



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Grazielle Vilas Bôas Huguenin

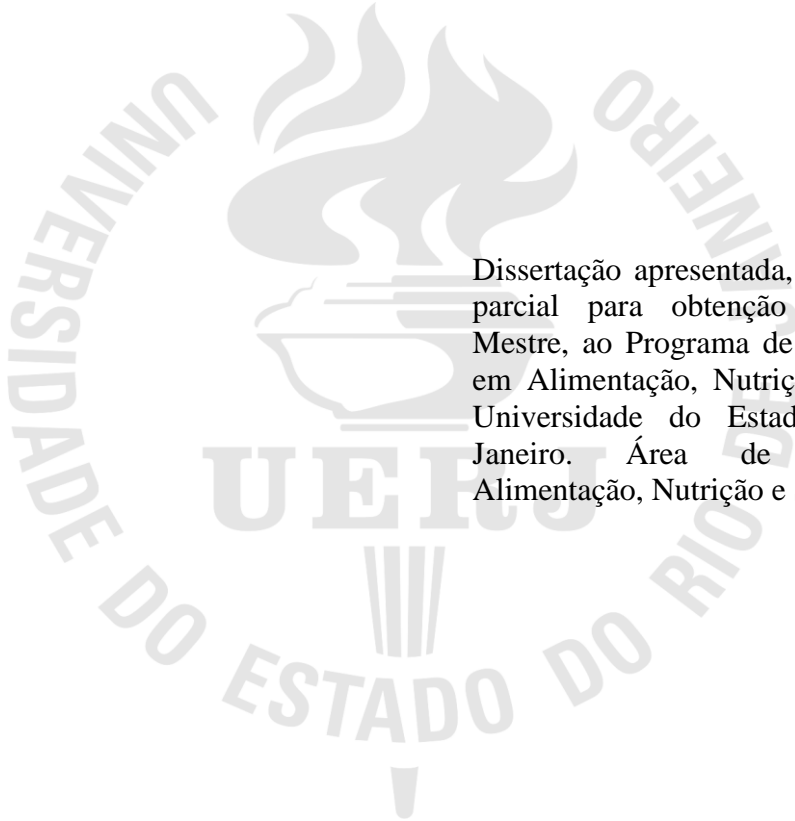
**Efeito da dieta hipocalórica no perfil metabólico e composição corporal de
mulheres com e sem Síndrome Metabólica e genótipo Pro12Pro do gene
PPAR γ 2**

Rio de Janeiro

2010

Grazielle Vilas Bôas Huguenin

Efeito da dieta hipocalórica no perfil metabólico e composição corporal de mulheres com e sem Síndrome Metabólica e genótipo Pro12Pro do gene PPAR γ 2



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Magna Cottinni da Fonseca Passos

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Glorimar Rosa

Rio de Janeiro

2010

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

H897 Huguenin, Grazielle Vilas Bôas.
Efeito da dieta hipocalórica no perfil metabólico e
composição corporal de mulheres com e sem síndrome
metabólica com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2 /
Grazielle Vilas Bôas Huguenin. - 2010.
102 f.

Orientadora : Magna Cottinni da Fonseca Passos.

Co-orientadora : Glorimar Rosa.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio
de Janeiro, Instituto de Nutrição.

1. Fenômenos metabólicos – Mulheres - Teses. 2.
Composição corporal – Mulheres – Teses. 3. Obesidade –
Mulheres – Teses. 4. Síndrome metabólica – Mulheres – Teses.
I. Passos, Magna Cottinni da Fonseca. II. Rosa, Glorimar. III.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de
Nutrição. IV. Título.

CDU 612.39

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação.

Assinatura

Data

Grazielle Vilas Bôas Huguenin

Efeito da dieta hipocalórica no perfil metabólico e composição corporal de mulheres com e sem Síndrome Metabólica e genótipo Pro12Pro do gene PPAR γ 2

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Aprovada em 26 de março de 2010.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Magna Cottini da Fonseca Passos (Orientadora)
Instituto de Nutrição da UERJ

Prof^a. Dr^a. Renata Brum Martucci
Instituto de Nutrição da UERJ

Prof^a. Dr^a. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2010

DEDICATÓRIA

À minha mãe (*in memoriam*) por nunca deixar faltar amor e educação em nosso lar, por toda dedicação à nossa família, por ser exemplo de mulher, mãe, profissional de ensino, e nosso maior exemplo de fé em Deus. Seu apoio e incentivo foram fundamentais para que eu chegasse até aqui?

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me manter com saúde, guiar meus caminhos e nunca deixar faltar nada. Ao meu pai, Naôr Corrêa Huguenin; meu amigo, meu ídolo e meu fã; sempre me encheu de carinho e amor.

À minha irmã, Vanessa, minha cúmplice, minha amiga, minha confidente. Eu te amo muito!

À minha irmã, Rayane, por me fazer querer ser um exemplo. Obrigada pelo carinho e apoio!

Ao meu amigo e irmão de consideração Álvaro Caetano, por saber que sempre posso contar com você para o que eu precisar e por sempre me apoiar e incentivar a seguir o meu caminho.

À minha família, Vilas Bôas e Huguenin e padrinhos, que sempre torceram e vibraram com as minhas vitórias.

À minha grande amiga Gabriela Bioni, com ela foi “amizade a primeira vista”!! Agradeço a você por ter semeado a idéia de fazer o mestrado em um momento muito importante da minha vida. Amiga a qual sei que posso contar a qualquer hora, que me apoiou emocionalmente, sempre pronta a ouvir e dar conselhos, mesmo que não fosse o que eu queria escutar!! Obrigada por tudo!!

À minha querida amiga Tetis, você também é muito importante pra mim, sempre que nós conversamos eu me sinto mais aliviada e tranqüila. Sou feliz por ter uma amiga como você!!

Ao meu namorado, Paulo Baldner, que nas últimas semanas tem sido um ótimo namorado; muito compreensivo, me dando todo suporte, conselhos, e carinho e cuidados para conseguir finalizar esse grande trabalho de minha vida. Além disso, você me mostrou a natureza de outro ângulo, das alturas! E agora não quero mais saber de outra coisa!! Escalar foi uma grande oportunidade de relaxar e curtir a vida em meio ao estresse, prazos e cobranças. Espero que a gente possa relaxar e curtir juntos muito mais. Te amo!!

À minha querida orientadora Glorimar Rosa, trabalhando juntas desde 2007, por acreditar na minha competência e dedicação, me proporcionou participar de um grupo de pesquisa promissor contribuindo para a comunidade acadêmica com nosso esforço e trabalho, intervindo de forma positiva na saúde e vida dos nossos pacientes da UFRJ. Obrigada pelo incentivo e confiança depositadas em mim!!

À minha orientadora Magna Cottini da Fonseca Passos, por também acreditar no meu

trabalho e me dar a excelente oportunidade de realizar o mestrado na UERJ, por me orientar mesmo em momentos de dificuldades particulares, por me questionar e me estimular na realização de um trabalho de qualidade. Você é um grande exemplo de perseverança!!

À minha amiga e eterna Professora Leila Leão, aprendi com você a gostar da vida acadêmica, minha orientadora na Graduação da UNIRIO, é um grande exemplo de Professora, Nutricionista, Dona de casa e Mãe. Sinto saudades!!

À equipe de pesquisa da UFRJ (Sofia Uehara, Wânia Monteiro, Cleyson e as alunas do CENC 2008 e 2009) que participaram de toda a coleta de dados. Em especial à Sofia, que me acompanhou e me treinou nas análises genéticas, além de estar sempre disponível para tirar dúvidas e apoiar todo o processo de produção desse trabalho. Muito Obrigada!!

À equipe do Laboratório de Fisiologia Endócrina (UERJ), por me treinar e ajudar na realização dos radioimunoensaios.

Ao Laboratório de Biologia Molecular do Câncer, pela parceria nas análises moleculares. Em especial à Nívea Amoedo, por me auxiliar, com uma simples e imprescindível dica, para a melhoria da técnica da PCR, quando já não havia muito tempo para errar.

À equipe do Laboratório de Lípedes - Lablip (Prof. Dr. Firmino, Vânia, Luíza, e demais) pela colaboração, responsabilidade e agilidade na realização das análises bioquímicas, que eu entregava a cada semana de trabalho nos anos de 2008 e 2009, pela simpatia no atendimento, pela infalível entrega dos resultados em curto prazo, e por sempre responderem às minhas solicitações! Foi muito bom trabalhar com vocês!!

As minhas amigas e nutricionistas Maria das Graças Santana e Heloíza Guimarães, por me apoiarem nos momentos em que precisei!!

Ao corpo docente, coordenação e, em especial, à secretaria do PPG-ANS por ter crescido junto com a primeira turma de Mestrado do Instituto de Nutrição da UERJ.

Ao CNPq e Faperj, pelo apoio financeiro a este projeto

Tudo posso Naquele que me fortalece.

Filipenses 4:13

RESUMO

HUGUENIN, Grazielle Vilas Bôas. *Efeito da dieta hipocalórica no perfil metabólico e composição corporal de mulheres sem e com Síndrome Metabólica e genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2*. 2010. 102f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

A obesidade é uma doença crônica não transmissível, caracterizada pelo excesso de gordura corporal. Então, a gordura acumulada na região abdominal promove resistência à insulina e conseqüentemente alterações metabólicas as quais em conjunto configuram o quadro de síndrome metabólica (SM). O genótipo Pro12Pro parece estar relacionado à menor sensibilidade à insulina, desencadeando o processo fisiopatológico da SM. Então, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de uma dieta hipocalórica sobre o perfil metabólico e composição corporal de mulheres com e sem SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2. O presente estudo trata-se de um ensaio clínico, onde mulheres entre 30 e 45 anos, obesas grau I, sem SM (n=23) e com SM (n=7) foram submetidas à dieta hipocalórica por 90 dias. A identificação do genótipo foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR). No início e nos dias 30, 60 e 90 foram avaliados peso corporal, massa magra (MM), massa gorda (MG), componentes da SM, uricemia, insulinemia, leptinemia, adiponectinemia, os índices HOMA-IR e QUICKI. O consumo energético foi avaliado nas 12 semanas de tratamento. Foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar os grupos entre si, e o modelo pareado para comparar a evolução dentro de cada grupo em relação ao início do estudo. Todas as mulheres apresentaram genótipo Pro12Pro. O grupo com SM apresentou menor HDL-c ($44,4\pm 3,2$ vs. $56,8\pm 2,4$ mg/dL, $p=0,013$), e maior triglicérido ($180,9\pm 26,7$ vs. $89,7\pm 6,6$ mg/dL, $p=0,014$) e VLDL-c ($36,2\pm 5,3$ vs. $17,9\pm 1,3$ mg/dL, $p=0,014$) no início do estudo. Ambos os grupos apresentaram redução ponderal ($-3,3\pm 0,7\%$ grupo sem SM e $-4,2\pm 0,9\%$ grupo com SM) e da circunferência da cintura ($-2,4\pm 0,5\%$ grupo sem SM e $-5,9\pm 1,4\%$ grupo com SM) significativas. O grupo sem SM reduziu da MG progressivamente até os 90 dias ($37,0\pm 0,8$ para $36,6\pm 0,5\%$, $p=0,02$), e com isso aumentou MM ($62,0\pm 0,5$ para $63,4\pm 0,5\%$, $p=0,01$), o grupo com SM também reduziu MG ao longo do estudo ($32,6\pm 2,3$ para $29,6\pm 2,4\%$, $p<0,01$) e aumentou MM significativamente ($62,2\pm 1,0$ para $64,3\pm 1,3\%$). A pressão arterial sistólica reduziu no primeiro mês de tratamento no grupo sem SM (de $120,4\pm 1,8$ para $112,3\pm 2,1$ mmHg, $p<0,01$). No que diz respeito aos parâmetros metabólicos, o grupo sem SM mostrou redução da insulinemia ($32,5\pm 4,2$ para $25,9\pm 2,4\mu\text{U/mL}$, $p=0,05$) e aumento da adiponectinemia ($4,7\pm 0,6$ para $5,1\pm 0,8$ ng/mL, $p=0,02$) aos 30 dias, do colesterol total ($180,2\pm 5,8$ para $173,8\pm 5,4$ mg/dL, $p=0,04$), e da leptina ($27,0\pm 1,9$ para $18,2\pm 1,4$ ng/mL, $p<0,01$) aos 60 dias, porém, houve redução do QUICKI aos 90 dias ($0,39\pm 0,03$ para $0,35\pm 0,01$, $p=0,01$). No grupo com SM, a leptinemia reduziu aos 60 dias ($20,3\pm 1,9$ para $14,7\pm 1,1$ ng/mL, $p=0,01$) e a adiponectinemia aos 90 dias ($5,7\pm 1,2$ para $7,1\pm 1,4$ ng/mL, $p<0,01$), também houve remissão de 57,1% dos casos de SM. Sugerimos que, a dieta hipocalórica foi eficaz na redução do peso corporal e da MG, principalmente a localizada na região abdominal. Conseqüentemente, houve melhora considerável do perfil metabólico relacionado à obesidade no grupo sem SM, e também dos marcadores de sensibilidade à insulina e cardioprotetores relacionados à SM, além da remissão dos casos de SM.

Palavras-chave: Obesidade. Composição Corporal. Síndrome Metabólica. PPAR γ 2. Dieta hipocalórica

ABSTRACT

Obesity is a non-transmissible chronic disease, characterized by excess of body fat. Then, the accumulated fat in the abdominal region promotes insulin resistance and therefore metabolic changes which together form the clustering of the metabolic syndrome (MS). Genotype Pro12Pro seems to be related to reduced insulin sensitivity, triggering the process of the MS. The objective of this study was to evaluate the effect of a low-calorie diet on metabolic profile and body composition in women with and without MS with genotype Pro12Pro on PPAR γ 2 gene. It is a clinical trial where women between 30 and 45 years, obese class I, without MS (n = 23) and with MS (n = 7) were submitted to a hypocaloric diet for 90 days. The identification of genotype was performed by polymerase chain reaction (PCR). At the beginning and on 30, 60 and 90 days were evaluated body weight, lean body mass (LBM), body fat mass (BFM) components of MS, serum uric acid, insulin, leptin, adiponectin, the indexes HOMA-IR and QUICKI. The energy consumption was assessed at 12 weeks of treatment. The Student t test for independent samples was used for comparison between groups, and the dependent samples test to compare the evolution within each group relative to baseline. All women had Pro12Pro genotype. The MS group had lower HDL-C (44.4 \pm 3.2 vs. 56.8 \pm 2.4 mg/dL, p=0.013) and higher triglyceride (180.9 \pm 26.7 vs. 89.7 \pm 6.6 mg/dL, p=0.014) and VLDL-c (36.2 \pm 5.3 vs. 17.9 \pm 1.3 mg/dL, p=0.014) at baseline. Both groups showed significant weight reduction (-3.3 \pm 0.7% without MS group and -4.2 \pm 0.9% SM group) and waist circumference (-2.4 \pm 0.5% group without SM and -5.9 \pm 1.4% SM group). The group without MS reduced BFM progressively until 90 days (37.0 \pm 0.8 to 36.6 \pm 0.5%, p=0.02), and increased LBM (62.0 \pm 0.5 to 63.4 \pm 0.5%, p=0.01), also the group with SM reduced BFM during the study (32.6 \pm 2.3 to 29.6 \pm 2.4%, p<0.01) and increased LBM significantly (62.2 \pm 1.0 to 64.3 \pm 1.3%). systolic blood pressure (SBP) decreased in the first month of treatment in the group without MS (120.4 \pm 1.8 to 112.3 \pm 2.1 mmHg, p<0.01). With regard to metabolic parameters, the group without SM showed a reduction of serum insulin (32.5 \pm 4.2 to 25.9 \pm 2.4 μ U/mL, p = 0.05) and increase of serum adiponectin (4.7 \pm 0.6 to 5.1 \pm 0.8 ng/mL, p=0.02) at 30 days, total cholesterol (180.2 \pm 5.8 to 173.8 \pm 5.4 mg/dL, p=0.04) and HDL-c (56.8 \pm 2.4 to 52.2 \pm 2.2 mg/dL, p=0.04) and serum leptin (27.0 \pm 1.9 to 18.2 \pm 1.4 ng/mL, p< 0.01) at 60 days, although had a reduction of QUICKI to 90 days (0.39 \pm 0.03 to 0.35 \pm 0.01, p=0.01). The MS group, the serum leptin levels decreased at 60 days (20.3 \pm 1.9 to 14.7 \pm 1.1 ng/mL, p=0.01) and serum adiponectin to 90 days (5.7 \pm 1.2 to 7.1 \pm 1.4 ng/mL, p<0.01), there was also a remission of 57,1% in cases of MS. We suggest that the hypocaloric diet was efficient on reduction in body weight and BFM, mainly located in the abdominal region. Therefore, considerable improvement of metabolic profile related to obesity in the group without MS was observed, as well as improvement of markers of insulin sensitivity and cardioprotection related to SM, in addition to remission of cases of MS.

Keywords: Obesity. Body composition. Metabolic Syndrome. PPAR γ 2. Low-calorie diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Análise seqüencial de fluorescência dideoxy. O esferograma mostra a substituição da C→G no nucleotídeo 34, e conseqüente tradução do aminoácido alanina no lugar de prolina no PPAR γ 2	27
Figura 2 –	Polimorfismos característicos do PPAR γ 1 e PPAR γ 2.....	27
Figura 3 –	Esquema de consultas e avaliação do tratamento nutricional	50
Figura 4 –	Fotografia do gel de agarose com resultado da amplificação de DNA condições originais e adaptadas	58
Figura 5 –	Fotografia de gel de agarose com resultado da digestão do produto da amplificação do DNA em condições adaptadas	59
Figura 6 –	Evolução do consumo energético durante o tratamento nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM)	62
Figura 7 –	Comparação da evolução do percentual de perda de peso corporal nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM)	63
Figura 8 –	Comparação da evolução do percentual de redução de CC nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM)	64
Figura 9 –	Pressão arterial sistólica nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM) aos 30 dias	66
Figura 10 –	Resistência à insulina nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM) aos 60 dias	68
Figura 11 –	HDL-c e insulinemia dos grupos sem e com síndrome metabólica (SM) aos 90 dias	69
Figura 12 –	Percentual de casos em cada componente da síndrome metabólica (SM) no grupo com SM no início e ao final do tratamento com dieta hipocalórica	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Componentes da síndrome metabólica segundo <i>Internacional Diabetes Federation</i> – IDF	49
Quadro 2 –	Características das dietas	51
Quadro 3 –	Classificação do índice de massa corporal	53
Quadro 4 –	Condições experimentais da reação em cadeia da polimerase (PCR) e da digestão enzimática para a detecção dos alelos Pro12Pro, Ala e Ala12Ala no gene PPAR γ 2	56
Quadro 5 –	Características e evolução do consumo energético de estudos com dietas hipocalóricas para indivíduos com excesso de peso ou síndrome metabólica	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2 no início do estudo	61
Tabela 2 -	Evolução dos parâmetros antropométricos das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	63
Tabela 3 -	Evolução da composição corporal das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	65
Tabela 4 -	Evolução da PAS e PAD das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	66
Tabela 5 -	Evolução do perfil lipídico e uricemia das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	67
Tabela 6 -	Evolução dos marcadores de sensibilidade à insulina das mulheres sem SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	68
Tabela 7 -	Evolução das adipocinas das mulheres sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	adenina
AACE	Associação Americana de Clínicos Endocrinologistas
ACC	coenzima A carboxilase
ADMA	dimetil arginina assimétrica
ÂF	ângulo de fase
Ala	alanina
AGCC	ácidos graxos de cadeia curta
ATP III	III Painel para o Tratamento de Adultos
BIA	bioimpedância elétrica
C	citossina
CC	circunferência da cintura
CD36	proteína transportadora de ácidos graxos
CETP	proteína de transferência de ésteres de colesterol
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DBDTSM	Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica
DCNT	doença crônica não transmissível
DNA	ácido desoxirribonucléico
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
dNTP	desoxirribonucleotídeos fosfatos
EDTA	ácido dietiltetraaminoacético
EGIR	Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina
eON	óxido nítrico endotelial
EP	erro-padrão
G	guanina
GH	hormônio do crescimento
GLUT	transportador de glicose
GLUT-4	transportador de glicose tipo 4
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL	lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IRS	receptor de substratos de insulina
IDF	Fundação Internacional de Diabetes

IL-6	interleucina tipo 6
IMC	índice de massa corporal
LDL	lipoproteína de densidade baixa
LLP	lípase lipoproteica
MAPK	proteína quinase ativada por mitógeno
MG	massa gorda
MM	massa magra
mRNA	ácido ribonucléico mensageiro
MS	síndrome metabólica
NaCl	cloreto de sódio
NCEP	Programa Nacional de Educação para o controle do colesterol
NHLBI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue
NS	não significativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	óxido nítrico
ONS	óxido nítrico sintase
OR	razão de chance
PAD	pressão arterial diastólica
PAI-1	inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	reação em cadeia da polimerase pb – par de bases
PEPCK	fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PI-3	quinase – fosfoinositol 3 quinase
PPAR	receptor ativado por proliferadores de peroxissomas
PPAR γ 2	receptor ativado por proliferadores de peroxissomas gama 2
PPER	elemento responsivo ao PPAR
Pro	prolina
QUICKI	Índice quantitativo de sensibilidade à insulina
RAR β	receptor de ácido retinóico beta
RBP-4	proteína ligadora de retinol tipo 4
RI	resistência à insulina
RIA	radioimunoensaio
rpm	rotações por minuto
SM	síndrome metabólica
SNP	polimorfismo de um único nucleotídeo

T	timina
TAV	tecido adiposo visceral
TBE	tampão tris, ácido bórico, EDTA
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
Tris	tris hidroximetil aminometano
TR β	receptor de hormônio tireoidiano beta
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UCP-2	proteína desacopladora tipo 2
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
USDA	Associação Dietética dos Estados Unidos da América
VET	valor energético total
VEMTA	valor energético médio do tecido adiposo
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO LITERÁRIA	21
1.1	Obesidade	21
1.1.1	<u>Epidemiologia no Mundo e no Brasil</u>	21
1.1.2	<u>Fatores ambientais e genéticos da obesidade</u>	23
1.1.3	<u>PPARγ2 e polimorfismo Pro12Ala</u>	25
1.2	Composição corporal	29
1.2.1	<u>Relação com alterações metabólicas</u>	29
1.2.2	<u>Métodos da bioimpedância elétrica</u>	30
1.3	Alterações metabólicas características da obesidade	32
1.3.1	<u>Associação com a resistência à insulina</u>	32
1.3.2	Hiperleptinemia	33
1.3.3	<u>Hipoadiponectinemia</u>	34
1.4	Síndrome Metabólica	36
1.4.1	<u>Conceito, diagnóstico e epidemiologia</u>	36
1.4.2	<u>Dislipidemia aterogênica</u>	37
1.4.3	<u>Hipertensão arterial sistêmica</u>	38
1.4.4	<u>Intolerância à glicose</u>	40
1.5	Tratamento nutricional da obesidade e da síndrome metabólica	43
2	OBJETIVOS	47
2.1	Objetivo geral	47
2.2	Objetivos específicos	47
3	MÉTODOS	48

3.1	Aspectos éticos	48
3.2	Grupo de estudo	48
3.3	Delineamento do estudo	48
3.4	Elaboração da dieta hipocalórica	50
3.5	Avaliação Antropométrica, da composição corporal e clínica	52
3.6	Avaliação laboratorial	54
3.7	Avaliação molecular	55
3.8	Avaliação do consumo alimentar	60
3.9	Tratamento estatístico	60
4	RESULTADOS	61
5	DISCUSSÃO	71
6	RESUMO DOS RESULTADOS	82
7	CONCLUSÃO	83
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS	98

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT) e também um agravo para muitas outras doenças. A obesidade resulta do aumento de massa gorda corporal, gerado a partir da resposta biológica ao balanço energético positivo crônico e sustentado (FORMIGUERA; CANTÓN, 2004). E sua etiologia tem caráter multifatorial, sendo determinada por fatores ambientais, comportamentais, culturais, socioeconômicos, biológicos e genéticos, os quais atuam em conjunto para a determinação clínica da doença (WHO, 1998). Com os passar dos anos, a obesidade está aumentando a sua proporção entre toda a população, e junto a isso há também um aumento da prevalência de síndrome metabólica (SM) (NGUYEN *et al.*, 2008).

A SM representa um conjunto de fatores de risco de origem metabólica para doença aterosclerótica cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Isso se deve principalmente por sua estreita relação com a obesidade abdominal, destacando-se a do tipo visceral, além da resistência à insulina (GRUNDY *et al.*, 2005).

O sedentarismo e o consumo de dieta com baixo teor de fibra, rica em carboidratos simples e gorduras dos tipos saturadas e *trans*, são considerados fatores ambientais relacionados à SM (SANTOS *et al.*, 2006). Contudo, atualmente buscam-se na genética, fatores relacionados à predisposição do indivíduo a esta síndrome.

O gene que codifica o receptor ativado por proliferadores de peroxissomas do isotipo γ e isoforma 2 (PPAR γ 2) é um deles, pois é expresso principalmente no tecido adiposo, participa do metabolismo lipídico e da diferenciação dos adipócitos. O genótipo Pro12Pro é o mais freqüente na população, e os indivíduos portadores deste genótipo têm apresentado maior IMC, glicemia de jejum, e índice de resistência à insulina (HOMA-IR) (TONJES *et al.*, 2006), o que configura um perfil metabólico mais propenso para o desenvolvimento de DMT2.

