

O argumento para a inclusão de uma dieta com baixos valores de hidratos de carbono no tratamento e prevenção da síndrome metabólica

Silvestre R

Doctor of Philosophy em Fisiologia do Exercício e Metabolismo · Instituto Desporto de Portugal – Complexo de Piscinas do Jamor · Gabinete de Avaliação, Controlo e Aconselhamento do Treino

Correspondência:

Dr. Ricardo Silvestre · Av^a Quinta Grande, Nº 8, 5^ªdt · Alfragide · 2610-159 Amadora · E-mail: ricsilvestre@gmail.com

RESUMO

Ao mesmo tempo que se observou uma progressiva epidemia da obesidade nas últimas três décadas, houve uma declarada tentativa de adoptar dietas com consumos baixos de gorduras. O aparente insucesso destas dietas em diminuir a extensão da epidemia levanta algumas questões sobre a sua eficiência como recomendação alimentar. A diminuição da ingestão de gorduras na alimentação é geralmente associada a elevadas ingestões de hidratos de carbono (HC) que por sua vez se associa a disfunções metabólicas. A caracterização da síndrome metabólica (SMet) é normalmente apresentada como um conjunto de cinco condições: obesidade, hiperinsulinemia, elevados níveis de glicemia, baixa concentração de C-HDL, hipertrigliceridemia e hipertensão. Dietas com reduzido consumo em hidratos de carbono (DBVHC), demonstram que uma diminuição da ingestão de HC pode ser uma opção válida como estratégia para a prevenção e tratamento da SMet. Os sintomas da SMet são precisamente aqueles que são melhorados por uma DBVHC. Este efeito não é totalmente surpreendente uma vez que é sabido que HC alimentares tendem a aumentar os níveis de glicose, insulina, triglicéridos (TG) e a baixar a concentração de C-HDL. Igualmente, a uma redução na ingestão de HC, não se observa necessariamente um aumento do valor total absoluto de proteína e gordura ingerida na alimentação. Apenas se alterarão as proporções relativas de cada um desses macronutrientes, mas sem alteração dos valores absolutos. Em conclusão, na maior parte das definições da SMet, existem cinco sintomas que são significativamente melhorados com a restrição de HC. Este estilo de modificação nas hábitos alimentares é uma estratégia para perda de peso, controlo da glicemia, diminuição da insulinemia, diminuição da quantidade de TG, e aumento da concentração de C-HDL.

PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome metabólica; Dieta; Hidratos de carbono.

SUMMARY

During the last three decades, at the same time that a progression on the obesity epidemics was observed, there was a declared effort to adopt diets with a reduced consumption of fat. The apparent failure of this kind of diets in decreasing this epidemic raises some concerns regarding its efficiency as a nutritional recommendation. Decreasing the ingestion of fat from the daily caloric intake it's generally associated with an increase in the consumption of carbohydrates (CH) which are associated to metabolic dysfunctions. The characterization of the metabolic syndrome (MetS) it's normally

presented as a cluster of five conditions: obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia, lower HDL-C, hypertriglyceridemia and hypertension. Diets with a reduced consumption of CH (LCD) have shown that decreasing the ingestion of CH could be an effective strategy for the prevention and treatment of MetS. The MetS symptoms are exactly the ones that are improved by an LCD. This happens due to the fact that increased ingestion of CH can lead to increased levels of blood glucose, insulin, triglycerides (TAG) and to a decrease in the concentration of HDL-C. Equally, a reduction of the ingestion of CH does not necessarily have to translate into an increase of total values for protein and fat consumption in the meals. There is a shift on the relative proportions of each macronutrient, but without changes in the total values for consumption. In conclusion, in the definition of MetS there are five symptoms that are significantly improved with a restriction on the ingestion of dietary CH. LCD diets are a valuable strategy for weight loss, glycemic control, decreases in insulinemia, decreases in TAG concentrations and increases in HDL-C.

KEY-WORDS

Metabolic syndrome; Diets; Low-carbohydrate diet.

INTRODUÇÃO

A associação entre obesidade, diabetes tipo 2, doença cardiovascular e hipertensão é conhecida há já algum tempo. Um dos primeiros passos para a sua codificação foi apresentado em 1988, por Gerald Reaven¹. Existe hoje um princípio unificador a que foi dado o nome da “síndrome metabólica” (SMet). A caracterização da SMet, apesar de não ser consensual, é normalmente apresentada como um conjunto de cinco condições: obesidade, hiperinsulinemia, elevados níveis de glicemia, baixa concentração de colesterol nas lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), hipertrigliceridemia e hipertensão. Ao mesmo tempo que se observou uma progressiva epidemia da obesidade nas últimas três décadas, houve uma declarada tentativa de adotar dietas com consumos baixos de gorduras (DBVGord)^{2,3}. Esta diminuição da ingestão de gorduras é de facto real: nos Estados Unidos, e de acordo com a *United States Daily Allowance Continuing Survey of Food Intakes by Individuals*³, o valor absoluto de gordura consumida decresceu durante a epidemia de obesidade (apesar de ter havido um ligeiro aumento do consumo em mulheres entre os anos de 1994-1995). Este aparente insucesso das DBVGord em diminuir a extensão da epidemia levanta algumas questões sobre a sua eficiência como recomendação alimentar. A diminuição da ingestão de gorduras na alimentação é geralmente associada a elevadas ingestões de hidratos de carbono (HC) que por sua vez se associa a disfunções

