecção aguda. É sintetizada primariamente pelos hepatócitos sendo sua expressão regulada principalmente pela IL-6 (Pepys & Hirschfield, 2003; Puglisi & Fernandez, 2008).

Estudos epidemiológicos têm documentado que discretas elevações das concentrações de PCR, mesmo dentro da faixa de referência, associam-se as doenças cardiovasculares (Danesh et al., 2000; Person et al., 2003; Buckley et al., 2009).

Em estudo pioneiro, Visser et al. (1999) demonstraram importante associação entre obesidade e PCR. Neste trabalho, foram investigados 16616 indivíduos de ambos os sexos tendo sido encontrado um odds ratio (OR) para PCR elevada de 2,13 e 6,21 para homens e mulheres obesos, respectivamente. Adicionalmente, Park et al. (2005) investigaram a relação entre marcadores inflamatórios (dentre eles a PCR), obesidade e adiposidade visceral em 100

indivíduos saudáveis com e sem obesidade. Foi observada significativa correlação entre parâmetros antropométricos e marcadores inflamatórios nos indivíduos pesquisados com maiores associações para PCR. Nos indivíduos obesos (n=46), após ajuste por idade e sexo, foi observada significativa correlação entre PCR e IMC.

Os mecanismos pelos quais indivíduos obesos apresentam maiores concentrações de PCR ainda não são conhecidos. Entretanto, acredita-se que o aumento na produção de IL-6 pelos adipócitos possa mediar esse processo e reforça os achados que demonstram maior associação entre PCR e gordura visceral, uma vez que este depósito libera maiores quantidades de IL-6 quando comparado a gordura subcutânea (Fried et al., 1998; Bastard et al. 2006; Gustafson, 2010).

1.4.3 Fator de necrose tumoral

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que tem sido implicada no aparecimento da resistência insulínica, sendo observada maior produção desta substância em indivíduos obesos e resistentes à insulina (Yudkin, 2007; Rydén & Arner, 2007).

Em seres humanos, o TNF- α é sintetizado e secretado pelas células do estroma vascular e frações da matriz, incluindo os macrófagos, apesar de ter seu mRNA expresso no tecido adiposo. Apenas uma parte do TNF- α derivado do tecido adiposo se origina do próprio adipócito, com considerável parte secretada por macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Apesar de alguns estudos demonstrarem maior relação entre resistência insulínica e adiposidade visceral, a expressão do mRNA para TNF- α é semelhante no tecido adiposo visceral e subcutâneo (Bastard et al., 2006).

O papel do TNF- α no desenvolvimento da resistência insulínica foi observado pioneiramente pelo trabalho de Hotamisligil et al. (1993), em ratos obesos, em que a neutralização de TNF- α causou melhora significativa na captação de glicose em resposta à ação da insulina, indicando efeito sobre a resistência insulínica na obesidade. Em trabalho posterior, este mesmo grupo (Hotamisligil et al., 1995) analisou a relação entre a expressão do TNF- α e sensibilidade insulínica em 37 mulheres (18 controles e 19 obesas) e observaram forte correlação entre expressão dessa citocina com taxas aumentadas de insulina (hiperinsulinemia) e marcadores de resistência insulínica ($r = 0,82$; $p < 0,001$). Esses autores concluíram que o TNF- α parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da resistência insulínica relacionada à obesidade.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a relação entre TNF- α e resistência insulínica dentre os quais podemos citar a inibição da ação da enzima LLP (Fruhbeck et al., 2001), aumento na concentração de AGLs (Galic et al., 2010), redução da síntese e da translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana e consequente diminuição na captação de glicose pelas células (Smith, 2002; Dyck et al., 2006) e redução na expressão de adiponectina (Bruun et al., 2003). Além disso, o TNF- α induz modificação do IRS-1 por fosforilação em serina, o que torna essa molécula inibitória para sinalização do receptor de insulina (Carvalho et al., 2006; Tilg & Moschen, 2008).

1.4.4 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína secretada exclusivamente pelos adipócitos, e ao contrário dos outros fatores secretados pelo tecido adiposo, age como fator de proteção para doenças cardiovasculares, aumenta a sensibilidade à insulina e está inversamente relacionada a diversos marcadores inflamatórios (Krakoff et al., 2003; Duncan et al., 2004; Bastard et al., 2006). Paradoxalmente, estudos demonstraram expressão diminuída desta citocina em ratos e humanos obesos (Ouchi et al., 2003; Guimarães et al., 2007; Puglisi & Fernandez, 2008).

Weyer *et al* (2001) estudaram a relação existente entre percentual de gordura, RCQ, insulinemia e concentração de adiponectina em 144 indivíduos de diferentes grupos étnicos. Observou-se relação negativa significativa entre a concentração plasmática de adiponectina com o percentual de gordura corporal ($r = -0,43$), RCQ ($r = -0,46$) e com a concentração plasmática de insulina em jejum ($r = -0,63$). Entretanto, as análises ajustadas revelaram que, apenas a concentração de insulina de jejum e RCQ permaneceram como independentemente associados às concentrações plasmáticas de adiponectina. Tais resultados indicam que outros fatores além da adiposidade, como a distribuição da gordura corporal, podem ser determinantes na expressão desta citocina. De fato, Park *et al* (2004) ao analisarem a relação existente entre o padrão de distribuição da gordura corporal e concentrações plasmáticas de adiponectina, verificaram que apenas o tecido adiposo visceral associou-se negativa e independentemente ($r = 0,207$) com a secreção desta proteína. Assim, o acúmulo de gordura na região central, principalmente visceral, parece ser fator determinante na diminuição na secreção de adiponectina observada em indivíduos obesos.

Os efeitos metabólicos da adiponectina incluem aumento na sensibilidade a insulina no fígado, músculo e tecido adiposo, mediado por aumento da oxidação de gordura nos tecidos (Kahn et al., 2005; Carvalho et al., 2006). Além disso, a adiponectina possui efeitos

protetores sobre os vasos sanguíneos, através da inibição da adesão de monócitos ao endotélio vascular, a transformação de macrófagos em células espumosas e a expressão de moléculas de adesão, suprimindo, inclusive, a expressão de TNF- α induzida por essas moléculas de adesão (Goldstein & Scalia, 2004; Guimarães et al., 2007).

1.5 Resistência à insulina como preditor da modificação do peso corporal

A resistência insulínica observada com aumento da adiposidade corporal tem sido apresentada em alguns estudos como uma adaptação fisiológica do organismo para manutenção do peso corporal (Meyer-Davis et al., 2003; Pittas & Roberts, 2006). Indivíduos com resistência a insulina tenderiam a reduzir seu peso de forma mais significativa quando comparados com aqueles que não apresentam nenhuma alteração fisiológica na ação desse hormônio (Eckel, 1992; Porte et al. 1998).

Swinburn et al. (1991) acompanharam a modificação do peso corporal em um grupo de 192 índios Pima e observaram que aqueles com resistência a insulina na linha de base ganharam menos peso do que os não insulino-resistentes após três anos de seguimento (3,1 vs. 7,6 kg). Resultados similares foram observados por Wedick et al. (2001) que, ao acompanharem 725 indivíduos não diabéticos durante oito anos, observaram que aqueles com resistência a insulina apresentaram uma probabilidade três vezes maior de perder 10 kg ou mais quando comparados com os não insulino-resistentes.

Entretanto, estudo conduzido por Howard et al. (2004) demonstrou associação inversa, onde a resistência insulínica foi importante preditor de ganho de peso em 3389 mulheres pós-menopausa de diversos grupos étnicos acompanhadas durante três anos. Tais achados reforçam os encontrados por Johnson et al. (2001) em que a sensibilidade insulínica esteve negativamente associada ao aumento da adiposidade corporal ao longo do tempo.

Indivíduos com resistência insulínica apresentam quadro de hiperinsulinemia e a ação deste hormônio no sistema nervoso central aumenta a saciedade reduzindo o consumo energético ao longo do tempo (Eckel, 1992; Porte et al., 1998). Além disso, a insulina reduz a oxidação de carboidratos pelos tecidos periféricos levando a um aumento da oxidação de lipídeos, diminuição dos estoques de gordura e consequente manutenção e/ou redução do peso corporal. Por outro lado, a insulina possui importante efeito anabólico sobre os tecidos periféricos como músculo e tecido adiposo, fazendo com que um aumento nas concentrações desse hormônio promova maior estoque energético favorecendo o ganho de peso (Porte et al., 1998; Woods et al, 2004; Pittas & Roberts, 2006).

Estudos observacionais têm demonstrado que a obesidade pode influenciar a associação entre resistência insulínica e modificação do peso corporal. Howard et al. (2004) demonstraram que a resistência insulínica era preditora de ganho de peso apenas entre os mais magros, provocando efeito inverso (redução ponderal) entre os indivíduos obesos. É possível que os efeitos anabólicos da insulina se sobreponham aos seus efeitos catabólicos nos indivíduos eutróficos enquanto que nos indivíduos obesos os efeitos catabólicos sejam predominantes. Entretanto, no estudo conduzido por Wedick et al. (2001), a resistência insulínica foi considerada um importante preditor de perda de peso mesmo entre indivíduos com peso corporal dentro da normalidade.

A relação entre a sensibilidade insulínica e a concentração sérica desse hormônio também parece modular as alterações no peso corporal (Sigal et al., 1997; Pittas & Roberts, 2006). Indivíduos insulino-sensíveis obtiveram maior ganho de peso corporal quando apresentavam maiores concentrações de insulina quando comparados aos indivíduos insulino-resistentes, independente de seus níveis de secreção de insulina (Sigal et al., 1997). Desse modo, os efeitos da hiperinsulinemia sobre a modificação do peso corporal parecem ser dependentes da relação entre o aumento na secreção desse hormônio como uma resposta adequada à resistência insulínica. Nesse caso, a hiperinsulinemia representa uma adaptação do organismo para a manutenção do peso corporal adequado. Caso o aumento na secreção de insulina seja desproporcional a resistência a ação desse hormônio, ocorrerá sobreposição de seus efeitos anabólicos, com aumento no acúmulo de lipídeos e carboidratos pelos tecidos periféricos e consequente ganho de peso (Pittas & Roberts, 2006). Além disso, vale ressaltar que a resistência a ação da insulina pode ocorrer de forma heterogênea entre os diferentes tecidos, podendo um mesmo indivíduo apresentar graus variados de sensibilidade insulínica no tecido muscular e no tecido adiposo (Magkos, Wang & Mittendorfer, 2010).

Desse modo, trabalhos que avaliem os efeitos da resistência insulínica na modificação do peso corporal são necessários tendo em vista que os dados existentes até o presente momento ainda são conflitantes.

1.6 Prevenção e tratamento da obesidade

A redução do peso e principalmente da gordura corporal estão relacionadas a importantes melhoras no perfil metabólico em indivíduos obesos (Ross & Bradshaw, 2009). Medidas que levem à redução da gordura corporal vêm sendo fortemente estimuladas na

prevenção e no tratamento da obesidade, particularmente, a modificação dos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos (Bensimhom et al., 2006; Apovian, 2010).

A prevenção do ganho de peso e a manutenção do peso corporal adequado são, provavelmente, medidas mais fáceis de serem implementadas, de menor custo e potencialmente mais efetivas do que o tratamento para redução do peso em indivíduos obesos (Brown, Kelly & Summerbell, 2007; Kumanyika et al., 2008; Lemmens et al., 2008). Intervenções visando à prevenção são normalmente mais adequadas, pois aplicadas na população em geral tem por objetivo reduzir o ganho de peso em longos períodos no tempo (Levine et al., 2007; Sharma, 2007).

O tratamento da obesidade tem como principal objetivo a redução do peso e, em função dessa redução, a prevenção ou tratamento de condições mórbidas que se associam a obesidade, diminuindo o risco de complicações clínicas no futuro. Assim, a determinação dos riscos impostos à saúde pelo excesso de peso e a presença de complicações da obesidade devem ser cuidadosamente avaliadas e levadas em conta no momento da escolha da melhor terapia a ser instituída (Sharma, 2007).

O princípio básico da prevenção e tratamento para a obesidade é induzir um balanço energético adequado, ou seja, fazer com que a energia ingerida seja inferior ou similar ao dispêndio energético (ACSM, 2009; Hill et al., 2009). As principais ferramentas terapêuticas para controle do peso são: intervenção na dieta, exercícios físicos regulares, farmacoterapia e até mesmo cirurgia. Entretanto, as alterações na dieta e a prática regular de exercícios físicos constituem a base de todo tratamento para a obesidade (Leibbrand & Fichter, 2002; Wilding, 2007; Rossner et al., 2008).

1.7 Efeitos da dieta na prevenção e tratamento da obesidade

Muitos tipos de dietas têm sido propostas para prevenção e/ou tratamento da obesidade, podendo variar em função da quantidade de energia ingerida, da composição dos macronutrientes, da densidade energética e do índice glicêmico. A maior parte, quando avaliadas em longo prazo, mostram respostas muito similares como observado no estudo de dois anos de seguimento conduzido por Sacks et al. (2009).

A quantidade de energia ingerida é um fator de fundamental importância no controle ponderal influenciando de forma direta o balanço energético. Dietas com altas restrições energéticas diminuem a adesão ao longo do tempo e tendem a dificultar a perda de peso em longo prazo. Por outro lado, pequenas restrições energéticas diárias tendem a proporcionar

maior adesão apesar de menor repercussão sobre a balança energética. O National Institute of Health recomenda déficit energético diário de 500 a 1000 kcal para obtenção de redução ponderal entre 0,5 e 1,0 kg por semana, que deve ser revista periodicamente em função dos objetivos a serem atingidos (Klein et al., 2004).

O índice glicêmico (IG) da dieta tem sido estudado como uma alternativa para programas de redução do peso corporal. É uma característica do carboidrato quanto a capacidade de alterar a glicemia pós-prandial tendo sido proposto inicialmente por Jenkins et al. (1981). Diversos estudos têm avaliado o IG da dieta e as alterações do peso corporal conforme revisão de Alfenas & Paiva (2007) e sua maioria não encontrou associação entre IG e perda de peso. Contudo, muito outros fatores da dieta que se associam ao IG, como teor de proteínas, carga glicêmica (obtida pela multiplicação do IG com a quantidade de carboidratos dos alimentos) e fibras não têm sido considerados (Guttierrez & Alfenas, 2007). Além disso, os poucos estudos que controlaram por esses fatores (Sloth et al., 2004; Sichieri et al., 2007; Vrolix & Mensik, 2010), não demonstraram que o IG possa ser uma alternativa eficaz nos programas de prevenção e/ou tratamento da obesidade.

1.8 Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento da obesidade

A prática regular de exercícios físicos está associada à melhora global no estado de saúde e redução do risco de mortalidade (Morris et al., 1953; Paffenberger et al., 1993; Lee et al., 1995; Ratner et al., 2005). Além de seus efeitos diretos sobre a mortalidade, a atividade física promove inúmeros outros benefícios a saúde dos indivíduos, auxiliando no controle ponderal, melhorando perfil metabólico e reduzindo risco de doenças cardiovasculares (Warburton, Nicol & Bredin, 2006; Haskell et al., 2007).

Em revisão sobre atividade física e perda de peso, o Colégio Americano de Medicina do Esporte (2009) recomenda a utilização de estratégias que aumentem o gasto calórico como forma de criar o déficit no balanço energético. O exercício físico e outras formas de atividade física exercem uma função importante no controle do peso e devem ser adicionados a outros tipos de intervenção, pois auxiliam no desequilíbrio energético e melhoram o controle metabólico (Hansen et al., 2007; McTiernan et al., 2007; ACSM, 2009).

Williams et al. (2007) avaliaram o efeito de diferentes estratégias para prevenção de ganho de peso em mulheres acompanhadas durante dois anos. A média de ganho de peso nesse período foi de 1,2 kg e a combinação entre dieta e atividade física foi a única estratégia capaz de impedir o aumento do peso ocorrido durante o seguimento.

Poucos estudos indicam que o exercício, isoladamente, provoque reduções ponderais da mesma magnitude que programas de restrição alimentar, tendo em vista que atingir altos gastos energéticos durante a atividade física requer a capacidade do indivíduo em se exercitar por longos períodos em intensidades elevadas, o que somente é possível em pessoas bem condicionadas. Além disso, a perda de peso alcançada com atividade física moderada pode ser facilmente revertida por um pequeno aumento compensatório no consumo alimentar (Grundy et al., 1999; Klein et al., 2004; Wu et al. 2009).

A combinação entre restrição alimentar e prática regular de exercícios físicos é considerada uma prática efetiva na prevenção e no tratamento da obesidade e há indicações de que o exercício físico também possua um importante papel na manutenção da perda de peso em longo prazo (Mediano et al., 2007; Okay et al., 2009).

Estudo de meta-análise conduzido por Curioni e Lourenço (2005) analisou seis ensaios clínicos randomizados, com duração entre 10 e 52 semanas, e comparou indivíduos submetidos à intervenção dietética apenas e acrescida de exercício físico. O grupo que realizou exercício mais dieta apresentou redução de peso 20% maior do que o grupo submetido apenas à intervenção dietética, resultado este que se manteve após um ano de acompanhamento. Em outro trabalho de meta-análise avaliando o efeito adicional do exercício físico em indivíduos submetidos à dieta, Wu et al. (2009) observaram que, mesmo após 2 anos de acompanhamento, o grupo que praticou exercícios apresentou uma maior redução do peso corporal em comparação com o grupo submetido apenas a intervenção dietética.

Por outro lado, Redman et al. (2007) compararam os efeitos da dieta isoladamente e com exercício em indivíduos com sobrepeso durante período de 6 meses. No grupo que realizou apenas dieta o déficit energético foi ocasionado somente por restrição de calorias (25%) enquanto que no grupo que realizou dieta e exercício este déficit foi dividido igualmente entre restrição energética provocada pela dieta (12,5%) e dispêndio provocado pela prática de exercícios físicos (12,5%). Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos para os parâmetros de composição corporal e distribuição da gordura avaliados. Desse modo, o exercício físico não promoveu nenhuma alteração adicional sobre a composição corporal para além do déficit de energia.

A manipulação das variáveis da prescrição do treinamento físico parece influenciar de forma direta a modificação do peso corporal, principalmente a quantidade de exercícios físicos (ACSM, 2009). Apesar de um pequeno volume de exercício físico (150 minutos/semana) proporcionar importantes benefícios quanto à melhora de parâmetros

metabólicos e da aptidão física, estudos que avaliam a quantidade de treinamento físico necessária para proporcionar significativa perda de peso ainda são conflitantes. McTiernan et al. (2007), estudaram os efeitos de um alto volume de exercícios físicos (300 minutos/semana) sem intervenção dietética sobre a prevenção do ganho de peso durante acompanhamento de 12 meses. Os autores observaram que o grupo que praticou exercícios apresentou redução de aproximadamente 1kg do peso corporal enquanto que o grupo que não praticou atividade física demonstrou ganho de 0,5 kg ao final do estudo.

O estudo STRRIDE (Studies of Targeted Risk Reduction Interventions Through Defined Exercise) foi desenhado com objetivo de avaliar os efeitos de diferentes intensidades e volumes de treinamento físico sobre a modificação do peso corporal e parâmetros metabólicos em indivíduos dislipidêmicos com sobrepeso e/ou obesidade (Kraus et al., 2001). Os participantes foram alocados randomicamente entre os seguintes grupos: alto volume/alta intensidade, baixo volume/alta intensidade, baixo volume/moderada intensidade e grupo controle. Após oito meses de acompanhamento foi observada uma importante relação dose-resposta entre o volume de atividade física e redução do peso, da gordura corporal total e gordura visceral (Slentz et al., 2004; Slentz et al., 2005). Entretanto, outro importante achado deste estudo é que uma pequena quantidade de exercícios físicos (30 min/dia) foi capaz de impedir o ganho de peso de aproximadamente 1 kg observado no grupo controle durante o seguimento. Resultados similares já haviam sido encontrados por Bond Brill et al. (2002), que observaram que uma quantidade modesta de atividade física (30 minutos/5 x semana), em adição a dieta de baixo teor de gordura, pode ser capaz de prevenir o ganho de peso ocorrido no grupo que não praticou atividade física durante o período de estudo.

A manutenção da perda de peso por longos períodos é um tópico que merece destaque, sendo necessária para manter os benefícios metabólicos promovidos pela redução ponderal (Klein et al., 2004; Barte et al., 2010). Grande parte dos indivíduos submetidos a programas de intervenção para redução ponderal reganham peso após seis meses de acompanhamento e a atividade física parece desempenhar um importante papel na manutenção da perda de peso (Sarís et al., 2003; ACSM, 2009; Barte et al., 2010). Apesar disso, os estudos que avaliaram a quantidade de exercícios físicos necessária para evitar o reganho de peso ainda são conflitantes.

Estudos observacionais como o de Ewbank et al. (1995) demonstram que indivíduos submetidos a maiores volumes de atividade física apresentavam um reganho de peso significativamente menor quando comparados com aqueles que praticavam um menor volume de exercícios. Recentemente, Jakicic et al. (2008) avaliaram os efeitos de diferentes

quantidades de exercício sobre a perda de peso em mulheres com sobrepeso e obesidade acompanhadas por um período de 24 meses. Os autores observaram que as mulheres que mantiveram uma perda de peso igual ou superior a 10% do peso corporal inicial realizavam um maior volume de atividade física (275 minutos por semana) quando comparadas com aquelas que não conseguiram sustentar essa perda de peso. Tais resultados corroboram os observados por Jeffery et al. (2003), que ao acompanharem por 18 meses indivíduos submetidos a diferentes volumes de treinamento físico, observaram maior perda de peso para o grupo com maior volume de treino. Desse modo, pequenas quantidades de exercício físico (150 minutos por semana) são suficientes na prevenção do ganho de peso que ocorre em indivíduos sedentários enquanto um maior volume de treinamento físico (pelo menos 250 minutos por semana) é necessário para manutenção desses efeitos em longo prazo (ACSM, 2009).

Além de seus efeitos sobre o controle ponderal, estudos têm demonstrado modificações benéficas no perfil lipídico após um programa de exercícios físicos com diferentes intensidades, durações e frequências, principalmente quanto ao aumento do HDL colesterol e diminuição dos triglicerídeos (Durstine et al., 2001; Kelley, Kelley & Tran, 2005; Kelley, Kelley & Franklin, 2006; Lira et al., 2010). Kraus et al. (2002) estudaram os efeitos de diferentes protocolos de intensidade e volume de exercícios físicos sobre o perfil lipídico de 111 indivíduos sedentários com sobrepeso e dislipidemia leve a moderada. Apesar de ter sido observada apenas uma pequena redução do peso corporal (<2%) após oito meses de acompanhamento, o exercício físico promoveu uma significativa melhora do perfil lipídico com redução do triglicerídeo total e aumento do HDL colesterol, principalmente nos indivíduos submetidos a um maior volume de treinamento físico.