Além do seu envolvimento com a adipogênese, estudo relata a importância do PPAR γ 2 na SM, pois, quando ativados, parecem atuar no controle de diversos processos biológicos associados ao metabolismo dos lipídios e dos carboidratos, tônus vascular e sensibilização à insulina (PAKALA *et al.*, 2004). Concomitantemente, o PPAR γ parece regular a expressão da adiponectina (IWAKI *et al.*, 2003) uma proteína secretada pelos adipócitos, que está relacionada com a melhora da sensibilidade à insulina. A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina por meio do aumento da oxidação de ácidos graxos e da

captação de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo e redução da liberação de glicose hepática (PITTAS; JOSEPH; GREENBERG, 2004).

A leptina, outra proteína secretada pelos adipócitos, é um importante marcador da quantidade de tecido adiposo. Um estudo recente (KIM *et al.*, 2008) demonstrou que altas concentrações de leptina inibiram a expressão do gene PPAR γ durante a maturação de uma linhagem de adipócitos, levando a um efeito anti-lipogênico. Contudo, a maioria absoluta dos casos de obesidade em humanos está relacionada a um quadro de hiperleptinemia, o que denota o aumento do conteúdo total de gordura corporal, como também, provavelmente, uma resistência à leptina (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Estudos em ratos obesos têm mostrado o peso corporal como possível determinante da expressão do gene PPAR γ 2 (VIDAL-PUIG *et al.*, 1996; VERRETH *et al.*, 2004). Estes autores verificaram aumento da expressão do gene PPAR γ , após a redução do peso corporal, além da melhora da sensibilidade à insulina, do perfil lipídico e dos níveis pressóricos.

Portanto, o estudo de indivíduos sem SM e com SM com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2 mediante a intervenção nutricional, permitirá identificar a resposta destes indivíduos em relação às adipocinas, perfil lipídico e composição corporal. Recentes evidências científicas têm demonstrado o importante papel da alimentação na gênese e remissão das DCNT. Desta forma, este trabalho poderá gerar subsídios que facilitarão a elaboração de uma terapia nutricional mais eficiente e personalizada a fim de reduzir as alterações metabólicas características da SM.

REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Obesidade

1.1.1 Epidemiologia no Mundo e no Brasil

A obesidade é uma DCNT, que consiste no aumento de massa gorda corporal, gerado a partir da resposta biológica ao balanço energético positivo crônico e sustentado (FORMIGUERA; CANTÓN, 2004). A partir da década de 80, a frequência da obesidade aumenta cada vez mais e tem preocupado entidades públicas mundiais, sendo o foco de publicações da Organização Mundial de Saúde. Entretanto, existe dificuldade na avaliação da gordura corporal em estudos populacionais, devido à sofisticação dos métodos de avaliação e alto custo para sua realização, portanto não existe uma medida precisa para a definição dos valores normais de gordura corporal. Conseqüentemente, a obesidade é avaliada por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), que considera a relação entre a massa corporal (em quilogramas) e a estatura (em centímetros) (FORMIGUERA; CANTÓN, 2004; OGDEN *et al.*, 2007).

Desta forma, estudos epidemiológicos vêm sendo realizados por todo o mundo para avaliar as tendências de evolução dessa doença, visto que também é fator de risco para muitas DCNT (NHLBI; NHI, 1998). Nos Estados Unidos a prevalência de obesidade atingiu 25,6% dos adultos que participaram do estudo *Behavioral Risk Factor Surveillance System*, o qual coletou dados de peso e estatura auto-relatados entre 2006 e 2008, por telefone, em 50 estados americanos, Washington DC e três territórios americanos. A prevalência manteve-se acima de 15% em todos os estados americanos e acima de 30% nos estados do Alabama, Mississippi e Tennessee e, a distribuição por gênero foi semelhante; 26,4% (IC 99% 25,8 – 27,1) para os homens e 24,8% (IC 99% 24,4 – 25,3) para mulheres. Em relação aos diferentes grupos étnicos, 35,7% dos negros não-hispânicos apresentaram obesidade, enquanto que os hispânicos apresentaram 28,7% e os brancos não-hispânicos apresentaram 23,7% (CDC, 2008; 2009).

Na Europa, uma revisão sistemática avaliou a prevalência de sobrepeso e obesidade em 49 trabalhos de diferentes países, realizados a partir da década de 80 até 2005, considerando estudos de representatividade regional e nacional. Berghöfer e colaboradores (2008) encontraram variação na prevalência de obesidade entre 4,0% até 28,3% em homens, e 6,2% até 36,5% em mulheres. As maiores prevalências (acima de 25%) foram encontradas em ambos os sexos em países como Itália e Espanha, contudo em países como Portugal, Polônia,

República Tcheca, Romênia e Albânia altas prevalência foram encontradas em mulheres (BERGHÖFER *et al.*, 2008).

Um estudo recente realizado por Ford e Mondad (2008) reuniu dados de sobrepeso e obesidade dos países da América latina e verificou prevalências similares de obesidade no México e Paraguai para homens (24,2% e 22,9% respectivamente) e mulheres (34,5% e 35,7%, respectivamente). Enquanto que Chile, Peru e Guiana apresentaram menores prevalências, no entanto similares entre si 15,7%, 16% e 14,3% e para homens, e 23,0%, 23% e 26,9% para mulheres respectivamente. A Argentina apresentou maior prevalência para homens em relação às mulheres (19,5% e 17,5%, respectivamente) diferentemente dos demais países da América do Sul (FORD; MOKDAD, 2008).

No Brasil, pesquisas de abrangência nacional mostraram que as prevalências de excesso de peso e obesidade aumentaram na população adulta de forma diferenciada entre os sexos. A Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003 (POF 2002-2003) mostrou a evolução das prevalências de obesidade em homens e mulheres segundo resultados do Estudo Nacional da Despesa Familiar 1974-1975 (ENDEF 1974-1975), da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição 1989 (PNSN 1989) e da própria POF 2002-2003. Então, a prevalência de obesidade nos homens aumentou de 2,8% para 5,1% e em seguida para 8,8% respectivamente entre os estudos, enquanto que nas mulheres aumentou de 7,8% para 12,8% e manteve em 12,7% respectivamente (IBGE, 2004).

Mais recentemente, os dados do inquérito Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizado nas capitais brasileiras e Distrito Federal, mostraram que a prevalência de obesidade aumenta com a idade, de 4,1% aos 18 anos até 16,7% aos 54 anos para homens e de 4,5% até 20,4% para mulheres de 18 a 64 anos respectivamente. E está associada ao grau de escolaridade, cor da pele e estado marital (GIGANTE; MOURA; SARDINHA, 2009).

Um estudo local realizado na cidade de Campos dos Goytacazes (Rio de Janeiro) relatou que a prevalência de excesso de peso ajustada pela idade ($IMC \geq 25Kg/m^2$) foi de 50,6%, sendo que destes, 32,8% apresentaram sobrepeso ($25 \leq IMC < 30Kg/m^2$) e 17,8% eram obesos ($IMC \geq 30Kg/m^2$). Entre os indivíduos obesos, a maioria era do sexo feminino, com 20,2%, enquanto apenas 15,2% dos homens apresentaram tal distúrbio. Observou-se que a prevalência de obesidade aumentou com a idade, sendo cerca de duas vezes mais elevada a partir dos 30 anos do que no grupo com idade entre 18 e 29 anos ($p=0,05$). Por outro lado, a partir dos 70 anos ocorreu uma significativa diminuição na prevalência de obesidade em ambos os sexos (SOUZA *et al.*, 2003).

Além disso, indivíduos com obesidade grau 1 (IMC entre 30 e 34 kg/m²) apresentaram risco relativo de desenvolver diabetes 2,4 (IC 95% 1,90 – 3,04) vezes maior que indivíduos com IMC dentro da faixa de normalidade (<25 kg/m²). O mesmo aconteceu para os riscos de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, os quais atingiram 2,22 (IC 95% 2,02 – 2,44) e 2,09 (IC 95% 1,86 – 2,35) vezes para o grupo com mesma faixa de IMC, respectivamente (GIGANTE; MOURA; SARDINHA, 2009).

Acompanhando essa tendência, Souza *et al.* (2003) também observaram aumento do risco para DCNT maior nos obesos. Então, os obesos apresentaram 1,8 vezes mais HA (p<0,001), 1,4 vezes mais DMT2 (p=NS) e 1,1 vezes mais dislipidemia (p=NS) em relação aos não obesos.

1.1.2 Fatores ambientais e genéticos da obesidade

A obesidade, então, é determinada por fatores ambientais, comportamentais, genéticos, biológicos, socioeconômicos e culturais, os quais atuam em conjunto para a determinação clínica da doença, tornando-a uma doença de caráter multifatorial (WHO, 1998).

O determinante mais imediato do acúmulo excessivo de gordura, e conseqüentemente, da obesidade é o balanço energético positivo, que é definido como maior consumo de energia em relação ao gasto energético das funções vitais e atividades em geral (SICHIERI, 1998).

As mudanças nos padrões alimentares, observada pela redução do consumo de fibras, frutas, hortaliças e o tradicional, arroz com feijão, combinado ao aumento do consumo de produtos industrializados, geralmente ricos em gorduras e açúcares, conferem à dieta maior aporte calórico (LEVY-COSTA *et al.*, 2005). Associado a esse quadro, houve a diminuição do gasto energético em decorrência da urbanização da vida moderna (GOMES; SIQUEIRA; SICHIERI, 2001).

Em geral países com maior consumo de gordura saturada apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares e doenças crônicas relacionadas à dieta (BERMUDEZ; TRUCKER, 2003). Ao analisar as tendências na disponibilidade de calorias totais (kcal/dia) e total de gordura (g/dia) e gordura animal (g/dia) do Chile, México, Guatemala e Brasil, no período de 1979 até 1999, houve um aumento de 7,4%, 6,2%, 6,4% e 11,3% na disponibilidade de calorias totais respectivamente, enquanto a disponibilidade de gordura per capita aumentou 33,7% no Chile e 25,6% no Brasil. Ainda, a maior parte do aumento de gordura total nesses países foi proveniente de gordura animal, aumentando 55,4%

no Chile e 72,0% no Brasil. O México e a Guatemala apresentaram maior aumento da gordura de origem vegetal em relação à animal (KAIN; VIO; ALBALA, 2003).

Estudo realizado nas capitais brasileiras demonstrou a correlação significativa do consumo de refrigerantes ($r_s = 0,401$, $p=0,04$) e refeições prontas para consumo ($r_s = 0,393$, $p=0,047$), as quais são compostas por alto percentual de gordura, com a prevalência de obesidade em mulheres adultas. Não houve correlação com a obesidade para o consumo de cereais, feijões e raízes, exceto para batatas ($r_s = 0,396$, $p=0,04$) (LOBATO; COSTA; SICHIERI, 2009).

O comportamento sedentário é um dos principais fatores de risco para o aumento das taxas de obesidade. Um inquérito representativo com a população adulta do Chile, realizado em 2001, revelou que apenas 8,8% realizavam 30 minutos de atividade física regular três vezes por semana, e que os homens eram ligeiramente mais ativos que as mulheres (11% vs. 7% respectivamente) (LOBATO; COSTA; SICHIERI, 2009).

Outro estudo longitudinal encontrou que homens e mulheres sedentários apresentaram 2,59 e 2,67 mais chances, respectivamente, para ganho de massa corporal quando comparados ao grupo mais ativo fisicamente. Então, em 10 anos de seguimento observou-se que o ganho de IMC e circunferência da cintura reduz com mais de 4 horas de caminhada por semana ou 1 a 3 horas de corrida por semana, entretanto atividades físicas com menores demandas que essas não se correlacionam com o mesmo efeito (HAAPANEN *et al.*, 1997).

Na região Sul do Brasil, homens sedentários apresentaram 1,66 mais chances de serem obesos, do que o grupo classificado como ativo, enquanto que as mulheres sedentárias apresentam 1,18 mais chances (VEDANA *et al.*, 2008). Portanto, a atividade física possui uma participação importante como um dos fatores de risco para a obesidade.

Embora existam evidências sugerindo a influência genética no desenvolvimento da obesidade, esses mecanismos ainda não estão bem esclarecidos. Acredita-se que alguns genes possam estar relacionados à eficiência no aproveitamento, armazenamento e mobilização dos nutrientes ingeridos, ao gasto energético, principalmente voltado para a taxa metabólica basal (TMB), ao controle do apetite e ao comportamento alimentar (LOOS; BOUCHARD, 2003).

Por outro lado, assim como ocorre para a maioria das doenças de curso crônico, a carga genética é capaz de modular uma suscetibilidade, e não a inevitável ocorrência de uma expressão fenotípica. Entre esses genes, as variações nas seqüências de receptores adrenérgicos, proteínas desacopladoras, receptor da leptina e os receptores proliferadores de peroxissomas têm particular relevância (LOOS; BOUCHARD, 2003).

A utilização da técnica da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) mostrou que as concentrações de RNA mensageiro (mRNA) do gene PPAR γ 2 estavam aumentadas nos adipócitos de obesos mórbidos (VIDAL-PUIG *et al.*, 1997). Isso torna provável a influência do gene PPAR γ 2 na regulação da massa corporal (AUWERX, 1999; SEWTER *et al.*, 2002).

1.1.3 PPAR γ 2 e polimorfismo Pro12Ala

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs) compõem uma subfamília da família de receptores nucleares dos hormônios tireoidianos (HT), ácido retinóico (AR), vitamina D, entre outros, e controlam uma variedade de genes em diversas vias de sinalização do metabolismo lipídico, incluindo o transporte de ácidos graxos, entrada nas células, ligação e ativação intracelular, assim como catabolismo e armazenamento (DESVERGNE; WAHLI, 1999).

Existem três isotipos do PPAR que são expressos em diferentes tecidos, o isotipo α que é expresso no fígado, coração, rins, músculo esquelético e intestino grosso; o isotipo β que é expresso na placenta e no intestino grosso, o isotipo γ que é expresso no tecido adiposo com grande intensidade, mas também se expressa no fígado, rins, intestino delgado, cólon, macrófagos, coração, e músculo esquelético, este último em muito baixa concentração (FAJAS *et al.*, 1997; DESVERGNE; WAHLI, 1999; KERSTEN, 2002).

O gene do PPAR γ em humanos está localizado no cromossomo 3 na posição 3p25, próximo do receptor do ácido retinóico-beta (RAR- β) e do receptor de hormônio tireoidiano beta (TR- β), os quais estão localizados nas posições 3p24 e 3p21, respectivamente. O gene PPAR γ pode ser transcrito de 4 formas, gerando 4 mRNAs a partir de 4 diferentes promotores e splicing alternativo de três exons na região 5' (exons A1, A2 e B1), contudo, até hoje, apenas 2 proteínas foram descritas, pois os mRNAs gerados pelos promotores γ 1 e γ 3 codificam a mesma proteína, já o promotor γ 2 codifica o PPAR γ 2, e o γ 4 ainda não se sabe sobre os tecidos onde se expressa. Além disso, a atividade do PPAR γ depende da formação de um heterodímero com o receptor X retinóide- α (RXR- α) (GURNELL *et al.*, 2003; KNOUFF; AUWERX, 2004).

O PPAR γ 2 é expresso quase que exclusivamente nos adipócitos e possui incremento de 28 aminoácidos na porção N-terminal em relação ao PPAR γ 1, o que resulta em maior

atividade do PPAR γ 2 independente de ativação na escala de 5 a 6 vezes em relação ao PPAR γ 1 (KNOUFF; AUWERX, 2004).

O metabolismo lipídico é regulado pelo PPAR γ através da regulação da expressão da lípase lipoproteína (LLP), da acil-CoA sintetase, e da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). A LLP é secretada pelo adipócito com o objetivo de hidrolisar os triglicerídeos das lipoproteínas circulantes; a acil-CoA sintetase esterifica os ácidos graxos livres e a PEPCK está envolvida na produção de glicerol para estoque dos ácidos graxos na forma de triglicerídeos nos adipócitos (SEMPLE; CHATTERJEE; O'RAHILLY, 2006). Adicionalmente, o PPAR γ está envolvido também no processo de sensibilidade à insulina, por meio da regulação do gene do GLUT 4, proteína transportadora de glicose para dentro das células dependentes de insulina (DESVERGNE; WAHLI, 1999).

Vidal-Puig *et al* (1996) não observaram associação entre a expressão do PPAR γ e a obesidade em modelos experimentais de obesidade, pois as concentrações de mRNA estavam inalteradas, contudo após alimentação com dieta rica em gordura a expressão aumentou aproximadamente 50% (VIDAL-PUIG *et al.*, 1996). O que demonstra seu papel sobre o metabolismo lipídico provavelmente por meio da maior sensibilidade a insulina e aumento da atividade da LLP no período pós-prandial.

Polimorfismo Pro12Ala

O polimorfismo Pro12Ala consiste em uma mutação missense de um único nucleotídeo (SNP) decorrente da substituição de uma base citosina por uma guanina no nucleotídeo 34 do exon B no gene PPAR γ 2, traduzindo o aminoácido alanina no lugar de prolina na posição 12 do domínio A/B N-terminal da proteína PPAR γ 2 (Figura 1) (YEN *et al.*, 1997). Esta substituição pode causar uma alteração na conformação da proteína no domínio onde está localizada, que representa o domínio de ativação independente de ligação, com isso estudos mostram menor afinidade de ligação do PPAR γ 2 ao seu elemento responsivo (PPER) no DNA, o que reduz a atividade transcricional tanto na presença quanto na ausência dos agonistas do PPAR γ 2. (KNOUFF; AUWERX, 2004; SEMPLE; CHATTERJEE; O'RAHILLY, 2006).

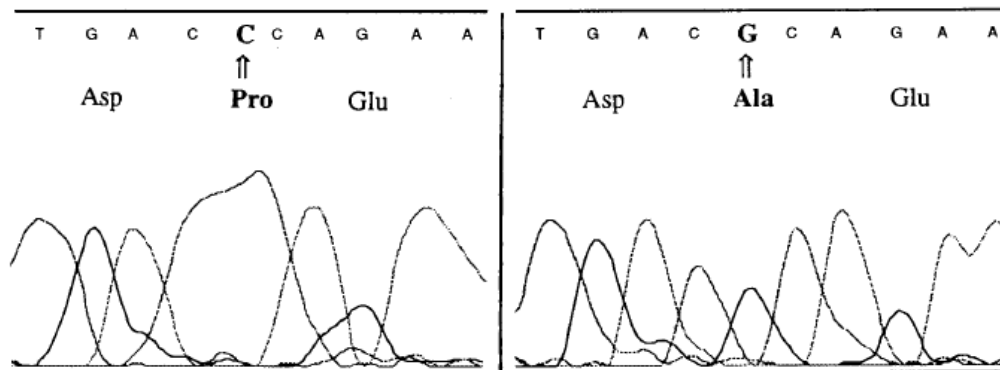


Figura 1. Análise seqüencial de fluorescência dideoxy. O esferograma mostra a substituição da C→G no nucleotídeo 34, e conseqüente tradução do aminoácido alanina no lugar de prolina no PPAR γ 2. Fonte: Yen *et al.* (1997).

O Pro12Ala é um polimorfismo característico do PPAR γ 2 (Figura 1).

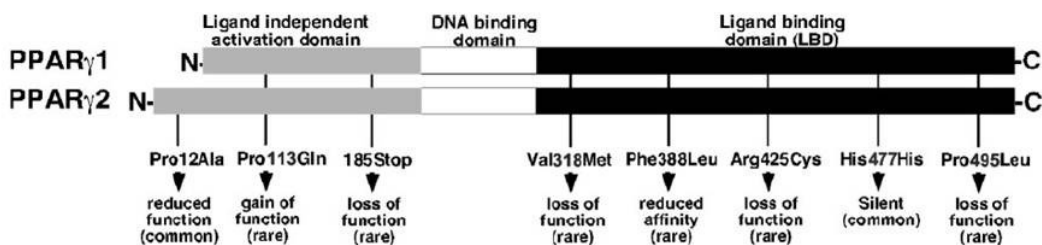


Figura 2. Polimorfismos característicos do PPAR γ 2. Fonte: Knouff; Auwerx (2004)

A partir deste polimorfismo foram identificados três genótipos de acordo com a presença do alelo Ala, portanto o genótipo selvagem Pro12Pro (Pro/Pro) não possui nenhum alelo polimórfico, o genótipo Pro12Ala (Pro/Ala) possui um dos alelos polimórficos e o genótipo Ala12Ala (Ala/Ala) possui os dois alelos polimórficos (YEN *et al.*, 1997).

O genótipo Pro12Pro é o mais prevalente variando a sua freqüência de 96% até 45% em metanálise realizada recentemente com dados dos últimos 10 anos. Em relação aos outros genótipos, o Pro12Pro está mais presente em descendentes de africanos, japoneses coreanos e asiáticos em geral, entretanto as freqüências reduzem nas populações de caucasianos (HUGUENIN; ROSA, 2010).

Em metanálise realizada em 2006, o IMC do grupo Pro12Pro foi significativamente menor do que o grupo X/Ala nas populações de caucasianos (efeito padronizado -0,062; $p=0,015$) e asiáticos (efeito padronizado -0,087; $p=0,048$). Não houve diferença para a média das concentrações de insulina de jejum entre os genótipos tanto para o efeito global, como

para o efeito nos subgrupos (caucasianos, asiáticos, magros e obesos). Entretanto, a glicemia de jejum, e o índice de resistência à insulina (HOMA-IR) foram significativamente maiores no grupo de obesos com genótipo Pro12Pro (efeito padronizado 0,081; $p=0,041$; efeito padronizado 0,102; $p=0,020$, respectivamente) (TONJES *et al.*, 2006) o que configura um perfil metabólico mais propenso para o desenvolvimento de diabetes.

1.2 Composição corporal

1.2.1 Relação com alterações metabólicas

O tipo de distribuição do tecido adiposo influencia a relação entre a obesidade e os distúrbios metabólicos da glicose e dos lipídeos. Estudos mostram que a quantidade de gordura depositada na região abdominal (obesidade abdominal, central ou andróide) se correlaciona com o aumento da mortalidade e risco para diabetes, hipertensão e aterosclerose mais do que a gordura depositada na região glúteo-femural (obesidade ginóide) (WAJCHENBERG, 2000; CARR *et al.*, 2004; CARR, M. C.; BRUNZELL, J. D., 2004; HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004a; b; GRUNDY *et al.*, 2005).

Então, para determinar o tipo de obesidade presente nos indivíduos é indicado o cálculo da razão cintura-quadril, a partir da avaliação das circunferências de cintura e quadril. A obesidade andróide é identificada pela razão cintura-quadril $\geq 0,95$ para os homens e $\geq 0,80$ para as mulheres (WHO, 1998).

Estudo demonstrou que a circunferência de cintura (CC) se correlaciona melhor com a gordura visceral do que a razão cintura-quadril. Por isso, a circunferência de cintura é uma das medidas utilizadas para avaliar o risco de co-morbidades relacionadas à obesidade e também faz parte dos critérios diagnóstico da Síndrome Metabólica (POULIOT *et al.*, 1994). Então, os pontos de corte adotados pela OMS (1998) para determinação do risco de doença cardiovascular são classificados em: CC ≥ 80 cm em mulheres e CC ≥ 94 cm em homens para risco aumentado para morbidades associadas à obesidade, e ≥ 88 em mulheres e ≥ 102 em homens para risco muito aumentado para as morbidades associadas à obesidade.

As mulheres tendem a apresentar maior proporção de massa gorda corporal, do que os homens, em geral devido a menor massa muscular e óssea, por causa dessa diferença de composição corporal entre homens e mulheres; em um mesmo valor de IMC, as mulheres podem frequentemente apresentar maior percentual de gordura. Além disso, o sexo feminino apresenta maior concentração de massa gorda no compartimento subcutâneo do que no compartimento visceral, diferentemente dos homens (OGDEN *et al.*, 2007).

Portanto, a avaliação dos compartimentos corporais visa melhor monitorar as suas alterações mediante intervenções para perda de peso. E os pontos de corte utilizados para

identificação do elevado percentual de gordura são > 30% para mulheres e >20% para homens (LOHMAN; ROCHE; MARTOLL, 1988).

1.2.2 Métodos da bioimpedância elétrica

A análise da impedância bioelétrica ou bioimpedância elétrica (BIA) é um método de análise da composição corporal simples, rápido e não invasivo, que se baseia na diferença de condutividade elétrica entre a massa livre de gordura e a massa gorda. A impedância é uma função de dois componentes: a resistência dos tecidos e a reactância, em virtude da capacitância das membranas, interface dos tecidos e dos tecidos não iônicos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1996).

A técnica mede a impedância de uma corrente elétrica (tipicamente 800 μ A; 50 kHz) que passa entre dois eletrodos, geralmente um chamado de fonte e o outro de detector, localizados no tornozelo e punho direitos do indivíduo. A impedância está relacionada ao volume do condutor (o corpo humano) e ao quadrado do comprimento do condutor (a altura do indivíduo) (GIBSON, 2005).

A BIA estima mais aproximadamente a água corporal, e a partir de então a massa livre de gordura ao assumir que esta contém aproximadamente 73% de água. A massa gorda pode ser derivada como a diferença entre a massa corporal total e a massa livre de gordura (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1996).

Em geral, o percentual de massa gorda (% MG) e total de massa magra (MM em kg) são utilizados para avaliar o estado nutricional. Recomendações de %MG em termos de baixa morbidade e mortalidade têm sido sugeridos entre 12 e 20% para homens e entre 20 e 30% para mulheres (ABERNATHY; BLACK, 1996).