Alguns trabalhos sugerem a existência de relação dose-resposta entre o volume de exercícios físicos realizados e alterações no perfil lipídico. Duncan et al. (2005) avaliaram os efeitos de diferentes intensidades e frequências de caminhada sobre o colesterol total e HDL colesterol em 492 indivíduos sedentários acompanhados durante 24 meses. Após seis meses de seguimento, o grupo que realizou maior volume de exercícios físicos apresentou aumento do HDL colesterol em comparação com o grupo controle, resultado este que não se manteve aos 24 meses de estudo, tendo em vista que a aderência ao protocolo de treinamento físico diminuiu durante o acompanhamento. Por outro lado, Leon & Sanchez (2001) em revisão sistemática incluindo 28 ensaios clínicos randomizados, apontam que não é possível estabelecer uma relação dose-resposta devido a grande variabilidade de resultados encontrados nos estudos.

Ribeiro et al. (2008), avaliando os efeitos de quatro meses de intervenção com pequeno volume de exercícios (120 minutos/semana) físicos sobre o perfil lipídico e a dinâmica das lipoproteínas plasmáticas, observaram que mesmo sem provocar alterações significativas para o perfil lipídico, o exercício físico provocou um aumento do efeito antioxidante do HDL colesterol, adaptação esta associada a menor risco de eventos cardiovasculares.

Os mecanismos pelos quais o exercício físico promove aumento do HDL colesterol ainda são controversos, entretanto acredita-se que o exercício possua efeito direto sobre as vias do sistema de transporte reverso de colesterol (remoção do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado), através de um aumento na atividade da lecitina-colesterol transferase e diminuição da proteína de transferência de éster de colesterol, ambas responsáveis pela troca de ésteres de colesterol entre o HDL e outras lipoproteínas plasmáticas (Leaf, 2003; Lira et al., 2009). Além disso, o aumento na ação da lipase lipoproteica no músculo esquelético, provocado pelo exercício físico, aumenta a produção de metabólitos oriundos da oxidação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, liberando ésteres de colesterol para a formação de HDL e diminuindo as concentrações de triglicerídeos no plasma (Leaf, 2003).

Outra possível adaptação provocada pelo exercício físico diz respeito ao aumento na sensibilidade insulínica. A comparação de estudos que investigaram os efeitos da dieta hipocalórica com os obtidos por um programa de exercícios físicos demonstra que a dieta promove aumento na sensibilidade à ação da insulina principalmente em função da redução ponderal, enquanto o treinamento físico melhora a sensibilidade à ação desse hormônio mesmo sem alterar o peso corporal (Duncan et al., 2004; Houmard et al., 2004; Rector et al., 2007). Entretanto, outros trabalhos não confirmaram diferenças na sensibilidade à insulina entre mulheres que realizaram apenas dieta e outras que realizaram dieta e exercício físico (Weinstock et al., 1998; Arciero et al. 1999; Larson-Meyer et al., 2006).

Ross et al. (2004) pesquisaram um grupo de 54 mulheres, com IMC acima de 27 kg/m², com o objetivo de estabelecer os efeitos de diferentes tipos de intervenção (exercício com perda de peso, dieta com perda de peso, exercício sem perda de peso e grupo controle) sobre a sensibilidade à insulina e quantidade de gordura abdominal. Esses autores observaram que o grupo exercício com perda de peso apresentou maior redução na gordura corporal total, gordura abdominal e abdominal subcutânea quando comparado com todos os outros grupos apresentando também melhora estatisticamente significante na sensibilidade à insulina com relação ao grupo controle, o que não foi observado nos demais grupos.

Entretanto, Nassis et al. (2005) avaliando o efeito de 12 semanas de exercício aeróbio sobre a composição corporal, capacidade cardiorrespiratória e sensibilidade insulínica, avaliada por teste de tolerância oral à glicose (TTOG), em crianças com excesso de peso, observou que apesar de não terem sido encontradas alterações significativas no peso corporal e percentual de gordura, houve um aumento de aproximadamente 20% da capacidade cardiorrespiratória ($p < 0,05$) e melhora significativa no TTOG ($p = 0,03$). Os autores concluíram que o exercício físico promoveu melhorias na capacidade cardiorrespiratória e também na sensibilidade insulínica independente da perda de peso.

Recentemente, Larson-Meyer et al. (2010), em continuidade ao estudo publicado por Redman et al. (2007), avaliaram os efeitos adicionais do exercício físico sobre a sensibilidade insulínica em indivíduos submetidos a déficit energético de 25% ocasionado por dieta apenas ou dieta mais exercício físico e mostraram que, apesar de não terem sido encontradas diferenças para nenhum dos parâmetros antropométricos e de composição corporal, o grupo que praticou exercício físico apresentou melhora na sensibilidade à insulina.

Os efeitos do treinamento físico na ação da insulina e captação de glicose no músculo esquelético podem ocorrer por diferentes mecanismos. O exercício físico, através da contração muscular, aumenta a ação da enzima AMPK (proteína quinase ativada por AMP) que possui importante função no transporte da glicose no músculo esquelético por via independente da ação da insulina (Holloszy, 2005; Steinberg & Kemp, 2009). A ativação da AMPK é resultado do decréscimo do estado energético celular, por aumento da relação AMP: ATP, provocando mudança conformacional deixando-a mais suscetível a fosforilação e ativação pela enzima AMPK quinase. A maior atividade da AMPK, em resposta a necessidade em gerar ATP durante o exercício físico, promove maior translocação do GLUT-4 para a membrana celular, facilitando o transporte de glicose para o músculo (Hardie & Carling, 1997; Pauli et al., 2009). O aumento da concentração de íons Cálcio, da atividade da óxido nítrico sintetase, da concentração de bradicinina e hipóxia da célula muscular também promovem maior translocação de GLUT-4 para a membrana celular, estimulando a captação de glicose (Holloszy & Hansen, 1996; Holloszy, 2005; Pauli et al., 2009).

Outros mecanismos pelos quais o exercício físico aumenta a sensibilidade insulínica são as alterações no metabolismo lipídico, devido ao aumento na oxidação dos ácidos graxos e uma melhora da capacidade oxidativa da musculatura esquelética, e diminuição na expressão e/ou atividade de proteínas inflamatórias de efeito negativo na ação da insulina (Berggren et al., 2004; Petersen & Pedersen, 2005; Gill & Malkova, 2006; Horowitz, 2007; Prado et al., 2009; Donges et al., 2010).

1.9 Adesão à prática de exercícios físicos

Apesar dos reconhecidos benefícios promovidos pela prática regular de atividade física, a adesão a programas formais de exercício físico é baixa, com aproximadamente 50% dos indivíduos interrompendo a prática da atividade nos seis primeiros meses (Robison & Rogers, 1994; Rhodes et al., 2009; Gonçalves et al., 2010). No Brasil, apenas 3,3% da população pratica atividade física regularmente nos moldes recomendado pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte para obtenção de benefícios a saúde (pelo menos cinco sessões semanais com duração mínima de trinta minutos) (Monteiro et al. 2003).

Inúmeras estratégias têm sido investigadas com objetivo de melhorar a adesão a prática regular de atividade física. Dentre estas, a realização de exercícios físicos em domicílio tem se demonstrado uma boa alternativa, pois além de possuir custo extremamente baixo, propicia ao indivíduo maior liberdade de escolha quanto ao momento de sua realização, tendo em vista que a falta de tempo é um importante motivo para não realização de exercícios físicos (Folgelholm & Kukkonen-Harjula, 2000; Kahn et al., 2002).

Farinatti et al.(2005), ao estudarem o efeito de um programa de exercícios domiciliares sobre parâmetros antropométricos e pressão arterial em indivíduos hipertensos, acompanhados por quatro meses, observaram uma redução ponderal para o grupo intervenção de aproximadamente 4 kg com redução concomitante de 9 e 6 mmHg para PA sistólica e diastólica, respectivamente, com aumento de aproximadamente 1 kg para o grupo controle. A taxa de evasão para o grupo de intervenção foi de 22%. Achados similares foram observados por Krousel-Wood et al. (2008) que observaram redução do IMC no grupo de indivíduos submetidos a programa de exercício físico domiciliar, acompanhados durante três meses, com baixa taxa de evasão, aproximadamente 18%.

Todavia, um trabalho realizado por Cox et al. (2003) apresentou maior evasão ($p < 0,05$) em grupo de indivíduos que realizou exercícios domiciliares quando comparados com outros que realizaram atividade física supervisionada em um centro especializado durante todos os momentos do estudo (6, 12 e 18 meses).

Desse modo, apesar de ser uma estratégia de fácil implementação, uma vez que demanda de recursos humanos e materiais relativamente menores, poucos estudos avaliaram a efetividade de um programa de exercícios físicos domiciliares sobre diversos parâmetros relacionados à saúde e os resultados ainda são pouco conclusivos.

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao grande aumento na prevalência de obesidade e sua repercussão sobre a incidência de diversas alterações metabólicas, este estudo justifica-se pela necessidade de avaliar formas de intervenção que auxiliem na prevenção do ganho de peso. O exercício físico pode auxiliar na prevenção do ganho de peso e na melhora nos parâmetros metabólicos, entretanto, poucos trabalhos foram realizados com intuito de identificar o efeito adicional de um pequeno volume de exercício físico aliado a pequena restrição energética sobre a modificação do peso corporal e parâmetros metabólicos.

A identificação de indivíduos com maior risco de ganho de peso ou aqueles com maior dificuldade para perda de peso é importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e/ou tratamento da obesidade. No presente estudo avaliou-se uma população de mulheres com pouco acesso a orientação nutricional e prática de exercícios físicos e buscou-se promover orientações que não modificassem muito seu dia-a-dia. Do ponto de vista dos possíveis mecanismos que pudessem explicar maior ou menor resposta ao protocolo de intervenção proposto, avaliou-se a resistência a insulina, que tem sido apresentada como importante fator na modulação da modificação do peso corporal. Os estudos que avaliam essa relação são em sua grande maioria observacionais e os poucos estudos experimentais que foram conduzidos são de curta duração apresentando resultados controversos (McLaughlin et al., 1999; Pittas et al., 2005; Evangelou et al., 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos domiciliares sobre a redução ponderal, distribuição da gordura corporal e fatores metabólicos (perfil lipídico, glicose e insulina) em indivíduos submetidos a programa de intervenção dietética e de exercícios físicos.

3.2 Objetivos específicos

Estimar as modificações provocadas por programa de exercícios físicos domiciliares no estado nutricional dos participantes do estudo, especificamente nos aspectos relativos às variações no peso, distribuição da gordura e composição corporal.

Examinar os efeitos do programa de exercícios físicos sobre marcadores metabólicos (perfil lipídico, glicose, insulina) e sensibilidade insulínica (HOMA-IR).

Avaliar a influência da resistência insulínica na modificação do peso corporal, associada ao protocolo de intervenção com exercícios físicos.

Avaliar a influência da resistência insulínica na modificação do peso corporal, associada ao protocolo de intervenção com dieta.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente trabalho resulta de ensaio clínico randomizado intitulado “Prevenção primária de ganho de peso em mulheres em idade fértil” cujo principal objetivo consistiu em avaliar o efeito de dieta de baixo e alto índice glicêmico na prevenção do ganho de peso em mulheres em idade reprodutiva. Os resultados não indicaram diferenças entre baixo e alto índice glicêmico na modificação do peso corporal ao final do período de intervenção. A descrição e os resultados da intervenção dietética encontram-se já publicados (Sichieri et al, 2007).

O estudo possuiu desenho fatorial onde metade das mulheres que participaram do estudo também foram orientadas quanto a pratica de exercícios físicos domiciliares. A coleta de dados foi realizada de outubro de 2003 a março de 2005 e os dados obtidos foram registrados em fichas individuais (anexo 1) e constituíram banco de dados elaborado no programa Microsoft Office Excel[®].

Foram selecionadas para o estudo total de 644 mulheres saudáveis dentre as quais 230 não se enquadravam nos seguintes critérios de inclusão: idade entre 25 e 45 anos, índice de massa corporal (IMC) entre 23-29,9 kg/m², não grávidas, com pelo menos um filho e sem pretensão de engravidar durante o período de seguimento do estudo, sem doença de tireóide ou diabetes diagnosticada e que estivessem em período pré-menopausa. O recrutamento foi realizado em dois centros de atenção primária de saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. Todas as participantes receberam informações sobre os objetivos do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2). O presente trabalho foi aprovado pelo Institutional Review Boards da Harvard School of Public Health e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (anexo 3).

4.2 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi baseado em diferença para IMC de 1,2 kg/m² com desvio-padrão (DP) de 2,5 kg/m². Assumiu-se poder para o teste de 90% e 5% de nível de significância (Pocock, 1983). Com base nesses dados, o tamanho da amostra necessário foi de

148 mulheres. Corrigindo para aderência de 70% e com posterior correção para perda de seguimento de 20% (Sato, 2000), a amostra total foi de 206 mulheres.

4.3 Intervenção

Dentre as 414 mulheres recrutadas inicialmente que atendiam aos critérios de inclusão, 203 permaneceram após a fase de run-in e foram randomizadas quanto a dieta (alto e baixo índice glicêmico) e quanto a pratica de exercícios físicos (intervenção e controle).

4.3.1 Intervenção dietética

A intervenção dietética foi baseada em pequeno déficit energético diário (100-300) kcal com distribuição equilibrada de macronutrientes (26-28% de gordura) e similar teor proteínas e fibras para ambos os grupos. A variação do índice glicêmico da dieta baseou-se em diferença de 40 unidades entre os grupos de alto e baixo índice glicêmico para cada refeição. O cálculo teve como base a publicação de Foster-Powell (2002) para indivíduos saudáveis tendo utilizado pão branco como alimento padrão para determinação do índice glicêmico (100%).

As mulheres foram instruídas a realizar seis refeições diárias de acordo com cardápio proposto que deveria ser seguido durante seis dias na semana. Também foram orientadas a não consumir doces, alimentos ricos em açúcar e refrigerantes. Encontros mensais com nutricionista foram realizados para ajustes quanto à prescrição dietética em ambos os grupos. Maiores detalhes em Sichieri et al. (2007).

4.3.2 Intervenção com exercícios físicos

As mulheres alocadas no grupo exercício receberam um livreto com programa de exercícios físicos para ser realizado em casa durante pelo menos três vezes por semana (anexo 4). As sessões de exercício eram divididas em três partes: 1) Aquecimento: consistia na realização de exercícios de alongamentos e mobilização articular; 2) Circuito aeróbio: consistia na realização de circuito de exercícios envolvendo grandes grupamentos musculares, utilizando equipamentos como cordas, bolas, step (ou degrau) e cadeira. Foram fornecidas as participantes bolas e cordas para que pudessem realizar os exercícios; 3) Volta a calma: onde eram realizados os mesmos exercícios de alongamento do período de aquecimento.

As participantes foram estimuladas a realizar o programa de exercícios com intensidade moderada, pelo menos três vezes na semana, durante 12 meses. Na primeira semana de exercícios, as mulheres foram orientadas a realizar o circuito com duração de 20 minutos, aumentando gradualmente o tempo de exercício em 10 minutos por semana até que fosse alcançada a duração de 40 minutos por sessão. Além disso, foram a reduzir a intensidade de treinamento se sentissem qualquer desconforto durante a prática dos exercícios como, por exemplo, falta de ar e/ou dor muscular.

A aderência ao programa de exercícios foi verificada uma vez por mês durante as sessões de acompanhamento nutricional. Na semana anterior ao encontro, as participantes foram orientadas a marcar os dias em que realizaram o programa de exercícios e trazer o registro durante a consulta para conferência da adesão ao protocolo.

4.4 Procedimentos de aferição

Todas as variáveis analisadas no presente estudo forma mensuradas na linha de base, e aos 3, 6 e 12 meses de seguimento, com exceção para o peso corporal que foi aferido mensalmente. As mensurações foram realizadas no período da manhã e, para coleta do sangue, foi solicitado jejum de 10 horas.

4.4.1 Variáveis antropométricas

O peso corporal foi aferido mensalmente, utilizando mesma balança, modelo digital da marca Filizola®, com variação de 0,1 kg e capacidade máxima de 150 kg. Solicitou-se as participantes que fossem com roupas leves e, no momento da aferição, retirasse pertences que pudessem influenciar a medição. A estatura foi aferida por dupla medição usando estadiômetro SECA e caso as diferenças entre as aferições fosse superior a 0,5 cm as mesmas eram refeitas. As participantes foram medidas na posição ereta, de costas junto à parede sem rodapé, sem sapatos e adereços no cabelo, com os pés paralelos e tornozelos unidos, com as nádegas, ombros e parte posterior da cabeça em contato com a parede (Norton & Olds, 2000).

A avaliação do estado nutricional foi estimada pela utilização do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC pode ser calculado pela seguinte fórmula: $IMC = \text{massa corporal (em kg)} / \text{estatura (em metros)}^2$. O IMC apresenta boa correlação com a proporção de gordura corporal e é de fácil obtenção, sendo indicada a sua utilização em diversos estudos (Anjos, 1992; Mancini, 2001).

Os valores de circunferência da cintura e do quadril foram mensurados com o uso de fita antropométrica inextensível. A circunferência de cintura foi medida na menor região localizada entre o último arco costal e a crista ilíaca. A circunferência de quadril foi aferida na maior área de protuberância dos glúteos. Para tomada das medidas, o avaliado permaneceu em pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo e os pés juntos estando sem camisa ou com roupa afastada, deixando livre a região da cintura (Pereira, 1999). Foi realizada dupla medição sendo aceita uma diferença de até 1 cm, sendo utilizado o valor médio entre as duas medidas. Quando esta leitura excedeu tal valor, ambas foram repetidas. A distribuição da gordura corporal foi estimada pela relação cintura-quadril (RCQ), calculada pela razão entre as circunferências da cintura e do quadril, e pela circunferência de cintura (CC) isoladamente.

4.4.2 Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada através do método de bioimpedância elétrica tetrapolar utilizando aparelho RJL-101 e software próprio do fabricante. Os eletrodos foram colocados sobre as superfícies dorsais do pé e do punho (eletrodos injetores) e na região do processo estilóide, entre o rádio e a ulna, e do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral (eletrodos detectores), como especificado pelo fabricante.

4.4.3 Análise bioquímica das amostras

As amostras de sangue foram coletadas em jejum de 10 horas ou mais entre a última refeição e a coleta do sangue. As amostras foram centrifugadas e depois armazenadas à -70°C até o momento da análise laboratorial.

Os lipídeos plasmáticos foram mensurados utilizando Kit GoldAnalisa, a exceção do LDL e VLDL colesterol que foram estimados pela fórmula de Friedwald (1972). A glicose plasmática foi determinada por meio de ensaio enzimático-colorimétrico (Kit GoldAnalisa), utilizando aparelho Konelab 6.0.1, com leitura automatizada em comprimento de onda de 500nm. A insulina plasmática foi determinada por meio de radioimunoensaio (Kit ImmuChem 125/RIA).

Para determinação do grau de sensibilidade à insulina foi utilizado o modelo de avaliação homeostática (HOMA-IR), que avalia resistência à insulina a partir de dosagens de glicose e insulina de jejum (Matthews et al., 1985), apresentando boa correlação com método padrão ouro para avaliação da sensibilidade insulínica (Wallace, Levy & Matthews, 2004).

Para cálculo do HOMA-IR utilizou-se a seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia de jejum (mmol/l)} \times \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$. As mulheres que apresentavam valor de HOMA-IR maior do que 2,71 na linha de base foram classificadas como resistentes a insulina, segundo critérios estabelecidos por Geloneze et al. (2006) para a população brasileira.

4.5 Análise estatística

A análise dos dados compreendeu a estimativa das médias (e intervalos de confiança) e da dispersão da distribuição (desvios-padrão) tanto para os valores brutos quanto para os valores ajustados. Testaram-se as diferenças entre as médias entre os grupos na linha de base utilizando-se o teste t de Student e teste do qui-quadrado.

Para todas as variáveis foram realizadas análises por modelo linear misto através do comando PROC MIXED no programa SAS 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC) para verificar o efeito do tratamento sobre as alterações dessas variáveis ao longo do período de intervenção. Foram utilizadas todas as medidas realizadas no grupo controle e no grupo intervenção, independente das perdas que ocorreram ao longo do período de intervenção, caracterizando uma análise por intenção de tratamento (Sashegyi et al., 2000; Singer & Willett, 2003).

O efeito da intervenção com exercícios físicos sobre o peso corporal e a circunferência da cintura incluiu IMC na linha de base como covariável enquanto que para as variáveis bioquímicas foram incluídos no modelo seus valores de linha de base. Em função de alteração não linear do peso ao longo do tempo, foi incorporado termo quadrático (tempo X tempo) no modelo. A variável de interesse foi à interação entre tempo X exercício, que estima a taxa de alteração da variável de desfecho ao longo do tempo.

Para avaliar a influência da resistência a insulina na linha de base sobre as modificações do peso corporal, o modelo incluiu as variáveis tempo, resistência insulínica e tempo X resistência insulínica, ajustado pelos valores na linha de base e intervenção (dieta e exercício), cujo termo de interesse era tempo X resistência insulínica. Os efeitos da intervenção (exercício ou dieta) estratificados pela resistência insulínica incluíram tempo, tratamento e tempo X tratamento, ajustado pelos valores na linha de base. Quando analisados os efeitos para intervenção com exercício físico o modelo incluiu também ajuste para dieta e o inverso foi realizado para avaliar os efeitos da intervenção com dieta. O termo de interesse foi interação entre tempo X tratamento. Foi realizada análise dos resíduos que não demonstrou desvios significativos. Para todos os testes estatísticos aplicados, considerou-se significativo valor de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os dados da presente pesquisa permitiram a elaboração de três artigos científicos.

No primeiro artigo (anexo 5) o objetivo foi avaliar os efeitos do programa de exercício físico domiciliar sobre a modificação do peso corporal e do perfil lipídico durante 12 meses de acompanhamento. O grupo que realizou exercícios físicos encontrou uma maior redução do peso corporal nos seis primeiros meses (-1,4 vs. -0,8 kg; $p=0,04$) sem diferença entre os grupos após 12 meses de acompanhamento (-1,1 vs. -1,0 kg; $p=0,20$). O mesmo padrão foi observado para o IMC durante os seis primeiros meses, sem diferenças entre os grupos ao final dos 12 meses de seguimento. O grupo exercício demonstrou maior redução da circunferência da cintura apenas no terceiro mês (-1,4 vs. -0,6 cm; $p=0,05$), sem diferenças entre os grupos para relação cintura-quadril e percentual de gordura durante todo o período de acompanhamento. Para os parâmetros de perfil lipídico, foi observado maior aumento do HDL colesterol para o grupo exercício (18,3 vs. 9,5 mg/dl; $p<0,01$) ao final do estudo. Exceto pela redução do LDL colesterol observada aos seis meses no grupo que praticou atividade física (-15,6 vs. -4,0 mg/dl; $p<0,01$), nenhuma outra diferença entre os grupos foi observada para os parâmetros metabólicos.

No segundo artigo (anexo 6) avaliou-se a influência da resistência insulínica na linha de base na modificação do peso corporal em mulheres submetidas a intervenção com exercícios físicos domiciliares. As mulheres classificadas como resistentes a insulina na linha de base apresentaram maior perda de peso após 12 meses de acompanhamento quando comparadas com as que não tinham resistência insulínica (-1,6 vs. -1,1 kg; $p=0,01$). Não foi observada influência da resistência insulínica na linha de base sobre as modificações da circunferência de cintura e relação cintura-quadril. O grupo que realizou exercícios físicos apresentou maior redução do peso corporal apenas entre as mulheres que não tinham resistência a insulina (-1,5 vs. -0,7 kg; $p=0,04$), não sendo encontrado efeito do exercício físico sobre a modificação do peso corporal entre as insulino-resistentes (-1,5 vs. -1,7 kg; $p=0,24$). Também não foram observadas diferenças entre os grupos de exercício para circunferência de cintura e relação cintura-quadril tanto para as mulheres com resistência insulínica quanto para as não insulino-resistentes.