Um estudo de validação deste método realizado por Segal *et al* (1988) encontrou ótima correlação ($r = 0,889$ e erro padrão estimado=2,43) para estimação da massa magra em mulheres de quatro diferentes populações comparando com os valores de densitometria. Ainda, uma boa correlação ($r = 0,909$ e erro padrão estimado=3,18%) sobre o %MG pode ser observado a partir da utilização de equações específicas para estimação de gordura corporal (SEGAL *et al.*, 1988).

Outra medida calculada a partir da realização da BIA é o ângulo de fase ($\hat{A}F$), o qual é obtido por meio da relação entre medidas diretas de resistência e reactância, sendo calculado diretamente pela equação: $\hat{A}F = \text{arco-tangente } \text{reactância/resistência} \times 180^\circ/3,14$ (SCHEUNEMANN; WAZLAWIK; TRINDADE, 2008). O $\hat{A}F$ tem sido interpretado como

indicador da integridade da membrana e da distribuição de água entre os espaços intra e extracelular e, por ser considerado preditor de massa celular, tem sido utilizado como indicador nutricional (SILVA; CARUSO; MARTINI, 2007).

Os valores do $\hat{A}F$ podem variar de 0 a 90 graus, sendo que um indivíduo saudável pode apresentar valores de $\hat{A}F$ aproximadamente de 4 a 10 graus. Valores de $\hat{A}F$ menores representam baixa reactância e alta resistência e podem ser associados à morte celular ou a alguma alteração na permeabilidade seletiva da membrana; valores mais altos representam alta reactância e baixa resistência, podendo associar-se à maior quantidade de membranas celulares intactas, ou seja, maior massa celular corpórea (SILVA; CARUSO; MARTINI, 2007). Em estudo realizado com 1.967 indivíduos americanos saudáveis, com idade entre 18 e 94 anos, o $\hat{A}F$ foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres ($7,48 \pm 1,10^\circ$ e $6,53 \pm 1,10^\circ$, respectivamente); e menor com a idade, passando de $7,90^\circ$ (grupo mais novo) para $6,19^\circ$ (grupo mais velho) nos homens e de $7,04^\circ$ (grupo mais novo) para $5,64^\circ$ (grupo mais velho) nas mulheres. Entre os resultados, o $\hat{A}F$ também demonstrou significativa correlação positiva com o IMC (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005).

De fato, o uso da BIA tem demonstrado grande eficiência na aferição dos compartimentos corporais no meio clínico, constituindo-se um método de avaliação da composição corporal altamente aceito pela comunidade científica (NIH, 1996).

1.3 Alterações metabólicas características da obesidade

1.3.1 Associação com a resistência à insulina

A resistência indica que a insulina circulante não tem sua função normal nos tecidos sensíveis à sua ação, que são músculos esqueléticos, tecido adiposo, fígado e endotélio. Neste caso, ocorre aumento compensatório da sua secreção pelas células β do pâncreas com o objetivo de melhorar a ação nesses tecidos e regular os níveis glicêmicos (BERTOLAMI, 2004a).

A resistência à insulina (RI), apresentada na obesidade e no diabetes tipo 2, é caracterizada pela redução da concentração do receptor e da sua atividade quinase, conseqüentemente redução da concentração e fosforilação do IRS-1 e IRS-2, redução da atividade de PI 3-quinase na translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) e redução da atividade das enzimas intracelulares (ZECCHIN; CARVALHEIRA; SAAD, 2004).

A exposição das células ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a elevadas concentrações de ácidos graxos livres, fatores estes presentes na obesidade, estimulam a fosforilação de resíduos de serina do IRS-1, o que reduz a fosforilação da tirosina do IRS-1. Conseqüentemente, reduz a capacidade do IRS-1 de se ligar ao receptor de insulina, levando à inibição da cascata de sinalização e da ação normal da insulina (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003; PROIETTO, 2005).

Como mencionado anteriormente o tecido adiposo participa do controle metabólico de forma singular, por meio da secreção de substâncias chamadas adipocinas, incluindo TNF- α , interleucinas, inibidor tipo 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), leptina, resistina, adiponectina, angiotensinogênio, proteína ligadora de retinol-4 (RBP4), entre outras (WHITEHEAD *et al.*, 2006).

Estas adipocinas, em sua grande maioria, estão relacionadas direta ou indiretamente a processos que contribuem para aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, RI e DM2, dislipidemias, ou seja, representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (HSUEH; LAW, 2003).

1.3.2 Hiperleptinemia

A leptina é codificada pelo gene *ob* e foi nomeada leptina a partir da palavra grega *leptos*, que significa magro (ZHANG *et al.*, 1994; SCHWARTZ *et al.*, 1996; HALAAS *et al.*, 1997). Por ser um importante marcador da quantidade de tecido adiposo, em função das mudanças na gordura corporal, influencia a homeostase da massa corporal total por meio dos seus efeitos sobre a ingestão alimentar e gasto energético.

Embora seja produzida principalmente pelos adipócitos, a leptina é secretada em menor quantidade em outros tecidos, como a placenta (MASUZAKI *et al.*, 1997), o estômago (BADO *et al.*, 1998), a hipófise (JIN *et al.*, 2000), o músculo esquelético (WANG *et al.*, 1998) e o hipotálamo (MORASH *et al.*, 1999). A função biológica da leptina secretada por tecidos não adiposos não está claramente compreendida.

O papel fisiológico da leptina tem sido associado não somente à regulação da massa corporal total e à ingestão normal de alimentos, mas também a uma variedade de funções fisiológicas, como a função reprodutiva e a função tireóidea (ZIMMERMANN-BELSING *et al.*, 2003). Os casos de obesidade em humanos estão relacionados a um quadro de hiperleptinemia, o que denota o aumento do conteúdo total de gordura corporal, como também, provavelmente, uma resistência à leptina.

Alguns dos efeitos da leptina *in vitro* incluem atenuação da ação da insulina nos hepatócitos, aumento da oxidação de ácidos graxos e da depleção de triglicérides nos adipócitos e diminuição da ligação da insulina aos adipócitos (ZIMMET *et al.*, 1999). Desta forma, a leptina é um dos responsáveis pela modulação da ação e da sensibilidade da insulina.

O mecanismo de ação da leptina resulta da sua atuação nos núcleos hipotalâmicos, por meio de retro-alimentação negativa, regulando o tamanho do tecido adiposo (SCHWARTZ *et al.*, 1996; MORASH *et al.*, 1999), a partir da inibição da produção hipotalâmica do neuropeptídeo Y (NPY) e do hormônio concentrador de melanina (MCH), estimuladores da ingestão alimentar. Além disso, a leptina estimula a síntese do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), e do hormônio melanócito estimulante (α -MSH), por meio da ativação da pró-piomelanocortina (POMC), que inibem a ingestão alimentar (JEQUIER, 2002).

A leptina reduz as concentrações de lipídio intracelular no músculo esquelético, fígado e células beta pancreáticas melhorando a SI. No músculo, essa sensibilidade é alcançada por inibição da malonil Co-A, que aumenta o transporte de ácidos graxos na

mitocôndria para β -oxidação. Estas mudanças são parcialmente mediadas por ativação central simpática de receptores adrenérgicos (MINOKOSHI; KIM; KAHN, 2002).

Há forte evidência mostrando que o papel principal da leptina é agir como um “sinal de privação”. Suas concentrações diminuem rapidamente durante o jejum, provocando a elevação dos glicocorticóides e a redução de tiroxina (T4), hormônios sexuais e hormônio do crescimento (GH). Além disso, a diminuição característica na termogênese durante o jejum e a hiperfagia após a privação é mediada, pelo menos em parte, pela diminuição da leptina (AHIMA *et al.*, 2000).

Estudos têm sugerido mecanismos de resistência à leptina, visto que este hormônio possui efeito anti-lipogênico, mas é encontrado em altas concentrações em obesos. A via de sinalização da leptina envolve o sinal transdutor da Janus quinase (JAK) e ativação da via de transcrição (STAT). Assim, após a ligação da leptina ao receptor, a JACK2 medeia a fosforilação de três grupos de moléculas de tirosina (a própria JAK2, Tyr985 e Tyr1138), estes por sua vez vão provocar três diferentes cascatas de sinalização. Entretanto a via de regulação, ou supressão do sinal da leptina, que causa a sua resistência, ocorre por meio da Tyr1138, a qual recruta o fator de transcrição STAT3, que subsequentelemente induz a expressão de um regulador intracelular de supressão da sinalização de citocinas (SOCS3) (BADMAN; FLIER, 2007).

1.3.3 Hipoadiponectinemia

A adiponectina, também chamada de Acrp30 (SCHERER *et al.*, 1995), AdipoQ (HU; LIANG; SPIEGELMAN, 1996), apM1 (MAEDA *et al.*, 1996), GBP28 (NAKANO *et al.*, 1996), foi identificada por quatro grupos diferentes de pesquisadores. O gene da adiponectina codifica a proteína expressada e secretada exclusivamente pelo tecido adiposo branco e marron, a qual possui um domínio globular carboxiterminal e um domínio colágeno amino-terminal similar a estrutura do complemento 1q. A família de proteínas da adiponectina forma multímeros característicos em três isoformas oligoméricas, incluindo as formas em trímeros de baixo peso molecular, hexâmeros de médio peso molecular e complexas de alto peso molecular. Cada forma oligomérica da adiponectina apresenta propriedades biológicas distintas e ativam diferentes vias de sinalização celular em diversos tecidos (KADOWAKI *et al.*, 2006).

A expressão de adiponectina e suas concentrações séricas, em contraste com outras adipocinas, estão reduzidas na obesidade e na resistência à insulina. A hipoadiponectinemia

está mais relacionada ao grau de RI e hiperinsulinemia do que ao grau de adiposidade (WEYER, C. *et al.*, 2001).

A hipoadiponectinemia também demonstrou estar associada independentemente à síndrome metabólica, mais fortemente que outros marcadores inflamatórios (MATSUSHITA *et al.*, 2006). Conseqüentemente, pode-se observar também correlação inversa com a síndrome metabólica, contudo o mecanismo ainda não está bem estabelecido (MATSUZAWA, 2005). Parece que a adiponectina é capaz de ativar o substrato-1 do receptor de insulina (IRS1) mediado pelo fosfatidilinositol-3 quinase (PI3-quinase) e com isso, promover a entrada de glicose na célula muscular esquelética. Além disso, parece aumentar a ativação da AMP-quinase no músculo esquelético, estimulando a fosforilação do acetil-coenzima A carboxilase (ACC), a oxidação de ácidos graxos, a entrada de glicose e a produção de lactato nos miócitos, e redução da gliconeogênese (IWAKI *et al.*, 2003).

Ainda, aumenta a expressão de moléculas envolvidas no transporte de ácidos graxos como a proteína CD36, na oxidação de ácidos graxos como a Acil-coenzima A oxidase e na dissipação de energia como a UCP-2. Essas mudanças levam a redução no conteúdo de triglicerídeo no tecido muscular esquelético. Conseqüentemente, promove a melhora da resistência à insulina provocada pelo alto conteúdo de triglicerídeo tecidual (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005).

Com relação à regulação da adiponectina, tem sido observado que a insulina diminui suas concentrações em humanos e roedores, “*in vivo* e *in vitro*”. Vários fatores além da insulina têm efeitos inibitórios sobre a adiponectina, esses incluem catecolaminas, glicocorticóides, TNF α e GH (FASSHAUER; PASCHKE, 2003). A expressão da adiponectina é regulada por vias dependentes do PPAR γ , pois a ativação do PPAR γ aumenta a atividade do promotor da adiponectina e seu receptor AdipoR2 é expresso com maior intensidade a partir de agonistas do PPAR γ (IWAKI *et al.*, 2003; WHITEHEAD *et al.*, 2006).

Um estudo sobre a associação da hipoadiponectinemia com a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) mostrou que as concentrações de adiponectina foram negativamente relacionadas ao %MG ($r = -0.43$), à razão cintura-quadril ($r = -0.46$), à concentração de insulina de jejum ($r = -0.63$), à concentração de glicose após 2h durante o teste oral de tolerância à glicose ($r = -0.38$), e positivamente relacionada à sensibilidade à insulina ($r = 0.59$) (WEYER, CHRISTIAN *et al.*, 2001).

1.4 Síndrome metabólica

1.4.1 Conceito, diagnóstico e epidemiologia

A SM consiste em um conjunto de alterações metabólicas, incluindo aumento da circunferência de cintura, da glicemia, da pressão arterial sistêmica, dos triglicerídeos séricos e redução do HDL - colesterol, que elevam o risco para doença aterosclerótica cardiovascular e DMT2. Isso se deve principalmente por sua estreita relação com a obesidade abdominal, destacando-se a do tipo visceral, além da RI (GRUNDY *et al.*, 2005).

A obesidade e a SM frequentemente coexiste, portanto, com o aumento da prevalência de obesidade há também um aumento da prevalência de SM. As chances de um indivíduo obeso grau 3 apresentar SM é quatro vezes maior que um indivíduo eutrófico, a razão aumenta a cada grau de obesidade (NGUYEN *et al.*, 2008).

Ainda não existe um consenso a respeito da padronização de um único critério diagnóstico para a SM. Até o momento, já existem cinco critérios publicados por instituições renomadas. A primeira proposta foi publicada em 1998 pela Organização Mundial de Saúde – OMS - (ALBERTI; ZIMMET, 1998), em seguida o *European Group for Study of Insulin Resistance* - EGIR (BALKAU; CHARLES, 1999), o *National Cholesterol Education (NCEP) Program Adult Treatment Panel III (ATP III) (Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. 2001), o *American Association of Clinical Endocrinologists* - AACE (EINHORN *et al.*, 2003) também estabeleceram propostas e por ultimo o *International Diabetes Foundation* (ALBERTI *et al.*, 2005; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006). Apesar de pontos de corte distintos e diferentes destaques na forma de diagnosticar, os critérios apresentam certa concordância entre si. Alguns estudos reportaram que NCEP ATP III e OMS concordam em aproximadamente 60% dos casos (JORGENSEN *et al.*, 2004; KO *et al.*, 2005; LIU *et al.*, 2006), EGIR e IDF têm baixa concordância (40%) (CHATEAU-DEGAT *et al.*, 2008), enquanto que a melhor concordância foi estabelecida entre NCEP ATP III e IDF, com aproximadamente 79% dos casos (NILSSON; ENGSTROM; HEDBLAD, 2007; CHATEAU-DEGAT *et al.*, 2008).

No Canadá a prevalência de SM foi analisada de acordo com quatro diferentes critérios diagnósticos (OMS, EGIR, ATP III, e IDF) a partir de três inquéritos seccionais realizados em 1990, 1991 e 1992. Neste estudo, observou-se que a frequência estabelecida

pelo IDF foi maior que as frequências estabelecidas pelo NCEP e pelo EGIR, portanto o critério do IDF parece ser mais sensível na identificação da SM. Isto pode ser decorrente do menor ponto de corte para circunferência de cintura e para hiperglicemia (CHATEAU-DEGAT *et al.*, 2008).

No Brasil, um estudo realizado em 2003 na cidade de Campos dos Goytacazes no Rio de Janeiro verificou-se 18% de prevalência de SM em ambos os gêneros segundo o critério do NCEP ATPIII, entretanto a prevalência em mulheres (21,3%) foi maior que em homens (14,4%) (SOUZA *et al.*, 2003). Outro estudo, mais recente, realizado na cidade de Vitória, Espírito Santo, com 1.561 indivíduos entre 25 e 64 anos identificou 25,43% de SM de acordo com critério do NCEP ATPIII, e frequências semelhantes entre homens e mulheres, 25,4% e 25,5%. Além disso, os autores demonstraram que a prevalência aumentou progressivamente com a idade, $p < 0,0001$ (MARQUEZINE *et al.*, 2008).

O mecanismo fisiopatológico da SM tem sido estudado a partir do aumento da obesidade abdominal e conseqüente aumento do tecido adiposo visceral (TAV). O TAV, atualmente conhecido como tecido metabolicamente ativo, é capaz de secretar fatores circulantes, dentre os quais TNF- α , IL-6 e resistina, que juntamente com o aumento de ácidos graxos livres circulantes, desencadeia um processo de RI, seguido de hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão arterial até intolerância à glicose (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHETA JR, 2003; ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008).

1.4.2 Dislipidemia aterogênica

A baixa concentração de HDL-colesterol na SM ocorre por causa da significativa redução das concentrações de HDL₂, uma subclasse de partículas de HDL grandes e flutuantes. O mecanismo que determina a redução do HDL-colesterol e aumento do triglicerídeos séricos está associado ao aumento da produção de apo B, ao aumento da atividade da lipase hepática, a inibição da lipase lipoprotéica e aumento da atividade da lipase hormônio sensível, eventos que são precedidos pela RI (BERTOLAMI, 2004b; CARR, MOLLY C.; BRUNZELL, JOHN D., 2004).

Em circunstâncias normais, a lipase lipoprotéica promove a hidrólise dos triglicerídeos das partículas de VLDL para que os ácidos graxos entrem nas células musculares e adipócitos com o objetivo de produzir energia e reserva, respectivamente. Dessa forma, a inibição da lipase lipoprotéica (LLP) leva ao aumento das concentrações de VLDL circulantes. Além disso, o aumento da atividade da lipase hormônio sensível aumenta a produção de ácidos

graxos livres a partir do tecido adiposo (BERTOLAMI, 2004b; CARR, MOLLY C.; BRUNZELL, JOHN D., 2004).

O aumento da entrada de ácidos graxos livres no fígado estimula a secreção de apo B-100, parte integrante da estrutura da lipoproteína VLDL levando ao aumento do número destas partículas (MAYES, 2002; BERTOLAMI, 2004b; CARR, MOLLY C.; BRUNZELL, JOHN D., 2004).

As partículas ricas em triglicerídeos (VLDL) sofrem ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), o que possibilita a troca do seu conteúdo em triglicerídeos pelos ésteres de colesterol das partículas de HDL e LDL. Com isso, as partículas de HDL e LDL enriquecidas em triglicerídeos sofrem ação da lipase hepática, que também está com sua atividade aumentada, a qual hidrolisa estes triglicerídeos do cerne das partículas transformando-as em partículas menores e mais densas. O aumento da degradação do cerne e remodelação das superfícies dessas subclasses de lipoproteínas contribuem para o aumento da concentração de partículas mais aterogênicas de LDL (embora esta elevação não se expresse nos resultados laboratoriais), e conversão de HDL₂ (cardioprotetoras) em HDL₃ (BERTOLAMI, 2004b; CARR, MOLLY C.; BRUNZELL, JOHN D., 2004), resultando em redução da concentração do HDL sérico.

1.4.3 Hipertensão arterial sistêmica

Os níveis alterados de pressão arterial, encontrados na SM estão associados a hiperinsulinemia que ocorre no estado de RI. A hiperinsulinemia promove hiperatividade simpática causando aumento da reabsorção tubular de sódio e levando à expansão de volume sanguíneo e aumento da pressão arterial sistêmica. Outra função da insulina que pode estar prejudicada no estado de resistência é a de promover a dilatação da musculatura esquelética dos vasos sanguíneos mediada pelo óxido nítrico, aumentando então a resistência vascular (GAGLIARDI, 2004; PRASAD; QUYYUMI, 2004).

A síntese do óxido nítrico (ON) depende da enzima óxido nítrico sintase (ONS), a qual se apresenta sob três isoformas: a neuronal, a endotelial e a forma induzível (GAGLIARDI, 2004). A óxido nítrico sintase endotelial sintetiza óxido nítrico derivado do endotélio (eON) a partir da L-arginina, porém existe um inibidor competitivo desta enzima, a *asymmetric dimethylarginine* (ADMA). A ADMA, um análogo da arginina que compete com a L-arginina pela ONS, inibe a atividade catalítica da ONS, conseqüentemente a disponibilidade de eON, e o mais importante, a resposta vascular mediada pelo eON. Dessa

forma, a ADMA também pode contribuir para maior resistência vascular. (JANG *et al.*, 2000; SUDA *et al.*, 2004). Algumas das situações onde a ADMA está aumentada são hipertrigliceridemia, hiperhomocistêmia, resistência à insulina e Síndrome Metabólica (GORNIK; CREAGER, 2004).

Além da vasodilatação por intermédio da eON, a insulina está relacionada com a estimulação da bomba de Na^+/K^+ , que resulta na entrada de potássio e saída de sódio contra os gradientes de concentração, levando o cálcio para fora da célula junto com o sódio. O aumento da atividade da Ca^{++} -ATPase, uma bomba de cálcio que promove a saída deste íon para o meio extracelular, é mais uma ação da insulina promovendo vasodilatação. Portanto, quando há resistência à ação deste hormônio, ocorre aumento da concentração de sódio e cálcio intracelular, aumentando a resistência vascular sistêmica (LOPES, 2003).

Além disso, três fatores liberados pelo tecido adiposo estão relacionados à elevação da pressão arterial em pacientes obesos, são eles o fator de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), a interleucina-6 (IL-6) e a leptina. Primeiramente, existe uma correlação positiva entre as concentrações de $\text{TNF-}\alpha$, pressão arterial sistólica e RI. Esta citocina estimula a produção de endotelina-1 e de angiotensinogênio “*in vitro*”. A interleucina-6 (IL-6) causa o aumento do tônus simpático central, da noradrenalina circulante e da frequência cardíaca. Além disso, induz o aumento do fibrinogênio, aumentando a viscosidade do sangue, e aumento do angiotensinogênio, ocasionando uma maior produção de angiotensina II, um importante vasoconstritor e estimulante da secreção de aldosterona nas supra-renais resultando em elevação da pressão arterial sistêmica (PA) pela associação da vasoconstrição com reabsorção de água e cloreto de sódio nos túbulos renais. A terceira citocina envolvida neste processo fisiopatogênico é a leptina. Este peptídeo, relacionado ao balanço do gasto energético e à promoção da saciedade, atua no sistema nervoso central, aumentando a atividade adrenérgica (GAGLIARDI, 2004).

Finalmente, a hiperinsulinemia crônica exerce ação trófica da musculatura dos vasos sanguíneos, por meio da ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Na micro e macrovasculatura de indivíduos com RI há uma inibição seletiva da via IRS-PI 3-quinase (estimuladora da eONS), enquanto que a via da MAPK está completamente ativada, aumentando a síntese de DNA e o crescimento celular, resultando no aumento da pressão arterial (JIANG *et al.*, 2003; LOPES, 2003).

1.4.4 Intolerância à glicose

Outro fator também decorrente da RI é o aumento da glicemia. A intolerância à glicose ou tolerância à glicose diminuída representa um estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o diabetes (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JR, 2003).

Nos mamíferos, o transporte de glicose para as células é essencial à sobrevivência. Grande parte da glicose circulante no estado pós-absortivo é captada por órgãos independentes da insulina: 50% pelo cérebro e 25% pelos órgãos esplâncicos; apenas o restante (25%) é metabolizado pelos tecidos dependentes da insulina, principalmente a musculatura esquelética e em segundo lugar o tecido adiposo. Contudo, qualquer desequilíbrio na captação periférica da glicose pode levar à intolerância ou mesmo ao diabetes (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JR, 2003).

Quando há RI, a fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRSs) está prejudicada e conseqüentemente a sinalização do PI 3-quinase na translocação dos transportadores de glicose (GLUTs), responsáveis diretos pela entrada de glicose nas células, dessa forma ocorre redução da concentração de glicose intracelular e aumento das concentrações de glicose plasmática (ZECCHIN; CARVALHEIRA; SAAD, 2004; PROIETTO, 2005).

Com a redução da glicose intracelular há estímulo do fígado para realizar gliconeogênese, o que aumenta ainda mais a glicemia. A hiperglicemia vai estimular a secreção de insulina pelo pâncreas endócrino, para suprimir a resistência dos tecidos periféricos, até que este órgão sofra falência levando ao diabetes (CEFALU, 2001).

Em virtude da associação entre RI, hiperinsulinemia e aterosclerose, existe um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas para acessar a sensibilidade à insulina *in vivo*. A insulinemia de jejum, o *Homeostasis model assessment* (HOMA-IR) e o *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) são métodos indiretos descritos na literatura (MATTHEWS *et al.*, 1985; HREBICEK *et al.*, 2002; GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

A insulinemia de jejum tem sido utilizada por epidemiologistas, por ser facilmente aplicada em grandes populações e se correlacionar com a intensidade da RI determinada pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que é o método direto padrão ouro para avaliação da RI (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

É muito discutido o ponto de corte para a insulinemia de jejum, devido à variabilidade entre as populações em relação à raça, idade, comportamento alimentar, estado de sono/vigília e atividade física, além disso, o grau de especificidade analítica do ensaio

também pode influenciar os valores encontrados. Então, níveis de reação cruzada com pró-insulina e outros precursores podem aumentar a variabilidade inter e intra-ensaio, se for considerado que indivíduos com maior RI tendem a exibir uma maior fração de pró-insulina circulante que aqueles com menor RI, o que contribuiria, falsamente, para o achado de elevações da insulinemia. Os ensaios disponíveis têm percentuais de cruzamento que podem variar de 0,2% a 40%, ou até mais. Portanto, testes mais específicos têm sido recomendados (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2005).

O HOMA é um modelo matemático, que foi desenvolvido por Mathews *et al* (1985) para prever a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia de jejum. É possível, através do HOMA, avaliar tanto a resistência à insulina como a função das células *beta* do pâncreas. Para isso, foram construídos dois índices (HOMA-IR e HOMA-BETA), expressos nas fórmulas: $HOMA-IR = Glicemia \text{ (mmol/L)} \times Insulina \text{ (uU/mL)} / 22,5$ e $HOMA-BETA = 20 \times Insulina / (Glicemia - 3,5)$.

Uma revisão realizada em 2005 aponta vários estudos de validação do HOMA-IR diante do padrão-ouro (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico), oferecendo sustentação ao seu uso principalmente em estudos epidemiológicos. Contudo, ainda há deficiência de um ponto de corte para a sua avaliação (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2005).