No terceiro artigo (anexo 7) avaliou-se a influência da resistência insulínica na linha de base sobre a modificação do peso corporal em mulheres submetidas a dieta de diferentes índices glicêmicos. A dieta de alto índice glicêmico promoveu maior redução do peso corporal e do IMC em comparação com a dieta de baixo índice glicêmico. As reduções foram

maiores para as mulheres com resistência a insulina na linha de base (-2,1 vs. -1,0 kg; $p=0,005$ e -0,8 vs. -0,4 kg/m²; $p=0,007$) em comparação com as não insulino-resistentes (-1,4 vs. -0,8 kg; $p=0,04$ e -0,5 vs. -0,3 kg/m²; $p=0,05$). Não foi observada diferença entre os grupos para a modificação na circunferência de cintura durante o período de acompanhamento. As mulheres com resistência insulínica na linha de base tiveram uma redução do HOMA-IR após três meses de acompanhamento com aumento para as não insulino-resistentes (-0,73 vs. +0,37; $p<0,001$). Essa redução foi maior para as mulheres submetidas à dieta de alto índice glicêmico em comparação com a dieta de baixo índice glicêmico ($p=0,04$).

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem concluir que:

- As mulheres que realizaram programa de exercícios físicos domiciliares apresentaram maior redução do peso corporal apenas nos seis primeiros meses quando comparadas com aquelas submetidas apenas a pequena restrição energética. Não foram observadas diferenças entre os grupos após 12 meses de seguimento;
- O exercício físico promoveu melhora no perfil lipídico durante todo o período de acompanhamento, principalmente para HDL colesterol;
- As mulheres que apresentavam resistência a insulina na linha de base perderam mais peso durante todo o período de acompanhamento, independente do tipo de intervenção aplicada;
- O exercício físico promoveu maior perda de peso apenas entre as mulheres não insulino-resistentes, grupo este que apresentou maior dificuldade para perda de peso durante os 12 meses de seguimento;
- A dieta de alto índice glicêmico promoveu maior redução do peso corporal tanto para as mulheres insulino-resistentes quanto para as sem resistência a insulina, porém os efeitos foram mais pronunciados entre aquelas insulino-resistentes.

REFERÊNCIAS

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biom Biotechnol* 2010; 476279.

ACSM. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sport Exerc* 2009; 41(2) 459-471.

Alfenas RCG, Paiva E. Effects of glycemic index on satiety and body weight. *Rev Nutr* 2007; 20(2): 197-202.

Anjos LA. Body mass index as a tool in the nutritional assessment of adults: a review. *Rev Saúde Pública* 1992; 26 (6): 431-436.

Apovian CM. The causes, prevalence, and treatment of obesity revisited in 2009: what have we learned so far? *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (suppl): 277S-279S.

Arciero PJ, Vukovich MD, Holloszy JO, Racette SB, Kohrt WM. Comparison of short-term diet and exercise on insulin action in individuals with abnormal glucose tolerance. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1930-1935.

Barte JCM, Bogt NCW, Bogers RP, Teixeira PJ, Blissmer B, Mori TA, Bemelmans WJE. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review. *Obes Rev* – no prelo.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caon M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1) 4-12.

Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463-478.

Bensimhon DR, Kraus WE, Donahue MP, Durham NC. Obesity and physical activity: a review. *Am Heart J* 2006; 151: 598-603.

Berggren JR, Hulver MW, Dohm GL, Houmard JA. Weight loss and exercise: implications for muscle lipid metabolism and insulin action. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1191-1195.

Bond Brill J, Perry AC, Parker L, Robinson A, Burnett K. Dose-response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(11): 1484-1493.

Brown T, Kelly S, Summerbell C. Prevention of obesity: a review of interventions. *Obes Rev* 2007; 8 (Suppl. 1), 127-130.

Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-E533.

Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483-495.

Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk factor for progression to incident hyperinsulinemia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1058-1067.

Carvalho JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2002; 46: 419-425.

Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2): 304-312.

Champe PC, Harvey RA. *Bioquímica ilustrada*. 2ª Ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2002.

Costanzo LS. *Fisiologia*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2007.

Cox KL, Burke V, Gorely TJ, Beilin LJ, Puddey IB. Controlled comparison of retention and adherence in home vs. center initiated exercise interventions in women ages 40-65 years: The S.W.E.A.T. study. *Prev Med* 2003; 36: 17-29.

Curioni CC, Lourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obesity* 2005; 29: 1168-1174.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.

Demerath EW, Reed D, Rogers N, Sun SS, Lee M, Choh AC, Couch W, Czerwinski SA, Chumlea WC, Siervogel RM, Towne B. Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(5):1263-1271.

Donges CE, Rob D, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(2): 304-313.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004; 53: 2473-2478.

Duncan GE, Anton SD, Sydemann SJ, Newton RL, Corsica JA, Durning PE, Ketterson TU, Martin AD, Limacher MC, Perri MG. Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2362-2369.

Duncan GE, Perri MG, Anton SD, Limacher MC, Martin AD, Lowenthal DT, Arning E, Bottiglieri T, Stacpoole PW. Effects of exercise on emerging traditional cardiovascular risk factors. *Prev Med* 2004; 39: 894-902.

Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise. *Sports Med* 2001; 31(15): 1033-1062.

Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(7): 19-24.

Dyck DJ, Heigenhause GJF, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol* 2006; 186: 5-16.

Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992; 340: 1452-1453.

Erdmann J, Kallabis B, Oppel U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain. *Am J Physiol* 2008; E568-E575.

Ewbank PP, Darga LL, Lucas CP. Physical activity as a predictor of weight maintenance in previously obese subjects. *Obes Res* 1995; 3(3): 257-263.

Evangelou P, Tzotzas T, Christou G, Elisaf MS, Kiortsis DN. Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women? *Metab Syndr Relat Disord*, 2010;8:173-178.

Farinatti PTV, Oliveira RB, Pinto VLM, Monteiro WD, Francischetti E. Programa domiciliar de exercícios: efeitos de curto prazo sobre a aptidão física e pressão arterial de indivíduos hipertensos. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(6): 473-479.

Folgelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain - a systematic review. *Obes Rev* 2000; 1: 95-111.

Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese human. *Diabetes* 2007; 56: 1010-1013.

Forsythe LK, Wallace JMW, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* 2008; 21: 117-133.

Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002, 76(1):5-56.

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850.

Friedwald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-847.

Galic S, Oakhill JS, Steinber GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cel Endocrinol* 2010; 316: 129-139.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006;72: 219-220.

Gill JMR, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clinical Science* 2006; 110: 409-425.

Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-2568.

Gonçalves TR, Mediano MFF, Cavaliere MLA, Barbosa JSO. Evasão de um programa de tratamento multidisciplinar para mulheres com fibromialgia. *Rev Bras Prom Saude* 2010; 23(1): 63-68.

Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence of multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-213.

Grundy SM, Blackburn G, Higgins M, Lauer R, Perri MG, Ryan D. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S502-S508

Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Carmo MGT. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr* 2007; 20(5): 549-559.

Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 332-341.

Guttierrez APM, Alfenas RCG. Efeitos do índice glicêmico no balanço energético. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(3): 382-388.

Haber EP, Curi R, Carvalho CRO, Carpinelli AR. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos livres. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(3): 219-227.

Halpern ZSC, Rodrigues MDB, Costa RF. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev Psiqu Clin* 2004; 31: 150-153.

Hansen D, Dendale P, Berger J, Van Loon LJC, Meeusen R. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med* 2007; 37(1): 31-46.

Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase: fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem* 1997; 246(2): 259-273.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powel KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health – update recommendation for

adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-1093.

Hermisdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48(6): 803-811.

Hill JO. Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? A report of the Joint Task of the American Society for Nutrition, Institute of Food Technologists, and International Food Information Council. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 477-484.

Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitive. *J Appl Physiol* 2005; 99: 338-343.

Holloszy JO, Hansen PA. Regulation of glucose transport into skeletal muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996; 128: 99-103.

Horowitz JF. Exercise-induced alterations in muscle lipid metabolism improve insulin sensitivity. *Exerc Sports Sci Rev* 2007; 35: 192-196.

Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effects of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2004; 96: 101-106.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.

Howard BV, Adams-Campbell L, Allen C, Black H, Passaro M, Rodabough RJ, Rodriguez BL, Safford M, Stevens VJ, Wagenknecht LE. Insulin resistance and weight gain in postmenopausal women of diverse ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1039-1047.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2009-2009 (POF). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, 2010.

Jackicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med* 2008; 168(14): 1550-1559.

Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 684-689.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981, 34(3): 362-366.

Johnson MS, Figueroa-Colon R, Huang TT, Dwyer JH, Goran MI. Longitudinal changes in body fat in African American and Caucasian children: influence of fasting insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3182-3187.

Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabol* 2005; 1(1): 15-25.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473-481.

Kahn EB, Ramsey LT, Brownson RC, Heath GW, Howze EH, Powell KE. The effectiveness of interventions to increase physical activity – A systematic review. *Am J Prev Med* 2002; 22: 73-107.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 7121: 840-846.

Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 1375-1380.

Karlsson HKR, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 103-113.

Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise, lipids, and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26(3): 131-144.

Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise, lipids, and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2005; 29(8): 881-893.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.

Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease – A Statement for Professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2004; 110: 2952-2967.

Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26: 1745-1751.

Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.

Kraus WE, Torgan CE, Duscha BD, Norris J, Brown SA, Cobb FR, Bales CW, Annex BH, Samsa GP, Houmard JA, Slentz CA. Studies of targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRRIDE). *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(10): 1774-1784.

Krousel-Wood MA, Berger L, Jiang X, Blonde L, Myers L, Webber L. Does home-based exercise improve body mass index in patients with type 2 diabetes? Results of feasibility trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 230-236.

Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, Franklin B, Gillman MW, Lewis CE, Poston WC, Stevens J, Hong Y. Population-based prevention of obesity. *Circulation* 2008; 118: 428-464.

Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-1261.

Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, Smith SR, Alfonso A, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 1337-1344.

Larson-Meyer DE, Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Ravussin E. Caloric restriction with or without exercise: The fitness versus fatness debate. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(1): 152-159.

Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med* 2006; 12: 43-44.

Leaf DA. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport. *Metabolism* 2003; 52(8): 950-957.

Ledoux S, Coupaye M, Essig M, Msika S, Roy C, Queguiner I, Clerici C, Larger E. Traditional anthropometric parameters still predict metabolic disorders in women with severe obesity. *Obesity* 2010; 18(5):1026-1032.

Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 646-653.

Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Study. *JAMA* 1995; 273: 1179-1184.

Leibbrand R, Fichter MM. Maintenance of weight loss after obesity treatment: is a continuous support necessary? *Behaviour Research and Therapy* 2002; 40: 1275-1289.

Lemmens VEPP, Oenema A, Klepp KI, Henriksen HB, Brug J. A systematic review of the evidence regarding efficacy of obesity prevention interventions among adults. *Obes Rev* 2008; 9: 446-455.

Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 6 (Suppl): S502-S515.

- Levine MD, Klem ML, Kalarchian MA, Wing RR, Weissfeld L, Qin L, Marcus MD. Weight gain prevention among women. *Obesity* 2007; 15: 1267-1277.
- Lira FS, Yamashita AS, Uchida MC, Zanchi NE, Gualano B, Martins Jr E, Caperuto EC, Seelaender M. Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 31.
- Lira FS, Zanchi NE, Lima-Silva AE, Pires FO, Bertuzzi RC, Santos RV, Caperuto EC, Kiss MA, Seelaender M. Acute high-intensity exercise with low energy expenditure reduced LDL-c and total cholesterol in men. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 203-210.
- Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition* 2010; 26: 686-693.
- Mancini MC. Obstáculos e desafios terapêuticos no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(6): 584-608.
- Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, Avila LF. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010; 209 (2): 481-486.
- Martins EF, Carpinelli AR. Ácidos graxos e secreção de insulina. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura: os ácidos graxos livres. São Paulo: Ed Manole, 2002. p. 61-72.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84:578-581.
- McTiernan A, Sorensen B, Irwin ML, Morgan A, Yasui Y, Rudolph RE, Surawicz C, Lampe JW, Lampe PD, Ayub K, Potter JD. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity* 2007; 15: 1496-1512.
- Mediano MFF, Barbosa JSO, Sichieri R, Pereira RA. Efeito do exercício físico na sensibilidade a insulina em mulheres obesas submetidas a programa de perda de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(6): 993-999.
- Meyer-Davis EJ, Kirkner GJ, Karter AJ, Zaccaro DJ. Metabolic predictors of 5-year change in weight and waist circumference in a triethnic population – The insulin resistance atherosclerosis study. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 592-601.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.

Monteiro CA, Conde WL, Matsudo SM, Matsudo VR, Bonseñor IM, Lotufo PA. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. *Pan Am J Public Health* 2003; 14(4): 246-254.

Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 21: 1053-1057.

Musaad S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 98-114.

Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafilopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metab Clin Exp* 2005; 54: 1472-1479.

Ng TWK, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barret HR. Adipocytokines and VLDL metabolism. *Diabetes* 2005; 54: 795-802.

Norton K, Olds T. *Anthropometrica: A textbook of body measurements for sport and health courses*. Sydney: University of NSW, 2000.

Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN. Exercise and obesity. *Prev Med* 2009; 36(2): 379-393.

Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-246.

OMS - Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: Prevenindo e controlando a epidemia global*. São Paulo: Ed. Roca, 2004.

Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 44(6): 561-566.

Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-545.

Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29-35.

Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, Park KK, Chang YC, Lee IK. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 135-142.

Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(4): 399-408.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith Sc, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.

Pereira RA, Sichieri R, Marins VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. *Cad Saúde Pública* 1999; 15(2): 333-344.

Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effects of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-1162.

Piché ME, Weisnagel SJ, Coeneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes* 2005; 54: 770-777.

Pittas AG, Das SK, Hajduk CL, Golden J, Saltzman E, Stark PC et al. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the CALERIE Trial. *Diabetes Care*, 2005;28:2939-2941.

Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-452.

Pittas AG, Roberts SB. Dietary composition and weight loss: Can we individualize dietary prescriptions according to insulin sensitivity or secretion status? *Nut Rev* 2006; 64: 435-448.

Pocock SJ. *Clinical trials*. John Wiley & Sons, 1983.

Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes and central nervous system. *Diabetologia* 1998; 41: 863-881.

Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Damaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição do exercício. *Rev Bras Med Esporte* 2009; 15(5): 378-383.

Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of c-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and adiponectin by diet, exercise and weight loss. *J Nutr* 2008; 138: 2293-2296.

Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.

Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Temprowa M. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 888-894.

Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-486.

Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2007; 293: E500-E506.

Redman LM Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 865-872.

Rhodes RE, Warburton DER, Murray H. Characteristics of physical activity guidelines and their effect on adherence. A review of randomized trials. *Sports Med* 2009; 39(5): 355-375.

Ribeiro ICD, Iborra RT, Neves MQTS, Lottenberg SA, Charf AM, Nunes VS, Negrão CE, Nakandakare ER, Quintão ECR, Passarelli M. HDL atheroprotection by aerobic exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 40(5): 779-786.

Robison JI, Rogers MA. Adherence to exercise programmes. Recommendations. *Sports Med* 1994; 17(1): 39-52.

Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365.

Rossner S, Hammarstrand M, Hemmingsson E, Neovius M, Johansson K. Long-term weight loss and weight-loss maintenance strategies. *Obes Rev* 2008; 9: 624-630.

Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(6): 319-325.

Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-Duy TB, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004; 12(5): 789-798.

Roth J, Qiang X, Marban SL, Redelt H, Lowell BC. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res* 2004; 12 (suppl): 88S-101S.

Ryden M, Arner P. Tumor necrosis factor- α in human adipose tissue – from signaling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med* 2007; 262: 431-438.

Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873.

Saris WHM, Blair SN, Baak MAV, Eaton SB, Davies PSW, Pietro LD, Fogelholm LM, Rissanen A, Shcoeller D, Swinburn B, Tremblay A, Westerterp KR, Wyatt H. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003; 4: 101-114.

- Sashegyi AI, Brown KS, Farrell PJ. Application of a generalized random effects regression model for cluster-correlated longitudinal data to a school-based smoking prevention trial. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1192-200.
- Sato T. Sample size calculations with compliance information. *Stat Med* 2000; 19(19): 2689-2697.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disorderd lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007; 87: 507-520.
- Sharma M. Behavioural interventions for preventing and treating obesity adults. *Obes Rev* 2007; 8: 441-449.
- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance- The emergin role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-1346.
- Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weght change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 707-713.
- Sichieri R, Nascimento S, Coutinho W. The burden of hospitalization due to overweight and obesity in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(7): 1721-1727.
- Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46(6): 1025-1029.
- Silverthorn DU. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. 1ª Ed. São Paulo: Ed. Manole, 2003.
- Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis – modeling change and event occurrence*. Oxford University Press. 2003.
- Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD, Kraus WE. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1613-1618.
- Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE - a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004; 164(1): 31-39.
- Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity* 2009; 17(3): S27-S33.
- Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Bjorck I, Vinoy S, Elmstahl H, Astrup A, Lang V, Raben A. No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2):337-347.

Smith U. Impaired diabetic insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance – is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes* 2002; 26: 897-904.

Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89: 1025-1078.

Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC, Lillioja S, Bogardus C, Ravussin E. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991; 88: 168-173.

Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 222-231.

Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007; 8 (suppl 1): 41-44.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.

Warburton DER, Nicol CW & Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174 (6): 801-809.

Wedick NM, Mayer-Davis EJ, Wingard DL, Addy CL, Barrett-Connor E. Insulin resistance precedes weight loss in adults without diabetes – The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1199-1205.

Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in treatment of obesity. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2477-2483.

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.

Wilding JPH. Treatment strategies for obesity. *Obes Rev* 2007; 8 (Suppl. 1): 137-144.

Williams L, Germov J, Young A. Preventing weight gain: a population cohort study of the nature and effectiveness of mid-age women's weight control practices. *Int J Obes* 2007; 31(6): 978-986.

Woods SC, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ. Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of homeostasis by peripheral signals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 497-515.

Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-505.

Wu T, Gao X, Chen M, Van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obesity Rev* 2009; 10: 313-323.

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.

Vrolix R, Mensink RP. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 366-374.

Yajnik CS, Joglekar CV, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Bhat DS, Uradey B, Raut KN, Shetty P, Yudkin JS. Adiposity, inflammation and hyperglycaemia in rural and urban Indian men: coronary risk of insulin sensitivity in Indian subjects (CRISIS) study. *Diabetologia* 2008; 51:39-46.

Ye J, Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev* 2008; 9: 30-34.

Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2007; 39: 707-709.

Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome – or pitfalls of epidemiology. *Diabetologia* 2007; 50: 1576-1586.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzoni MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen C, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649

Zraika S, Dunlop M, Proietto J, Andrikopoulos S. Effects of free-fatty acids on insulin secretion in obesity. *Obes Rev* 2002; 3: 103-112.

ANEXO A: Ficha de coleta de dados

1

Pesquisa de Prevenção de Ganho de Peso

<p>I. Fatores de exclusão: LEMBRETE: Não pergunte se a pessoa tem as doenças relacionadas abaixo, elas poderão ser verificadas através da pergunta 3, possíveis exames reportados pela pessoa ou acompanhante durante a entrevista.</p> <p>- Doenças de exclusão: câncer, aids, hipotireoidismo, hipertireodismo, diabetes, hipertensão secundária a feocromocitoma, nefrites, ovário policístico, lesão de alguma válvula cardíaca, aneurisma, estar em tratamento de tuberculose ou recém diagnosticada.</p> <p>- Também serão excluídas as grávidas, ou em amamentação, ou que nunca tiveram filhos, aquelas que estiverem na menopausa, que relatarem tomar remédio para redução de lipídios e que não souberem ler.</p>	
<p>01. Você está grávida? 1. () não 2. () sim 3. () acho que sim</p> <p>02. Você está amamentando? 1. () não 2. () sim</p> <p>03. Você tem ou está com alguma doença no momento: _____</p> <p>04. Quantos filhos você tem? () um () dois () mais de dois () nenhum</p> <p>05. Pretende ficar grávida nos próximos 2 anos?() não () sim</p> <p>06. Sabe dizer qual o seu peso? _____</p> <p>07. Sabe dizer qual a sua altura? _____</p> <p>08. IMC: _____ (só serão incluídas na pesquisa, mulheres com IMC entre 23-27 Kg/m²).</p> <p>09. Qual é a sua idade? _____ (só serão incluídas mães com 25 a 45 anos).</p> <p>10. Peso aferido: _____</p> <p>11. Estatura aferida: _____</p> <p>12. IMC: _____</p>	
<p>II. Identificação e controle Entrevistador (nome): _____ Digitador (nome): _____</p>	<p>Nº do registro _____</p>
<p>Dados Pessoais</p> <p>01. Nome _____</p> <p>02. Idade: ____.</p> <p>03. Estado civil: 01. () solteira 02. () união estável 03. () separada 04. () viúva</p> <p>05. Endereço: _____ _____ Bairro: _____ CEP: _____ - ____</p> <p>06. Telefone 1. Residência _____ 2. Trabalho: _____ 3. Recados _____</p> <p>07. Cor: Opinião do entrevistador 1. () branca 2. () parda (morena) 3. () preta (mulato) 4. () amarela (oriental)</p>	

III. Local de refeições e gostos

Na maior parte dos dias onde você faz as refeições:

Café da manhã: () em casa () leva comida de casa () fora de casa

Almoço: () em casa () leva comida de casa () fora de casa

Jantar: () em casa, come comida () em casa, geralmente lanche () fora de casa

Alimentos favoritos: numere os 5 alimentos que mais gosta, sendo **1 o favorito**:

Pães () Doces () Arroz e feijão () Chocolates () Leite () Frutas () Carnes ()

Refrigerantes () Verduras () Biscoitos () Sorvetes () Outros: _____

() gosta de todos.

Alimentos que não gosta: numere os 5 alimentos que menos gosta, sendo **1 o que gosta menos**:

Pães () Doces () Arroz e feijão () Chocolates () Leite () Frutas () Carnes ()

Refrigerantes () Verduras () Biscoitos () Sorvetes () Outros: _____

() gosta de todos.