Um estudo brasileiro (Estudo Brasileiro da Síndrome Metabólica), realizado por Geloneze *et al.* (2006) com 312 indivíduos adultos não-diabéticos e IMC na faixa de eutrofia, investigou a resistência à insulina nestes indivíduos e sugeriu o ponto de corte $> 2,71$; referente ao percentil 90, para identificar a resistência à insulina pelo HOMA-IR.

O QUICKI é um método que se baseia na homeostasia, considerando uma relação entre a insulina e a glicemia no estado de jejum. Os valores dessas duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para minimizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, com isso, obteve-se a seguinte fórmula: $QUICKI = 1 / (\text{Log insulina} + \text{Log glicemia})$ (HREBICEK *et al.*, 2002).

Este índice apresenta boa correlação com os componentes da Síndrome Metabólica, pois discriminou satisfatoriamente diferentes graus de RI, com graus de obesidade e tolerância à glicose (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

Para avaliação da sensibilidade à insulina, através do QUICKI, o estudo de Hrebicek *et al.* (2006), sugeriu o ponto de corte $< 0,357$, referente ao limite inferior do intervalo de confiança 95% (0,357-0,375) calculado a partir de dados de uma população adulta saudável. Os autores aplicaram este ponto de corte para o resto da população (> 18 anos) do mesmo

estudo e observaram uma forte e significativa correlação dos valores de QUICKI menores que 0,357 com os níveis de glicemia, insulina e HOMA, bem como com alterações metabólicas típicas da Síndrome Metabólica: hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol, ácido úrico aumentado e IMC elevado. Então, valores inferiores ao corte foram considerados baixa sensibilidade à insulina.

1.5 Tratamento nutricional da obesidade e síndrome metabólica

O tratamento tanto da obesidade como da SM enfatiza a mudança no estilo de vida, por meio da redução do consumo de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e perda de peso (CAMHI *et al.*, 2009).

A moderada e sustentada perda de peso está associada com a melhora de indicadores clínicos, como a redução do risco de diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION AND NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES, 2003), redução da pressão arterial, assim como melhora do perfil lipídico (KLEIN *et al.*, 2004). A perda de peso pode melhorar os componentes metabólicos e lipídicos da SM (YU-POTH *et al.*, 1999).

A sensibilidade à insulina, aspecto importante na obesidade e na SM, pode ser influenciada tanto pela quantidade de calorias ingerida, como pela composição da dieta (UEHARA; ROSA, 2004). Sobre este aspecto, os efeitos específicos referentes a qualidade da gordura da dieta são de grande interesse. Um estudo que comparou duas dietas: uma rica em gordura saturada e uma rica em gordura monoinsaturada por 3 meses; mostrou que a dieta rica em gordura monoinsaturada melhorou significativamente a sensibilidade à insulina em relação a primeira. Entretanto, esse efeito benéfico desaparecia nos indivíduos que ultrapassaram o consumo de gordura total de 38% do valor energético total (VET) (VESSBY B *et al.*, 2001).

O mecanismo proposto para a redução da sensibilidade à insulina promovida pela dieta rica em gordura saturada pode ser explicado por meio do conteúdo lipídico intramiocelular aumentado, pois tipos específicos de gorduras (como diacylgliceróis ou ceramidas) podem ativar serinas quinases específicas. Essas quinases aumentam a fosforilação de serinas das proteínas críticas na sinalização da insulina, como por exemplo, o IRS-1 reduzindo a translocação do GLUT-4 dependente de insulina e conseqüentemente a entrada de glicose na célula (GALGANI *et al.*, 2008).

Além disso, os ácidos graxos induzem mudanças em diferentes níveis da função celular. A alteração da composição lipídica da membrana celular é um dos mecanismos mais recorrentes. Os ácidos graxos podem modificar a função da membrana por meio da alteração na fluidez, afetando a espessura e o volume, modificando as propriedades da fase lipídica, induzindo mudanças no microambiente, ou pela interação de componentes lipídicos específicos com as proteínas de membrana. Em outro mecanismo, os ácidos graxos podem afetar o balanço lipídico intracelular baseado na diferenciada taxa de oxidação dos ácidos

graxos e na habilidade para modular a ligação de proteínas reguladoras (como os PPARs) aos elementos responsivos do DNA envolvidos no metabolismo lipídico (GALGANI *et al.*, 2008).

Por isso, as recomendações para uma distribuição específica no consumo dos ácidos graxos da dieta de indivíduos com alterações metabólicas são ponto de grande valor. De acordo com a publicação do *American Heart Association e National Heart, Lung and Blood Institute*, a dieta deve conter menos que 7% do total de calorias sob forma de gordura saturada, ser reduzida em ácidos graxos trans, e rica em ácidos graxos insaturados (GRUNDY *et al.*, 2005). Entretanto, a I DBDTSM recomenda o consumo de lipídeos entre 25 e 35% do VET, e estratifica a recomendação de lipídios em: saturados < 10% do VET, poliinsaturados \leq 10% do VET e, monoinsaturados \leq 20% do VET, Ainda determina um limite para ingestão de colesterol < 300 mg/dia (BRANDÃO, 2005).

Contudo, vale ressaltar que os lipídeos são fonte de ácidos graxos essenciais e veiculam vitaminas lipossolúveis, então, quantidades menores que 25% podem dificultar a manutenção das concentrações de HDL-colesterol, a qual já está reduzida em indivíduos obesos e com SM (GRUNDY *et al.*, 2005).

Os ácidos graxos n-3 presentes em peixes gordos e oleaginosas, podem reduzir os triglicerídeos séricos (CARVAJAL; ANGULO, 1997; DE TRUCHIS *et al.*, 2007) e a pressão arterial. Além disso, possuem a propriedade de modular o perfil inflamatório instalado na obesidade e na SM. Estudos experimentais em modelos animais mostraram que os ácidos graxos n-3 inibiram a produção de IL-1 e TNF- α , duas citocinas pró-inflamatórias. (FERRUCCI *et al.*, 2006). Os ácidos graxos n-3 têm, como principal efeito nas doenças coronárias, a redução da produção de tromboxana A2, um agregante plaquetário que favorece a trombose. Essa redução de tromboxana A2 ocorre porque os ácidos graxos n-3 competem com o ácido aracdônico (n-6) para servir de precursor na síntese de eicosanóides, ocorrendo então uma mudança no perfil de eicosanóides produzidos. Ao invés de serem formadas prostaglandinas e tromboxanas das séries 2 e leucotrienos das séries 4, haverá formação de prostaglandinas e tromboxanas da série 3 e leucotrienos da série 5. O resultado dessas ações promove efeito antitrombótico por causa da vasodilatação e menor agregação plaquetária (NAIR *et al.*, 1997).

Outros componentes da dieta também são capazes de influenciar a sensibilidade à insulina, são eles: as fibras, o álcool, e o sal (NaCl). A quantidade adequada de fibras alimentares (de 20 a 30g/d) tem importante função na dieta para redução de obesidade, tais como: redução na ingestão energética; aumento no tempo de esvaziamento gástrico; diminuição na secreção de insulina; aumento na sensação de saciedade; redução da

digestibilidade; redução no gasto energético e aumento na excreção fecal de energia. Dietas ricas em fibras também contribuem para a minimização dos problemas de doenças cardiovasculares, devido à redução do colesterol plasmático e da LDL. As fibras provavelmente interferem no metabolismo dos esteróides, que começa no trato gastrointestinal, aumentando a excreção fecal de colesterol presente nos ácidos biliares (FRANCISCHI *et al.*, 2000).

As fibras mais indicadas no tratamento desta síndrome são as do tipo solúvel, pois, através dos produtos de sua fermentação no cólon (ácidos graxos de cadeia curta – AGCC), promovem maior sensibilidade à insulina no fígado, reduzem os lipídeos séricos e regularizam o intestino a longo prazo (MELLO; LAAKSONEN, 2009).

O consumo excessivo de álcool (>30g/d) pode aumentar o triglicerídeo sérico e os níveis de pressão arterial, assim como o alto consumo de gordura saturada e de sódio, que também podem elevar a pressão arterial (RICCARDI; RIVELLESE, 2000).

O sódio é um eletrólito comumente encontrado nos alimentos, além de ser utilizado na indústria com a finalidade de conservação de enlatados, embutidos, vidrarias (conservas armazenadas em vidros) e adoçantes artificiais, principalmente. A literatura sugere que a redução da ingestão de sódio em torno de 75 a 100 mmol/dia, promovem redução da pressão arterial diastólica em aproximadamente 1 mmHg e da sistólica entre 3 e 5 mmHg (ALDERMAN, 2004). Entretanto, uma meta-análise realizada por Graudal (2005) demonstrou que a redução da ingestão de sódio com objetivo de redução da pressão arterial é bem sucedida somente em indivíduos hipertensos, ou seja, esta não seria uma medida eficaz na prevenção desta patologia. Como a hipertensão é uma alteração frequente na Síndrome Metabólica, o que se recomenda é a redução da ingestão deste eletrólito, pelo menos para atingir a quantidade recomendada para idade. De forma complementar, o potássio presente nas hortaliças, leguminosas e algumas frutas tem propriedade natriurética, contribuindo para a redução da pressão arterial, então recomenda-se o consumo de fontes desse eletrólito concomitante ao consumo reduzido de sódio (SMITH; KLOTMAN; SVETKEY, 1992; GELEIJNSE *et al.*, 1994).

Independente dos seus efeitos sobre a sensibilidade à insulina, a composição da dieta pode influenciar cada componente da SM. Entre os vários componentes da dieta, o carboidrato tem sido muito estudado. Considerando que os carboidratos representam o maior precursor de glicose plasmática, a sua associação com o aumento das concentrações de glicose e insulina, principalmente no período pós-prandial, é evidente, principalmente para os carboidratos simples. Então dietas ricas em carboidratos simples produzem efeitos mais

pronunciados nas concentrações de glicose e insulina de acordo com a capacidade secretória da insulina pelo pâncreas endócrino (RICCARDI; RIVELLESE, 2000).

Ainda, as dietas ricas em carboidratos simples também aumentam as concentrações de triglicérides, e conseqüentemente, podem levar a redução das concentrações de HDL-c (GARG, 1998). Então, a recomendação para a quantidade de carboidrato da dieta abrange a faixa de 50% a 60% do VET, com ênfase nas fontes complexas de carboidrato e quantidade restrita de carboidrato simples até 10% do VET (BRANDÃO, 2005; STEEMBURGO *et al.*, 2007).

Em relação à quantidade de proteína, a dieta hiperprotéica é recomendada para obesos com Síndrome Metabólica, por aumentar a saciedade, devido à maior complexidade digestiva, além de promover termogênese induzida pelo alimento. Hawalla Baba *et al* (1999) realizaram um estudo intervencionista com dois grupos de indivíduos e verificaram uma redução ponderal maior no grupo que recebeu a dieta hiperproteica. (BABA *et al.*, 1999).

Nesta tendência, o Consenso Latino Americano de Obesidade (1998) recomenda ingestão diária de proteínas entre 15 e 20% para indivíduos obesos. O *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) segue esta recomendação com uma variação de 10 a 20% de proteínas/dia. E a OMS (2003), em suas recomendações sobre doenças crônicas, sugere de 10 a 15% deste macronutriente por dia. A Diretriz Brasileira sugere que a quantidade de proteínas da dieta deve ser calculada a partir de 0,8 a 1,0g/ Kg de peso atual/ dia, ou atingir 15% do VET (BRANDÃO, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito de uma dieta hipocalórica sobre o perfil metabólico e composição corporal de mulheres com e sem síndrome metabólica com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

2.2 Objetivos Específicos

Nas mulheres sem e com SM:

- Identificar o genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2;
- Avaliar a evolução da leptinemia, adiponectinemia, insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, glicemia, uricemia e perfil lipídico;
- Avaliar a evolução da massa corporal, obesidade abdominal e composição corporal ao longo do estudo;
- Comparar a resposta ao tratamento dietético entre os grupos de intervenção.

3. MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - COEP da Universidade do Estado do Rio de Janeiro/SR2, sob o protocolo nº. 007.3.2008 (Anexo A). Todas as voluntárias participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.2 Grupo de estudo

As voluntárias foram recrutadas por meio de cartazes em postos de saúde da Ilha do Governador, no Ambulatório do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, de chamada nos jornais O Globo e Extra (Anexo C).

Os critérios de elegibilidade que selecionaram as voluntárias para participação do tratamento nutricional foram:

- Critérios de inclusão: faixa etária entre 30 e 45 anos, obesidade grau 1 (WHO, 1998; WORLD HEALTH, 2000).

- Critérios de exclusão: apresentar diabetes mellitus, fumantes, etilistas, apresentar doenças tireoidianas não tratadas; estar em uso de substâncias hipolipemiantes; estar em uso de substâncias corticóides; ter participado de tratamento para emagrecimento nos últimos três meses, estar na fase da menopausa. Além disso, foram excluídas as mulheres que não concluíram os três meses de tratamento proposto pelo atual estudo.

Os critérios de exclusão são fatores que influenciam as variáveis analisadas por este estudo, representando possíveis vieses nos resultados, por isso foram controlados através da exclusão de mulheres que os apresentasse.

Não houve restrição para a inclusão de mulheres que fizessem uso de anti-hipertensivos.

Foram incluídas neste estudo 34 mulheres.

3.3 Delineamento do estudo

O presente estudo consistiu em um ensaio clínico, descritivo e longitudinal, com duração de 90 dias.

Todas as voluntárias passaram por uma triagem para coleta de dados pessoais, clínicos (pressão arterial sistêmica, histórico de doença e tratamento medicamentoso recente), hábitos de vida e antropométricos (massa corporal, estatura e IMC), quando foram aplicados os critérios de elegibilidade.

Foi investigada a ocorrência de alterações metabólicas características da SM no grupo de estudo. O diagnóstico de SM segundo os critérios do *Internacional Diabetes Federation* (ALBERTI *et al.*, 2005), determina a SM para os casos em que a circunferência de cintura e mais dois critérios estão presentes (Quadro 1). Após a identificação da SM as mulheres foram separadas em dois grupos de acordo com a presença desta síndrome. Então, um grupo foi chamado de sem SM e o outro com SM.

Quadro 1: Componentes da síndrome metabólica segundo <i>Internacional Diabetes Federation</i> – IDF.	
Aferições Clínicas	Pontos de Corte
Circunferência de Cintura	Mulheres >80 cm
Triglicerídeos	≥150 mg/dL
HDL-colesterol	Mulheres <50 mg/dL
Pressão Arterial Sistêmica	PAS ≥130 mmHg ou PAD ≥85 mmHg ou tratamento para HAS.
Glicemia de Jejum	≥100 mg/dL

Fonte: IDF (2005). PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Todas as voluntárias selecionadas (de ambos os grupos) foram submetidas à intervenção dietética para perda de peso individualizada, de acordo com os seus hábitos alimentares, durante 90 dias.

Foram realizadas consultas quinzenais (Figura 3) no Laboratório de Avaliação Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ (LANUTRI/INJC - UFRJ) para avaliação antropométrica (massa corporal, estatura e IMC), da composição corporal (BIA tetrapolar) e do consumo energético durante o tratamento nutricional, por meio do registro alimentar semanal de quatro dias alternados (incluindo um dia do fim de semana). Os dados dos inquéritos dietéticos empregados foram inseridos no programa *Food Processor* versão 7.2 (Esha Research, Salem, EUA, 1998), para quantificação dos macronutrientes e do valor calórico diário, após adaptação a realidade brasileira.

Nos tempos T0, T30, T60 e T90, referentes aos dias de tratamento, foram realizadas coletas de sangue para realização dos exames laboratoriais (Figura 3). E ao final do

tratamento foram realizadas as análises genéticas das mulheres que concluíram o tratamento, para identificação do genótipo referente ao polimorfismo Pro12Ala no gene PPAR γ 2.

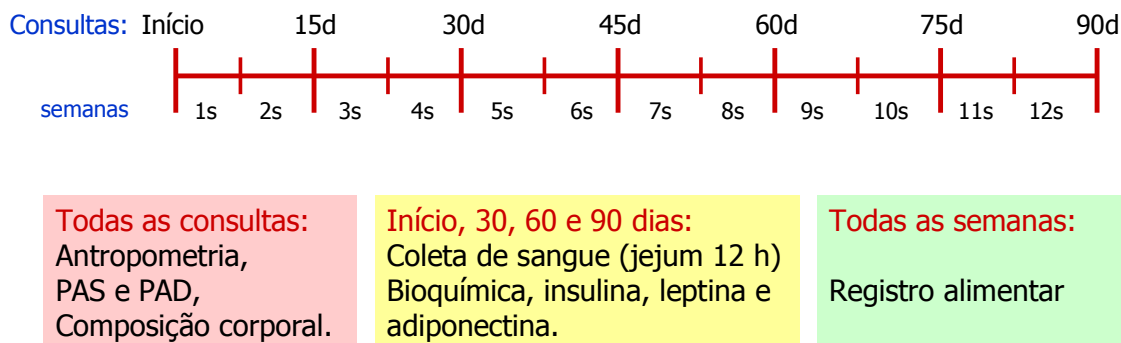


Figura 3. Esquema de consultas e avaliação do tratamento nutricional.

3.4 Elaboração da dieta hipocalórica

O tratamento dietético consiste de uma intervenção nutricional com dieta hipocalórica, rica em fibra dietética com distribuição normal dos macronutrientes e estratificação lipídica específica, atendendo as recomendações da III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO *et al.*, 2007); além de outras referências (Quadro 2).

O percentual de proteína das dietas foi maior que o valor de referência, porém não oferece nenhum prejuízo no tratamento nutricional proposto, pois trata-se que um percentual onde estão incluídas as proteínas de origem animal e vegetal, sendo as de origem vegetal em maior proporção. Apesar de não ter sido calculado a quantidade de proteína de acordo com a sua origem, a quantidade de gordura saturada adequada das dietas, a qual em sua maior parte está associada à proteína animal, demonstra que o excesso de proteína de fato está associada à origem vegetal.

O valor energético total individualizado foi calculado segundo a equação da *Dietary Reference Intakes* (DRIs), baseada no método da água duplamente marcada, para obtenção do requerimento energético estimado (EER) diário das mulheres adultas: $EER = (354 - 6.91 \times \text{idade (anos)}) + (\text{Atividade Física} \times (9.36 \times \text{peso [kg]} + 726 \times \text{estatura [m]}))$, onde a Atividade Física refere-se a um coeficiente do grau de atividade física, considerada para todas as voluntárias igual a 1.0, representando o sedentarismo (*Dietary Reference Intakes for Energy*,

Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), 2005).

Ainda, foi subtraído do valor energético total (VET) a quantidade de 513,0 Kcal por dia, baseado no método do valor energético médio do tecido adiposo (VEMTA) (WISHNOFSKY, 1960), que corresponde a uma perda de aproximadamente 02 Kg por mês. Para a prescrição dietética foram calculadas quatorze dietas, proporcionalmente equivalentes, com valores energéticos entre 1200 e 2500 kcal com variação de 100 kcal entre elas. O Quadro 2 apresenta as características das dietas calculadas e os valores de referência de macronutrientes para obesos (SPOSITO *et al.*, 2007) e micronutrientes (DRI, 1997, 2001, 2004).

No primeiro dia de intervenção (T0) as voluntárias receberam um planejamento alimentar distribuído em cinco ou seis refeições (café da manhã, colação, almoço, lanche, jantar e, opcionalmente, ceia) e uma lista de substituição (Anexo D e E) com todos os grupos de alimentos componentes do planejamento alimentar.

Quadro 2: Características das dietas		
Nutrientes	Média ± DP (mín – máx)	Valor de referência
Proteína (g)	20,61% (19,27 – 22,00)	Cerca de 15%
Carboidrato (g)	53,19% (49,65 – 55,73)	50 – 60%
Lipídio (g)	28,50% (27,16– 30,50)	25 – 35%
Ácidos graxos Saturados (g)	6,79% (6,07 – 7,34)	< 7%
Ácidos graxos monoinsaturados (g)	11,81% (10,38 – 14,15)	≤ 20%
Ácidos graxos poliinsaturados (g)	6,57% (6,15 – 6,98)	≤ 10%
Colesterol (mg)	176,87 ± 49,25	< 200
Fibra (g)	33,07 ± 6,94	20 – 30
Cálcio (mg)	1210,26 ± 102,50	1000
Ferro (mg)	12,83 ± 2,40	18
Sódio (mg)	1092,87 ± 238,69	1500
Potássio (mg)	4299,02 ± 738,53	4700

Valores de referência: (SPOSITO *et al.*, 2007) e DRI (1997, 2001, 2004).

Os grupos de alimentos foram chamados de: grupos do pão (cereais café da manhã/lanche), grupo do leite, grupo das frutas, grupo das margarinas light, grupo do queijo,

grupo do arroz (cereais e tubérculos), grupo do feijão (leguminosas), grupo das carnes (carne, frango e peixe), grupo dos hortaliças A, grupo dos hortaliças B.

Para a obtenção do valor energético de cada grupo foram calculadas médias da composição centesimal de todos os alimentos componentes de cada grupo, a partir das tabelas do IBGE e da TACO (ESTATÍSTICA., 1981; LAJOLO FM). As porções eram ajustadas para alcançar o valor calórico das dietas prescritas.

Além disso, as voluntárias também receberam um exemplo de cardápio semanal (Anexo F), e orientações nutricionais compostas de dicas de preparo, alimentos a serem evitados, quantidade de óleo para o preparo de alimentos, com espaço para observações individuais.

3.5 Avaliação Antropométrica, da composição corporal e clínica

A avaliação antropométrica foi realizada no momento da triagem e em todas as consultas do durante o tratamento. Foram aferidas as seguintes medidas antropométricas:

- Massa corporal, utilizando-se balança Filizola[®] com precisão de 100g. As mulheres foram pesadas descalças, sem objetos nos bolsos, sem adornos e com roupas leves, ou com a mesma roupa do primeiro dia de atendimento, objetivando minimizar as alterações ponderais provocadas pelas vestimentas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Esta medida foi obtida a partir de medição única e o procedimento foi repetido quinzenalmente, para o acompanhamento das alterações ponderais.
- Estatura, com o uso de estadiômetro Standard Sanny[®], com precisão de 1mm. As mulheres se posicionaram em pé, com os calcanhares, ombros e nádegas em linha reta. Retiraram os sapatos, bonés, toucas, fivelas ou enfeites de cabelo que pudessem interferir na tomada da medida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). A medida foi obtida a partir de medição única, realizada somente na triagem.
- Circunferência da cintura, por meio de uma fita inelástica com precisão de 1 mm; medindo-se a distância ao redor da área localizada 2 cm acima da cicatriz umbilical, em posição paralela ao chão e sem comprimir a pele (WHO, 1995). Esta medida foi obtida a partir de medição única, realizada na quinzenalmente.

O IMC foi calculado por meio da fórmula: massa corporal [kg]/(estatura² [m]) (WHO, 1995). Os pontos de corte aplicados para identificação das voluntárias com obesidade grau 1 e

acompanhamento da evolução do estado nutricional daquelas que realizaram o estudo estão apresentados no Quadro 3. (WHO, 2000).

Quadro 3: Classificação do IMC	
Categorias	IMC (Kg/m ²)
Eutrofia	18,5 – 24,9
Pré-obesidade	25,0 – 29,9
Obesidade Grau 1	30,0 – 34,9
Obesidade Grau 2	35,0 – 39,9
Obesidade Grau 3	> 40,0

Fonte: Adaptado WHO (2000, p. 9)

A avaliação da composição corporal foi realizada através do método de bioimpedância tetrapolar (BIODYNAMICS 450), quando eram colocados eletrodos nas mãos e nos pés padronizando-se o lado direito do corpo em posição supino. As medidas estimadas por este aparelho e utilizadas neste estudo foram massa magra em quilos (MM kg) e percentual da massa corporal (MM %), massa gorda em quilos (MG kg) e percentual da massa corporal (MG %). Para a realização deste exame, todas as mulheres seguiram um protocolo para redução de qualquer interferência no resultado. As recomendações eram: não fazer uso de medicamento diurético 24 horas antes do teste; estar em jejum de pelo menos 4 horas; estar em abstinência alcoólica por 24 a 48 horas; evitar o consumo de cafeína 24 horas antes do teste; estar fora do período pré-menstrual; não ter praticado atividade física intensa nas últimas 24 horas; urinar pelo menos 30 minutos antes da medida; permanecer pelo menos 5 - 10 minutos de repouso absoluto em posição de decúbito dorsal antes de efetuar a medida; contra-indicação absoluta para a realização do teste: portadores de marcapasso e gestantes (LUKASKI *et al.*, 1986; GUEDES; GUEDES, 1998; MAGNONI; CUKIER, 2002).

A pressão arterial sistêmica (PA) foi aferida em todas as consultas por meio do método auscultatório, que identifica o aparecimento e desaparecimento dos ruídos de Korotkoff correspondentes à pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente. Os pacientes permaneceram sentados e padronizou-se o braço direito para a coleta desta medida. Utilizou-se o esfigmomanômetro BIC modelo Obeso Adulto com manguito 38 x 16cm, para aferição de PA, de acordo com as recomendações do IV MAPA/ II MRPA (ALESSI *et al.*, 2005). Foi utilizado o estetoscópio Littman Cardiology.

Os pontos de corte para determinação de PA elevada consideraram valores \geq 130mmHg para PAS e \geq 85mmHg para PAD (ALBERTI *et al.*, 2005).

3.6 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue foram coletadas em tubos com gel, para obtenção do soro, e tubos com anticoagulante (EDTA), para obtenção de sangue integral, após jejum mínimo de 12 horas e máximo de 14 horas. As amostras de soro foram centrifugadas por 15 minutos a 4.000 rpm após 30 minutos da coleta, quando já estão coaguladas.

A alíquota de 1 mL de soro foi armazenada a 4°C, por no máximo sete dias, até a determinação do perfil lipídico, glicemia e ácido úrico no Laboratório de Lípidos – Lablip/UERJ com a colaboração do Prof. Dr. Firmino Nogueira.

Todas as análises bioquímicas foram realizadas por meio dos kits comerciais BioSystems SA. e a leitura realizada em Analisador Automático A15 marca BioSystems SA segundo informações abaixo:

- Triglicerídeos – utilizou-se o método Glicerol Fosfato Oxidase/Peroxidase (FOSSATI; PRENCIPE, 1982) ajustando a leitura para comprimento de onda de 500nm. Os resultados foram expressos em mg/dL.
- Colesterol total – utilizou-se o método Colesterol Oxidase/Peroxidase (ALLAIN *et al.*, 1974) ajustando a leitura para comprimento de onda de 500nm. Os resultados foram expressos em mg/dL.
- HDL-colesterol direto – utilizou-se o método Detergente Direto (WARNICK; NAUCK; RIFAI, 2001) ajustando a leitura para comprimento de onda de 600/700nm. Os resultados foram expressos em mg/dL.
- Ácido úrico – utilizou-se o método Uricase/Peroxidase (FOSSATI; PRENCIPE; BERTI, 1980) ajustando a leitura para comprimento de onda de 520nm. Os resultados foram expressos em mg/dL.
- Glicemia – utilizou-se o método Glicose Oxidase/Peroxidase (TRINDER, 1969) ajustando a leitura para comprimento de onda de 500nm. Os resultados foram expressos em mg/dL.

O LDL-c e VLDL-c foram calculados segundo a fórmula de Friedewald *et al* (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972), válida somente se triglicerídeos <

400mg/dL. A Hipercolesterolemia foi definida pelo aumento da concentração sérica de LDL-c \geq 160mg/dL, e o baixo HDL-c por concentrações $>$ 50mg/dL (SPOSITO *et al.*, 2007).

Alíquotas de soro de 250 μ L foram armazenadas a -20°C até a determinação da insulina, leptina e adiponectina no Laboratório de Fisiologia Endócrina – Instituto de Biologia da UERJ.

A análise da concentração de insulina foi realizada pelo método do radioimuniensaio (RIA) (FELDMAN; RODBARD, 1971), seguindo o protocolo do kit ImmuChemTM Coated Tube para humanos da MP Biomedicals[®] (Insulin CT), com variância intra-ensaio de 12,2% e sensibilidade de 4,6 $\mu\text{U/mL}$, utilizando o equipamento 2470 WIZARD² Automatic Gamma Counter (Perkin-Elmer Inc.) para contagem das amostras.

A concentração de leptina foi analisada por RIA (FELDMAN; RODBARD, 1971), seguindo o protocolo do kit comercial da LINCO RESEARCH[®] 250 tubes (Cat. # HL-81K) para humanos com variância intra-ensaio de 8,3% e sensibilidade 0,5 ng/mL, utilizando o equipamento 2470 WIZARD² Automatic Gamma Counter (Perkin-Elmer Inc.) para contagem das amostras.

A concentração adiponectina também foi analisada por RIA (FELDMAN; RODBARD, 1971), seguindo protocolo do kit comercial MILLIPORE[®] 125 tubes (Cat. # HADP-61HK), com variância intra-ensaio de 3,59% e sensibilidade 0,1 ng/mL, utilizando o equipamento 2470 WIZARD² Automatic Gamma Counter (Perkin-Elmer Inc.) para contagem das amostras.

A RI foi estimada pelo índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR = insulina de jejum ($\mu\text{U/L}$) x glicemia de jejum (mmol/L) / 22,5) (MATTHEWS *et al.*, 1985). E para avaliação da sensibilidade à insulina foi calculado o índice *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (QUICKI = $1 / (\text{Log insulina } [\mu\text{U/mL}] + \text{Log glicemia } [\text{mg/dL}])$) (HREBICEK *et al.*, 2002). A avaliação desses índices se baseou na comparação de cada mês de tratamento em relação aos valores iniciais.

3.7 Avaliação molecular

As análises moleculares foram realizadas no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular/UFRJ, com a colaboração do Dr. Franklin David Rumjanek.

As amostras de sangue integral também foram armazenadas a -20°C . A extração do DNA foi feita através do kit MasterPureTM DNA Purification (Epicentre[®] Biotechnology) seguindo protocolo do kit (Anexo G). Após a extração, a quantificação da concentração do

DNA é realizada no equipamento Thermo Scientific Nanodrop™ 1000 Spectrophotometer, acoplado ao microcomputador dotado de um *software* para leitura (ng/μL) de 1μL de cada amostra, no comprimento de onda entre 230 e 280 nm.

A amplificação do fragmento do DNA contendo a variante genética foi realizada através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (MULLIS; FALOONA; RAY, 1987) com o kit PCR SuperMix (Invitrogen™), o qual já contém todos os componentes necessários para a reação: 22mM Tris-HCL (pH 8,4), 55 mM KCl, 1,65 mM MgCl₂, 220 μM dCTP, 22 U recombinante Taq DNA polimerase/mL, estabilizantes. Em seguida era realizada a digestão enzimática. Ambas as condições experimentais estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4: Condições experimentais da PCR e da digestão enzimática para a detecção dos alelos Pro12Pro, Pro12Ala e Ala12Ala do gene PPARγ2.	
PCR	Digestão enzimática
Nº de acesso no Genbank: AB005520 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank	Enzima: BstU I (New England Biolabs)
Localização do polimorfismo Códon 12: C → G; Pro → Ala	Local da digestão: CG/CG
Iniciadores Primer 1: Antisentido 5' GCC ATG TTT GCA GAC AGT GTA TCA GTG AAG GAA TCG CTT TCC* G 3' Primer 2: Sentido 5' GCC AAT TCA AGC CCA GTC 3'	Condições experimentais Temperatura de digestão: 60°C Tempo: 180 min Enzima: 6 unidades
Condições experimentais 1ª Etapa: Temperatura e tempo de desnaturação: 95°C/05 min 2ª Etapa: Temperatura de anelamento: 59°C/30 seg 3ª Etapa: Temperatura e tempo de extensão: 72°C/30 seg Nº de ciclos: 35 [DNA]: 100ng /μl (aproximadamente) Fragmento gerado: normal (267 pb)	Fragmentos gerados Pro12Pro: 267 pb Pro12Ala: 267, 224, 43 pb Ala12Ala: 224, 43 pb

Fonte: Rosado *et al.* (2006)

O protocolo original utilizado por Kaippert (2008) (Anexo H) para realização da PCR consistia em preparar uma mistura contabilizando por teste (n amostras + branco + extra): 45 μL do kit PCR SuperMix (1,1 X); 1 μL de Primer 1 [10 μM]; 1 μL de Primer 2 [10 μM]; 2 μL de água Miliq. Para que então fosse adicionado 1 μL de amostra de DNA, ou 1 μL de água Miliq (branco) contabilizando um volume final de 50 μL.

Contudo, a mistura acima descrita acima foi adaptada para receber 3 μL de DNA extraído e uma alíquota extra de cloreto de magnésio (MgCl₂), pois o magnésio participa

como co-fator da PCR aumentando a atividade da enzima *Taq* DNA polimerase (HENEGARIU *et al.*, 1997). Este procedimento foi necessário em virtude da menor concentração de DNA extraído de algumas amostras (<100 ng/μL) e ao baixo desempenho do kit PCR SuperMix, provavelmente devido a algum fator no processo de extração que promovesse a inibição da reação de amplificação. Então, não era possível a visualização da banda correspondente ao fragmento de DNA amplificado nas fotografias dos géis com produto da PCR.

Logo, foi necessário preparar um mistura que atingisse a concentração de 2,5mM de MgCl₂ visando o melhor desempenho da PCR. Para isso, contabilizou-se por amostra + branco + extra: 45 μL do kit PCR SuperMix (1,1 X); 0,1 μL de Primer 1 [100 μM]; 0,1 μL de Primer 2 [100 μM]; 1,7 μL MgCl₂ (25mM Promega, Cat. A351H) e 3 μL de amostra de DNA.

A PCR foi realizada em um termociclador (Gene Amp® PCR System 9700) através de três etapas, estando as condições experimentais descritas no Quadro 3. A primeira etapa de um ciclo da PCR consiste na desnaturação do DNA à temperatura de 94°C por 30 segundos, quando a fita dupla se separa; em seguida, na 2ª etapa, ocorre o anelamento de um fragmento iniciador próximo da seqüência alvo em cada uma das fitas à temperatura de 59°C por 30 segundos, estes fragmentos são complementares às fitas de DNA e vão se ligar no sentido 5'-3' e antisentido 5'-3', na 3ª etapa ocorre a extensão do DNA à 72°C por 30 segundos, através da enzima *Taq* DNA polimerase, que a partir do fragmento iniciador e de ácidos nucleicos do meio irá construir uma fita complementar à cada fita pré-existente, assim, ao final de um ciclo haverão 2 fitas duplas de DNA. Através deste processo, são obtidas réplicas em quantidade exponencial da seqüência de DNA alvo e, para este polimorfismo será necessário o total de 35 ciclos.

Abaixo, na Figura 4, estão demonstrados os resultados da PCR nas condições originais (KAIPPERT, 2008) e nas condições adaptadas (com 2,5mM de MgCl₂) com uma amostra de controle, a qual conhecidamente havia amplificado em experimento anterior nas condições originais.

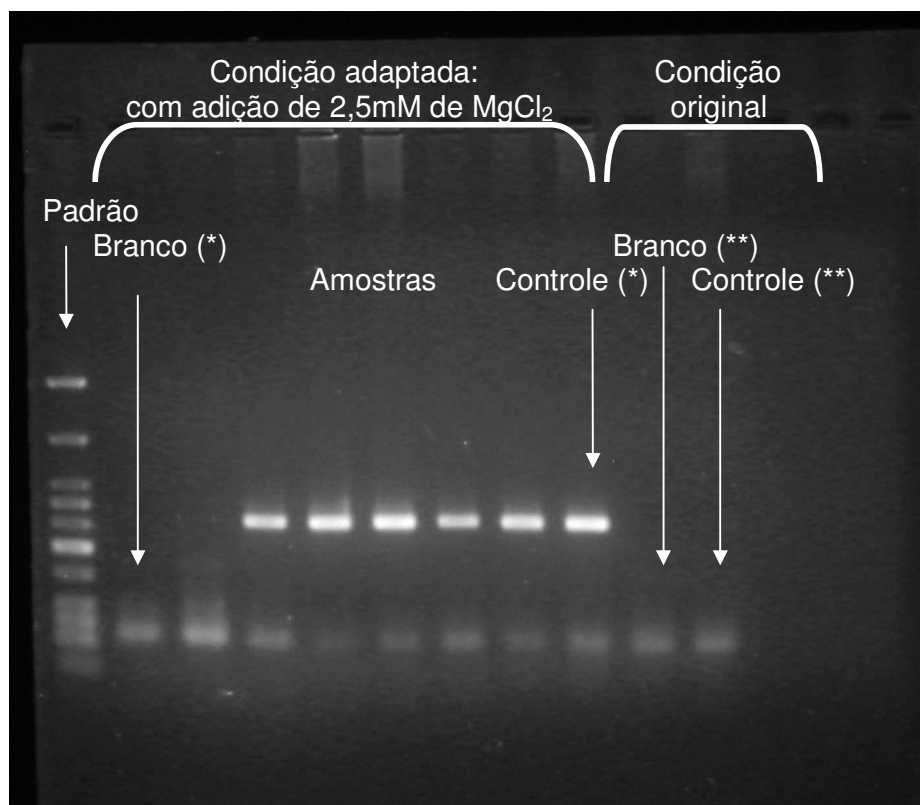


Figura 4. Fotografia do gel de agarose com o resultado da amplificação de DNA em condições originais e adaptadas. (*) = condições adaptadas, (**) = condições originais

Após a finalização da PCR, 10 μL do produto da PCR foram corados com 02 μL de corante (10X Blue JuiceTM Gel Loading Buffer) e aplicados no gel de agarose a 2% (80 mL de TBE 1X + 1,6g de agarose + 0,8 μL de brometo de etídio). Uma alíquota de 3 μL da solução com padrão de peso molecular foi aplicada sempre no primeiro poço de cada fileira do gel de agarose e em seguida eram aplicadas as amostras. O padrão Low Molecular Weight DNA Ladder 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Biolabs) foi diluído 1000X (até 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Então, para obtenção de 50 μL do padrão diluído utilizou-se 10 μL de Padrão + 5 μL de corante (10X Blue Juice Gel Loading Buffer Invitrogen) + 35 μL de água Mili-Q.

Então, os géis eram colocados em uma cuba horizontal (HORIZON[®]58, LIFE TECHNOLOGIESTM) com voltagem ajustada entre 100 e 115 V por 40 minutos usando tampão de corrida TBE 1X (0,892 M tris-HCl; 0,019M EDTA; 0,889M ácido bórico). Os géis foram visualizados por meio da incidência de radiação ultravioleta em câmara escura equipada com transluminador (DigiDoc-It TM – Dark room P/N76-0311-01, UVP, USA) e Câmera digital (CANON PC 1089) acoplada ao microcomputador dotado de um *software* para captura e imagens.

Para a determinação dos alelos polimórficos (Pro12Ala e Ala12Ala) e alelo selvagem (Pro12Pro), submeteu-se à digestão enzimática o produto da PCR de cada amostra de acordo com protocolo original (Anexo I) (KAIPPERT, 2008).

Na etapa da digestão enzimática ocorre o rompimento da sequência alvo de DNA na posição onde está localizado o polimorfismo, ou seja, as sequências em que há substituição da citosina por guanina são clivadas, gerando fragmentos de 224 pb e 43 pb (pares de base), enquanto que as sequências não mutadas não são clivadas, gerando, então, fragmentos de 267 pb.

Para a digestão foi preparada uma mistura com o Kit comercial (BST UI, New England BioLabs®) contabilizando por amostra + extra: 7,4 µL de água Miliq; 2 µL de Buffer e 0,6 µL de enzima BST UI. A digestão também foi realizada em um termociclador (Gene Amp® PCR System 9700) através de duas etapas de 90 min à 60°C, estando as condições experimentais descritas no Quadro 4.

Os resultados foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 2,0%, da mesma forma que o produto da PCR, e o mesmo padrão foi utilizado.

A Figura 2 apresenta um gel de digestão com resultados de homocigotos (Pro12Pro) e heterocigotos (Pro12Ala).



Figura 5. Fotografia do gel de agarose com o resultado da digestão do produto da amplificação do DNA em condições adaptadas.

3.8 Avaliação do consumo energético

O consumo energético foi avaliado por meio do Registro Alimentar de 04 dias (incluindo 1 dia do final de semana) referente a primeira semana de intervenção e, a partir da segunda semana apenas um dia, escolhido aleatoriamente, teve o consumo analisado até o término da intervenção (12 semana), então, ao total 15 registros foram analisados por paciente.

Primeiramente, os registros selecionados tiveram as medidas caseiras identificadas e convertidas para gramatura segundo Tabela de Equivalentes, Medidas Caseiras e Composição Química dos Alimentos (PACHECO, 2006). Algumas receitas foram padronizadas e convertidas para a quantidade em gramas de cada ingrediente por medida caseira consumida, por exemplo: estrogonofe, sopa de legumes etc.

Em seguida esses dados foram inseridos no programa *Food Processor* versão 7.2 (Esha Research, Salem, EUA, 1998). Os alimentos foram considerados na sua versão em que eram consumidos; cru ou cozidos. Deve ser ressaltado que os alimentos incluídos na análise foram selecionados de acordo com a realidade brasileira, visto que o programa se baseia na tabela de composição de alimentos da USDA, a qual possui muitos alimentos enriquecidos com vitaminas e minerais, então são selecionadas as versões dos alimentos semelhantes aos consumidos no Brasil.

Então, após a análise do programa, foram tabulados os dados de VET.

3.9 Tratamento estatístico

Os resultados foram expressos sob a forma de média \pm erro-padrão (EP). O teste *t* de *Student* para amostras independentes foi usado para comparar os grupos sem e com SM a cada tempo de coleta (T0, T30, T60 e T90). E o teste *t* de *Student* pareado foi utilizado para comparar o mesmo grupo em cada tempo de tratamento (30, 60 e 90 dias) entre si e em relação ao início do estudo (T0).

As análises foram conduzidas no pacote estatístico SPSS versão 15.0. Foram considerados resultados estatisticamente significativos aqueles com valores de $p \leq 0,05$.

Os símbolos e letras a seguir representaram significância estatística entre os respectivos tempos de tratamento: * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias; NS = não significativo.

4. RESULTADOS

Este estudo inclui 34 mulheres, contudo 04 delas que apresentaram o genótipo Pro12Ala foram excluídas para tornar o grupo mais homogêneo geneticamente.

O grupo sem SM foi composto por 23 mulheres e o grupo com SM por 07 mulheres, todas com mesmo genótipo Pro12Pro (selvagem). A SM apresentou a frequência de 30,4% no grupo estudado com mesmo genótipo.

A Tabela 1 apresenta as características dos grupos sem SM e com SM no início do estudo.

Tabela 1. Características das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2 no início do estudo.			
	Sem SM	Com SM	p
n	23	7	
Idade (anos)	39,0 \pm 0,9	39,4 \pm 2,0	NS
VET (Kcal)	1720,7 \pm 166,2	1760,9 \pm 397,6	NS
Peso (Kg)	86,0 \pm 1,9	85,9 \pm 3,8	NS
IMC (Kg/m ²)	33,0 \pm 0,4	31,9 \pm 1,0	NS
CC (cm)	98,6 \pm 1,5	101,1 \pm 3,8	NS
MM (kg)	53,3 \pm 1,1	53,2 \pm 1,6	NS
MM (%)	62,0 \pm 0,5	62,2 \pm 1,0	NS
MG (kg)	31,9 \pm 1,1	32,6 \pm 2,3	NS
MG (%)	37,0 \pm 0,8	37,8 \pm 1,0	NS
PAS (mmHg)	120,4 \pm 1,8	120,0 \pm 3,1	NS
PAD (mmHg)	79,3 \pm 2,3	84,3 \pm 3,7	NS
Colesterol total (mg/dL)	180,2 \pm 5,8	189,4 \pm 13,5	NS
HDL-c (mg/dL)	56,8 \pm 2,4	44,4 \pm 3,2	*
LDL-c (mg/dL)	105,4 \pm 5,2	108,8 \pm 9,7	NS
VLDL (mg/dL)	17,9 \pm 1,3	36,2 \pm 5,3	*
Triglicérides (mg/dL)	89,7 \pm 6,6	180,9 \pm 26,7	*
Glicose (mg/dL)	83,7,1 \pm 1,5	84,0 \pm 3,7	NS
Ácido úrico (mg/dL)	4,1 \pm 0,2	4,7 \pm 0,5	NS
Insulina (μ U/mL)	32,5 \pm 4,2	38,8 \pm 5,1	NS
HOMA-IR	6,8 \pm 1,1	8,4 \pm 1,2	NS
QUICKI	0,39 \pm 0,03	0,34 \pm 0,02	NS
Leptina (ng/mL)	27,0 \pm 1,9	20,3 \pm 1,9	NS
Adiponectina (ng/mL)	4,7 \pm 0,6	5,7 \pm 1,2	NS

Média \pm EP. * = p \leq 0,05 em relação ao início; NS = não significativo.

Não houve diferença entre os grupos para a idade e IMC, que eram dois critérios de inclusão a fim de tornar o grupo homogêneo (Tabela 1). Os demais parâmetros de composição corporal, pressão arterial sistêmica e marcadores de resistência à insulina também não apresentaram diferença significativa. Porém, três componentes do perfil lipídico mostraram diferença entre os grupos: HDL-c, Triglicerídeos, e VLDL-c.

No início do estudo o grupo com SM apresentou menor concentração de HDL-c e maior de triglicerídeos séricos e VLDL-c em relação ao grupo sem SM. Essa diferença entre os grupos é bastante coerente, pois tanto o HDL-c baixo como o triglicerídeo sérico aumentado são componentes da SM e fazem parte dos critérios diagnósticos recomendados pelo IDF (2005). O VLDL-c por ser uma lipoproteína rica em triglicerídeo também acompanhou o aumento desse parâmetro (Tabela 1).

O consumo energético reduziu significativamente ao longo do estudo no grupo sem SM em relação ao consumo anterior ao início do tratamento (Figura 6). Este grupo demonstrou máximo de variação na nona semana de seguimento. Apesar de não ter atingido significância estatística, a Figura 4 mostra que as médias de consumo energético do grupo com SM se apresentaram menores que o grupo sem SM durante o tratamento até a décima semana, quando então mostraram aumento progressivo nas duas últimas semanas. Isto demonstra que ao final do estudo não houve a manutenção do consumo energético reduzido para o grupo com SM, o que pode influenciar o resultado final deste trabalho.

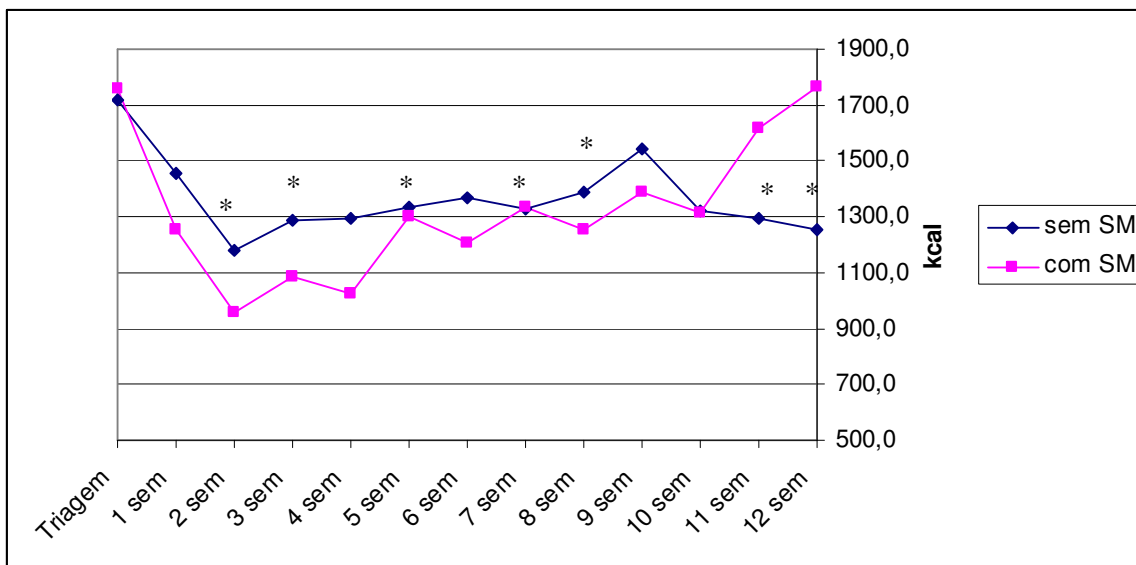


Figura 6. Evolução do consumo energético durante o tratamento nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM). * = $p \leq 0,05$ para grupo sem SM em comparação com a Triagem.

A Tabela 2 apresenta a evolução dos dados antropométricos dos grupos sem e com SM no início e a cada mês de tratamento.

A redução de peso e conseqüente redução do IMC foram significativas durante todo o estudo para ambos os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Evolução dos parâmetros antropométricos das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	p	60 dias	p	90 dias	p
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
Peso (Kg)	86,0±1,9	84,3±2,0	*	83,0±2,1	*. ^C	83,3±2,0	*
IMC (Kg/m ²)	33,0±0,4	32,3±0,4	*	32,0±0,4	*	31,9±0,4	*
CC (cm)	98,6±1,5	97,7±1,7	*	96,9±1,8	*. ^C	96,2±1,6	*
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
Peso (Kg)	85,9±3,8	83,8±3,9	*	83,0±3,6	*	82,3±3,6	*
IMC (Kg/m ²)	31,9±1,0	31,1±1,1	*	30,8±1,0	*	30,6±1,0	*
CC (cm)	101,1±3,8	97,8±4,0	*	96,9±3,0	*	95,0±3,0	*

Média ± EP. * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias; NS = não significativo. IMC= índice de massa corporal; CC = circunferência da cintura.

Os dois grupos apresentaram perda de peso sem diferença entre si (Figura 7). A média de perda de peso ao final do tratamento foi de $-3,3 \pm 0,7\%$ para o grupo sem SM e de $-4,2 \pm 0,9\%$ para o grupo com SM.

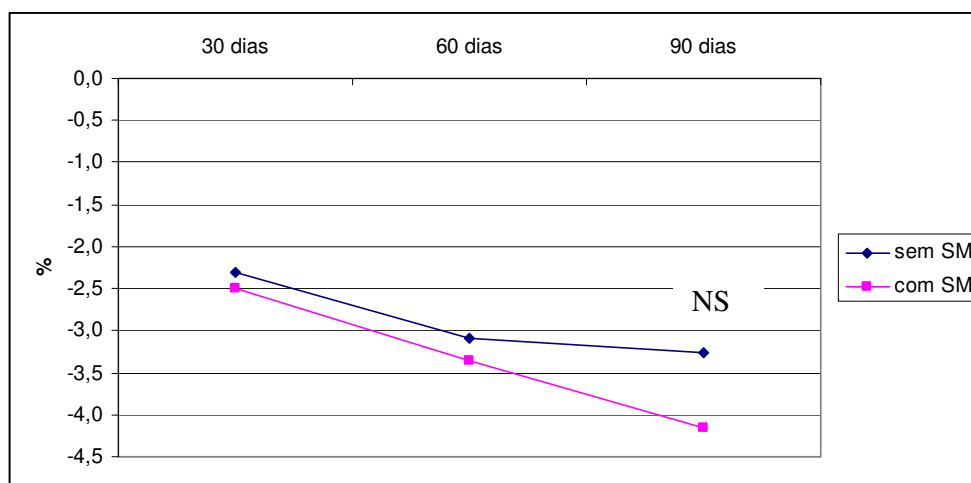


Figura 7. Comparação da evolução do percentual de perda de peso corporal nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM). NS = não significativo.