IV. Informações sobre nascimento e 1º ano:

01. Sabe com que peso nasceu?

1. () não 2. () sim

02. Se sim, quanto? _____ g

03. Sabe informar se nasceu com peso:

1. () normal

2. () menor do que o normal

3. () acima do normal

9. () não sabe informar

04. Esteve internada no primeiro ano de vida?

1. () não 2. () sim 9. () não sabe

05. Se sim, quantas vezes esteve internada no primeiro ano de vida?

1. () 1 vez

2. () 1 a 3 vezes

3. () 4 a 6 vezes

4. () mais de 6 vezes

9. () não sabe

06. Foi prematura (nasceu antes do tempo)?

1. () não 2. () sim 9. () não sabe

07. Foi amamentada ao peito?

1. () não 2. () sim 9. () não sabe

08. Se sim, quanto tempo foi amamentada ao peito?

1. _____ meses 9. () não sabe

09. Sua mãe ou quem a criou tem telefone em casa ou de recado, (para validar informações de quando criança e valores de altura e peso dos pais):

1. () não 2. () sim 9. () não sabe/falecida

10. Se sim, forneça os dados a seguir (de sua mãe ou quem te criou):

Nome completo: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Estado: _____

Cidade: _____

Tel.: _____ - _____

V. Informações sobre saúde dos pais: (perguntar se pais são vivos e mesmo que os pais tenham morrido perguntar)

01. Qual a altura dos pais biológicos: (para 1 metro e 60 centímetros anote 160 cm)

Pai: _____ cm 9.() não sabe () Pai morreu antes dos 40 anos

Mãe: _____ cm 9.() não sabe () Mãe morreu antes dos 40 anos

02. Qual é/era o peso dos seus pais biológicos

Pai: _____ kg 9.() não sabe () Pai morreu antes dos 40 anos

Mãe: _____ kg 9.() não sabe () Mãe morreu antes dos 40 anos

03. Entre 40 e 50 anos seu pai biológico é/era:

1.() muito gordo 2.() gordo 3.() normal 4.() magro 5.() muito magro 9.() não sabe

04. Entre 40 e 50 anos sua mãe biológica é/era:

1.() muito gorda 2.() gorda 3.() normal 4.() magra 5.() muito magra 9.() não sabe

05. Sua mãe biológica é/era :

1.() muito alta 2.() alta 3.() normal 4.() baixa 5.() muito baixa 9.() não sabe

06. Seu pai biológico é/era :

1.() muito alto 2.() alto 3.() normal 4.() baixo 5.() muito baixo 9.() não sabe

07. Seus pais biológicos são/eram hipertensos?

1.() não 2.() somente a mãe 3.() somente o pai 4.() mãe e pai 9.() não sabe informar

08. Seus pais biológicos têm ou já tiveram níveis altos de colesterol?

1.() não 2.() somente a mãe 3.() somente o pai 4.() mãe e pai 9.() não sabe informar

09. Seus pais biológicos tiveram ataque cardíaco (infarto do miocárdio) antes dos 50 anos?

1.() não 2.() somente a mãe 3.() somente o pai 4.() mãe e pai 9.() não sabe informar

10. Seus pais biológicos são/eram diabéticos?

1.() não 2.() somente a mãe 3.() somente o pai 4.() mãe e pai 9.() não sabe informar

VI. Informações sobre saúde

01. Qual foi seu peso máximo (excluindo os períodos de gestação)?

___ __ Kg 9.() não sabe

02. Quantos anos tinha quando atingiu seu peso máximo?

___ __ anos 9.() não sabe

03. Fez regime para perder peso no último ano?

1.() não 2.() sim 9.() não lembra

04. Se sim, quantas vezes? ___ __

05. Está usando pílula ou injeção anticoncepcional?

() não () sim

Nome da pílula: _____

06. Fez laqueadura (ligou as trompas)?

() não () sim

07. Caso sim, ano _____

08. Com que idade teve sua primeira menstruação?

___ __ anos 9.() não sabe informar

09. Qual a idade da primeira gravidez incluindo abortos e nascimentos mortos?

___ __ anos 9.Não sabe

10. Quantas vezes engravidou incluindo abortos e nascimentos mortos?

___ __ vezes 9.Não sabe

11. Quantos filhos vivos teve?

___ __ vezes 9.Não sabe

12. Apresentou quadro de diabetes gestacional em alguma gravidez?

1.() não 2.() sim 9.() não sabe

13. Teve o útero retirado?

1.() não 2.() sim 9.() não sabe

14. Se sim, com que idade?

___ __ anos 9.() não sabe

15. Teve o(s) ovário(s) retirado(s)

1.() não

2.() somente um

3.() os dois

4.() não sabe

16. Se sim, com que idade?

___ __ anos 9.() não sabe

17. Você fuma cigarros atualmente?

1.() Sim

2.() Não, nunca fumei

3.() Não, fumei no passado, mas parei de fumar

Ano em que parou: _____.

18. Em geral, quantos cigarros por dia você fuma?

1. ___ __ cigarros

2.() Menos de um cigarro por dia.

VII. Informações sobre renda e escolaridade:

01. Na sua família somando tudo o que você seus familiares ganham, qual sua renda por mês?

___ __ reais

02. Quantas pessoas vivem desta renda? _____

03. Quem é o chefe da sua família?

Se a própria entrevistada pule para 05.

04. Qual é a série que o chefe da família cursou com aprovação? Série _____ Grau _____

05. Qual foi a série que você cursou com aprovação?

Série _____ Grau _____

Informações adicionais:

Sem escolaridade - 00; superior incompleto - 03; superior completo - 33; pós-graduação - 44.

1º grau: ensino fundamental; 2º grau: ensino médio; 3º grau: ensino superior.

04. Quais dos seguintes itens possui no lar:

Itens	Não possui	Possui			
		Quantos:			
		1	2	3	4 e +
Televisão em cores					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Aspirador de pó					
Máquina de lavar					
Vídeo cassete ou DVD					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex).					

<p>VIII. Informações sobre hábitos alimentares</p> <p>01. Você habitualmente:</p> <p>1. toma café da manhã? () 1. sim () 2. não</p> <p>2. lancha entre café da manhã e almoço? () sim () não</p> <p>3. almoça? () sim () não</p> <p>4. lancha a tarde? () sim () não</p> <p>5. janta? () sim () não</p> <p>6. come após o jantar? () sim () não</p> <p>02. Com que frequência come frutas?</p> <p>1. () 3 vezes ao dia</p> <p>2. () 2 vezes ao dia</p> <p>3. () 1 vez por dia</p> <p>4. () 5 a 6 vezes por semana</p> <p>5. () 2 a 4 vezes por semana</p> <p>6. () 1 vez por semana</p> <p>7. () 1 a 3 vezes por semana</p> <p>8. () nunca ou quase nunca</p> <p>03. Sente muita vontade de comer doces?</p> <p>1. () nunca</p> <p>2. () menos de 1 vez por semana</p> <p>3. () 1 vez por semana</p> <p>4. () 2 ou mais vezes por semana</p> <p>5. () diariamente</p>	<p>04. Sente muita vontade de comer chocolates?</p> <p>1. () nunca</p> <p>2. () menos de 1 vez por semana</p> <p>3. () 1 vez por semana</p> <p>4. () 2 ou mais vezes por semana</p> <p>5. () diariamente</p> <p>05. Você costuma comer a pele do frango?</p> <p>1. () sim 2. () não</p> <p>06. Com que frequência costuma comer alimentos integrais (Ex.: arroz mais escuro)?</p> <p>1. () não sabe o que é</p> <p>2. () nunca ou quase nunca</p> <p>3. () 1 vez por dia ou mais</p> <p>4. () 5 a 6 vezes por semana</p> <p>5. () 2 a 4 vezes por semana</p> <p>6. () 1 vez por semana</p> <p>7. () 1 a 3 vezes por mês</p> <p>07. Quanto da gordura visível da carne você tira antes de comer?</p> <p>1. () tira toda a gordura visível</p> <p>2. () tira a maior parte</p> <p>3. () tira pequena parte da gordura</p> <p>4. () não tira a gordura</p> <p>5. () não come carne</p>
---	--

14. Qual a frequência com que você consumiu os seguintes alimentos no último mês?							
	1 vez por dia ou mais	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca ou quase nunca	Não sabe
Azeite de dendê							
Azeite (óleo de oliva)							
Óleo maria (óleo + azeite ou óleo composto)							
Gordura vegetal							
Óleo de soja							
Óleo milho, amendoim, girassol.							
Óleo de canola							
Banha de porco/ toucinho/bacon							
Salgadinhos: pastel/coxinha							
Amendoim ou preparado de amendoim							
Castanha do Pará, de caju, nozes.							
Carnes e peixes conservados no sal como bacalhau, carne seca, charque.							
Alimentos enlatados ou em conservas							

X. Trabalho e Atividade física 01. Atualmente trabalha fora do lar: 1. () sim 2. () não 02. O que faz no seu trabalho? _____ 03. Caso não, porque? 1. Nunca trabalhou fora ()+ 2. Trabalhou e está desempregada () 3. Trabalhou e está aposentada/pensionista () 4. Trabalhou e está de licença () 5. Outros () _____		04. Quantos dias trabalha por semana? _____ dias. 05. Quantas horas por dia? _____ horas. 06. Usualmente, quantas horas dorme a noite? _____ horas. 07. Quantas horas, em média assiste TV? De manhã ____ À tarde ____ - À noite ____. 08. Como vai para o trabalho/escola: 1. () não vai, não se aplica. 2. () andando ou de bicicleta. Ida: _____ minutos/dia Volta: _____ minutos/dia			
09. Atividade usual do último ano:					
Atividades POR SEMANA		Não		Sim	
			Nº de vezes por semana	Tempo gasto cada vez em minutos	
1. Caminha, além de ir para o trabalho/escola					
2. Corre					
3. Alongamento, ioga ou tai-chi-chuan					
4. Bicicleta, bicicleta ergométrica ou natação					
5. Ginástica aeróbica ou hidroginástica					
6. Musculação					
7. Outras de lazer: _____					
8. Faz faxina na casa					
9. Varre casa					
10. Limpa quintal					
11. Lava roupa semanalmente sem utilizar máquina de lavar ou tanquinho? 1. Sim () 2. Não () 12. Em caso afirmativo, a roupa lavada é: 1. Somente a sua () 2. De toda a família () 13. Passa roupa semanalmente? 1. Sim () 2. Não () 14. Em caso afirmativo, a roupa passada é: 1. Somente a sua () 2. De toda a família () 15. Cuida de criança com 3 anos ou menos? 1. Sim () 2. Não ()					

1. Você já comeu, em duas horas ou menos, uma quantidade de comida que a maioria das pessoas considera grande demais? 1. Sim () 2. Não ()

2. Em caso afirmativo, nas ocasiões em que você comeu deste modo, geralmente sentia que não conseguia parar de comer ou controlar o que ou quanto comia? 1. Sim () 2. Não ()

3. Nos últimos três meses com frequência você comeu deste modo?

1. () nunca 2. () menos de 1 vez por semana 3. () 1 vez por semana

4. () 2 ou mais vezes por semana

4. Se você tivesse que medir o quanto se sente com fome, que número a representaria:

1. Ao levantar: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
pouca fome muita fome

2. Aproximadamente 3 horas após o almoço:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
pouca fome muita fome

3. Aproximadamente 3 horas após o jantar:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
pouca fome muita fome

ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido

Consentimento informado

Propósito

Você está sendo convidado para fazer parte de uma pesquisa de prevenção do ganho de peso por meio de padrões de dieta e atividade física.

Descrição do estudo

O objetivo do estudo é de avaliar se diferentes padrões de dieta e atividade física contribuem para mudanças de peso. O protocolo de pesquisa inclui sessões de aconselhamento dietético em grupo e aconselhamento nutricional individual.

Procedimentos

Você receberá mensalmente menus e receitas durante as sessões de aconselhamento. Seu sangue será coletado nos 1º, 6º e 18º meses de seguimento. As dietas que você será aconselhado a seguir proporcionarão pequena perda de peso durante os 18 meses de seguimento.

Riscos, desconfortos e inconveniências

As dietas que você será aconselhado a seguir não conferem nenhum risco especial. Quando você for retirar uma amostra de sangue, você sentirá possível desconforto no local de inserção da agulha e, raramente, poderá desmaiar. Você gastará aproximadamente uma hora em cada visita de seguimento.

Benefícios

Pequena perda de peso durante os 18 meses de seguimento.

Alternativas

A alternativa para participação neste estudo é não participar.

Privacidade e confidencialidade

Suas identificações serão removidas dos dados e nenhum pesquisador ou assistente poderá fornecer alguma informação sobre seus dados.

Pagamento

Alguns itens do cardápio poderão ser dados para os participantes como compensação pela participação.

Questões

Se você tem alguma questão sobre seus direitos como paciente você pode falar com Ruben Mattos no Instituto de Medicina Social .Telefone: 2587-7303 ramal 231.Suas dúvidas podem também ser enviadas para o comitê de Revisão de Ética do Instituto de Medicina Social (José Ueleres Braga, Comitê para Ética em Coordenações de Pesquisa, Instituto de Medicina Social-UERJ, Rua S. Francisco Xavier,524, 7º andar, bloco E. CEP 20550-012, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, telefone: 2284-8249). Se você tem dúvidas sobre o estudo ou algum dano relacionado à pesquisa você pode entrar em contato com Rosely Sichieri no Instituto de Medicina Social, Rua S. Francisco Xavier, 524, sala 7015, telefone: 2587-7303, ramal 244, ou por e-mail: sichieri@uerj.br

Outras informações gerais

Os resultados das análises e do estudo estarão disponíveis apenas no final do estudo. Os resultados estarão disponíveis na clínica em setembro de 2005.

Você pode deixar de participar da pesquisa sem que isso afete o seu tratamento regular na clínica, mas você não receberá nenhum cuidado médico especial, exceto aqueles associados com a pesquisa. Você pode deixar o estudo a qualquer momento sem implicações em futuros atendimentos no Hospital Pedro Ernesto, Policlínica Piquet Carneiro e CLINEX.

Eu fui informado da natureza e propósito deste estudo de pesquisa, seus procedimentos, benefícios, riscos e desconfortos. Eu aceito fazer parte desta pesquisa como um paciente. Eu entendo que minha participação é voluntária, que eu sou livre para retirar este consentimento e sair deste projeto a qualquer hora. Uma cópia assinada deste consentimento estará disponível para mim.

Assinatura do pesquisador

____/____/____
Data

Assinatura do paciente

____/____/____
Data

ANEXO C: Protocolo de aprovação do comitê de ética em pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Instituto de Medicina Social
Rua São Francisco Xavier, 524 / 7º andar / Bloco D - Maracanã
CEP: 20550.900 - Rio de Janeiro - BRASIL
TEL: 55-021-2334-0504 ramal 108
FAX: 55-021-2334-2152

IMS INSTITUTO
DE MEDICINA
SOCIAL

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo do projeto de pesquisa "Prevenção primária da obesidade em mulheres de 25 a 45 anos de idade" (Registro CEP-IMS 02/2004), coordenado por Rosely Sichieri, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social da UERJ, em reunião realizada no dia 24/08/2004.

Rio de Janeiro, 22 de setembro de 2010


MARIA HELENA COSTA-COUTO
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Medicina Social

Ana Sílvia Gesteira
T. A. U. Mat. 6858-5
IMS/UERJ

ANEXO D: Cartilha com programa de exercícios domiciliares

PROJETO “PREVENÇÃO GANHO DE PESO”

Prezadas senhoras:

Hoje iniciamos a fase de exercícios físicos, que devem ser feitos em sua casa, em pelo menos 5 (cinco) dias da semana.

Chamamos a atenção para a necessidade de iniciar a primeira semana com:

5 minutos de aquecimento + 10 minutos de exercícios aeróbios + 5 minutos de volta à calma

Na segunda semana passar para:

5 minutos de aquecimento + 20 minutos de exercícios aeróbios + 5 minutos de volta à calma

E a partir da terceira semana passar para:

5 minutos de aquecimento + 30 minutos de exercícios aeróbios + 5 minutos de volta à calma

Atenção:

- Nenhum exercício pode causar dor ou desconforto;
- Todos os exercícios devem ser feitos numa velocidade que, se for necessário falar com alguém, seja possível conversar por uns poucos minutos sem perder o fôlego.

Comece hoje mesmo. Convide alguém de sua casa para fazer junto com você.

Prof. José Silvio de O. Barbosa/ LAFISAEF - UERJ

CIRCUITO AERÓBIO 1 (1º mês)

ATENÇÃO: use um calçado que não escorregue

A - Aquecimento (05 minutos)

De pé, braços ao longo do corpo, mãos tocando as coxas:

- 1) abra e feche as mãos, pausadamente (10 vezes)
- 2) mãos fechadas, dobre e estique os punhos, pausadamente (10 vezes)
- 3) dobre e estique os cotovelos, pausadamente (10 vezes)
- 4) eleve e abaixe as mãos acima da cabeça, pausadamente (10 vezes)
- 5) eleve-se na ponta dos pés e volte, pausadamente (10 vezes)
- 6) eleve um joelho de cada vez até a altura da cintura e voltar (10 vezes)

Faça a seguir os seguintes movimentos de alongamento, suavemente, **sem provocar dor**:

7) Alongue a “barriga da perna”: de pé, de frente para uma parede, mãos apoiadas na parede, movimente o pé direito para trás, até sentir repuxar a barriga da perna direita; conte de 1 até 10 lentamente. Repita com o pé esquerdo.

Ver figura 1, abaixo:



Figura 1

8) Alongue a parte da frente da coxa: de pé, de lado para a parede, mão esquerda apoiada na parede; com a mão direita puxe o tornozelo direito tentando aproximar o pé da parte de trás da coxa, até sentir pequeno repuxar na parte da frente da coxa direita; conte de 1 até 10 , lentamente. Repita com o tornozelo esquerdo.

Ver figura 2, abaixo:



Figura 2

B - Parte principal (Circuito 1) - (primeira semana 10 minutos; segunda 20 minutos; após a terceira semana 30 minutos).

1) Estique a corda no chão. Vá e volte de uma ponta até a outra da corda, passando para um lado e outro da corda (= cruzando a corda); enquanto anda, dobre e estique os cotovelos, partindo as mãos das coxas e retornando até elas.

10 idas e vindas

Ver figura 3, abaixo:



Figura 3

2) Corda (no chão) – dê 2 passos a frente e volte, fazendo círculos com as mãos a frente do corpo; depois dê 2 passos para cada lado (afasta e aproxima os pés) fazendo círculos com as mãos a frente do corpo.

5 idas e vindas a frente + 5 para cada lado

Ver figura 4, abaixo:



Figura 4

3) Bola - corra sem sair do lugar, quicando a bola no chão com as duas mãos. A cada 10 quiques, passe a bola de uma mão para outra, por trás do corpo.

Faça 10 vezes

Ver figura 5, abaixo:



Figura 5

4) De pé atrás de uma cadeira e apoiando as mãos no encosto; eleve a mão direita acima e a frente até a altura do ombro, enquanto afasta o pé esquerdo para trás; volte à posição inicial e faça o mesmo movimento com a mão esquerda; após 10 movimentos, caminhe rápido 10 passos largos pela casa e volte ao início do exercício.

Faça 05 vezes

Ver figura 6, abaixo:



Figura 6

5) Corda na mão - ultrapasse ou pule com 1 ou 2 pés.

Faça 10 movimentos

Ver figura 7 abaixo:



Figura 7

6) Estique a corda no chão. A partir da posição de pé com as mãos ao lado do corpo e os pés afastados, vá e volte a distância da corda, dobrando um joelho de cada vez aproximando o pé da nádega (bumbum); ao dobrar joelho direito toque com a mão esquerda no pé direito, ao dobrar joelho esquerdo toque com a mão direita no pé esquerdo.

10 idas e vindas

Ver figura 8, abaixo:



Figura 8

OBS: Ao completar os seis exercícios desta fase, reinicie do primeiro, caso o tempo de 30 minutos não tenha sido completado.

C - Volta à calma (5 minutos)

Ao final do tempo de exercício, faça os mesmos movimentos do aquecimento, de forma bem pausada.

CIRCUITO AERÓBIO 2 (2º mês)

ATENÇÃO: use um calçado que não escorregue

A - Aquecimento (05 minutos):

Faça os mesmos exercícios do circuito 1.

B - Parte principal (Circuito 2) → 30 minutos

1) Estique a corda no chão. Ande para frente e para trás ao longo da corda, passando para um lado e outro da corda; enquanto anda, estique e dobre os cotovelos para frente, na altura dos ombros.

10 idas e vindas

Ver figura 9, abaixo:



Figura 9

2) Degrau – de frente para o degrau, mão tocando as coxas; suba e toque as mãos na nuca; desça e toque as mãos nas coxas (subir uma vez com o pé esquerdo e outra vez com o pé direito).

10 subidas

Caso não tenha nenhum degrau na casa, ponha no chão 2 tijolos maciços embrulhados lado a lado.

Ver figura 10, abaixo:



Figura 10

3) Estique a corda no chão. Fique de pé de frente para uma ponta da corda, com as mãos tocando as coxas. Dê um passo para frente por cima da corda e eleve a mão direita à frente, até a altura do ombro;

de um passo para trás voltando a mão até a coxa; repita o movimento com mão esquerda; vá e volte de uma ponta a outra da corda.

10 movimentos

Ver figura 11, abaixo:

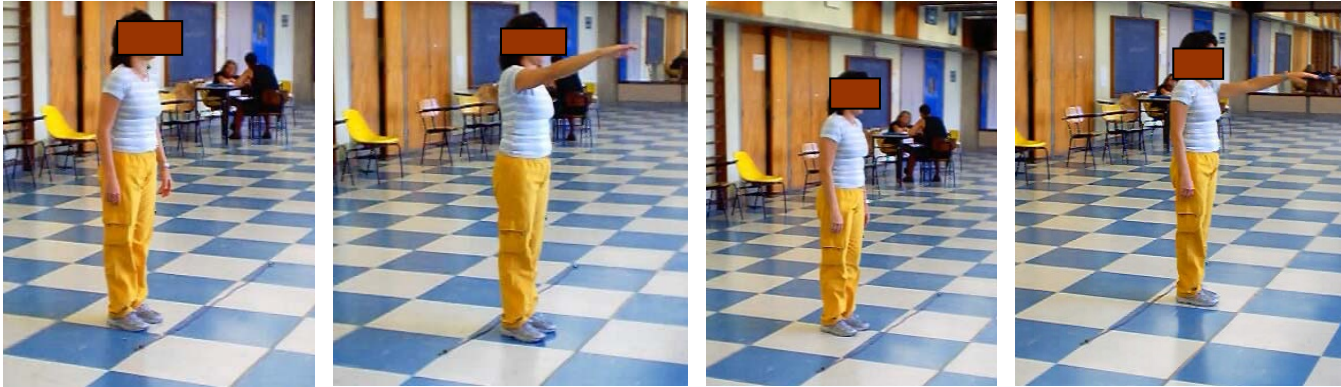


Figura 11

4) Bola – corra sem sair do lugar, jogando a bola para o alto. A cada 10 vezes, eleve um joelho de cada vez, até a altura da cintura e toque com a bola no joelho.