No grupo sem SM a perda de peso corporal alcançou o máximo de 5,5kg ou 6,9% no primeiro mês, 8,8kg ou 11% no segundo mês, e 9,9kg ou 12,4% no terceiro mês de tratamento. Entretanto, apesar de perdas tão grandes mencionadas, a média não reduziu tanto porque algumas voluntárias ganharam pouco peso a partir do segundo mês. O ganho máximo no segundo mês foi de 1,9kg ou 2,1% e no terceiro mês de 2,1kg ou 2,4%. Isso demonstra a não adesão total ao tratamento por parte de algumas mulheres, o que está de acordo com o gráfico de consumo energético para este grupo.

A redução de peso no grupo com SM atingiu valores máximos de 3,8kg ou 4,8% no primeiro mês, 4,0kg ou 4% no segundo mês e 6,3kg ou 8,4% no terceiro mês de tratamento. Nenhuma mulher deste grupo aumentou o peso durante o tratamento, as perdas variaram de intensidade, mas todas perderam progressivamente.

A CC também reduziu durante o tratamento em ambos os grupos (Tabela 2), porém o grupo com SM apresentou percentual de redução maior do que o grupo sem SM, atingindo $-2,4\pm 0,5\%$ no grupo sem SM e $-5,9\pm 1,4\%$ no grupo com SM (Figura 8).

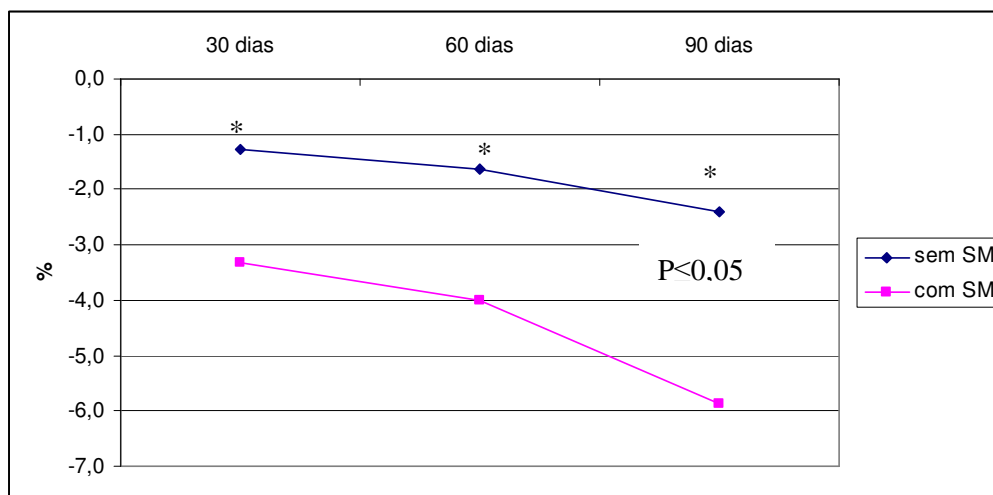


Figura 8. Comparação da evolução do percentual de redução de circunferência de cintura nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM).

A redução média absoluta de CC foi de $-2,3\pm 0,5\text{cm}$ no grupo sem SM e de $-6,1\pm 1,6\text{cm}$ no grupo com SM ($p=0,054$), podendo chegar a valores máximos de redução de $-4,5\text{cm}$ e $-8,5\text{cm}$ no primeiro mês; $-6,0\text{cm}$ e $-9,0\text{cm}$ no segundo mês e $-8,4\text{cm}$ e $-11,5\text{cm}$ no terceiro mês nos grupos sem SM e com SM, respectivamente.

A Tabela 3 apresenta os dados de composição corporal dos dois grupos de intervenção.

O percentual de massa magra aumentou significativamente no grupo sem SM, percebe-se que a quantidade de massa magra (kg) reduziu em média, e que o percentual de massa gorda também reduziu sendo significativo aos 90 dias (Tabela 3). Da mesma forma que o grupo sem SM, a quantidade média de massa magra reduziu no grupo com SM, atingindo significância aos 60 dias (Tabela 3), e houve aumento significativo do percentual de massa magra aos 90 dias.

Tabela 3. Evolução da composição corporal das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	p	60 dias	p	90 dias	p
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
MM (kg)	53,3±1,1	53,1±1,1	NS	52,4±1,1	NS	52,7±1,1	NS
MM (%)	62,0±0,5	63,1±0,6	*	63,3±0,5	*	63,4±0,5	*
MG (kg)	31,9±1,1	31,8±1,1	NS	30,6±1,1	C	30,6±1,0	NS
MG (%)	37,0±0,8	37,6±0,8	NS	36,7±0,5	NS	36,6±0,5	*
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
MM (kg)	53,2±1,6	53,7±1,3	NS	52,3±1,4	*	52,7±1,5	NS
MM (%)	62,2±1,0	64,5±1,7	NS	63,2±1,2	NS	64,3±1,3	*
MG (kg)	32,6±2,3	30,1±2,8	*	30,8±2,4	*	29,6±2,4	* ^B
MG (%)	37,8±1,0	35,5±1,7	NS	36,8±1,2	NS	35,7±1,3	*

Média \pm EP. * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias. MM = massa magra; MG = massa gorda.

A quantidade de massa magra perdida representou 21,7% da perda ponderal no grupo sem SM e 10,8% no grupo com SM.

A quantidade de massa gorda reduziu significativamente no grupo com SM desde o primeiro mês de tratamento, e o percentual de redução foi significativo aos 90 dias (Tabela 3). A média de redução da MG foi de -2,1±0,5kg (-1,2±0,4 %) no grupo sem SM, enquanto o grupo com SM reduziu -3,0±0,5 kg (-2,1±0,5%).

Assim como a PAS, a PAD manteve as médias abaixo do limite ideal, ou seja, até 120x80 mmHg no grupo sem SM (Tabela 4).

Tabela 4. Evolução da PAS e PAD das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	P	60 dias	p	90 dias	p
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
PAS (mmHg)	120,4 \pm 1,8	112,3 \pm 2,1	*	115,7 \pm 1,6	NS	115,2 \pm 2,2	NS
PAD (mmHg)	79,3 \pm 2,3	77,3 \pm 1,9	NS	75,7 \pm 1,4	NS	77,0 \pm 1,7	NS
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
PAS (mmHg)	120,0 \pm 3,1	122,1 \pm 2,6	NS	116,4 \pm 5,2	NS	115,7 \pm 4,3	NS
PAD (mmHg)	84,3 \pm 3,7	83,6 \pm 1,8	NS	77,1 \pm 3,6	NS	80,0 \pm 3,1	NS

Média \pm EP. * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias; NS = não significativo. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Os grupos apresentaram diferença significativa nas médias de PAS após o primeiro mês de tratamento (Figura 9), porque o grupo sem SM reduziu significativamente este parâmetro. Ao final do estudo a redução da PAS representou -5,2 \pm 2,1 mmHg no grupo sem SM, porém não obteve significância estatística.

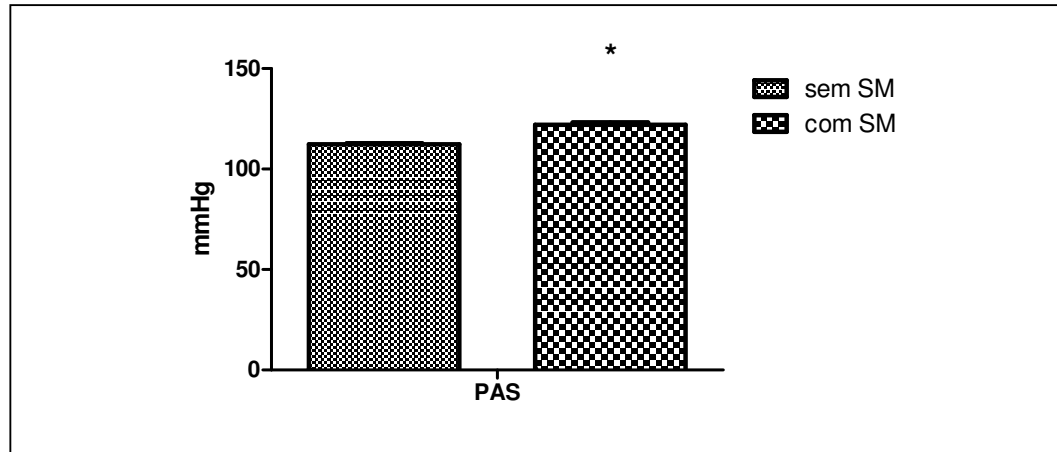


Figura 9. Pressão arterial sistólica nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM) aos 30 dias. * = $p \leq 0,05$.

A média da pressão arterial sistólica e diastólica do grupo com SM não foi maior que o ponto de corte para alteração nesse parâmetro clínico (Tabela 4), porque mesmo considerando que o aumento da pressão arterial é um componente da SM foram incluídas mulheres em tratamento para hipertensão arterial sistêmica.

As Tabela 5 apresenta os dados de perfil lipídico e uricemia dos grupos sem e com SM.

Em relação aos dados bioquímicos do grupo sem SM, as médias não mostraram alterações no início, e todas mediantes apresentaram dentro da normalidade. Na evolução do tratamento não foram demonstradas alterações expressivas. O Colesterol total reduziu significativamente no segundo mês e o HDL-c também, porém este último se manteve acima do ponto de corte para alteração (< 50mg/dL).

Em relação ao perfil lipídico do grupo com SM (Tabela 5), o triglicérido mostrou uma redução expressiva em média ao final do estudo, o HDL-c mostrou importante aumento no segundo mês de tratamento, porém não foi significativo.

Tabela 5. Evolução do perfil lipídico e uricemia das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) e genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	p	60 dias	p	90 dias	P
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
Colesterol total (mg/dL) ^(b)	180,2±5,8	178,0±5,8	NS	173,8±5,4	*	183,6±5,8	B
HDL-c (mg/dL)	56,8±2,4	55,0±2,3	NS	52,2±2,2	*	54,6±2,4	NS
LDL-c (mg/dL)	105,4±5,2	105,4±4,9	NS	104,1±4,7	NS	108,2±5,0	NS
VLDL (mg/dL)	17,9±1,3	17,7±2,2	NS	17,4±2,1	NS	20,8±2,5	B,C
Triglicerídeos (mg/dL)	89,7±6,6	88,6±10,9	NS	87,0±10,5	NS	104,0±12,3	B,C
Ácido úrico (mg/dL)	4,1±0,2	4,2±0,2	NS	3,9±0,1	NS	4,1±0,2	NS
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
Colesterol total (mg/dL)	189,4±13,5	194,6±20,9	NS	193,4±19,0	NS	197,6±17,5	NS
HDL-c (mg/dL)	44,4±3,2	47,3±3,7	NS	55,7±5,7	NS	44,0±3,8	NS
LDL-c (mg/dL)	108,8±9,7	115,9±18,8	NS	102,9±20,4	NS	122,6±10,6	NS
VLDL (mg/dL)	36,2±5,3	31,4±8,3	NS	34,8±8,7	NS	31,0±9,2	NS
Triglicerídeos (mg/dL)	180,9±26,7	157,4±41,6	NS	173,1±43,3	NS	154,3±45,7	NS
Ácido úrico (mg/dL)	4,7±0,5	4,1±0,4	NS	4,2±0,3	NS	4,4±0,3	NS

Média ± EP. * = p<0,05 em relação ao início; ^(A) = p<0,05 entre 30 e 60 dias; ^(B) = p<0,05 entre 60 e 90 dias; ^(C) = p<0,05 entre 30 e 90 dias; NS = não significativo.

A Tabela 6 apresenta a evolução dos marcadores de sensibilidade à insulina dos dois grupos de tratamento.

Tabela 6. Evolução dos marcadores de sensibilidade à insulina das mulheres sem e com síndrome metabólica (SM) e genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	p	60 dias	p	90 dias	P
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
Glicose (mg/dL)	83,7,1 \pm 1,5	81,9 \pm 2,5	NS	80,5 \pm 1,4	NS	84,8 \pm 2,3	B
Insulina (μ U/mL)	32,5 \pm 4,2	25,9 \pm 2,4	*	26,3 \pm 1,5	NS	32,6 \pm 1,9	B,C
HOMA-IR	6,8 \pm 1,1	5,3 \pm 0,5	NS	5,3 \pm 0,3	NS	7,0 \pm 0,5	B,C
QUICKI	0,39 \pm 0,03	0,39 \pm 0,01	NS	0,37 \pm 0,01	NS	0,35 \pm 0,01	*,B,C
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
Glicose (mg/dL)	84,0 \pm 3,7	85,0 \pm 3,1	NS	80,6 \pm 2,8	NS	84,9 \pm 1,3	NS
Insulina (μ U/mL)	38,8 \pm 5,1	34,0 \pm 4,4	NS	34,3 \pm 3,8	NS	42,7 \pm 6,1	NS
HOMA-IR	8,4 \pm 1,2	7,3 \pm 1,0	NS	7,1 \pm 0,9	NS	9,2 \pm 1,4	NS
QUICKI	0,34 \pm 0,02	0,35 \pm 0,01	NS	0,35 \pm 0,01	NS	0,33 \pm 0,02	NS

Média \pm EP. * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias; NS = não significativo.

Houve redução da insulina no primeiro mês de tratamento no grupo sem SM, porém a concentração média de insulina aumentou no terceiro mês (maior que 30 e 60 dias, $p < 0,05$), o que contribuiu para a redução significativa do QUICKI, o índice de sensibilidade à insulina, no grupo sem SM (Tabela 6).

Aos 60 dias houve diferença significativa entre as médias de insulina e HOMA-IR do grupo sem SM em relação ao grupo com SM (Figura 10), pois o grupo sem SM apresentou maior redução das concentrações de insulina em relação às mulheres com SM.

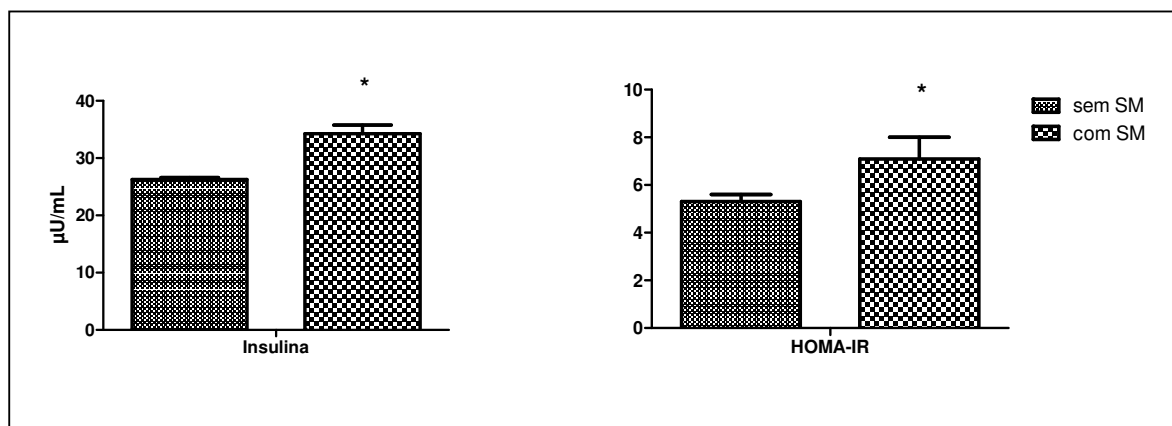


Figura 10. Resistência à insulina nos grupos sem e com síndrome metabólica (SM) aos 60 dias. (* = $p \leq 0,05$)

Aos 90 dias, o grupo com SM manteve a média de HDL-c significativamente menor que o grupo sem SM. E a insulinemia manteve-se maior no grupo com SM, assim como apresentado aos 60 dias (Figura 11).

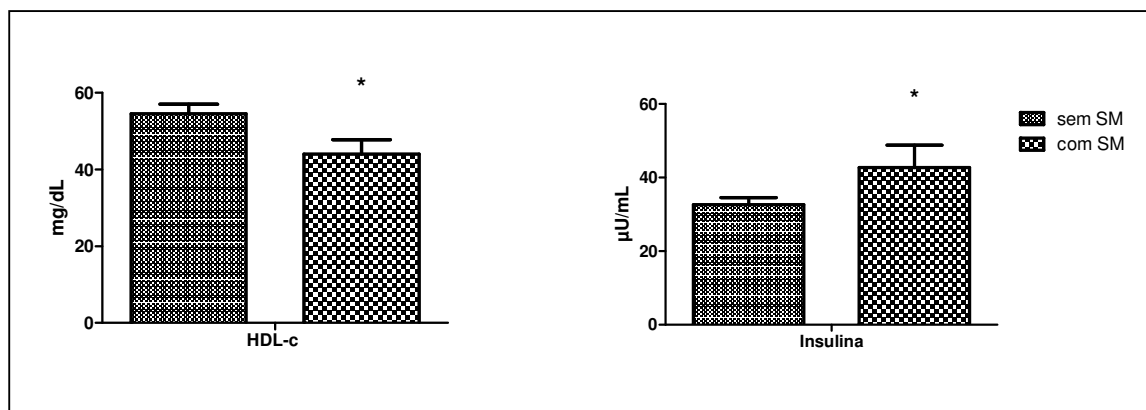


Figura 11. HDL-c e insulinemia dos grupos sem e com síndrome metabólica aos 90 dias. (* = $p < 0,05$).

De acordo com os dados de redução da massa gorda e peso, a leptina do grupo sem SM reduziu significativamente durante todo o estudo (Tabela 7), atingindo -20,9% ao final do estudo nesse grupo e -12,4% no grupo com SM. E, corroborando com a redução da média da insulinemia, a adiponectinemia aumentou significativamente no primeiro mês, sabe-se que a adiponectina está associada à melhora da sensibilidade à insulina, além de ser um biomarcador cardioprotetor.

Tabela 7. Evolução das adipocinas das mulheres sem e com síndrome metabólica com genótipo Pro12Pro no gene PPAR γ 2.

	Início	30 dias	p	60 dias	p	90 dias	P
<u>Grupo sem SM</u>							
n	23	22		21		23	
Leptina (ng/mL)	27,0 \pm 1,9	19,3 \pm 1,4	*	18,2 \pm 1,4	*	20,1 \pm 1,5	NS
Adiponectina (ng/mL)	4,7 \pm 0,6	5,1 \pm 0,8	*	5,9 \pm 1,0	NS	5,6 \pm 0,8	NS
<u>Grupo com SM</u>							
n	7	7		7		7	
Leptina (ng/mL)	20,3 \pm 1,9	21,1 \pm 3,9	NS	14,7 \pm 1,1	*	18,6 \pm 4,8	NS
Adiponectina (ng/mL)	5,7 \pm 1,2	6,7 \pm 1,2	NS	6,7 \pm 1,1	NS	7,1 \pm 1,4	*

Média \pm EP. * = $p \leq 0,05$ em relação ao início; ^(A) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 60 dias; ^(B) = $p \leq 0,05$ entre 60 e 90 dias; ^(C) = $p \leq 0,05$ entre 30 e 90 dias; NS = não significativo.

Corroborando com a redução de gordura corporal e peso, a leptinemia também reduziu atingindo a significância aos 60 dias no grupo com SM. E a adiponectinemia mostrou aumento gradativo durante o estudo, sendo este aumento significativo aos 90 dias (Tabela 7).

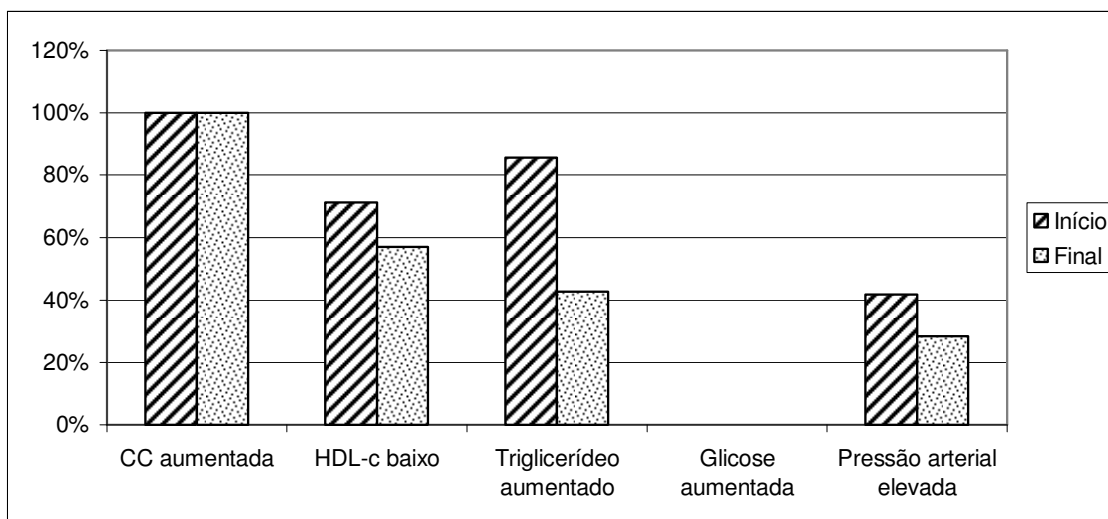


Figura 12. Percentual de casos em cada componente da síndrome metabólica (SM) no grupo com SM no início e ao final do tratamento com dieta hipocalórica.

Ao final do tratamento houve redução do número de casos de HDL-c baixo, triglicerídeo aumentado e pressão arterial elevada no grupo com SM (Figura 12), e ainda redução de 07 para 03 casos, ou seja, remissão de 57,1% da frequência da SM o grupo estudado.

5. DISCUSSÃO

A SM é composta principalmente por cinco alterações bem definidas (CC aumentada, HDL-c baixo, triglicérideo aumentado, glicemia elevada e PAS ou PAD elevadas), mas normalmente para o seu diagnóstico, basta que o portador desta síndrome apresente pelo menos três delas (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

A prevalência de SM em um estudo realizado em Vitória foi de 22,9% em mulheres na mesma faixa etária que a do presente estudo (35 a 44 anos), porém sem restrições de classificação para o IMC, este pode ser o motivo da prevalência ter sido menor no estudo de Vitória. A obesidade foi mais prevalente nas mulheres com SM das classes socioeconômicas mais baixas (C, e D e E) atingindo aproximadamente 56%, enquanto que nas mulheres sem SM a prevalência de obesidade ficaram em torno de 10% para todas as classes, exceto a classe socioeconômica A, a qual apresentou 4,4% de obesidade em mulheres sem SM (SALAROLI *et al.*, 2007).

Diferença entre o grupo sem SM e com SM (HDL, TG e VLDL)

A redução das concentrações de HDL-c é uma alteração característica da dislipidemia presente na SM, atingindo até 78% de prevalência (KARADAG; AKBULUT, 2009). Desta forma, os resultados encontrados no presente estudo, de baixo HDL, confirmam a presença de SM no grupo com SM. Além disso, corroboram estudo realizado com grandes coortes (MEIGS *et al.*, 2003).

Assim como o HDL-c baixo, a hipertrigliceridemia também está relacionada ao processo fisiopatológico da SM, e apresenta prevalências menores que a alteração do HDL-c, podendo variar de 26,7% até 36,8% em mulheres com SM no estudo de grandes coortes realizado por Meigs *et al* (2003); ou até atingir 54% das mulheres com SM, (KARADAG; AKBULUT, 2009), com concentração média semelhante ao presente estudo.

O VLDL por ser uma lipoproteína rica em triglicédeos, também se mostrou mais elevada no grupo com SM. As grandes VLDLs podem ser diretamente aterogênicas devido à sua habilidade na indução do estado pró-trombótico, e indiretamente por influenciar as concentrações de partículas de LDL pequenas e densas e reduzir as concentrações de HDL-c (GRUNDY; ABATE; CHANDALIA, 2002).

Assim, nossos dados são bastante coerentes, pois tanto o HDL-c baixo como o triglicérideo sérico aumentado são componentes da SM e fazem parte dos critérios diagnósticos recomendados pelo IDF (2005).

Evolução do consumo energético

Em qualquer tratamento, é importante que a adesão pelos indivíduos envolvidos seja efetiva. No presente estudo, ambos os grupos mostraram redução média do consumo energético. Então o grupo sem SM reduziu significativamente o consumo energético ao longo dos três meses de intervenção, enquanto que o grupo com SM manteve a média de consumo energético menor que o grupo sem SM até a antepenúltima semana de tratamento, quando ocorre aumento do consumo energético até atingir os valores iniciais do estudo. Outros estudos também relataram êxito na adesão ao tratamento dietético para perda de peso, como apresentado no Quadro 5. (SAMAHA *et al.*, 2003; SESHADRI *et al.*, 2004; LOFGREN *et al.*, 2005; VOLEK JS *et al.*, 2008; AL-SARRAJ *et al.*, 2009).