10 movimentos

Ver figura 12, abaixo:

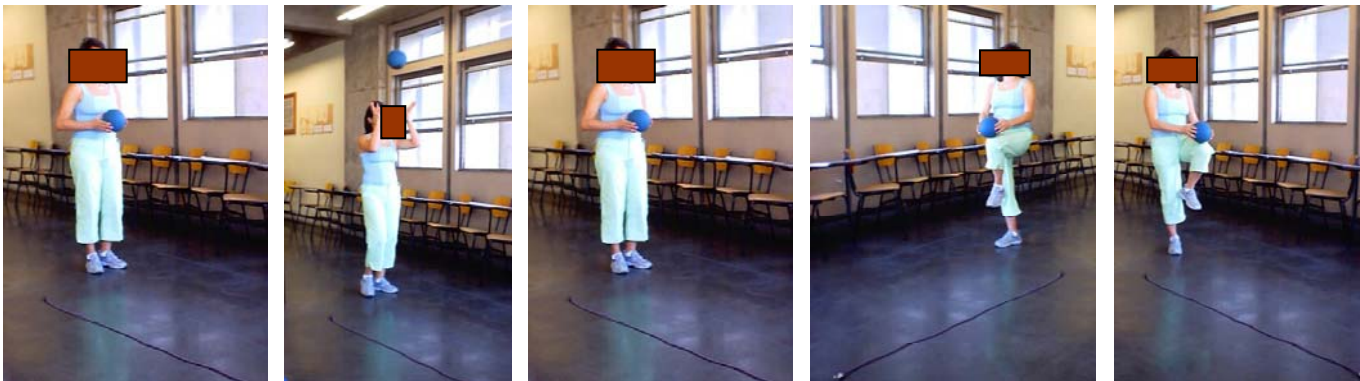


Figura 12

5) Sentada na cadeira. Estique o joelho direito e eleve o braço esquerdo ao lado do corpo até a altura do ombro; repita com o joelho esquerdo e braço direito; faça 10 movimentos, levante-se, caminhe rapidamente dez passos largos pela casa e volte até a cadeira.

Faça 5 vezes

Ver figura 13, abaixo:

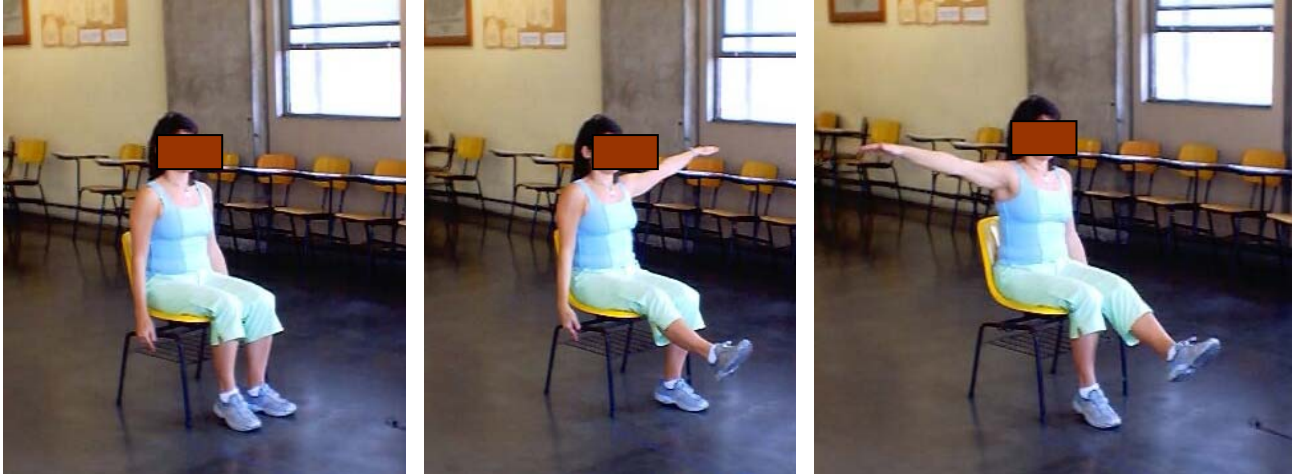


Figura 13

6) Corda na mão - ultrapasse ou pule com 1 ou 2 pés.

Faça 10 movimentos

Ver figura 14 abaixo:



Figura 14

OBS: Ao completar os seis exercícios desta fase, reinicie do primeiro, caso o tempo de 30 minutos não tenha sido completado.

C - Volta à calma (5 minutos)

Ao final do tempo de exercício, faça os mesmos movimentos do aquecimento, de forma bem pausada.

ANEXO E: Artigo aceito para publicação na revista “Preventive Medicine” – Mediano et al. 2010; 51: 247-252.

Preventive Medicine 51 (2010) 247–252



Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypmed



A randomized clinical trial of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on obesity prevention among women

Mauro Felipe Felix Mediano^{a,b,*}, José Silvio de Oliveira Barbosa^a, Aníbal Sanchez Moura^b,
Walter C. Willett^c, Rosely Sichieri^{b,d}

^a Applied Physiology to Physical Education Laboratory, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

^b Department of Clinical and Experimental Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

^c Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Cambridge, MA, United States

^d Department of Epidemiology, Institute of Social Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Available online 21 July 2010

Keywords:

Overweight
Weight change
Physical activity

ABSTRACT

Objective. The study investigated the effectiveness of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on weight change during 12 months in non-obese women.

Methods. A randomized clinical trial with a factorial design was conducted from 2003 to 2005. Two hundred three middle-aged women (Rio de Janeiro/Brazil), 25–45 years, were randomly assigned to one of two groups: control (CG) and home-based exercise (HB). The HB group received a booklet on aerobic exercise that could be practiced at home (3 times/week–40 min/session), in low-moderate intensity, during 12 months. Both groups received dietary counseling aimed at a slight energy restriction of 100–300 calories per day.

Results. The HB experienced a greater weight loss in the first 6 months (−1.4 vs. −0.8 kg; $p = 0.04$), but after 12 months there was no differences between groups (−1.1 vs. −1.0; $p = 0.20$). Of the serum biochemical markers, HDL cholesterol showed major change, with an increase at month 12 of 18.3 mg/dl in the HB compared to 9.5 in the CG ($p < 0.01$).

Conclusion. Home-based exercise promoted greater weight reduction during the first 6 months after which no further benefits are observed. Continuous favorable changes in HDL cholesterol after 1 year suggest that home-based exercise promote health benefits.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Although small-changes approach has been suggested to be an effective way to curb the obesity epidemic (Hill, 2009), others have questioned this approach (Swinburn et al., 2009). Dietary restriction combined with physical activity (PA) may represent an effective strategy to promote weight loss and reduce fat mass (Jakicic and Otto, 2005; Mediano et al., 2007). In a review article, Hansen et al. (2007) reinforced the role of PA on weight control, although many studies reported that the inclusion of PA in addition to a restriction in energy intake did not appear to facilitate weight loss (Christ et al., 2004; Miller et al., 1997). Despite these controversies, PA is considered to be a key part of the therapy for obesity, both for its effects on weight loss, and for the improvements it promotes in metabolic parameters such as insulin sensitivity and lipid profile (Bensimhon et al., 2006; Votruba et al., 2000).

Few studies have investigated the role of small amounts of exercise in preventing obesity (Kraus et al., 2001; Slentz et al., 2005). Since weight loss is difficult to maintain, weight gain prevention or prevention of obesity may be a useful strategy. In a 4-year observational research in the Health Professionals Follow-up Study on predictors of weight change, Coakley et al. (1998) found that a decrease in 1.5 h per week in physical activity predicted a gain of 0.6 kg, whereas an increase in activity over 1.5 h per week predicted a weight loss of 0.9 kg. More recently, Williams et al. (2007) evaluated weight control practices and the resulting 2-year weight changes among middle-aged women and found that only the combination of diet and exercise prevented mean weight gain. The mean weight gain of the cohort in that study was of 1.19 kg over the 2-year period.

An important aspect of PA on prevention and treatment of obesity is the low adherence to formal programs, limiting the efficacy of these strategies (Rhodes et al., 2009). Many individual are unable to engage in a formal program due to difficulty with transportation or not having adequate financial resources justifying the counseling of home-based exercise, but few studies compared this approach to traditional ones. Perri et al. (1997) compared the effectiveness of center- versus home-based exercise in a sample of sedentary, middle-aged obese women

* Corresponding author. Rua Antonio Basilio, 519, cob 01, / Rio de Janeiro, RJ 20511-190, Brazil.

E-mail address: mffmediano@gmail.com (M.F.F. Mediano).

undergoing behavior weight loss treatment and found a better adherence to exercise in a home-based group after 12 months of follow-up. Krousel-Wood et al. (2008) found a BMI reduction in persons with diabetes, submitted to 3 months of home-based exercise intervention, with high adherence rates, about 80%. Therefore, home-based exercises could be an option that would improve PA adherence.

The purpose of this study was to investigate the effectiveness of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on maintenance of small weight change in non-obese women. Secondary outcomes were changes in waist circumference and biochemical markers. We hypothesized that addition of home-based exercise to a slight caloric restriction could facilitate weight loss.

Materials and methods

This randomized clinical study was primarily aimed at small weight loss comparing a low with a high glycemic index diet. Results did not indicate a difference between the low and high glycemic index diets on weight change. The full description and results of dietary intervention have been published elsewhere (Sichieri et al., 2007). The trial had a factorial design, with half of the dietary intervention receiving also orientation for home-based exercise during 12 months, and the other half only dietary intervention. The study was conducted from October 2003 to March 2005.

In brief, 644 women were screened and 230 were ineligible based on the following criteria: aged between 25 and 45 years with a body mass index (BMI) of 23–29.9 kg/m², not pregnant, not breastfeeding, had at least one child and did not anticipate a pregnancy in the next year. Women with physician-diagnosed thyroid disease or diabetes or who were menopausal were not eligible to participate. Recruitment was conducted in two primary

health care centers of the Rio de Janeiro State University, in Brazil. Randomization regarding a home-based exercise program and the progress of women during the study are shown in Fig. 1. All participants received information about the goals of the study, which aimed at a small weight loss during the follow-up. The study was approved by the institutional review boards of Harvard School of Public Health and of Rio de Janeiro State University. A sample calculation made before the beginning of the study was based on a BMI difference of 1.2 kg/m², with a standard deviation of 2.5 kg/m², assuming 90% of power and a 5% significance level. The needed total sample size was 148 (Pocock, 1993). Allowing for non-compliance in both groups (Sato, 2000), the estimated sample size was 172, and with further accommodation for 20% of loss to follow-up, the total sample size was estimated to be 206.

Study design

Both groups received dietary counseling based on a slight energy restriction (100–300 kcal per day), with 26–28% of energy as fat (Sichieri, et al., 2007). Women were randomly assigned in a non-blinded fashion to diet and to home-based exercise using sequentially numbered opaque sealed envelopes. The randomization list was computer-generated with blocking in advance and dietitians responsible for placing participants on study had no participation in the process of randomization. The intervention group received a booklet on physical exercise that could be practiced at home at least three times per week during 40 min per session (available at <http://www.nebin.org>). The exercise sessions were divided in three parts: (1) a warm-up routine consisting of gentle body movement and stretching exercises (5 min); (2) an aerobic cycle performed in a circuit with continuous movements involving large arm and leg muscles, as well as exercises using a ball, ropes, stair climbing and standing up from a chair (balls and ropes were

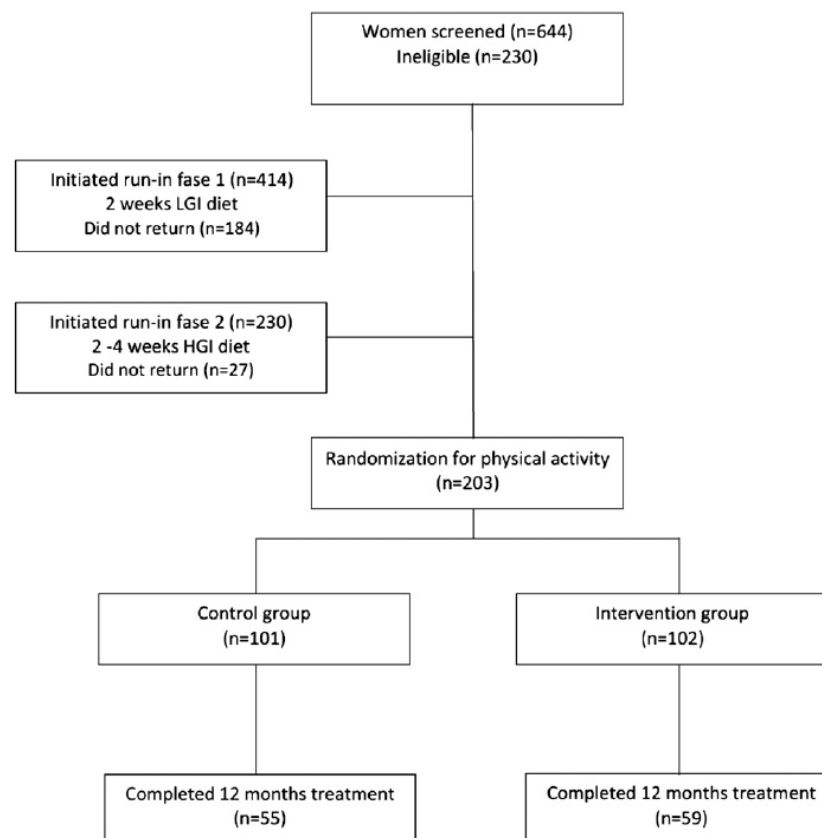


Fig. 1. Progress of participants through the trial (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005). LGI—low glycemic index; HGI—high glycemic index.

given to the participants) (30 min); and (3) a cooldown period, in which the same initial stretching exercises were performed (5 min). The participants were encouraged to engage in low to moderate exercise intensity with low impact, at least three times a week during 12 months. In the first week, women were advised to perform only a 20-min session, increasing gradually (10 min/session/week) up to 40 min per session. Each session comprised activities with balls, ropes, stairs and chair. Additionally, all women were advised that they could reduce the exercising intensity if they felt any discomfort (e.g., if they were experiencing breathlessness or muscle aches). Compliance to the exercise program was assessed once a month during the nutritional counseling sessions. In the week prior to the counseling sessions, participants were asked to mark the days in which they exercised in a card printed with the days of the week and then to bring the card with them to the appointment in order for us to ascertain whether they had performed the recommended exercises at three non-consecutive days.

Measurements

Weight was measured monthly, while circumferences, body composition and fasting blood samples were collected at baseline and after 3, 6 and 12 months of follow-up. All measurements were performed in the morning, and blood was collected after the subjects had fasted for 10 h. Height was measured to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer, and body weight was measured by using the same calibrated digital scale for all participants. Circumference measures were taken at the largest girth of the hip and smallest girth of the waist. Body composition was assessed by means of a tetrapolar bioelectrical impedance analysis (BIA) using an RJL-101 and the software originally included in the analyzer. Electrodes were placed on the wrist and ankle, as specified by the manufacturer.

Plasma lipids and glucose were measured using GoldAnalisa kits with an intra-assay CV varying from 0.9% to 1.2% and an inter-assay CV from 1.9% to 2.7%. The LDL and VLDL cholesterol concentrations were calculated according to the Friedewald equation (Friedewald et al., 1972) based on the triacylglycerol measures. Serum insulin concentration was determined by radioimmunoassay using an ImmunoChem™ 125/RIA kit with an intra-assay CV varying from 4.2% to 8.2% and an inter-assay CV from 6.4% to 8.8%. Relative insulin resistance [Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] was estimated according to the formula [(glucose in mmol/L × insulin μU/ml)/22.5].

Data analysis

Baseline characteristics of the two groups were compared by using either the Student's *t*-test or the chi-square test. We examined the temporal changes between groups for weight, circumferences, body composition and blood lipids by performed repeated random regression (RRR) analysis using PROC MIXED in SAS (version 9.1; SAS Institute Inc, Cary, NC). The RRR is an intention-to-treat analysis because it includes all observations of each one of the subjects regardless of loss to follow-up or compliance. Analysis of weight and waist included BMI at baseline as a covariate, while for blood lipids, the baseline measures were included. Because of the non-linear weight change observed, the model incorporated a quadratic term (time × time) variable. The term of interest was treatment × time interaction, which estimates the rate of changes in the outcomes. Residual plots of all models were examined and their distribution did not show major deviations from regression assumptions.

Changes between the groups for glucose, insulin and HOMA-IR, which were taken twice, were determined by Student's *t*-test. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results

Baseline characteristics of the women randomly assigned to the two groups are shown in Table 1. Most of the baseline characteristics showed no difference between the groups, but age showed a small difference and BMI and HDL cholesterol showed statistically significant difference ($p < 0.05$). Losses to follow-up during the 1-year period were 45% for CG and 42% for the HB group (Fig. 1). No differences between completers and drop-outs were found for any baseline characteristics ($p > 0.20$). The number of women followed up at specific visits as well as the mean changes from baseline for anthropometric variables is show in Table 2. The HB group had a

Table 1
Baseline characteristics of participants (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005).

Variable	Control (n = 101)	Intervention (n = 102)	p-value ^a
Age (years)	38.1 (5.5)	36.6 (5.4)	0.06
Body weight (kg)	67.6 (7.5)	68.6 (6.6)	0.31
Height (m)	1.61 (0.06)	1.60 (0.06)	0.62
Waist circumference (cm)	81.1 (5.5)	81.6 (5.2)	0.50
Hip circumference (cm)	104.2 (6.0)	104.1 (5.4)	0.87
Body mass index (kg/m ²)	26.2 (1.95)	26.8 (1.8)	0.03
Waist-to-hip ratio	0.78 (0.05)	0.79 (0.06)	0.44
Total cholesterol (mg/dl)	191.7 (35.3)	191.3 (36.6)	0.93
HDL cholesterol (mg/dl)	45.4 (17.5)	40.9 (13.1)	0.04
LDL cholesterol (mg/dl)	128.7 (34.1)	132.2 (35.8)	0.47
VLDL cholesterol (mg/dl)	17.7 (7.4)	18.1 (10.5)	0.72
Triacylglycerol (mg/dl)	88.3 (37.1)	89.7 (52.0)	0.83
Glucose (mg/dl)	84.6 (11.7)	87.5 (17.2)	0.17
Insulin (μU/ml)	11.3 (3.8)	12.1 (4.8)	0.24
HOMA-IR	2.37 (0.92)	2.59 (1.11)	0.15
Race (%)			
White	57.4	46.9	0.23
Mulato	28.7	31.2	
Black	13.9	21.9	
Schooling (%)			
<8 years	28.0	22.3	0.64
8–12 years	46.0	47.9	
≥12 years	26.0	29.8	

Data are expressed as mean (standard deviation) and prevalence of frequency.

HOMA-IR—homeostasis model assessment of insulin resistance.

^a Student's and chi-square test.

greater weight loss in the first 6 months (−1.4 vs. −0.8 kg; $p = 0.04$), but after 12 months of follow-up the weight change was not significantly different between groups (−1.1 vs. −1.0; $p = 0.20$). The same pattern was found for BMI in the first 6 months, without significant differences thereafter. The HB group showed a reduction in waist circumference at the third month (−1.4 compared with −0.6 cm; $p = 0.05$), and there were no significant differences between groups for waist-to-hip ratio and body composition at any time during the follow-up (Table 2).

Of the serum biochemical markers analyzed (cholesterol, triglycerides, glucose, HOMA-IR), HDL cholesterol showed major change during follow-up, with an increase of 18.3 mg/dl in the HB compared to 9.5 in the CG ($p < 0.01$). Except for a reduction in LDL cholesterol at month 6 in the HB (−15.6 vs. −4.0 mg/dl; $p < 0.01$) in comparison to the CG, none of the other serum markers showed significant differences between groups (Tables 3 and 4; $p > 0.20$). The main changes during the 12 months of follow-up are shown in Fig. 2.

The compliances to the exercise protocol among those in follow-up were 78.2%, 79.5% and 86.1% for months 3, 6 and 12, respectively, and the HB exercise arm had almost the same percentage of loss to follow-up compared to the non-exercise group.

Weight change at 12 months according to the number of sessions accomplished per week had an average of 0.4 kg (± 1.8), 0.5 kg (± 2.0) and 1.9 (± 3.2) kg for women who exercised once, twice and at least thrice a week, respectively. The changes according to the number of sessions accomplished per week were not statistically significant and most women completed at least three sessions per week.

Discussion

The major finding of the present study was that a small volume of home-based exercise in addition to a slight caloric restriction promoted a higher reduction in body weight during the first 6 months in comparison with a caloric restriction only. However, this change was not sustainable during one year of follow-up. In addition, the exercise program did correlate with a substantial increase in serum HDL cholesterol levels, even at 12 months, indicating continued compliance and resulting in important health benefits. Also, weight loss was greater among those with higher compliance.

Table 2

Crude mean (standard deviation) and changes from baseline (Δ) for anthropometric characteristics and fat mass (%) during the follow-up by physical activity groups (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005).

	3 months (control = 56, intervention = 60)			6 months (control = 48, intervention = 56)			12 months (control = 55, intervention = 59)		
	Mean (sd)	Δ^a	p^a	Mean (SD)	Δ^a	p^a	Mean (SD)	Δ^a	p^a
Body weight (kg)									
Control	67.2 (8.7)	-0.5		66.6 (7.5)	-0.8		65.7 (7.1)	-1.0	
Intervention	67.3 (5.9)	-0.9	0.08	67.6 (7.6)	-1.4	0.04	68.0 (6.6)	-1.1	0.20
Body mass index (kg/m ²)									
Control	26.0 (2.1)	-0.2		25.9 (2.0)	-0.3		25.6 (2.0)	-0.4	
Intervention	26.3 (2.1)	-0.4	0.06	26.2 (2.0)	-0.6	0.03	26.1 (2.1)	-0.4	0.21
Waist circumference (cm)									
Control	81.1 (6.2)	-0.6		80.0 (5.4)	-1.0		78.7 (5.2)	-1.3	
Intervention	80.7 (5.2)	-1.4	0.05	82.2 (5.4)	-1.1	0.94	80.7 (5.8)	-1.2	0.55
Waist-to-hip ratio									
Control	0.79 (0.05)	0.001		0.78 (0.05)	0.002		0.77 (0.04)	0.0004	
Intervention	0.79 (0.05)	-0.005	0.09	0.80 (0.06)	-0.002	0.55	0.78 (0.06)	-0.005	0.70
Fat mass (%)									
Control	31.3 (4.6)	-0.4		29.9 (5.33)	-1.9		29.9 (5.00)	-2.9	
Intervention	31.4 (5.1)	-0.5	0.71	31.8 (4.83)	-0.8	0.09	31.5 (5.74)	-1.7	0.17

^a Model based on repeated measures include time, treatment and time \times treatment interaction adjusted for BMI at baseline.

The role of exercise on body weight maintenance is considered important (Foster, 2006; Jequier, 2002), but there is no recommendation based on well-designed randomized controlled trial. Redman et al. (2007) compared the effects of a 25% energy deficit by diet alone or diet plus exercise in 35 overweight subjects during 6 months. The authors found no additional effects of physical exercise on body weight, fat mass and fat-free mass in comparison with diet alone, and concluded that exercise plays a role equivalent to caloric restriction in terms of energy balance.

On the other hand, in a randomized controlled trial, McTiernan et al. (2007) studied the effects of 300 min (high volume) of moderately vigorous exercise without dietary intervention on prevention of weight gain during 12 months of follow-up. Women lost 1.4 + 1.8 kg compared to an increase of 0.7 + 0.9 kg in controls and men lost 1.8 + 1.9 kg compared to an increase of 0.1 + 0.1 in controls. It is important to highlight that our study had a small caloric restriction in both groups allowing examining the effects of a smaller amount of exercise that could be recommended in clinical practice.

A meta-analysis by Curioni and Lourenco (2005) compared six randomized clinical trials ($n = 265$) with follow-up ranging from 10 to 52 weeks and found a 20% greater weight loss in diet-plus-exercise groups, as well as a 20% greater sustained weight loss after 1 year, when compared with the diet-only groups. Another recent meta-analysis (Shaw et al., 2006) found a small yet significant decrease of 1 kg in body weight in the diet-plus-exercise group when compared

to the diet-only group. In addition, Bond Brill et al. (2002) studied the effects of walking in combination with a low-fat diet on weight loss and other health-related variables in 88 overweight women and, in accordance with our finding, a relatively small amount of exercise (30 min/day) during 8 months of follow-up reversed the weight gain experienced in the control group.

The effects of different amounts of exercise training on body weight were evaluated by Slentz et al. (2004) in 120 overweight dyslipidemic subjects during 8 months, with no changes in diet. They found that a modest amount of exercise (30 min/day) during the follow-up was positively associated with weight maintenance and improved the adherence to exercise programs. Poor adherence to a given exercise protocol may be one of the main reasons why randomized controlled trials often fail to find an association between physical activity and weight loss, especially in obese individuals. The prescribed amount of exercise may have paramount importance on exercise adherence, with more demanding exercise programs associated with poorer adherence (Fogelholm and Kukkonen-Harjula, 2000). The compliance to the exercise protocol in the present study was high at all times, and the HB exercise arm had almost the same percentage of loss to follow-up compared to the non-exercise group.

As reported in many other studies, maintenance of the weight loss after 6 months is difficult to sustain, and a substantial proportion of the patients will eventually revert to their original body weight (Jeffery et al., 2000; Wing and Hill, 2001). Although the results

Table 3

Crude mean (standard deviation) and changes from baseline (Δ) for lipid profile during 3, 6 and 12 months of follow-up by physical activity groups (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005).

	3 months (Control = 62 Intervention = 68)			6 months (Control = 55 Intervention = 63)			12 months (Control = 43 Intervention = 36)		
	Mean (SD)	Δ^a	p^a	Mean (SD)	Δ^a	p^a	Mean (SD)	Δ^a	p^a
Total cholesterol (mg/dl)									
Control	193.7 (43.2)	1.2		193.8 (34.7)	-2.0		188.2 (38.6)	-5.4	
Intervention	195.2 (34.1)	1.3	0.90	177.9 (36.3)	-4.8	0.24	199.5 (34.5)	0.3	0.11
HDL cholesterol (mg/dl)									
Control	45.7 (12.5)	-1.8		49.1 (10.2)	3.4		54.7 (14.0)	9.5	
Intervention	46.1 (9.3)	6.5	0.001	53.5 (13.9)	12.5	0.0006	55.3 (15.4)	18.3	0.01
LDL cholesterol (mg/dl)									
Control	130.9 (42.2)	3.3		128.6 (34.4)	-4.0		113.4 (36.2)	-15.9	
Intervention	130.6 (33.5)	-4.2	0.08	110.6 (35.2)	-15.6	0.005	123.8 (34.7)	-18.5	0.79
VLDL cholesterol (mg/dl)									
Control	17.0 (8.6)	-0.2		16.2 (7.1)	-1.1		20.1 (15.9)	1.4	
Intervention	18.5 (10.5)	-1.0	0.65	16.0 (8.0)	-0.4	0.59	20.6 (10.4)	1.4	0.99
Triacylglycerol (mg/dl)									
Control	84.8 (43.0)	-1.4		78.5 (33.0)	-7.6		100.7 (79.3)	6.1	
Intervention	87.3 (50.8)	-9.1	0.17	78.1 (39.3)	-4.3	0.45	99.9 (53.3)	5.5	0.99

^a Model include time, treatment and time \times treatment interaction adjusted for baseline values.

Table 4
Serum fasting glucose, insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) by physical activity groups (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005).

	Baseline		3 months		Change from baseline		p ^a
	Control (n = 99)	Intervention (n = 101)	Control (n = 68)	Intervention (n = 67)	Control (n = 67)	Intervention (n = 66)	
Glucose (mg/dl)	84.6 (11.7)	87.5 (17.2)	83.8 (9.7)	84.4 (14.7)	-0.6 (14.7)	-5.5 (17.7)	0.09
Insulin (μ U/ml)	11.3 (3.8)	12.1 (4.8)	11.6 (3.5)	12.2 (4.5)	-0.1 (4.6)	0.4 (3.5)	0.54
HOMA-IR	2.37 (0.92)	2.59 (1.11)	2.40 (0.89)	2.53 (1.08)	-0.04 (1.21)	-0.05 (0.88)	0.93

Data are expressed as mean (standard deviation).

^a Student's *t*-test.

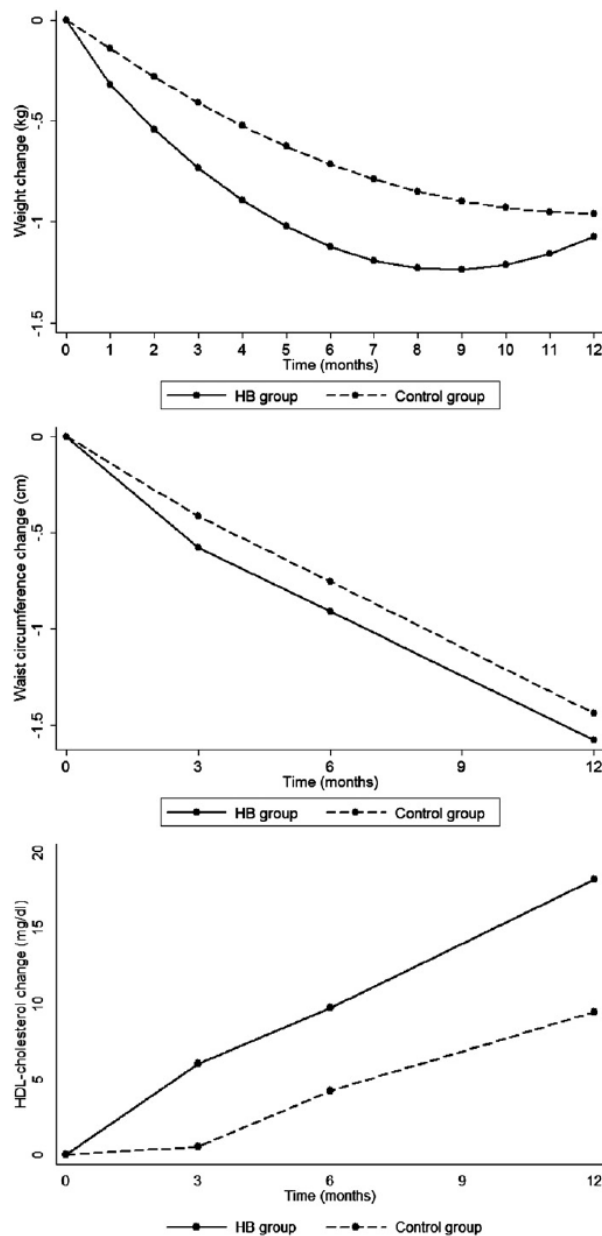


Fig. 2. Estimated changes in weight, waist circumference and HDL cholesterol based on repeated measurement analysis (Rio de Janeiro/Brazil, 2003–2005). HB group—home-based exercise group.

regarding the role of PA on prevention of weight regain are still considered controversial, its application has become a part of the strategies for weight maintenance following weight loss programs (Haskell et al., 2007; Saris et al., 2003; Wu et al., 2009), and officially endorsed by the American College of Sports Medicine (Donnelly et al., 2009). This institution states the need for a greater amount of physical activity, reaching 250 to 300 min per week of moderate-intensity PA, in order to help prevent weight regain. Our study suggest that a small volume of PA, about 120 min per week, may be a good start for increasing in PA and it also suggest that after 6 months this volume should be increased to maintain long-term weight losses.

We did not find any major differences between the groups for measures of central obesity, except at the third month, when the HB group showed a greater reduction in waist circumference. Mourier et al. (1997) studied 24 overweight and obese subjects and showed that, although the exercise group showed major reduction of abdominal fat as evaluated by magnetic resonance, no differences were found for waist circumference and waist-to-hip ratio in comparison with non-exercisers. Thus, more accurate methods to determine small changes in abdominal fat would be necessary. In addition, no differences between the groups were found for fat-mass percentage during the follow-up and bio-impedance is not also a golden measure of fatness (Dehghan and Merchant, 2008; Pateyjohns et al., 2006).

Numerous studies have documented that PA has favorable effects on metabolic parameters such as lipid profile and insulin sensitivity (Kraus et al., 2002; Tuomilehto et al., 2001; Warburton et al., 2006). For the metabolic parameters analyzed in our study, the most striking difference between the groups was for HDL cholesterol, with a two-fold elevation for the HB in comparison with controls after 1 year of follow-up. These results have been extensively described (Donnelly et al., 2000; Durstine et al., 2001; Leon and Sanchez, 2001) among obese and hypercholesterolemic subjects, and our findings confirmed this association for middle-aged non-obese and non-hypercholesterolemic women, an important finding since high HDL cholesterol is one of the few protective factors for cardiovascular disease (Alwaili et al., 2010; Singh et al., 2007).

Although many studies have shown beneficial effects of PA on insulin sensitivity (Holloszy, 2005; Matthaie et al., 2000; Tuomilehto et al., 2001), others which evaluated the combined effects of PA and diet in comparison with diet-only showed no differences in the results (Larson-Meyer et al., 2006; Weinstock et al., 1998). Our results suggest no significant additional effects of PA on insulin sensitivity evaluated by HOMA-IR. However, most women evaluated in the present study were not insulin resistant at baseline, according to the Brazilian criteria for insulin resistance (Geloneze et al., 2006), which may explain the lack of a difference between the groups.

Limitations of the present studies include the following: (1) We have not used a golden standard measure of PA but self reported diary shows good correlation with other methods such as accelerometers and double labeled water (Besson et al., 2010; Meriwether et al., 2006). In addition, we did not assess PA in control group during the intervention, but a lack of major changes for metabolic parameters in this group, mainly for HDL cholesterol, may confirm no changes in PA status. (2) Adiposity was measured by BIA, which is a measurement with many limitations (Dehghan and Merchant, 2008). (3) Subjects

were only females and not obese; therefore, we may not extrapolate the results to obese and males individuals. These measurements error appears to be non-differential and would change findings towards the null hypothesis.

In conclusion, a home-based exercise program was feasible and promoted greater weight reduction in the first 6 months, after which no further weight reduction was observed. Favorable changes in HDL cholesterol after 1 year suggest that home-based exercise is a good strategy to initiate and increase physical activity and promote health benefits. Whether modifying training modalities after 6 months would increase these clinical benefits could be an important topic for future research.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

Research relating to this study was funded by grant R03 TW005773-03 from National Institutes of Health (NIH) and grant 500404/2003-8 from Brazilian National Research Council-CNPq.

References

- Alwaili, K., Awan, Z., Alshahrani, A., Genest, J., 2010. High-density lipoproteins and cardiovascular disease: 2010 update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 8, 413–423.
- Bensimhon, D.R., Kraus, W.E., Donahue, M.P., 2006. Obesity and physical activity: a review. *Am. Heart J.* 151, 598–603.
- Besson, H., Brage, S., Jakes, R.W., Ekelund, U., Wareham, N.J., 2010. Estimating physical activity energy expenditure, sedentary time, and physical activity intensity by self-report in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 106–114.
- Bond Brill, J., Perry, A.C., Parker, L., Robinson, A., Burnett, K., 2002. Dose-response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26, 1484–1493.
- Christ, M., Iannello, C., Iannello, P.G., Grimm, W., 2004. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *Int. J. Cardiol.* 97, 115–122.
- Coakley, E.H., Rimm, E.B., Golditz, G., Kawachi, I., Willett, W., 1998. Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22, 89–96.
- Curioni, C.C., Lourenco, P.M., 2005. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)* 29, 1168–1174.
- Dehghan, M., Merchant, A.T., 2008. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr. J.* 7, 26.
- Donnelly, J.E., Jacobsen, D.J., Heelan, K.S., Seip, R., Smith, S., 2000. The effects of 18 months of intermittent vs. continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24, 566–572.
- Donnelly, J.E., Blair, S.N., Jakicic, J.M., Manore, M.M., Rankin, J.W., Smith, B.K., 2009. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 41, 459–471.
- Durstine, J.L., Grandjean, P.W., Davis, P.G., Ferguson, M.A., Alderson, N.L., DuBois, K.D., 2001. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med.* 31, 1033–1062.
- Fogelholm, M., Kukkonen-Harjula, K., 2000. Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obes. Rev.* 1, 95–111.
- Foster, G.D., 2006. Clinical implications for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 14 (Suppl 4), 1825–1855.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499–502.
- Geloneze, B., Repetto, E.M., Geloneze, S.R., Tambascia, M.A., Ermetice, M.N., 2006. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diab. Res. Clin. Pract.* 72, 219–220.
- Hansen, D., Dendale, P., Berger, J., van Loon, L.J., Meeusen, R., 2007. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med.* 37, 31–46.
- Haskell, W.L., Lee, I.M., Pate, R.R., et al., 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116, 1081–1093.
- Hill, J.O., 2009. Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? A report of the Joint Task Force of the American Society for Nutrition, Institute of Food Technologists, and International Food Information Council. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 477–484.
- Holloszy, J.O., 2005. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J. Appl. Physiol.* 99, 338–343.
- Jakicic, J.M., Otto, A.D., 2005. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 226S–229S.
- Jeffery, R.W., Drenowski, A., Epstein, L.H., et al., 2000. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol.* 19, 5–16.
- Jequier, E., 2002. Pathways to obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26 (Suppl 2), S12–S17.
- Kraus, W.E., Torgan, C.E., Duscha, B.D., et al., 2001. Studies of a target reduction intervention through defined exercise (STRRIDE). *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 1774–1784.
- Kraus, W.E., Houmard, J.A., Duscha, B.D., et al., 2002. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 347, 1483–1492.
- Krousel-Wood, M.A., Berger, L., Jiang, X., Blonde, L., Myers, L., Webber, L., 2008. Does home-based exercise improve body mass index in patients with type 2 diabetes? Results of feasibility trial. *Diab. Res. Clin. Pract.* 79, 230–236.
- Larson-Meyer, D.E., Heilbronn, L.K., Redman, L.M., et al., 2006. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diab. Care* 29, 1337–1344.
- Leon, A.S., Sanchez, O.A., 2001. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, S502–S515 (discussion).
- Matthaei, S., Stumvoll, M., Kellerer, M., Haring, H.U., 2000. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr. Rev.* 21, 585–618.
- McTiernan, A., Sorensen, B., Irwin, M.L., et al., 2007. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity (Silver Spring)* 15, 1496–1512.
- Mediano, M.F., Barbosa, J.S., Sichiari, R., Pereira, R.A., 2007. Effects of exercise on insulin sensitivity in obese women submitted to a weight loss program: a clinical trial. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 51, 993–999.
- Meriwether, R.A., McMahon, P.M., Islam, N., Steinmann, W.C., 2006. Physical activity assessment: validation of a clinical assessment tool. *Am. J. Prev. Med.* 31, 484–491.
- Miller, W.C., Kocaja, D.M., Hamilton, E.J., 1997. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21, 941–947.
- Mourier, A., Gautier, J.F., De Kerviler, E., et al., 1997. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diab. Care* 20, 385–391.
- Pateyjohns, I.R., Brinkworth, G.D., Buckley, J.D., Noakes, M., Clifton, P.M., 2006. Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men. *Obesity* 14, 2064–2070.
- Perri, M.G., Martin, A.D., Leermakers, E.A., Sears, S.F., Notelovitz, M., 1997. Effects of group- versus home-based exercise in the treatment of obesity. *J. Consult. Clin. Psychol.* 65, 278–285.
- Pocock, S.J., 1993. *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley & Sons, Brisbane.
- Redman, L.M., Heilbronn, L.K., Martin, C.K., Alfonso, A., Smith, S.R., Ravussin, E., 2007. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 865–872.
- Rhodes, R.E., Warburton, D.E.R., Murray, H., 2009. Characteristics of physical activity guidelines and their effect on adherence. A review of randomized trials. *Sports Med.* 39, 355–375.
- Saris, W.H., Blair, S.N., van Baak, M.A., et al., 2003. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes. Rev.* 4, 101–114.
- Sato, T., 2000. Sample size calculations with compliance information. *Stat. Med.* 19, 2689–2697.
- Shaw, K., Gennat, H., O'Rourke, P., Del Mar, C., 2006. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003817.
- Sichiari, R., Moura, A.S., Genelhu, V., Hu, F., Willett, W.C., 2007. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 707–713.
- Singh, I.M., Shishehbor, M.H., Ansell, B.J., 2007. High-density lipoprotein as a therapeutic target. *J. Am. Med. Assoc.* 298, 786–798.
- Slentz, C.A., Duscha, B.D., Johnson, J.L., et al., 2004. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 164, 31–39.
- Slentz, C.A., Aiken, L.B., Bales, C.W., et al., 2005. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J. Appl. Physiol.* 99, 1613–1618.
- Swinburn, B.A., Sacks, G., Lo, S.K., et al., 2009. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1723–1728.
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., et al., 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344, 1343–1350.
- Votruba, S.B., Horvitz, M.A., Schoeller, D.A., 2000. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition* 16, 179–188.
- Warburton, D.E., Nicol, C.W., Bredin, S.S., 2006. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 174, 801–809.
- Weinstock, R.S., Dai, H., Wadden, T.A., 1998. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch. Intern. Med.* 158, 2477–2483.
- Williams, L., Germov, J., Young, A., 2007. Preventing weight gain: a population cohort study of the nature and effectiveness of mid-age women's weight control practices. *Int. J. Obes. (Lond.)* 31, 978–986.
- Wing, R.R., Hill, J.O., 2001. Successful weight loss maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 21, 323–341.
- Wu, T., Gao, X., Chen, M., van Dam, R.M., 2009. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 10, 313–323.

ANEXO F: Artigo encaminhado para publicação na revista “Diabetes Research and Clinical Practice” – em avaliação

Insulin resistance influences weight loss in non-obese women who followed a home-based exercise program and slight caloric restriction

Mauro Felipe Felix Mediano¹ MSc., Rosely Sichieri^{1,2} MD, PhD.

1- Department of Clinical and Experimental Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil;

2 – Department of Epidemiology, Institute of Social Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author:

Mauro Felipe Felix Mediano

Rua Antonio Basílio, 519 cob 01 / Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 20511-190.

Phone #: +55-21-2572-4480

email address: mffmediano@gmail.com

Grant support: Research related to this abstract was funded by grant R03 TW005773-03 from the National Institutes of Health - NIH and Grant 500404/2003-8 from Brazilian National Research Council - CNPq

Abstract

This study aimed to evaluate the influence of insulin resistance status on weight changes in non-obese women who followed a home-based exercise program and slight caloric restriction over a period of 12 months. Middle-aged (25-45 yr), non-obese (body mass index of 23-29.9 kg/m²) women were randomly assigned to control group (CG) or home-based exercise group (HB). Both groups were required to follow a small energy restriction of 100-300 calories. The HB group received a booklet explaining the physical exercises to be practiced at home at least three times per week (40 min/session). For the analysis, women were stratified in two groups according to their baseline insulin sensitivity: NIR (non-insulin resistant; n=121) and IR (insulin resistant; n=64). Women classified as IR at baseline had greater weight loss after 12 months of follow-up (-1.62 kg vs. -1.08 kg; p=0.01), and HB exercise helped to reduce weight only among NIR women (-1.51 vs. -0.68; p=0.04); no differences were observed between intervention groups for IR women (-1.54 vs. -1.66; p=0.24). There were no differences between IR and NIR groups for lipid profile after adjustment for weight changes. Insulin resistance facilitated weight loss, and home-based exercise promoted greater weight loss only in non-insulin resistance women.

Key Words: Diabetes; Prevention; Weight change; Obesity; Physical activity.

Introduction

Lifestyle interventions focused on diet and physical activity remain cornerstones of the treatment and prevention of diabetes and obesity [1-3], although the results regarding the role of physical activity on prevention of weight regain are still controversial [4].

A meta-analysis by Wu et al. [5] reinforced the long-term role of physical activity on weight control, although other studies have reported that the inclusion of physical activity in addition to an energy restriction did not facilitate weight loss [6,7].

It has been postulated that insulin resistance (IR) is a physiological adaptation to obesity that limits fat deposition and leads to weight stabilization [8,9]. Swinburn et al. [10] followed weight changes over 3 years for 192-non diabetic Pima Indians, and they found that insulin-resistant subjects gained less weight than insulin sensitive subjects (3.1 vs. 7.6 kg). Similar results were found in the Rancho Bernardo Study [11] in which insulin-resistant individuals had a threefold increased likelihood of losing 10 kg or more compared with those without insulin resistance during the 8 years of follow-up.

Other studies have found a different relationship between IR and weight change, including a study conducted by Houmard et al. [12]. This study, which included 3389 postmenopausal women of diverse ethnic groups, demonstrated that IR was a significant predictor of weight gain. Additionally, Johnson et al. [13] examined the influence of baseline insulin sensitivity on longitudinal changes in body fat mass during growth in children, and they showed that insulin sensitivity was negatively associated with the increase in fat mass over time.

The identification of people who are at risk of gaining body weight or who are less able to lose weight during treatment is important for the development of successful strategies for the prevention of obesity. IR is one of the potential factors that could be used to identify these individuals. However, the results from studies of the relationship between IR and weight

change have been primarily observational and are still inconclusive. Only few small experimental studies of short duration have been conducted, and their results were controversial [14-16]. Therefore, we analyzed the data from an experimental study on diet and exercise among non-obese women to evaluate the influence of insulin resistance status on weight changes during 12 months of follow-up.

Materials and methods

The present study was a secondary analysis of a randomized controlled trial primarily designed to compare the effects of low and high glycemic index diets on weight changes in non-obese women. The full description and results of the dietary intervention have been published elsewhere [17]. The trial had a factorial design, with half of the dietary intervention group also receiving instruction on a home-based exercise program to follow for 12 months; and the other half received only the dietary intervention.

In short, 644 women were screened, and 230 were ineligible based on the criteria of eligibility. To be eligible, the women had to be between 25 and 45 years of age with a body mass index (BMI) of 23-29.9 kg/m², not pregnant, and not breastfeeding. Women with physician-diagnosed thyroid disease or diabetes or who were menopausal were not eligible to participate. Recruitment was conducted at two primary health care centers affiliated with Rio de Janeiro State University, in Brazil. All participants received information about the goal of the study, which was to promote weight loss during the follow-up period. The study was approved by the Institutional Review Boards of the Harvard School of Public Health and of Rio de Janeiro State University.

Intervention

Women were randomly assigned to one of two groups for the exercise intervention: the control group (CG) or the home-based exercise group (HB). The HB group received a booklet explaining the physical exercises to be practiced at home at least three times per week, 40 minutes per session, at a low to moderate intensity (available at www.nebin.org). The exercise program consisted of stretching exercises and an aerobic circuit with continuous movements involving large arm and leg muscles as well as exercises using a ball or ropes, stair climbing, and standing up from a chair (balls and ropes were given to the participants). A more detailed description of the exercise intervention can be found in Mediano et al. [7].

Compliance with the exercise program was assessed once per month by having the women mark the days on which they exercised on a specific card printed with the days of the week. Both groups received dietary counseling aimed to reduce caloric intake by 100-300 calories per day.