Quadro 5. Características e evolução do consumo energético de estudos com dietas hipocalóricas para indivíduos com excesso de peso ou SM.					
Referências	População	Tempo	Dieta (n)	Redução consumo	Redução peso
Samaha <i>et al.</i> (2003)	IMC>35 kg/m ²	6 m	DRC (64)	-271±1260 kcal	-5,8±8,6 kg
			DRG (68)	-460±902 kcal	-1,9±4,2 kg
Shesadri <i>et al.</i> (2004)	IMC>35 kg/m ²	6 m	DRC (43)	-684 kcal	-8,5±9,3 kg
			DRG (35)	-541 kcal	-3,5±4,9 kg
Lofgren <i>et al.</i> (2005)	Mulheres IMC >25 e <37 kg/m ²	10 s	DRC (69)	-2288 kJ	4,6%
Volek <i>et al.</i> (2008)	Sobrepeso	12 s	DRC (20)	-847 kcal	-10,1 kg
			DRG (20)	-604 kcal	-5,2 kg
Al-Sarraaj <i>et al.</i> (2009)	Com SM	12 s	DRC (20)	-8321 kJ	8,4%
			DRC + DRG (19)	-8119 kJ	5,9%
Atual	Sem SM	12 sem	-500 kcal e <30% Lipídeos	-467 kcal	3,3±0,7%
	Com SM		---	4,2±0,9%	

DRC = dieta reduzida em carboidrato; DRG = dieta reduzida em gordura; m=meses; s=semanas.

O grupo com SM apresentou grande variação no gráfico de evolução do consumo energético durante o tratamento. Considerando, que a variação de consumo dia-a-dia é muito grande (WILLETT, 1998), talvez o número de participantes tenha sido pequeno para reduzir essa variação e melhorar o resultado estatístico.

Autores que acompanharam até um ano dois grupos de obesos, previamente estudados por Samaha *et al.* (2003), em tratamento com diferentes dietas: dieta reduzida em carboidrato (DRC), composta em média por 37% carboidrato, 22% proteína e 41% de lipídeos; e dieta reduzida em gordura (DRG), composta em média por 51% carboidrato, 16% proteína e 33% lipídeos; verificaram que o grupo que seguiu DRG também não manteve a mesma redução no consumo energético diário ao final deste período (STERN *et al.*, 2004).

É provável que o aumento progressivo do consumo energético, após a redução inicial, seja decorrente da baixa adesão à dieta ao final do estudo. Apesar da baixa adesão ser comum no tratamento dietético os fatores responsáveis por este comportamento necessitam ser melhor estudados.

Redução de peso corporal

A dieta hipocalórica isolada tem sido uma estratégia de intervenção para perda de peso em vários estudos (FRANZ *et al.*, 2007; HEYMSFIELD *et al.*, 2007). Em uma revisão sistemática com 21 estudos, onde a dieta era a intervenção principal, mostrou que a dieta isolada promovia maior perda de peso até 36 meses a partir do início da intervenção em comparação às orientações nutricionais somente. Contudo, a quantidade da perda de peso varia muito entre os estudos em virtude das diferentes estratégias e duração da intervenção, faixa etária, grau de excesso de peso, etc (FRANZ *et al.*, 2007).

O presente estudo mostrou percentual de perda de peso significativa e capaz de promover melhora de alguns parâmetros clínicos e metabólicos. Apesar de não ter apresentado percentuais altos de perda de peso, outros estudos também mostraram que mesmo as pequenas perdas de peso contribuem para importantes benefícios à saúde (SAMAHA *et al.*, 2003; SESHADRI *et al.*, 2004; LOFGREN *et al.*, 2005; DE LUIS *et al.*, 2008).

Um estudo realizado por Lofgren *et al.* (2005) avaliou a resposta de mulheres com SM, na pré-menopausa, frente a uma dieta hipocalórica por 10 semanas com redução de 26,6% do VET (30% PTN, 30% LIP e 40% CHO) e, observou redução de 4,6% de peso corporal, pouco maior que o do atual estudo.

Outros estudos mostraram perdas ponderais menores e maiores que as observadas no presente estudo, para os grupos que receberam dietas reduzidas em gordura (Quadro 5).

Nas últimas décadas, têm se investigado as dietas reduzidas em carboidrato e os resultados têm demonstrado maior efeito na perda de peso em relação às dietas com teor reduzido em gordura (Quadro 5). Entretanto, dois estudos com obesos mostraram que ao final de um ano essa diferença não foi mais observada (FOSTER *et al.*, 2003; STERN *et al.*, 2004), demonstrando que as duas dietas produziram o mesmo efeito em longo prazo. Adicionalmente, o estudo conduzido por Seshadri *et al.* (2004) mostrou que o número de indivíduos que se enquadravam no critério diagnóstico da SM reduziu em ambos os grupos de tratamento (de 17 para 15 no grupo DRG e, de 19 para 14 no grupo DRC), sem diferença entre eles ($p=0,14$). Apesar de existirem muitos trabalhos com a dieta restrita em carboidrato (Quadro 4), essa conduta ainda não é uma evidência consistente para o tratamento da SM.

E o presente estudo também demonstrou que a o tratamento com dieta hipocalórica por um curto espaço de tempo também foi capaz de reduzir em 57,1% o número de casos de SM.

Redução da CC e do percentual de massa gorda

Ambos os grupos apresentaram quantidade de gordura corporal semelhantes. A CC apresentou-se um pouco maior no grupo com SM, porém não houve diferença estatística entre os grupos.

You *et al.* (2004) encontraram resultados semelhantes ao investigarem as diferenças entre dois grupos de mulheres obesas pós-menopausa, um grupo sem SM e o outro com SM. Os grupos também apresentaram média de IMC dentro da faixa de obesidade grau 1, sem diferença significativa entre os grupos sem e com SM para CC e para gordura corporal. Em contrapartida, a área de gordura visceral foi maior no grupo com SM. Isso demonstra que a quantidade de gordura visceral é importante para a ocorrência de SM.

Com isso, a mudança na composição corporal contribui para fundamentação dos programas de perda de peso. Geralmente, o tratamento com dietas hipocalóricas leva a perda de peso total. Em relação à composição corporal, ocorre perda tanto de tecido adiposo como de massa magra, sendo isto individual, dependendo da atividade física. Entretanto no presente estudo, observamos que a perda de gordura corporal promoveu aumento relativo de massa magra, ou seja, o aumento do percentual de massa magra leva a uma falsa idéia de seu

aumento, quando na verdade a massa gorda reduziu mais que a massa magra, por isso o percentual de massa magra aumentou.

Recomenda-se que a perda de massa magra não exceda 30% do total de peso perdido. Portanto, a manutenção da maior quantidade de massa magra possível é essencial (MARKS; RIPPE, 1996). Assim, o presente estudo está de acordo com essas recomendações.

De Luis *et al.* (2008) mostraram que perda de peso maior que 5%, promovida por dieta hipocalórica e programa de exercício aeróbico com duração de três meses, reduziu significativamente massa gorda e CC comparadas ao grupo com perda menor que 5% submetido às mesmas condições. Isso demonstra que da quantidade de massa gorda perdida, parte significativa foi da região abdominal, devido à redução da CC. Apesar de apresentar médias de IMC na mesma faixa de obesidade e ser predominantemente composta por mulheres, tanto o percentual de massa gorda como o tamanho da CC foram maiores que o presente estudo (DE LUIS *et al.*, 2008).

Outros estudos também reportaram perda significativa de gordura corporal. O grupo que seguiu DRG no estudo de Volek *et al.* (2008) perdeu em média 3,7 kg de massa gorda ($p < 0,05$), sendo desde total 506g (13,6% da massa gorda perdida) referentes a perda de gordura na região abdominal, analisada por DEXA. Além disso, a redução média de massa magra (kg) atingiu 01 kg e também foi significativa; representando 19,2% do total de peso perdido neste grupo, o que está dentro do esperado.

Lofgren *et al.* (2003) reportaram redução de 5,8cm (6,5%) da CC, 2,4 kg de MG e 1,6% de MG, similar ao atual estudo. Os autores também relataram perda de gordura na região do tronco, analisada por DEXA, assim como a gordura corporal total, porém não descreveram a localização desta análise. O percentual de massa magra reduziu 400g (14,2% do peso corporal perdido), e também aumentou em percentual.

A bioimpedância elétrica tetrapolar também foi utilizada em um estudo para perda de peso realizado na Espanha (DE LUIS *et al.*, 2008). Observou-se que a quantidade de massa gorda foi pouco maior que o atual estudo, possivelmente porque a média de IMC desse grupo também esteve mais elevada, embora se enquadrasse dentro da mesma classificação de IMC. Ao final de três meses de tratamento, os autores relataram perda significativa de massa gorda somente no grupo com redução ponderal maior que 5%, enquanto que a massa magra não reduziu significativamente.

Assim, apesar dos métodos de avaliação da composição corporal terem sido diferentes, o presente estudo apresentou percentuais de perda de massa magra dentro do tolerável; 21,7% e 10,8% do peso perdido para os grupos sem SM e com SM.

Redução na pressão arterial

No presente estudo não foi observada redução significativa da PAS e nem da PAD ao final do tratamento. Deve ser considerado que não houve restrição para o uso de anti-hipertensivos, e que os valores médios de pressão arterial não se apresentaram alterados em ambos os grupos.

Os estudos são controversos em relação a estes dados. Nossos resultados corroboram os do estudo de Samaha *et al.* (2003) que não observaram diferença significativa na PAS e PAD após o tratamento com DRG. Ao contrário, Al-Sarraj *et al.* (2009) relataram diferença significativa de 13,0mmHg na PAS e 9,4mmHg na PAD, após tratamento com DRC (por seis semanas) seguida de DRG (por seis semanas). Adicionalmente, a perda de peso maior que 5% mostrou redução significativa da pressão arterial sistólica (DE LUIS *et al.*, 2008).

O atual estudo mostrou redução deste parâmetro clínico no primeiro mês de tratamento do grupo sem SM, o qual apresentou perda ponderal menor que a relatada por De Luis *et al.* (2008), entretanto esse efeito não se manteve significativo até o final do estudo, apesar da perda ponderal ter aumentado progressivamente.

Considerando que os fatores dietéticos, como o consumo de sódio, gordura saturada e doces; assim como fatores metabólicos, como a resistência à insulina; e ainda o sedentarismo, podem interferir na pressão arterial (UEHARA; ROSA, 2004), e que apesar de não terem sido avaliados neste estudo, sabe-se que a adesão ao tratamento pode estar comprometida, principalmente no final do estudo para o grupo com SM. Então, é provável que estas mulheres não tenham reduzido os níveis pressóricos devido a baixa modificação na qualidade da dieta. Outro aspecto interessante, está relacionado à resistência à insulina, pois a redução da PAS no grupo sem SM ocorreu no mesmo momento em que houve a redução significativa da insulinemia, ao passo que nos meses posteriores não houve redução significativa da insulinemia, assim como também não houve redução da PAS. E no grupo com SM a insulinemia não melhorou. Assim, estes podem ser os prováveis fatores pelos quais a pressão arterial sistêmica não tenha apresentado modificação.

Alterações do perfil lipídico relacionada à perda de peso

Neste estudo, o grupo sem SM, apresentou médias de perfil lipídico e ácido úrico sem alterações em relação aos pontos de corte de cada parâmetro.

Da mesma forma, De Luis *et al.* (2005) observaram concentrações médias normais para LDL-c, HDL-c e triglicérides em dois grupos de obesos antes de uma intervenção dietética. A população de uma cidade na região do Mediterrâneo ao sul da Espanha também mostrou concentração média de HDL-c satisfatória tanto para o grupo total de obesos, como para o grupo de mulheres, onde aproximadamente 50% apresentavam sobrepeso e obesidade (MATAIX *et al.*, 2005).

Por outro lado, obesos com IMC maior que 35 kg/m² apresentaram médias aumentadas de triglicéride e reduzidas de HDL-c, enquanto que o colesterol total e o LDL-c estavam dentro dos limites de normalidade (SAMAHHA *et al.*, 2003). Não foi investigada a presença de SM nos indivíduos desse estudo.

O aumento do triglicéride sérico e redução do HDL-c são alterações características da SM, e foram identificadas no grupo com SM do presente estudo, assim como, Seshadri *et al.* (2004).

No grupo sem SM, as médias de colesterol total e HDL-c reduziram significativamente no segundo mês, o que é um bom resultado para o colesterol total e um sinal de alerta para o HDL-c, visto que a redução deste parâmetro não é desejada. Contudo, a redução não foi suficiente a ponto de diminuir a média para um valor menor que o ponto de corte, e no terceiro mês as concentrações médias desses parâmetros praticamente se igualaram às concentrações iniciais. As concentrações séricas de ácido úrico mantiveram-se semelhantes ao início.

Ao contrário do esperado, o grupo com SM também manteve a concentração baixa de HDL-c, provavelmente porque a atual intervenção não incluiu modificação da atividade física. Isso manteve a diferença entre os grupos ao final do estudo. O HDL-c é um importante marcador de proteção cardiovascular referente ao perfil lipídico, então, sugere-se que somente a dieta hipocalórica não foi capaz de aumentar o HDL-c, e conseqüentemente reduzir o risco para doença cardiovascular neste grupo.

As concentrações de colesterol total e LDL-c aumentaram em média, porém sem significância estatística e o triglicéride reduziu 19,4%, mas também não foi significativo no grupo com SM.

Em adição, a manutenção das concentrações de HDL-c pode ser observada em um estudo o qual manteve o consumo de gordura em torno de 30% do VET durante a intervenção para perda de peso e mudança do estilo de vida (LOFGREN *et al.*, 2005; VOLEK *et al.*, 2008). Entretanto, outro estudo com programa de perda de peso que utilizou dietas com baixo teor de lipídeos (<30%) relatou redução das concentrações desta lipoproteína (KRAEMER *et al.*, 1997).

O aumento do LDL-c pode estar relacionado à baixa adesão à dieta, podendo ser influenciado pela qualidade das gorduras ingeridas, pois o aumento do consumo de gordura saturada pode promover aumento do colesterol sérico e o aumento do consumo de ácidos graxos *trans* pode aumentar o LDL-c e reduzir o HDL-c (UEHARA; ROSA, 2004; SANTOS *et al.*, 2006), efeitos semelhantes aos apresentados por este grupo.

Outros autores relataram redução significativa do triglicerídeo sérico em 19,2% após tratamento com DRG e manutenção do LDL-c (VOLEK *et al.*, 2008).

Alterações da resistência à insulina, da glicose e aumento da adiponectina

A resistência à insulina participa do mecanismo fisiopatológico da SM, e é esperada a redução deste estado de resistência ao longo do tratamento nutricional.

O presente trabalho mostrou redução significativa da insulinemia de jejum somente após o primeiro mês de tratamento no grupo sem SM, possivelmente por este ter sido o período de maior adesão ao tratamento, havendo manutenção desta redução ao final do segundo mês. Contudo, no terceiro mês, as concentrações de insulina aumentaram novamente retornando praticamente à média inicial. Assim, apesar da maior perda de peso ao final do estudo, a adesão ao tratamento parece ser o maior fator relacionado à melhora da sensibilidade à insulina nesse grupo.

O mesmo panorama de resposta ocorreu no grupo com SM, porém sem significância estatística, tanto para redução de média quanto para aumento de média em cada mês de tratamento em relação ao início do estudo. Acompanhando as concentrações de insulina, a média do HOMA-IR (índice de resistência à insulina) também reduziu ao primeiro mês, mantendo-se sem alteração no segundo mês, e ao terceiro mês mostrou aumento chegando a ultrapassar os valores iniciais, porém não houve significância estatística. O QUICKI mostrou efeito inverso ao HOMA-IR, visto que avalia a sensibilidade à insulina, então, aumentou nos dois primeiros meses e reduziu ao final do estudo.

Portanto, parece que a perda de peso é eficaz na redução dos parâmetros antropométricos e de composição corporal da obesidade e SM, entretanto não se relaciona diretamente à resposta insulínica nestes grupos, ou o tempo de tratamento não foi suficiente e a adesão podia estar comprometida no final do tratamento.

Estes dados corroboram os estudos de (SAMAHA *et al.*, 2003; SESHADRI *et al.*, 2004) que apresentaram médias maiores de insulinemia e redução no QUICKI ao final da intervenção com DRG (6 meses).

Em relação à adiponectina, esta adipocina está associada à sensibilidade à insulina (YAMAUCHI *et al.*, 2003) e é inversamente proporcional ao IMC (ARITA *et al.*, 1999). Então, mulheres obesas tem menor concentração de adiponectina circulante que mulheres magras (BERK *et al.*, 2005). Isto parece ocorrer porque o estado de equilíbrio do mRNA da adiponectina, responsável pela sua expressão no tecido adiposo, parece estar reduzido nos indivíduos obesos (HU; LIANG; SPIEGELMAN, 1996)

No presente estudo, as mulheres apresentaram concentrações de adiponectina pouco menores que as concentrações encontradas por Berk *et al.* (2005) no grupo de obesas com mesma faixa de IMC (em torno de 9,0 ng/mL), e por Al-Sarraj *et al.* (2009) em indivíduos com SM de ambos os sexos (em torno de 9,0 mg/L).

Ao longo do tratamento houve aumento progressivo das concentrações médias de adiponectina em ambos os grupos, assim como o grupo que seguiu a DRG no estudo de Al-Sarraj *et al.* (2009), o qual mostrou aumento de 1,58 mg/L na média de adiponectina ao final de 12 semanas de tratamento.

Curiosamente, o aumento da adiponectina não se comportou da mesma forma que a insulinemia, ou seja, mesmo com o aumento final das concentrações de insulina em relação aos primeiros meses de tratamento, as concentrações séricas de adiponectina se mantiveram em projeção ascendente, demonstrando que o aumento da insulina não influenciou diretamente na evolução da adiponectina.

Tendo em vista que a adiponectina também atua como fator de proteção cardiovascular (OUCHI *et al.*, 1999), considera-se o aumento observado neste estudo uma boa perspectiva do efeito da DRG.

Redução da leptina.

A leptina é outro hormônio secretado pelo tecido adiposo e ao contrário da adiponectina, está diretamente relacionado ao IMC (BERK *et al.*, 2005; RUHL *et al.*, 2007).

Ao estudar a associação da leptina com a SM, Zhuo *et al.* (2009) relataram o risco de 2,06 vezes, ajustado para idade e IMC, com o aumento de 01 desvio-padrão nas concentrações de leptina sérica, demonstrando a forte associação desta concentração dessa adipocina com a SM.

Com isso, recomenda-se a perda peso para a redução do IMC e da concentração de leptina sérica. A redução da leptina após a perda de peso é variável. Alguns pesquisadores reportaram reduções de 22% (BASTARD *et al.*, 2000) e de 45% (MONZILLO *et al.*, 2003) nas concentrações séricas. Enquanto que outros autores relataram perda menor (5,9%), porém significativa e concomitante à perda de 7,5% de MG (kg) e 6,5% de CC (cm) (LOFGREN *et al.*, 2005). Ainda, De Luis *et al.* (2008) mostraram que independente da quantidade de peso perdido, a leptina reduziu significativamente no grupos com perda ponderal maior e menor que 5%. Essas variações podem ser em parte explicadas pelas diferenças iniciais de IMC, pelas concentrações de leptina ou pelo percentual de perda de peso.

As mulheres apresentam maiores concentrações de leptina que os homens (VIDAL-PUIG *et al.*, 1996), o que pode afetar o seu transporte no sistema nervoso central, portanto, grandes reduções nas concentrações de leptina devem ser consideradas para efeito do balanço energético (DOUCET *et al.*, 2000).

O presente estudo observou média inicial de leptina pouco maior no grupo sem SM do que no grupo com SM, contudo essa diferença não foi significativa e pode ser atribuída ao maior IMC do grupo sem SM.

Ao longo do tratamento, o grupo sem SM apresentou redução significativa da concentração de leptina no primeiro mês, e manteve aproximadamente igual até o final, apoiado pela perda de peso e redução do percentual de gordura. O grupo com SM reduziu concentração sérica de leptina no segundo mês, estando de acordo com a redução da massa gorda, a qual também reduziu neste período. Porém, esse efeito não se manteve ao final do estudo, embora a massa gorda tenha reduzido significativamente até o final.

O estudo de De Luis *et al.* (2008) relatou redução de 12,9% nas concentração de leptina relacionada à perda ponderal menor que 5%, e similar ao presente estudo, a redução de 23,3% no grupo com perda ponderal maior que 5%. Ambos os grupos foram submetidos à DRG por 12 semanas. A redução da leptina também foi observada por Lofgren *et al.* (2005)

mediante tratamento com DRC por 10 semanas, 5,9% da concentração inicial, porém foi menor que a perda observada pelo estudo atual e pelos autores do estudo mencionado anteriormente.

Limitações

Este trabalho apresenta algumas limitações. Considerando que o atual estudo foi realizado com um número relativamente pequeno de indivíduos, contudo houveram muitos cuidados nos critérios de elegibilidades de forma a tornar a amostra o mais homogênea possível, então os achados deste trabalho podem ser considerados preliminares. A baixa adesão ao tratamento também é um fator que qualquer intervenção pode encontrar. Mesmo considerando essa condição, o presente trabalho apresentou resultados significativos e consistentes. Outra limitação seria a não formação de um grupo com genótipo Pro12Ala, decorrente da baixa frequência desse polimorfismo na população em geral. Entretanto, a formação de um grupo polimórfico possibilitaria a avaliação das diferenças de resposta ao tratamento dietético em grupos geneticamente diferentes.

6. RESUMO DOS RESULTADOS

- O tratamento nutricional por meio da restrição calórica foi capaz de promover perda de peso e massa gorda corporal total e localizada na região abdominal em ambos os grupos de intervenção;
- O programa de emagrecimento gradativo com duração de três meses provocou a redução de massa magra nos dois grupos, que embora seja inevitável, não excedeu ao limite de 30% do peso perdido;
- A redução da pressão arterial sistólica mostrou possível relação com a redução da insulina sérica, visto que a alta concentração sérica de insulina é um fator participante do mecanismo fisiopatológico da hipertensão arterial sistêmica, portanto, é provável que a redução significativa da insulina sérica resultasse na redução da pressão arterial sistólica no grupo sem SM;
- Houve redução significativa da insulinemia associada à perda ponderal e à alta adesão ao tratamento, que ocorreu no primeiro mês de tratamento no grupo sem SM;
- A redução da leptina sérica acompanhou a redução de peso, e do percentual de gordura no grupo sem SM e no grupo com SM. Além disso, está associada à diminuição da insulina em ambos os grupos.
- Os grupos mostraram poucas diferenças de evolução ao tratamento, então, as diferenças se concentraram na redução da CC, quando o grupo com SM mostrou maior redução em relação ao grupo sem SM;
- Também houve diferença na redução da PAS no primeiro mês de tratamento, pois o grupo sem SM reduziu significativamente este parâmetro clínico, enquanto o grupo com SM não mostrou redução neste período,
- Ainda, na redução da resistência à insulina no segundo mês de tratamento, pois o grupo sem SM mostrou maior redução destes marcadores em relação ao grupo com SM,
- E por fim, nas concentrações séricas de HDL-c e insulina ao final do estudo, pois o grupo com SM não apresentou melhoria significativa de nenhum dos dois parâmetros, o que pode estar relacionado ao aumento de consumo energético no final do estudo, que indica provável baixa adesão neste período.

7. CONCLUSÃO

Então, o tratamento nutricional com dieta hipocalórica balanceada em relação aos macronutrientes, realizada em curto prazo, provou ser capaz de melhorar o perfil metabólico relacionado à obesidade no grupo sem SM, melhorar os marcadores de sensibilidade à insulina e obesidade relacionados à SM, com remissão de maior parte dos casos de SM, provavelmente devido à redução do peso corporal e da gordura corporal total, principalmente a localizada na região abdominal.

REFERÊNCIAS

- ABERNATHY, R.P.; BLACK, D.R. Healthy body weights: an alternative perspective. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 63, n. 3, p. 448S-451, March 1, 1996 1996.
- AHIMA, R.S. *et al.* Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology* [S.I.], v. 21, n. 3, p. 263-307, 2000.
- AL-SARRAJ, T. *et al.* Carbohydrate Restriction, as a First-Line Dietary Intervention, Effectively Reduces Biomarkers of Metabolic Syndrome in Emirati Adults. *J. Nutr.* [S.I.], v. 139, n. 9, p. 1667-1676, September 1, 2009 2009.
- ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetes Medicine* [S.I.], v. 23, p. 469-480, 2006.
- ALBERTI, K.G.M.M. *et al.* The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* [S.I.], v. 366, p. 1059-1062, 2005.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus - Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* [S.I.], v. 15, n. 7, p. 539-553, 1998.
- ALESSI, A. *et al.* IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial IV MAPA / II MRPA. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [S.I.], v. 85, p. 1-18, 2005.
- ALLAIN, C.C. *et al.* Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. *Clin Chem* [S.I.], v. 20, n. 4, p. 470-475, April 1, 1974 1974.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION AND NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES, D.A.K.D. The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [S.I.], v. 26, n. suppl 1, p. s62-s69, January 2003 2003.
- ANTUNA-PUENTE, B. *et al.* Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* [S.I.], v. 34, n. 1, p. 2-11, 2008.
- ARITA, Y. *et al.* Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [S.I.], v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.
- AUWERX, J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* [S.I.], v. 42, n. 9, p. 1033-49, 1999.
- BABA, N.H. *et al.* High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *International Journal of Obesity* [S.I.], v. 23, n. 11, p. 1202-1206, Nov 1999.

BADMAN, M.K.; FLIER, J.S. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* [S.I.], v. 132, n. 6, p. 2103-2115, 2007.

BADO, A. *et al.* The stomach is a source of leptin. *Nature* [S.I.], v. 394, n. 6695, p. 790-793, 1998.

BALKAU, B.; CHARLES, M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine* [S.I.], v. 16, n. 5, p. 442-443, 1999.

BARBOSA-SILVA, M.C.G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 82, n. 1, p. 49-52, July 1, 2005 2005.

BASTARD, J.-P. *et al.* Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 85, n. 9, p. 3338-3342, September 1, 2000 2000.

BERGHÖFER, A. *et al.* Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* [S.I.], v. 8, n. 1, p. 200, 2008.

BERK, E.S. *et al.* Adiponectin Levels during Low- and High-Fat Eucaloric Diets in Lean and Obese Women. *Obesity* [S.I.], v. 13, n. 9, p. 1566-1571, 2005.

BERMUDEZ, O.I.; TRUCKER, K.L. Trends in dietary patterns of Latin American populations. *Cad. Saúde Pública* [S.I.], v. 19, n. (Sup. 1), p. S87-S99, 2003.

BERTOLAMI, M.C. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com Síndrome Metabólica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 551-556, 2004a.

_____. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com Síndrome Metabólica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 551-556, jul/ago 2004b.

BRANDÃO, A.P. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [S.I.], v. 84, p. 3-28, 2005.

CAMHI, S.M. *et al.* Metabolic Syndrome and Changes in Body Fat From a Low-fat Diet and/or Exercise Randomized Controlled Trial. *Obesity* [S.I.], 2009.

CARR, D.B. *et al.* Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* [S.I.], v. 53, n. 8, p. 2087-2094, 2004.

CARR, M.C.; BRUNZELL, J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [S.I.], v. 89, n. 6, p. 2601-2607, 2004.

_____. Abdominal Obesity and Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome: Importance of Type 2 Diabetes and Familial Combined Hyperlipidemia in Coronary Artery Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 89, n. 6, p. 2601-2607, June 1 2004.

CARVAJAL, O.; ANGULO, O. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipidic profile of healthy Mexican volunteers. *Salud Pública de México* [S.I.], v. 39, p. 221-224, 1997.

CDC. *State-Specific Prevalence of Obesity Among Adults --- United States, 2007*. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: July 18 p.765-768. 2008

_____. *Differences in Prevalence of Obesity Among Black, White, and Hispanic Adults --- United States, 2006--2008*. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: July 17, 2009, p.740-744. 2009

CEFALU, W.T. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *Exp. Biol. Med.* [S.I.], v. 226, n. 1, p. 13-26, January 1, 2001 2001.

CHATEAU-DEGAT, M.-L. *et al.* Comparison of diagnostic criteria of the metabolic syndrome in 3 ethnic groups of Canada. *Metabolism* [S.I.], v. 57, n. 11, p. 1526-1532, 2008.

DE LUIS, D.A. *et al.* Changes of ghrelin and leptin in response to hypocaloric diet in obese patients. *Nutrition* [S.I.], v. 24, n. 2, p. 162-166, 2008.

DE TRUCHIS, P.M.D. *et al.* Reduction in Triglyceride Level With N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in HIV-Infected Patients Taking Potent Antiretroviral Therapy: A Randomized Prospective Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* [S.I.], v. 44, n. 3, p. 278-285, March 1 2007.

DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews* [S.I.], v. 20, n. 5, p. 649-688, 1999.

Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, D.C.: The National Academic Press, 2005.

DOUCET, E. *et al.* Changes in Energy Expenditure and Substrate Oxidation Resulting from Weight Loss in Obese Men and Women: Is There an Important Contribution of Leptin? *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 85, n. 4, p. 1550-1556, April 1 2000.

EINHORN, D. *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice* [S.I.], v. 9, p. 237-252, 2003.

ESTATÍSTICA., F.I.B.D.G.E. *Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF).Tabela de composição dos alimentos*. 2ª ed. ed. Rio de Janeiro, 1981.

FAJAS, L. *et al.* The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene. *Journal of Biological Chemistry* [S.I.], v. 272, n. 30, p. 18779-18789, 1997.

FASSHAUER, M.; PASCHKE, R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* [S.I.], v. 46, n. 12, p. 1594-1603, 2003.

- FELDMAN, H.; RODBARD, D. "Mathematical Theory of Radioimmunoassay,". In: ODELL, W. D. (Ed.). *Principles of Competitive Protein-Binding Assays*. Philadelphia: J.B. Leppincott Company, 1971. p. 158-203.
- FERRUCCI, L. *et al.* Relationship of Plasma Polyunsaturated Fatty Acids to Circulating Inflammatory Markers. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 91, n. 2, p. 439-446, February 1, 2006 2006.
- FORD, E.S.; MOKDAD, A.H. Epidemiology of Obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 93, n. 11_Supplement_1, p. s1-8, November 1 2008.
- FORMIGUERA, X.; CANTÓN, A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [S.I.], v. 18, n. 6, p. 1125-1146, 2004.
- FOSSATI, P.; PRENCIPE, L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* [S.I.], v. 28, n. 10, p. 2077-2080, October 1, 1982 1982.
- FOSSATI, P.; PRENCIPE, L.; BERTI, G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* [S.I.], v. 26, n. 2, p. 227-231, February 1, 1980 1980.
- FOSTER, G.D. *et al.* A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med* [S.I.], v. 348, n. 21, p. 2082-2090, May 22, 2003 2003.
- FRANCISCHI, R.P.P.D. *et al.* Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição* [S.I.], v. 13, p. 17-28, 2000.
- FRANZ, M.J. *et al.* Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Weight-Loss Clinical Trials with a Minimum 1-Year Follow-Up. *Journal of the American Dietetic Association* [S.I.], v. 107, n. 10, p. 1755-1767, 2007.
- FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* [S.I.], v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.
- GAGLIARDI, A.R.T. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da Síndrome Metabólica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 557-566, 2004.
- GALGANI, J.E. *et al.* Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *British Journal of Nutrition* [S.I.], v. 100, n. 03, p. 471-479, 2008.
- GARG, A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 67, n. 3, p. 577S-582, March 1, 1998 1998.
- GELEIJNSE, J.M. *et al.* Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* [S.I.], v. 309, n. 6952, p. 436-40, August 13, 1994 1994.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 50, p. 208-215, 2006.

GIBSON, R.S. Laboratory assessment of body composition. In: GIBSON, R. S. (Ed.). *Principles of nutritional assessment*. New York: Oxford University Press, 2005. p. 908.

GIGANTE, D.P.; MOURA, E.C.D.; SARDINHA, L.M.V. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. *Revista de Saúde Pública* [S.I.], v. 43, p. 83-89, 2009.

GOMES, V.B.; SIQUEIRA, K.S.; SICHIERI, R. Atividade física em uma amostra probabilística da população do Município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública* [S.I.], v. 17, p. 969-976, 2001.

GORNIK, H.L.; CREAGER, M.A. Arginine and Endothelial and Vascular Health. *J. Nutr.* [S.I.], v. 134, n. 10, p. 2880S-2887, October 1, 2004 2004.

GRUNDY, S.M.; ABATE, N.; CHANDALIA, M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *The American Journal of Medicine* [S.I.], v. 113, n. 9, Supplement 2, p. 25-29, 2002.

GRUNDY, S.M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome - An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* [S.I.], v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GUEDES, D.P.; GUEDES, J.E.R.P. *Controle do Peso Corporal, Atividade Física e Nutrição*. Londrina: Ed. Midiograf, 1998.

GURNELL, M. *et al.* The metabolic syndrome: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [S.I.], v. 88, n. 6, p. 2412-2421, 2003.

HAAPANEN, N. *et al.* Association between leisure time physical activity and 10-year body mass change among working-aged men and women. *International Journal of Obesity* [S.I.], v. 21, n. 4, p. 288-296, 1997.

HALAAS, J.L. *et al.* Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [S.I.], v. 94, n. 16, p. 8878-8883, 1997.

HENEGARIU, O. *et al.* Multiplex PCR: Critical Parameters and Step-by-Step Protocol. *Biotechniques* [S.I.], v. 23, n. 3, p. 504-511, 1997.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? , 2004a.

_____. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 48, p. 803-811, 2004b.

HEYMSFIELD, S.B. *et al.* Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 85, n. 2, p. 346-354, February 1, 2007 2007.

HREBICEK, J. *et al.* Detection of Insulin Resistance by Simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index QUICKI for Epidemiological Assessment and Prevention. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 87, n. 1, p. 144-, January 1, 2002 2002.

HSUEH, W.A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology* [S.I.], v. 92, n. 4A, p. 3J-9J, 2003.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B.M. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *Journal of Biological Chemistry* [S.I.], v. 271, n. 18, p. 10697-10703, May 3, 1996 1996.

HUGUENIN, G.V.B.; ROSA, G. The ala allele in the PPAR-gamma2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects – a meta-analysis. *Br J Nutr* [S.I.], v. -Not available-, p. ahead of print., 2010.

IBGE. *Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003: Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil*. Rio de Janeiro. 2004

IWAKI, M. *et al.* Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* [S.I.], v. 52, n. 7, p. 1655-1663, 2003.

JANG, J.J. *et al.* Angiogenesis Is Impaired by Hypercholesterolemia : Role of Asymmetric Dimethylarginine. *Circulation* [S.I.], v. 102, n. 12, p. 1414-1419, September 19, 2000 2000.

JEQUIER, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Lipids and Insulin Resistance: the Role of Fatty Acid Metabolism and Fuel Partitioning* [S.I.], v. 967, p. 379-388, 2002.

JIANG, Z.Y. *et al.* Characterization of Multiple Signaling Pathways of Insulin in the Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Vascular Cells and Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry* [S.I.], v. 278, n. 34, p. 31964-31971, August 22, 2003 2003.

JIN, L. *et al.* Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* [S.I.], v. 141, n. 1, p. 333-339, 2000.

JORGENSEN, M.E. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among the Inuit in Greenland. A comparison between two proposed definitions. *Diabetic Medicine* [S.I.], v. 21, n. 11, p. 1237-1242, 2004.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev* [S.I.], v. 26, n. 3, p. 439-451, May 1, 2005 2005.

- KADOWAKI, T. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* [S.I.], v. 116, n. 7, p. 1784-1792, 2006.
- KAIN, J.; VIO, F.; ALBALA, C. Obesity trends and determinant factors in Latin America. *Cadernos de Saúde Pública* [S.I.], v. 19, p. S77-S86, 2003.
- KAIPPERT, V.C. *Influência do genótipo Pro12P no gene PPAR γ 2 e dos ácidos graxos polinsaturados na resistência à insulina, insulinemia e glicemia em mulheres obesas de grau 3, e análise da expressão do gene em sangue.* (2008). - Departamento de Nutrição e Dietética, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- KARADAG, M.K.; AKBULUT, M. Low HDL Levels as the Most Common Metabolic Syndrome Risk Factor in Heart Failure. *International Heart Journal* [S.I.], v. 50, n. 5, p. 571-580, 2009.
- KERSTEN, S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *European Journal of Pharmacology* [S.I.], v. 440, n. 2-3, p. 223-234, 2002.
- KIM, W.K. *et al.* Effects of Leptin on Lipid Metabolism and Gene Expression of Differentiation-Associated Growth Factors and Transcription Factors during Differentiation and Maturation of 3T3-L1 Preadipocytes. *Endocrine Journal* [S.I.], v. 55, n. 5, p. 827-837, 2008.
- KLEIN, S. *et al.* 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: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* [S.I.], v. 110, n. 18, p. 2952-2967, November 2, 2004 2004.
- KNOUFF, C.; AUWERX, J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: Lessons from genetics and pharmacology. *Endocrine Reviews* [S.I.], v. 25, n. 6, p. 899-918, 2004.
- KO, G.T.C. *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese-comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice* [S.I.], v. 69, n. 2, p. 160-168, 2005.
- KRAEMER, W.J. *et al.* Physiological adaptations to a weight-loss dietary regimen and exercise programs in women. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 83, n. 1, p. 270-279, July 1, 1997 1997.
- LAJOLO FM, M.E. Tabela brasileira de composição de alimentos. Projeto integrado de composição de alimentos. . .
- LEVY-COSTA, R.B. *et al.* Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Revista de Saúde Pública* [S.I.], v. 39, p. 530-540, 2005.
- LIU, J. *et al.* Risk for incidence of coronary heart disease and stroke associated with the metabolic syndrome in the Chinese Multiprovincial Cohort Study: A comparison between the new International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome and the definition

from the Third Adult Treatment Panel Report of the National Cholesterol Education Program. *Circulation* [S.I.], v. 113, n. 8, p. E343-E343, 2006.

LOBATO, J.C.P.; COSTA, A.J.L.; SICHIERI, R. Food intake and prevalence of obesity in Brazil: an ecological analysis. *Public Health Nutrition* [S.I.], v. 12, n. 11, p. 2209-2215, 2009.

LOFGREN, I.E. *et al.* Weight Loss Favorably Modifies Anthropometrics and Reverses the Metabolic Syndrome in Premenopausal Women. *J Am Coll Nutr* [S.I.], v. 24, n. 6, p. 486-493, December 1, 2005 2005.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOLL, R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human Kinetic Books, 1988.

LOOS, R.J.F.; BOUCHARD, C. Obesity - is it a genetic disorder? *Journal of Internal Medicine* [S.I.], v. 254, n. 5, p. 401-425, 2003.

LOPES, H.F. Hipertensão arterial e Síndrome Metabólica: além da associação. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [S.I.], v. 13, n. 1, p. 64-77, jan/fev 2003.

LUKASKI, H.C. *et al.* Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 60, n. 4, p. 1327-1332, April 1, 1986 1986.

MAEDA, K. *et al.* cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (diseost Abundant Gene Transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications* [S.I.], v. 221, n. 2, p. 286-289, 1996.

MAGNONI, D.; CUKIER, C. *Nutrição na Insuficiência Cardíaca*. São Paulo: Ed. Savier, 2002.

MARKS, B.L.; RIPPE, J.M. The Importance of Fat Free Mass Maintenance in Weight Loss Programmes. *Sports Medicine* [S.I.], v. 22, n. 5, p. 273-281, 1996.

MARQUEZINE, G.F. *et al.* Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: Social class and gender-specific interaction. *International Journal of Cardiology* [S.I.], v. 129, n. 2, p. 259-265, 2008.

MASUZAKI, H. *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine* [S.I.], v. 3, n. 9, p. 1029-1033, 1997.

MATAIX, J. *et al.* Factors Associated with Obesity in an Adult Mediterranean Population: Influence on Plasma Lipid Profile. *J Am Coll Nutr* [S.I.], v. 24, n. 6, p. 456-465, December 1, 2005 2005.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 47, p. 410-420, 2003.

- MATSUSHITA, K. *et al.* Comparison of Circulating Adiponectin and Proinflammatory Markers Regarding Their Association With Metabolic Syndrome in Japanese Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [S.I.], v. 26, n. 4, p. 871-876, April 1, 2006 2006.
- MATSUZAWA, Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* [S.I.], v. 6, n. 2, p. 7-14, 2005.
- MATTHEWS, D.R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* [S.I.], v. 28, p. 412-419, 1985.
- MAYES, P.A. Transporte e armazenamento de lipídeos. In: MURRAY, R. K. *et al* (Ed.). *Harper: Biquímica*. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2002. p. 610-626.
- MEIGS, J.B. *et al.* Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* [S.I.], v. 52, n. 8, p. 2160-2167, August 2003 2003.
- MELLO, V.D.D.; LAAKSONEN, D.E. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 53, p. 509-518, 2009.
- MINOKOSHI, Y.; KIM, Y.B.; KAHN, B.B. Leptin stimulates fatty acid oxidation directly in white adipose tissue through activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetes* [S.I.], v. 51, p. A336-A337, 2002.
- MONZILLO, L.U. *et al.* Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance. *Obesity* [S.I.], v. 11, n. 9, p. 1048-1054, 2003.
- MORASH, B. *et al.* Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* [S.I.], v. 140, n. 12, p. 5995-5998, 1999.
- MULLIS, K.B.; FALOONA, F.A.; RAY, W. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction *Methods in Enzymology*: Academic Press, 1987. p. 335-350.
- NAIR, S.S.D. *et al.* Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action. *J. Nutr.* [S.I.], v. 127, n. 3, p. 383-393, March 1, 1997 1997.
- NAKANO, Y. *et al.* Isolation and Characterization of GBP28, a Novel Gelatin-Binding Protein Purified from Human Plasma. *J Biochem* [S.I.], v. 120, n. 4, p. 803-812, October 1, 1996 1996.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 64, n. 3, p. 524S-532, September 1, 1996 1996.
- NGUYEN, N.T. *et al.* Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination

Survey, 1999 to 2004. *Journal of the American College of Surgeons* [S.I.], v. 207, n. 6, p. 928-934, 2008.

NHLBI; NHI. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults*. NIH Publication September. 1998. (98-4083)

NIH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 64, n. 3, p. 524S-532, September 1, 1996 1996.

NILSSON, P.M.; ENGSTROM, G.; HEDBLAD, B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects - a population-based study comparing three different definitions. *Diabetic Medicine* [S.I.], v. 24, n. 5, p. 464-472, 2007.

OGDEN, C.L. *et al.* The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology* [S.I.], v. 132, n. 6, p. 2087-2102, 2007.

OLIVEIRA, E.P.D.; SOUZA, M.L.A.D.; LIMA, M.D.D.A.D. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [S.I.], v. 41, p. 237-243, 2005.

OUCHI, N. *et al.* Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules : Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation* [S.I.], v. 100, n. 25, p. 2473-2476, December 21, 1999 1999.

PACHECO, M. *Tabela de Equivalentes, Medidas Caseiras e Composição Química dos Alimentos* Rio de Janeiro: Rubio, 2006.

PAKALA, R. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ : its role in the metabolic syndrome. *Cardiovasc Radiat Med* [S.I.], v. 5, p. 97-103, 2004.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.D.; LANCH JR, A.H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 47, p. 111-127, 2003.

PITTAS, A.G.; JOSEPH, N.A.; GREENBERG, A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [S.I.], v. 89, n. 2, p. 447-452, 2004.

POULIOT, M.C. *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* [S.I.], v. 73, n. 7, p. 460-468, 1994.

PRASAD, A.; QUYYUMI, A.A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* [S.I.], v. 110, n. 11, p. 1507-1512, 2004.

PROIETTO, J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatology Research* [S.I.], v. 33, n. 2, p. 87-91, 2005.

- RICCARDI, G.; RIVELLESE, A.A. Dietary treatment of the metabolic syndrome ? the optimal diet. *British Journal of Nutrition* [S.I.], v. 83, n. SupplementS1, p. S143-S148, 2000.
- RUHL, C.E. *et al.* Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 85, n. 4, p. 1121-1126, April 1, 2007 2007.
- SALAROLI, L.B. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 51, p. 1143-1152, 2007.
- SAMAHA, F.F. *et al.* A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med* [S.I.], v. 348, n. 21, p. 2074-2081, May 22, 2003 2003.
- SANTOS, C.R.B. *et al.* Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Revista de Nutrição* [S.I.], v. 19, n. 3, p. 389-401, 2006.
- SCHERER, P.E. *et al.* A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* [S.I.], v. 270, n. 45, p. 26746-26749, November 10, 1995 1995.
- SCHEUNEMANN, L.; WAZLAWIK, E.; TRINDADE, E.B.S.D.M. Aplicação do ângulo de fase na prática clínica nutricional. *Rev Bras Nutr Clin* [S.I.], v. 23, n. 4, p. 292-297, 2008.
- SCHWARTZ, M.W. *et al.* Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine* [S.I.], v. 2, n. 5, p. 589-593, 1996.
- SEGAL, K.R. *et al.* Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 47, n. 1, p. 7-14, January 1, 1988 1988.
- SEMPLE, R.K.; CHATTERJEE, V.K.K.; O'RAHILLY, S. PPAR gamma and human metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation* [S.I.], v. 116, n. 3, p. 581-589, 2006.
- SESHADRI, P. *et al.* A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *The American Journal of Medicine* [S.I.], v. 117, n. 6, p. 398-405, 2004.
- SEWTER, C. *et al.* Differential Effects of Adiposity on Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor {gamma}1 and {gamma}2 Messenger Ribonucleic Acid Expression in Human Adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 87, n. 9, p. 4203-4207, September 1, 2002 2002.
- SICHIERI, R. *Epidemiologia da Obesidade*. Rio de Janeiro: EDUERJ, 1998.
- SILVA, L.M.D.L.; CARUSO, L.; MARTINI, L.A. Aplicação do ângulo de fase em situações clínicas. *Rev Bras Nutr Clin* [S.I.], v. 22, n. 4, p. 317-321, 2007.
- SMITH, S.R.; KLOTMAN, P.E.; SVETKEY, L.P. Potassium chloride lowers blood pressure and causes natriuresis in older patients with hypertension. *J Am Soc Nephrol* [S.I.], v. 2, n. 8, p. 1302-1309, February 1, 1992 1992.

SOUZA, L.J.D. *et al.* Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 47, p. 669-676, 2003.

SPOSITO, A.C. *et al.* IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [S.I.], v. 88, p. 2-19, 2007.

STEEMBURGO, T. *et al.* Fatores dietéticos e síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 51, p. 1425-1433, 2007.

STERN, L. *et al.* The Effects of Low-Carbohydrate versus Conventional Weight Loss Diets in Severely Obese Adults: One-Year Follow-up of a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* [S.I.], v. 140, n. 10, p. 778-785, May 18, 2004 2004.

SUDA, O. *et al.* Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: Involvement of Renin-Angiotensin System and Oxidative Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [S.I.], v. 24, n. 9, p. 1682-1688, September 1, 2004 2004.

Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2001

TONJES, A. *et al.* Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with pre-diabetic phenotypes - Meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care* [S.I.], v. 29, n. 11, p. 2489-2497, 2006.

TRINDER, P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. *Ann. Clin. Biochem* [S.I.], v. 6, p. 24-25, 1969.

UEHARA, S.K.; ROSA, G. Abordagem sobre o tratamento da Síndrome Metabólica. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.* [S.I.], v. 27, p. 85-102, jun. 2004.

VEDANA, E.H.B. *et al.* Prevalência de obesidade e fatores potencialmente causais em adultos em região do sul do Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [S.I.], v. 52, p. 1156-1162, 2008.

VERRETH, W. *et al.* Weight loss-associated induction of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma correlate with reduced atherosclerosis and improved cardiovascular function in obese insulin-resistant mice. *Circulation* [S.I.], v. 110, n. 20, p. 3259-3269, 2004.

VESSBY B *et al.* Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* [S.I.], v. 44, n. 3, p. 312-319, March 2001.

VIDAL-PUIG, A. *et al.* Regulation of the PPAR γ Gene Expression by Nutrition and Obesity in Rodents. *Journal of Clinical Investigation* [S.I.], v. 97, n. 11, p. 2553-2561, June 1996.

VIDAL-PUIG, A.J. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *The Journal of Clinical Investigation* [S.I.], v. 99, n. 10, p. 2416-2422, 1997.

VOLEK JS *et al.* Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* [S.I.], v. 44, n. 4, p. 297-309, April 2008.

VOLEK, J.S. *et al.* Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* [S.I.], v. 44, n. 4, p. 297-309, April 2008.

WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* [S.I.], v. 21, n. 6, p. 697-738, December 1, 2000 2000.

WANG, J.L. *et al.* A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* [S.I.], v. 393, n. 6686, p. 684-688, 1998.

WARNICK, G.R.; NAUCK, M.; RIFAI, N. Evolution of Methods for Measurement of HDL-Cholesterol: From Ultracentrifugation to Homogeneous Assays. *Clin Chem* [S.I.], v. 47, n. 9, p. 1579-1596, September 1, 2001 2001.

WELLEN, K.E.; HOTAMISLIGIL, G.K.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* [S.I.], v. 112, n. 12, p. 1785-1788, 2003.

WEYER, C. *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [S.I.], v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.

_____. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 86, n. 5, p. 1930-1935, May 1, 2001 2001.

WHITEHEAD, J.P. *et al.* Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obesity & Metabolism* [S.I.], v. 8, n. 3, p. 264-280, 2006.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. WHO. Geneva, Switzerland. 1995. (854)

_____. *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 1998.

_____. *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 2000.

WILLETT, W. Nature of variation in diet. In: WILLETT, W. (Ed.). *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1998. p. 33-49.

WISHNOFSKY, M. CALORIC EQUIVALENTS OF GAINED OR LOST WEIGHT. *JAMA* [S.I.], v. 173, n. 1, p. 85-, May 7, 1960 1960.

WORLD HEALTH, O. *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 2000.

YAMAUCHI, T. *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* [S.I.], v. 423, n. 6941, p. 762-769, 2003.

YEN, C.J. *et al.* Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [S.I.], v. 241, n. 2, p. 270-274, 1997.

YU-POTH, S. *et al.* Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 69, n. 4, p. 632-646, April 1, 1999 1999.

ZECCHIN, H.G.; CARVALHEIRA, J.B.C.; SAAD, M.J.A. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na síndrome metabólica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 574-589, jul/ago 2004.

ZHANG, Y.Y. *et al.* Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homolog. *Nature* [S.I.], v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

ZIMMERMANN-BELSING, T. *et al.* Circulating leptin and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology* [S.I.], v. 149, n. 4, p. 257-271, 2003.

ZIMMET, P. *et al.* Etiology of the Metabolic Syndrome: Potential Role of Insulin Resistance, Leptin Resistance, and Other Players. *Annals of the New York Academy of Sciences* [S.I.], v. 892, n. THE METABOLIC SYNDROME X: Convergence of Insulin Resistance, Glucose Intolerance, Hypertension, Obesity, and Dyslipidemias-Searching for the Underlying Defects, p. 25-44, 1999.

ANEXOS