Measurements

Weight was measured monthly. Circumferences and fasting blood samples were collected at baseline and after 3, 6, and 12 months of follow-up. Height was measured to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer, and body weight was measured by using the same calibrated digital scale for all participants. Circumferences were determined with the participants standing, taken at the largest girth of the hip and smallest girth of the waist. All measurements were performed in the morning, and blood samples were collected after a 10-hour fast. Aliquots of plasma and serum were isolated from the blood samples and frozen at -70°C within 2 h of being drawn.

Plasma lipids and glucose were measured using Gold Analisa kits with an intra-assay coefficient of variation (CV) varying from 0.9% to 1.2% and an inter-assay CV from 1.9% to

2.7%. The LDL and VLDL cholesterol concentrations were calculated based on the triacylglycerol measurements according to the Friedewald equation [18]. Serum insulin concentrations were determined by radioimmunoassay using an ImmuChem™ 125/RIA kit with an intra-assay CV varying from 4.2% to 8.2% and an inter-assay CV from 6.4% to 8.8%. Relative insulin resistance (HOMA-IR) was estimated according to the formula [(glucose in mmol/L x insulin μ U/ml)/22.5].

Data analysis

Women were stratified in one of two groups (NIR: non-insulin resistant; and IR: insulin resistant) according to the Brazilian criteria for insulin resistance, which state a cut-off value of 2.71 [19]. The baseline characteristics of the groups were compared using Student's t-test. Temporal changes according to exercise groups and insulin resistance were evaluated by repeated random regression analysis using PROC MIXED in SAS (version 9.1; SAS Institute Inc, Cary, NC), including all subjects regardless of loss to follow-up or compliance. To evaluate the differences between the insulin resistance groups, the models included time, IR and the time x IR interaction adjusted for baseline values and dietary and exercise interventions. The term of interest was time x IR. The effects of exercise stratified by insulin resistance included time, exercise and the time x exercise interaction, adjusted for baseline values. In this case, the term of interest was the time x exercise interaction. Residual plots of all models were examined, and their distribution did not show major deviations from the regression assumptions. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results

A total of 185 of the 203 women had HOMA-IR baseline values and were included in the analysis (NIR=121; IR=64). There were no major differences between the IR groups at

baseline, except for the expected differences in waist circumference, waist-to-hip ratio, and measures of glucose metabolism (glucose, insulin and HOMA-IR) (Table 1). When the NIR and IR groups were further stratified by exercise intervention, there were differences according to exercise with respect to height, BMI and waist-to-hip ratio in the IR group (Table 2).

Women classified as IR at baseline experienced greater weight loss after 12 months of follow-up in comparison with women in the NIR group (-1.6 vs. -1.1 kg; $p=0.01$), independent of the interventions (Table 3). Changes in BMI showed a similar pattern, with greater reduction for IR women in comparison with NIR women after 12 months (-0.6 vs. -0.4 kg/m^2 ; $p=0.007$). No statistically significant differences were found between the groups with respect to changes in the waist circumference and the waist-to-hip ratio (Table 3).

When women were further stratified by exercise groups, the HB group showed a higher reduction in body weight only for NIR women (-1.5 vs. -0.7; $p=0.04$), with no differences observed between physical activity groups for IR women (-1.5 vs. -1.7; $p=0.24$) (Figure 1). Changes in BMI showed a similar pattern, with a greater reduction for the HB women in the NIR group (-0.6 vs. -0.2; $p=0.03$), with no differences observed between exercise groups for IR women (-0.6 vs. -0.7; $p=0.22$). There was no difference between exercise groups with respect to waist circumference or waist-to-hip ratio changes (Table 4).

The lipid profile changes during the follow-up stratified by IR groups are shown in Table 5. The IR group had a greater reduction in VLDL-c (-1.7 vs. 1.9 mg/dl ; $p=0.008$) and triacylglycerols (-8.3 vs. 7.6 mg/dl ; $p=0.008$) in comparison with the NIR group. However, when these results were further adjusted for weight change, there was no difference between the groups ($p>0.10$).

The compliance with the exercise protocol was 78.2%, 79.5% and 86.1% for months 3, 6 and 12, respectively. The HB exercise group had almost the same percentage of loss to follow-up as the non-exercise group.

Discussion

The main finding of the present study was that women with baseline IR lost more weight and BMI during 12 months of follow-up than women without IR, independent of the type of intervention. In some observational studies, baseline insulin resistance, measured in a variety of ways, has been associated with greater weight loss [20,21], and a reverse association, that is, that insulin resistance is associated with future weight gain, was seen in others [13,22]. No association has also been reported [14,23].

One of the large studies was conducted by Meyer-Davis et al. [24], who studied 1194 adults aged 39-69 years and showed that baseline fasting insulin levels (a surrogate marker for insulin sensitivity) were inversely associated with 5-year weight changes even after the data were adjusted for potential confounders. In another study, Travers et al. [25] evaluated the relationship between insulin resistance and future fat accumulation in a 3-year prospective study of 111 healthy children. In this study, baseline insulin sensitivity was divided into tertiles for each gender, with the lowest tertile representing the most insulin-resistant children. For girls, those in the lowest tertile maintained their body fat percentage over 3 years, while girls in the middle and upper tertiles increased in their body fat percentage. For boys, those in the lowest tertile showed a decrease in their body fat percentage, whereas boys in the middle and upper tertiles maintained their body fat percentage.

It has been postulated that obesity mediates the association between insulin resistance and weight changes [20]. Howard et al. [12] showed that insulin resistance predicted weight gain only among leaner women and that the reverse association was observed among heavier

women, in which insulin resistance was a predictor of weight loss. Nonetheless, in the Rancho Bernardo Study [11], IR predicted weight loss even among normal weight individuals, in agreement with our findings.

These inconsistencies among studies may be explained by the fact that, in most studies, participants with large girths, which are associated with insulin resistance, also have greater adiposity. This problem was overcome in our study because the IR group and NIR group had similar BMIs and were not obese, although the IR group had greater average waist circumference and waist-to-hip ratio. Studies have shown that visceral adipose tissue is more resistant to the antilipolytic effects of insulin than subcutaneous fat [26]. Conversely, catecholamines have a lipolytic effect that acts predominately on the adipocytes of visceral tissue [27]. Therefore, it could be postulated that insulin-resistant individuals, who have greater visceral fat mass, are more prone to greater weight loss than other individuals with the same adiposity without insulin resistance.

In addition, among IR individuals, insulin is a determinant of reduced weight gain through the direct effect of insulin on the central nervous system, resulting in satiety and reduced food intake over the time [8,9]. Insulin resistance may also have peripheral effects that lead to decreased carbohydrate oxidation, which would, in turn, increase fat oxidation, thus limiting fat storage and leading to weight loss or attenuation of weight gain [28].

Another important finding of the present study was that physical activity enhanced weight loss only among women without baseline insulin resistance, who had a difficult time losing weight. In the IR group, the effect of the small amount of energy expenditure due to physical activity may have been blunted by the higher lipolytic effect of high insulin levels. However, in the NIR group, physical activity may have contributed to the creation of an energy deficit and to an increase in fat metabolism, thus promoting greater weight loss [29-32].

The greater weight loss among women with baseline insulin resistance was also associated with a greater reduction of VLDL-c and triacylglycerols in comparison with those without insulin resistance. Weight loss has been recognized to promote improvements in the lipid profile, thus reducing the cardiovascular risk associated with dyslipidemia commonly observed in overweight and obese individuals [33,34].

A possible limitation of the present study was the use of the HOMA-IR index to classify women according to baseline insulin resistance, but HOMA-IR is feasible and has been validated by several studies [35,36]. In addition, although the compliance with the exercise protocol was high, a lack of a direct measurement to evaluate physical activity could be considered a limitation. Our previous results showed increased HDL cholesterol in the HB group, a marker of greater physical activity levels [7].

To conclude, our findings indicate that baseline insulin resistance facilitated weight loss among non-obese women and that home-based exercise promoted greater weight loss only among non-insulin-resistant women, who had greater difficulty losing weight. The major changes observed in the lipid profiles for the IR group were associated with greater weight loss observed in this group than in the NIR group.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

Research related to this study was funded by grant R03 TW005773-03 from the National Institutes of Health - NIH and Grant 500404/2003-8 from the Brazilian National Research Council – CNPq.

Table 1: Means and (standard deviation) of baseline characteristics of participants by insulin resistance.

Variable	NIR (n=121)	IR (n=64)	<i>p</i> -value ^a
Age (years)	37.4 (5.4)	37.7 (5.3)	0.70
Body weight (kg)	67.9 (6.9)	68.6 (7.2)	0.53
Height (m)	160.5 (6.0)	160.1 (6.6)	0.72
Waist circumference (cm)	80.8 (5.4)	82.7 (4.9)	0.02
Hip circumference (cm)	104.5 (5.7)	103.9 (5.7)	0.52
Body mass index (kg/m ²)	26.3 (2.0)	26.7 (1.8)	0.21
Waist-to-hip ratio	0.77 (0.05)	0.80 (0.06)	0.004
Total cholesterol (mg/dl)	190.5 (33.1)	193.8 (41.7)	0.56
HDL cholesterol (mg/dl)	43.1 (15.2)	43.7 (16.6)	0.78
LDL cholesterol (mg/dl)	130.1 (33.5)	131.8 (38.1)	0.76
VLDL cholesterol (mg/dl)	17.4 (7.9)	18.3 (11.0)	0.51
Triacylglycerol (mg/dl)	86.0 (38.7)	91.3 (55.0)	0.45
Glucose (mg/dl)	82.0 (9.8)	93.3 (20.0)	> 0.001
Insulin (μU/ml)	9.5 (2.0)	15.9 (4.3)	> 0.001
HOMA -IR	1.90 (0.41)	3.57 (0.94)	> 0.001

NIR – non-insulin resistant IR – insulin resistant

^a Student's t test

Table 2: Means and (standard deviation) of baseline characteristics of participants by insulin resistance and physical activity.

Variable	NIR (n=121)		<i>p</i> -value ^a	IR (n=64)		<i>p</i> -value ^a
	HB (n=57)	CG (n=64)		HB (n=33)	CG (n=31)	
Age (years)	36.7 (5.3)	38.0 (5.4)	0.16	36.5 (5.4)	39.0 (5.0)	0.07
Body weight (kg)	68.5 (6.0)	67.4 (7.7)	0.38	68.3 (7.3)	68.9 (7.2)	0.74
Height (m)	160.8 (5.7)	160.1 (6.3)	0.50	158.4 (7.1)	161.9 (5.6)	0.04
Waist circumference (cm)	80.4 (5.1)	81.1 (5.6)	0.51	83.6 (4.8)	81.7 (5.0)	0.14
Hip circumference (cm)	104.5 (5.5)	104.2 (6.0)	0.65	103.3 (5.4)	104.5 (6.1)	0.38
Body mass index (kg/m ²)	26.5 (1.8)	26.2 (2.1)	0.55	27.2 (1.8)	26.2 (1.6)	0.03
Waist-to-hip ratio	0.77 (0.05)	0.78 (0.05)	0.25	0.81 (0.06)	0.78 (0.05)	0.05
Total cholesterol (mg/dl)	189.9 (33.0)	191.0 (33.4)	0.85	194.0 (43.6)	193.6 (40.2)	0.97
HDL cholesterol (mg/dl)	40.4 (12.6)	45.4 (16.9)	0.07	42.5 (14.4)	45.0 (18.8)	0.55
LDL cholesterol (mg/dl)	132.7 (34.3)	127.8 (32.8)	0.42	132.0 (39.3)	131.5 (37.4)	0.96
VLDL cholesterol (mg/dl)	16.8 (8.0)	17.9 (7.8)	0.44	19.5 (14.2)	17.0 (6.0)	0.38
Triacylglycerol (mg/dl)	82.0 (38.5)	89.6 (38.8)	0.28	97.5 (70.7)	84.8 (30.5)	0.36
Glucose (mg/dl)	81.6 (7.78)	82.4 (11.3)	0.66	97.2 (26.0)	89.1 (11.8)	0.10
Insulin (μU/ml)	9.6 (2.0)	9.3 (2.1)	0.44	16.3 (5.2)	15.5 (13.2)	0.48
HOMA -IR	1.93 (0.40)	1.88 (0.43)	0.57	3.74 (1.01)	3.39 (0.82)	0.13

NIR – non-insulin resistant IR – insulin resistant

^a Student's t test

Table 3: Crude means (standard deviation) and adjusted changes from baseline (Δ) for anthropometric characteristics during the follow-up by insulin resistance.

		3 months (NIR=72 IR=39)		6 months (NIR=51 IR=28)		12 months (NIR=65 IR=41)		<i>p</i> value ^a
		Mean (sd)	Δ^a	Mean (sd)	Δ^a	Mean (sd)	Δ^a	
Body Weight (kg)								
	NIR	67.1 (7.7)	-0.5	66.7 (7.7)	-0.7	66.9 (7.4)	-1.1	0.01
	IR	67.8 (6.9)	-0.5	67.7 (7.6)	-0.8	66.4 (5.8)	-1.6	
Body Mass Index (kg/m ²)								
	NIR	26.0 (2.1)	-0.2	25.9 (2.2)	-0.3	25.8 (2.2)	-0.4	0.007
	IR	26.5 (2.0)	-0.2	26.3 (1.6)	-0.3	25.7 (1.8)	-0.6	
Waist Circumference (cm)								
	NIR	80.2 (6.0)	-0.4	80.2 (5.8)	-0.7	78.8 (5.6)	-1.3	0.41
	IR	81.8 (5.0)	-0.8	82.0 (4.4)	-1.2	80.3 (5.0)	-2.0	
Waist –to– hip ratio								
	NIR	0.78 (0.05)	0.0007	0.78 (0.05)	0.0007	0.77 (0.05)	0.0007	0.47
	IR	0.80 (0.06)	-0.003	0.81 (0.06)	-0.004	0.79 (0.05)	-0.006	

^a = Model based on repeated measures include time, insulin resistance and time x insulin resistance interaction adjusted for baseline values and intervention

Table 4: Crude means (standard deviation) and adjusted changes from baseline (Δ) for anthropometric characteristics during the follow-up by insulin resistance and physical activity.

		3 months (NIR=72 IR=39)		6 months (NIR=51 IR=28)		12 months (NIR=65 IR=41)		<i>p</i> value ^a
		Mean (sd)	Δ^a	Mean (sd)	Δ^a	Mean (sd)	Δ^a	
Body Weight (kg)								
NIR								
	HB	67.9 (6.8)	-0.6	67.4 (7.5)	-0.9	67.8 (7.3)	-1.5	0.04
	Control	66.4 (8.4)	-0.3	65.8 (8.0)	-0.4	66.0 (7.4)	-0.7	
IR								
	HB	66.6 (4.9)	-0.5	67.6 (8.4)	-0.9	67.0 (5.0)	-1.5	0.24
	Control	69.5 (9.0)	-0.3	67.8 (6.9)	-0.7	66.0 (6.8)	-1.7	
Body Mass Index (kg/m ²)								
NIR								
	HB	26.1 (2.1)	-0.3	26.0 (2.2)	-0.4	25.8 (2.4)	-0.6	0.03
	Control	25.9 (2.1)	-0.1	25.8 (2.2)	-0.2	25.9 (2.2)	-0.2	
IR								
	HB	26.6 (2.1)	-0.2	26.6 (1.8)	-0.3	26.2 (1.8)	-0.6	0.22
	Control	26.4 (2.0)	-0.1	25.9 (1.5)	-0.3	25.0 (1.6)	-0.7	
Waist Circumference (cm)								
NIR								
	HB	79.5 (5.2)	-0.4	80.7 (5.8)	-0.7	79.3 (6.4)	-1.1	0.42
	Control	80.8 (6.8)	-0.4	79.5 (5.8)	-0.7	78.4 (4.9)	-1.4	
IR								
	HB	82.3 (5.2)	-0.9	83.6 (3.8)	-1.5	82.3 (2.9)	-2.4	0.93
	Control	81.3 (4.9)	-0.6	80.4 (4.5)	-1.0	79.1 (5.6)	-1.8	
Waist- to- hip ratio								
NIR								
	HB	0.77 (0.04)	0.0002	0.78 (0.05)	-0.00006	0.77 (0.06)	-0.0004	0.77
	Control	0.79 (0.05)	0.001	0.78 (0.05)	0.002	0.77 (0.04)	0.002	
IR								
	HB	0.82 (0.06)	-0.006	0.83 (0.06)	-0.008	0.80 (0.06)	-0.012	0.77
	Control	0.78 (0.05)	-0.0003	0.78 (0.06)	-0.0006	0.78 (0.05)	-0.003	

HB – Home-based exercise group

^a = Model based on repeated measures include time, treatment and time x treatment interaction adjusted for baseline values stratified by insulin resistance

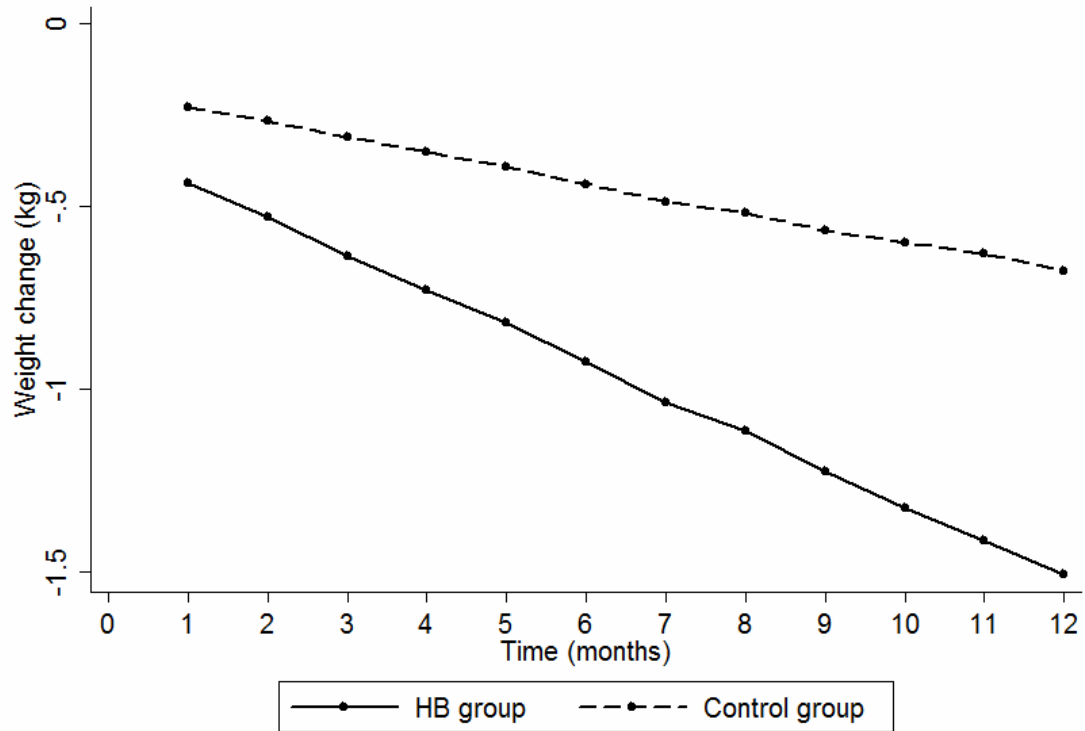
Table 5: Crude means (standard deviation) and adjusted changes from baseline (Δ) for lipid profile during the follow-up by insulin resistance.

	3 months (NIR=78 IR=43)		6 months (NIR=68 IR=41)		12 months (NIR=51 IR=23)		<i>p</i> value ^a
	Mean (sd)	Δ^a	Mean(sd)	Δ^a	Mean(sd)	Δ^a	
Total Cholesterol (mg/dl)							
NIR	191.1 (38.3)	-1.5	184.7 (33.6)	-2.4	187.1 (37.4)	-4.1	0.75
IR	196.5 (39.5)	-0.4	186.9 (41.0)	-0.7	203.7 (36.3)	-2.9	
HDL-cholesterol (mg/dl)							
NIR	46.9 (10.6)	4.1	51.4 (11.4)	7.6	55.3 (15.5)	14.3	0.96
IR	44.2 (10.8)	2.2	50.5 (13.4)	6.6	55.9 (11.3)	12.4	
LDL-cholesterol (mg/dl)							
NIR	127.5 (38.0)	-5.4	117.4 (34.0)	-10.4	111.4 (34.8)	-19.6	0.25
IR	133.8 (39.2)	-2.2	124.1 (38.2)	-5.5	131.0 (37.3)	-12.5	
VLDL-cholesterol (mg/dl)							
NIR	16.7 (8.6)	0.01	15.9 (7.7)	0.8	20.5 (10.9)	1.9	0.008
IR	18.4 (11.0)	-0.5	16.0 (7.5)	-0.4	16.7 (8.8)	-1.7	
Triacylglycerol (mg/dl)							
NIR	78.9 (40.0)	-1.4	75.9 (35.8)	2.0	100.4 (55.3)	7.6	0.008
IR	92.0 (55.2)	-2.4	79.9 (37.6)	-1.9	83.7 (43.7)	-8.3	

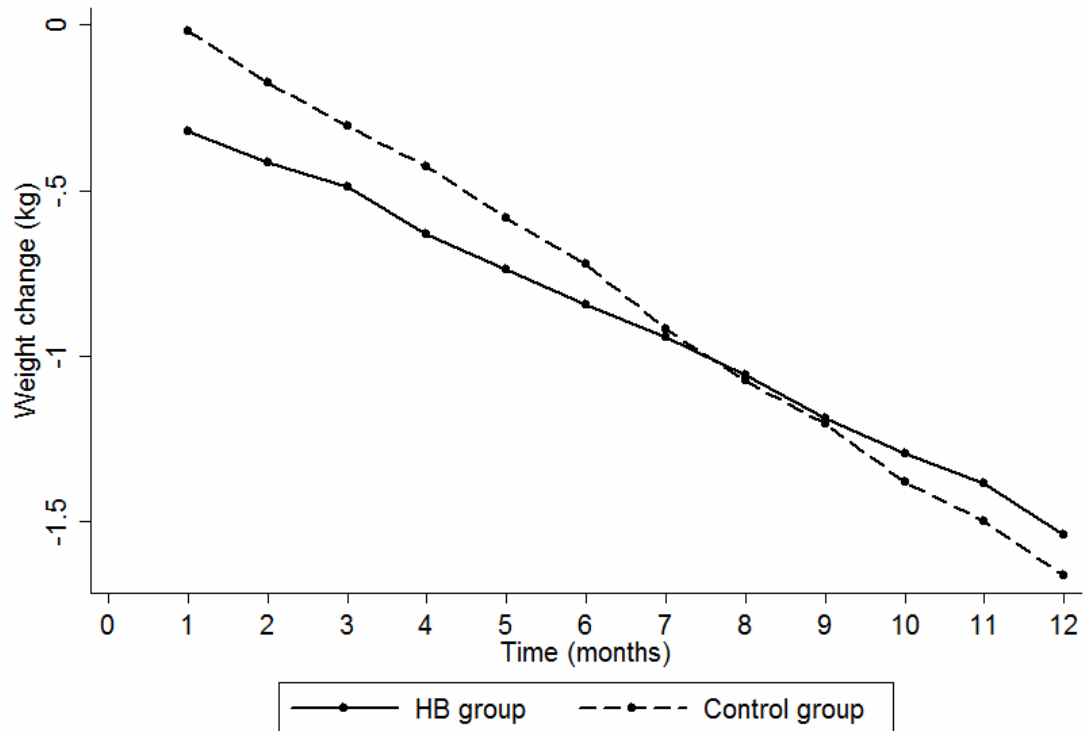
^a = Model based on repeated measures include time, insulin resistance and time x insulin resistance interaction adjusted for baseline values and intervention

Figure 1: Weight changes according to physical activity intervention stratified by insulin resistance.

Non-insulin resistance



Insulin resistance



References:

1. Horton ES. Effects of lifestyle changes to reduce risks of diabetes and associated cardiovascular risks: results from large scale efficacy trials. *Obesity*, 2009;17 Suppl 3:S43-48.
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.*, 2001;344:1343-1350.
3. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.*, 2010;123:S12-18.
4. Barte JC, Ter Bogt NC, Bogers RP, Teixeira PJ, Blissmer B, Mori TA et al. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review. *Obes Rev.*, 2010.
5. Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev.*, 2009;10:313-323.
6. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007;92:865-872.
7. Mediano MF, Barbosa JS, Moura AS, Willett WC, Sichieri R. A randomized clinical trial of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on obesity prevention among women. *Prev Med.*, 2010.
8. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*, 1992;340:1452-1453.
9. Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia*, 1998;41:863-881.
10. Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC et al. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest.*, 1991;88:168-173.
11. Wedick NM, Mayer-Davis EJ, Wingard DL, Addy CL, Barrett-Connor E. Insulin resistance precedes weight loss in adults without diabetes: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.*, 2001;153:1199-1205.
12. Howard BV, Adams-Campbell L, Allen C, Black H, Passaro M, Rodabough RJ et al. Insulin resistance and weight gain in postmenopausal women of diverse ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2004;28:1039-1047.
13. Johnson MS, Figueroa-Colon R, Huang TT, Dwyer JH, Goran MI. Longitudinal changes in body fat in African American and Caucasian children: influence of fasting insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001;86:3182-3187.

14. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1999;84:578-581.
15. Pittas AG, Das SK, Hajduk CL, Golden J, Saltzman E, Stark PC et al. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the CALERIE Trial. *Diabetes Care.*, 2005;28:2939-2941.
16. Evangelou P, Tzotzas T, Christou G, Elisaf MS, Kiortsis DN. Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women? *Metab Syndr Relat Disord.*, 2010;8:173-178.
17. Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr.*, 2007;86:707-713.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.*, 1972;18:499-502.
19. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2006;72:219-220.
20. Pittas AG, Roberts SB. Dietary composition and weight loss: can we individualize dietary prescriptions according to insulin sensitivity or secretion status? *Nutr Rev.*, 2006;64:435-448.
21. Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. Temporal relations between obesity and insulin: longitudinal data from the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.*, 1998;147:173-179.
22. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes*, 1997;46:1025-1029.
23. Silver RJ, Mehta S, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Goldfine AB. Acute insulin secretion as a predictor of weight gain in healthy humans. *Obesity*, 2006;14:67-72.
24. Mayer-Davis EJ, Kirkner GJ, Karter AJ, Zaccaro DJ. Metabolic predictors of 5-year change in weight and waist circumference in a triethnic population: the insulin resistance atherosclerosis study. *Am J Epidemiol.*, 2003;157:592-601.
25. Travers SH, Jeffers BW, Eckel RH. Insulin resistance during puberty and future fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2002;87:3814-3818.
26. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.*, 2010;11:11-18.

27. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci.*, 2003;24:276-283.
28. Woods SC, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ. Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2004;18:497-515.
29. Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr.*, 2005;82:226S-229S.
30. Hansen D, Dendale P, Berger J, van Loon LJ, Meeusen R. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med.*, 2007;37:31-46.
31. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.*, 2009;41:459-471.
32. Mediano MF, Barbosa JS, Sichieri R, Pereira RA. Effects of exercise on insulin sensitivity in obese women submitted to a weight loss program: a clinical trial. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 2007;51:993-999.
33. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Vogt RA, Weinstock RS. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr.*, 1995;62:350-357.
34. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev.*, 2004;5:43-50.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-419.
36. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004; 27:1487-1495.

ANEXO G: Artigo encaminhado para publicação na revista “Nutrition” – em avaliação

Insulin resistance predicts the effectiveness of different glycemic index diets on weight loss in non-obese women

Running head: Insulin resistance and weight change

Mauro Felipe Felix Mediano¹ MSc; Rosely Sichieri^{1,2} PhD

1 - Department of Clinical and Experimental Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 2 - Department of Epidemiology, Institute of Social Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Mauro Felipe Felix Mediano analyzed data, interpreted the results, and wrote the paper; Rosely Sichieri designed the study, analyzed data, interpreted the results and wrote the paper.

Address for correspondence:

Mauro Felipe Felix Mediano - Rua Antonio Basílio, 519 cob 01/ Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 20511-190. Phone #: +55-21-2572-4480

Email adress: mffmediano@gmail.com

Word count: 3123 words / number of tables: 3

Acknowledgments: Research relating to this study was funded by grant R03 TW005773-03 from National Institutes of Health - NIH and Grant 500404/2003-8 from Brazilian National Research Council – CNPq

Abstract

Objective: The present study aimed to evaluate whether baseline insulin resistance (IR) modify weight change associated to glycemic index (GI) of the diet.

Research methods & procedures: This is a secondary analysis of a randomized GI intervention according to baseline HOMA-IR. Middle-aged (25-45 yr), non-obese (body mass index: 23-29.9 kg/m²) women were randomized to low or high GI diets matched on total energy, macronutrient composition, and fiber content. Both groups received dietary counseling based on a small energy restriction of 100-300 calories per day. Women were classified as IR (n=64) and non-IR (n=121) at baseline.

Results: Women classified to IR had similar BMI (kg/m²) in comparison with non-IR (26.7 vs. 26.3 p=0.21) but higher waist (82.7 vs. 80.8 cm; p=0.02) and showed greater weight loss after 12 months of follow up (-1.6 vs. -1.1; p=0.01), mainly among those in a high GI diet (-2.1 kg vs. -1.0 kg; p=0.005) compared to non-IR group (-1.4 kg vs. -0.8 kg; p=0.04). HOMA-IR decreased in the IR group (-0.73) and increased (+0.37) in the non-IR (p<0.001) after three months of follow-up.

Conclusions: The high GI group showed statistically significant higher reduction in body weight, mainly among those IR women at baseline. Low GI diet did not facilitate weight loss neither in the IR women nor in the non-IR women.

Keywords: obesity, overweight, nutrition, prevention, insulin sensitivity

Introduction

The glycemic index (GI) classifies carbohydrate intake according to blood glucose responses[1]. Although the GI relevance in lipid and glycemic control, the effect of GI on weight management remains a controversial issue [2-6]. A meta-analysis published by Thomas et al.[7] showed a greater weight loss in short-term studies associated to low GI diets, however in this analysis, studies have not account for one important methodological issue, the macronutrient composition of the diets, mainly protein and fiber. The studies in which low GI compared to high GI were matched on macronutrient composition and fiber have not shown effect on weight change, although positive effects on serum lipids were confirmed in both [2, 6, 8]. A hypothesis brought up by Wolever and Mehling [9] associate low GI diets with increased β -cell responsiveness and, by increasing insulin secretion, low GI diets would poses an extra difficulty for weight loss. On the other hand, in a small clinical trial, Pittas et al. [10] showed that high baseline insulin was positively associated to weight loss among participants on a low GI diet and the reverse was observed in those with low insulin at baseline.

In our study comparing low to high GI diets matched on other dietary constituents in each meal [2], one third of women were classified as insulin resistant (IR) allowing us to test the hypothesis that insulin resistance at baseline could modify the association between low GI and weight loss during the follow up.

Materials and Methods

The present study is a secondary analysis of a randomized controlled trial primarily designed to compare the effects of a low and high GI diet on weight change. The full description and results of dietary intervention have been published elsewhere [2]. In short, middle-aged healthy women (25-45 years), with a body mass index (BMI) of 23-29.9 kg/m² were recruited for the study, which aimed at a small weight loss during the follow-up. The

study was approved by the Institutional Review Boards of Harvard School of Public Health and of State University of Rio de Janeiro.

Dietary intervention

Dietary counseling was based on a small energy restriction (100-300 kcal per day), with 26-28% of energy as fat. Individual nutritionist counseling was given every month with menus and exchange lists provided. For each low GI diet meal there was an average difference of 40 units of GI compared to the high GI diet based on published GI values for health individuals [11], using white bread as the standard GI of 100%.

Subjects were instructed to eat three meals and three snacks according to a 6-day menu plan. Instructions also included limiting to a minimum all candies, added sugar, and sodas, except for the weekly day free of diet.

Measurements

Weight was measured monthly. Waist and hip circumference, body composition, and fasting blood samples were collected at baseline and after 3, 6, and 12 months of follow-up. All measurements were performed in the morning, and blood sample was collected after a 10 hours fast. Aliquots of plasma and serum were isolated from the blood samples and frozen at -70° within 2h after being drawn. Height was measured to the nearest 0.5cm with a wall-mounted stadiometer, and body weight was measured by using the same calibrated digital scale for all participants. Circumferences were determined with the participants standing, taken at the largest girth of the hip and smallest girth of the waist.

Food intake was based on the food frequency questionnaire developed and validated in the adult Brazilian population [12] and it was measured at baseline and after 3, 6, and 12 month follow-up.

Glucose were measured using GoldAnalisa kits with an intra-assay CV varying from 0.9% to 1.2%, and an inter-assay CV from 1.9% to 2.7%. Serum insulin concentration was determined by radioimmunoassay using a ImmunoChem™ 125/RIA kit with an intra-assay CV varying from 4.2% to 8.2%, and an inter-assay CV from 6.4% to 8.8%. Relative insulin resistance (HOMA-IR) was estimated according to the formula $[(\text{glucose in mmol/L} \times \text{insulin } \mu\text{U/ml})/22.5]$.

Data analysis

Previous results of this study showed that, low GI did not facilitate long-term (18 months) weight loss compared to high GI diet and, in the present analysis, we used the first 12 months of follow-up due to the important weight regain after 12 months. Of the 204 women included in primary study, 185 had insulin baseline values and were included in this secondary analysis. The Brazilian criteria for insulin resistance, which state a cutoff value of 2.71[13], was used to classify women in two groups according to the baseline HOMA-IR: IR (n=64) and non-IR (n=121).

Baseline characteristics of groups were compared using Student's t-test. Analysis of changes over time for parallel-groups with repeated measurement used the PROC MIXED in SAS (version 9.1; SAS Institute Inc, Cary, NC). This analysis included all subjects regardless of loss to follow-up or compliance. To evaluate the differences between IR groups, model include time, IR and time x IR interaction adjusted for baseline values and diet. The effects of diet stratified by insulin resistance included time, treatment and time x treatment interaction adjusted for baseline values. The term of interest was treatment x time interaction, which estimates the rate of changes in the outcomes. Residual plots of all models were examined and their distribution did not show major deviations from regression assumptions.

Results

Baseline characteristics of the participants were compared in relation to IR and assigned diets (Table 1). The non-IR group compared to IR showed very close values of height, weight, BMI, and hip circumference, but statistically significant lower values of waist, waist-to-hip ratio, glucose, insulin and HOMA-IR, as expected. When the groups non-IR and IR were further stratified by GI diet, there were no differences according to diet in both groups (Table 1).

Women classified as IR at baseline had greater weight loss after 12 months of follow up in comparison to non-IR (-1.6 kg vs. -1.1 kg; $p=0.01$), independently of the dietary intervention assigned. During follow-up, changes were more pronounced among those women in the high GI diet. These differences were statistically significant for weight and BMI and were greater among the IR group compared to the non-IR group (Table 2).

Change in HOMA-IR after 3 months of follow-up was dependent of IR status at baseline. The IR had a reduction in the HOMA-IR, whereas in the non-IR this value increased (-0.73 vs. +0.37; $p<0.001$). Also this reduction was greater among high compared to low GI diet (Table 3).

Discussion

Our results showed that IR modifies the rate of weight change. Women classified as IR showed a greater weight loss after 12 months of follow-up in comparison with non-IR women. Some investigators found an association between IR and weight loss and it has been proposed that IR is a physiological adaptation that limits fat deposition, increase lipolysis and leads to weight stabilization [14]. may by [15, 16]. In accordance with our findings, Evangelou et al. [17] examined the influence of IR on weight change in a follow-up of obese women

with metabolic syndrome submitted to a caloric restriction, and found that patients in the highest quartile of HOMA-IR at baseline lost more weight than the rest of the group.

The characteristic of our sample, with similar overall adiposity (measured by BMI) in both IR groups, is an important finding because in most studies participants with large girths associated with IR have also greater adiposity. In our study, the IR group had greater waist circumference and waist-to-hip ratio and studies have been showing that visceral adipose tissue is more resistant to antilipolytic effects of insulin than subcutaneous fat [18]. Conversely, catecholamines have a lipolytic effect that predominates on the adipocytes of visceral tissue [19]. Therefore, it could be postulated that IR group, who had greater visceral fat mass, was more prone to greater weight loss compared to women of same adiposity without IR.

Whether sub-groups in the population respond better to different diets is an unanswered important question and only few studies examined whether the presence of IR influenced the weight loss response to diet [20, 21]. In addition, the results of studies that investigated the effects of IR status on weight loss in individuals submitted to different GI diets are still controversies [22, 23]. Our results showed that low GI did not facilitate weight loss and that IR women in the high GI diet had the greatest weight loss. In a small clinical trial, Pittas et al. [10] examined the effects of different glycemic loads diet and the influence of baseline insulin on weight change. They found that individuals with relatively greater insulin secretion lost more weight when assigned to a low glycemic load than to a high glycemic load diet, but there was no differential effect of the two diets on weight loss in individuals who had relatively lower insulin secretion. The authors postulated that high glycemic load diet increase postprandial hyperinsulinemia, which favors fatty acid uptake, inhibition of lipolysis and increase energy storage, leading to weight gain. On the other hand,

Wolever and Mehling [9] showed a greater weight loss in subjects with impaired glucose tolerance submitted to high GI diet after 4-month follow-up.

Insulin sensitivity and secretion may interact with each other to influence weight change, as showed by Sigal et al. [24]. In this study, those with high insulin secretion without IR gained more weight than those IR subjects with high insulin secretion. Therefore, the effect of insulin on weight change depends on whether insulin secretion is an appropriate response to insulin resistance. Insulin hypersecretion can promote weight loss as an appropriate response for insulin resistance, however, if insulin hypersecretion is excessive in relation to insulin resistance, then hyperinsulinemia may promote weight gain [22]. This balance could explain the results found by Pittas et al.[10], in which participants were not insulin resistant and a greater insulin secretion observed in this non-IR group promoted weight gain. In our sample, the IR group had fasting insulin at baseline almost two times the concentration of insulin in the non-IR group, and an increase in insulin secretion in response to a high GI diet in the IR group may have exacerbated the catabolic effects of this hormone, leading to a weight loss.

Another our high non-Weight loss leads to improvements in insulin sensitivity, which in turn affects insulin release, and this changes may be permissive or resist further weight loss. Consistent with our HOMA-IR results, reduction of insulin secretion combined with a hypocaloric diet in a clinical trial using a channel agonist, that decrease insulin secretion, stimulated weight loss and similar effect was observed in a cohort among subjects using drugs that suppresses insulin secretion [25, 26]. However, Yost et al. [27] reported that improvement in insulin sensitivity predicts future weight gain and more studies are necessary to investigate the influence of metabolic changes on weight modulation.

Conclusion

In summary, findings in this report indicate that low GI diet does not facilitate weight loss, independently of baseline IR status. Instead, the high GI group showed a greater reduction in body weight, mainly among those IR women at baseline. The influence of insulin dynamics on weight change is still unclear and needs to be taken into consideration in future studies.

References

1. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981, 34(3):362-366.
2. Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-mo randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2007, 86(3):707-713.
3. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002, 76(1):281S-285S.
4. Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, Holst JJ et al. The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *Br J Nutr* 2004, 91(6):979-989.
5. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002, 287(18):2414-2423.
6. Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Bjorck I, Vinoy S et al. No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 2004, 80(2):337-347.
7. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD005105.
8. Vrolix R, Mensink RP. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010, 92(2):366-374.
9. Wolever TM, Mehling C. High-carbohydrate-low-glycaemic index dietary advice improves glucose disposition index in subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr* 2002, 87(5):477-487.
10. Pittas AG, Das SK, Hajduk CL, Golden J, Saltzman E, Stark PC et al. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the CALERIE Trial. *Diabetes Care* 2005, 28(12):2939-2941.
11. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002, 76(1):5-56.
12. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nut Res* 1998, 18:1649-1659.

13. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006, 72(2):219-220.
14. Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC et al. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991, 88(1):168-173.
15. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992, 340(8833):1452-1453.
16. Porte D, Jr., Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia* 1998, 41(8):863-881.
17. Evangelou P, Tzotzas T, Christou G, Elisaf MS, Kiortsis DN. Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women? *Metab Syndr Relat Disord* 2010, 8(2):173-178.
18. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010, 11:11-18.
19. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 2003, 24(6):276-283.
20. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, Gurevich I, Westergren R, Enerback S et al. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res* 2005, 13(4):703-709.
21. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(2):578-581.
22. Pittas AG, Roberts SB. Dietary composition and weight loss: can we individualize dietary prescriptions according to insulin sensitivity or secretion status? *Nutr Rev* 2006, 64:435-448.
23. Pittas AG, Roberts SB, Das SK, Gilhooly CH, Saltzman E, Golden J et al. The effects of the dietary glycemic load on type 2 diabetes risk factors during weight loss. *Obesity* 2006, 14(12):2200-2209.
24. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997, 46(6):1025-1029.
25. Alemzadeh R, Langley G, Upchurch L, Smith P, Slonim AE. Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(6):1911-1915.
26. Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE et al. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27(2):219-226.
27. Yost TJ, Jensen DR, Eckel RH. Weight regain following sustained weight reduction is predicted by relative insulin sensitivity. *Obes Res* 1995, 3(6):583-587.

Table 1: Means and (standard deviation) of baseline characteristics by insulin resistance (IR) and diet.

Variable	NIR (n=121)		<i>t-test</i> <i>p</i> -value	IR (n=64)		<i>t-test</i> <i>p</i> -value
	LGI (n=61)	HGI (n=60)		LGI (n=32)	HGI (n=32)	
	Age (years)	37.4 (5.4)		37.7 (5.3)		
	37.3 (5.1)	37.4 (5.7)	0.91	37.8 (5.3)	37.6 (5.4)	0.83
Body weight (kg)	67.9 (6.9)		68.6 (7.2)		0.53	
	67.5 (7.0)	68.3 (6.9)	0.50	68.1 (6.2)	69.0 (8.2)	0.60
Height (m)	160.5 (6.0)		160.1 (6.6)		0.72	
	159.8 (5.7)	161.1 (6.3)	0.22	159.7 (6.6)	160.5 (6.7)	0.61
Waist circumference (cm)	80.9 (5.37)		82.7 (4.9)		0.02	
	80.6 (5.7)	80.9 (5.1)	0.81	82.6 (5.0)	82.7 (5.0)	0.92
Hip circumference (cm)	104.5 (5.7)		103.9 (5.7)		0.52	
	104.5 (5.6)	104.4 (5.9)	0.96	103.4 (5.8)	104.3 (5.8)	0.54
Body mass index (kg/m ²)	26.3 (2.0)		26.7 (1.8)		0.21	
	26.4 (1.8)	26.3 (2.1)	0.83	26.7 (1.7)	26.7 (1.9)	0.93
Waist-to-hip ratio	0.77 (0.05)		0.80 (0.06)		0.004	
	0.77 (0.05)	0.78 (0.05)	0.68	0.80 (0.06)	0.79 (0.05)	0.68
Glucose (mg/dl)	82.0 (9.8)		93.3 (20.0)		< 0.001	
	81.9 (11.2)	82.0 (8.1)	0.95	91.4 (14.0)	95.2 (24.6)	0.46
Insulin (μU/ml)	9.5 (2.0)		15.9 (4.3)		< 0.001	
	9.47 (2.00)	9.47 (2.05)	0.98	15.66 (4.36)	16.09 (4.38)	0.70
HOMA -IR	1.90 (0.41)		3.57 (0.94)		< 0.001	

Table 2: Crude means (standard deviation) and adjusted changes from baseline (Δ) for anthropometric characteristics during the follow-up by insulin resistance and diet.

		3 months (NIR=72 IR=39)		6 months (NIR=51 IR=28)		12 months (NIR=65 IR=41)		<i>p</i> value ^a
		Mean (sd)	Δ^a	Mean(sd)	Δ^a	Mean(sd)	Δ^a	
Body Weight (kg)								
	NIR							
	LGI	66.5 (8.4)	-0.4	65.7 (7.4)	-0.6	65.5 (7.6)	-0.8	0.04
	HGI	67.7 (6.8)	-0.5	67.7 (8.0)	-0.8	68.5 (6.8)	-1.4	
	IR							
	LGI	68.4 (7.2)	-0.4	67.3 (6.0)	-0.6	67.8 (6.1)	-1.0	0.005
	HGI	66.9 (6.6)	-0.5	68.3 (9.9)	-1.1	65.5 (5.6)	-2.1	
Body Mass Index (kg/m²)								
	NIR							
	LGI	26.2 (1.8)	-0.2	26.1 (1.8)	-0.3	25.8 (2.1)	-0.3	0.05
	HGI	25.8 (2.3)	-0.2	25.7 (2.6)	-0.3	25.9 (2.4)	-0.5	
	IR							
	LGI	26.8 (2.1)	-0.2	26.2 (1.4)	-0.2	25.8 (1.69)	-0.4	0.007
	HGI	26.0 (1.9)	-0.2	26.4 (2.0)	-0.4	25.6 (1.85)	-0.8	
Waist Circumference (cm)								
	NIR							
	LGI	80.3 (6.8)	-0.4	79.8 (5.9)	-0.5	78.5 (6.1)	-0.7	0.07
	HGI	80.0 (5.1)	-0.4	80.5 (5.7)	-0.9	79.1 (5.1)	-1.8	
	IR							
	LGI	82.6 (5.1)	-0.7	82.5 (4.0)	-1.3	79.4 (3.4)	-2.2	0.56
	HGI	81.0 (5.0)	-0.9	81.2 (5.1)	-1.2	81.1 (6.0)	-2.0	

LGI – Low glycaemic index HGI – High glycaemic index;

^a = Model based on repeated measures includes time, diet and time x diet interaction adjusted for baseline values;

Table 3- Changes from baseline after 3 months of follow-up for glucose, serum fasting insulin, and HOMA-IR.

	IR (n=46)	non-IR (n=76)	<i>p</i> -value*
Glucose (mmol/L)	-0.53	+0.06	0.002
Insulin (uU/ml)	-2.20	+1.59	<0.001
HOMAR-IR	-0.73	+0.37	<0.001
Low GI	-0.47	+0.43	
High GI	-1.10	+0.30	
<i>p</i> -value [#]	0.04	0.50	

*Student's t-test comparing changes for glucose, insulin and HOMA-IR between IR and non-IR groups

[#]Student's t-test comparing changes for HOMA-IR between low GI and high GI groups