metabólicas^{4,5}. Vários autores defendem que os aumentos recentes de alguns destas disfunções metabólicas podem ser dependentes das alterações dramáticas na ingestão calórica, nomeadamente desde a introdução do açúcar refinado e farinha nos hábitos alimentares^{6,7}. Uma análise histórica e uma leitura sem preconceitos da investigação mais recente na área das dietas com reduzido consumo em hidratos de carbono (DBVHC), demonstra que uma diminuição da ingestão de HC pode ser uma opção válida como estratégia para a prevenção e tratamento da SMet. Os sintomas da SMet são precisamente aqueles que são melhorados por uma DBVHC^{8,9}. Este efeito não é totalmente surpreendente uma vez que é sabido que HC alimentares tendem a aumentar os níveis de glicose, insulina, triglicédeos (TG) e a baixar a concentração de C-HDL. No entanto, muitas das indicações alimentares não enfatizam a restrição de HC como uma maneira viável de tratar a SMet. Isto apesar de vários autores terem indicado a associação entre melhorias na SMet e restrição em HC⁹⁻¹².

MÉTODOS

A metodologia utilizada para a criação deste artigo foi uma revisão de bibliografia de um “corpo de conhecimento” sobre os efeitos da aderência a uma DBVGord e/ou a uma DBVHC. A literatura científica seleccionada

pode ser encontrada em revistas científicas da especialidade, tanto de natureza médica (JAMA, NEJM, etc.), nutricional (AJCN, Nutrition and Metabolism, etc.) metabólica e fisiológica (Metabolism, AJP, etc.) entre outras disciplinas. Para além dessa revisão de literatura, o autor acumula a experiência da concepção e aplicação de estudos com diversas dietas em participantes humanos, com a consequente recolha de informação, análise de resultados, e produção de conteúdos científicos.

REVISÃO DE LITERATURA

Em Janeiro de 2008, o grupo liderado pela doutora Isabel do Carmo¹³ apresentou os dados referentes à epidemia da obesidade em Portugal. Nesse artigo foram apresentados resultados onde se pode constatar que a prevalência da condição de excesso de peso/obesidade aumentou de 49,6% (referente ao período de 1995-1998) para 53,6% no período de 2003-2005. Nas conclusões do artigo pode-se ler que “apesar da obesidade ter sido identificada com um problema de saúde pública há uma década, ações tomadas para a redução deste problema parecem não ter sido efectivas até ao momento”. Os autores apresentam uma estratégia louvável, de desenvolver programas de intervenção a nível de melhoria da saúde pública em grupos com níveis sócio-económicos mais reduzidos, e com menores níveis de educação. No entanto, outras explicações para a falta de “efectividade destas ações” podem ser encontradas a nível bioquímico e metabólico. Dietas que contêm entre 50 a 60% da ingestão calórica de HC têm sido uma recomendação alimentar típica, inclusive para pacientes com diabetes tipo 2 (Dt2) e com a SMet¹⁴⁻¹⁶. No entanto, evidência resultante de estudos epidemiológicos^{17,18} demonstraram existir uma relação entre a ingestão de HC (medido pela carga glicémica) e o risco de Dt2 e doença cardiovascular (DCV). No *Framingham Offspring Study*¹⁹ os índices glicémicos e as cargas glicémicas foram positivamente associadas à SMet. Estudos prospectivos também ligam a ingestão de HC ao desenvolvimento de Dt2^{18,20}. Para além destes estudos, intervenções de natureza clínica demonstram existir uma pioria do controlo glicémico e consequentemente a ocorrência de dislipidémia em pacientes com

diabetes que se encontrem em DBVGord^{4,5,21,22} enquanto DBVHC podem reduzir significativamente estas disfunções metabólicas²³⁻²⁸. Está igualmente demonstrado que em situações de ingestão alimentar “à vontade” (*ad libitum*), aderentes a DBVCarb revelam reduções naturais na ingestão de calorias e com reportada satisfação^{23,29}. Estes resultados merecem uma análise mais detalhada da caracterização das DBVHC e quais os seus benefícios como estratégia alimentar.

DEFINIÇÃO DE DBVHC

Existem diferentes versões sobre qual a diferença de ingestão de HC para uma dieta ser considerada de baixos valores de HC. Algumas recomendações sugerem que um aporte inferior a 20% da ingestão calórica deve provir de HC, com valores absolutos de ingestão inferior a 50 a 60 g/dia, chegando por vezes a valores tão reduzidos como menos de 20 a 30 g/dia, por curtos períodos de tempo. Outras investigações recomendam um limite para uma DBVHC de ingestões de HC inferiores a 200 g/dia. Westman e col.³⁰ propõem que a designação “dieta com baixo consumo de HC” seja atribuída a dietas com valores de ingestão de HC entre 50 e 150 g/dia, valor suficiente para a formação de corpos cetónicos mensuráveis na urina. Repetidamente é apresentado que, a uma diminuição na ingestão de HC relacionam-se aumentos na ingestão alimentar de gordura e proteína. No entanto, existe evidência que demonstra que nem sempre há um aumento na ingestão destes macronutrientes quando da adesão a uma DBVHC. Isto acontece possivelmente devido a uma redução de apetite e aumentos de saciedade provocados por este estilo de dieta^{29,31}. É interessante notar que em situações de ingestão “à vontade” de gordura ou proteína numa DBVHC, este estilo de dietas consegue ser muitas vezes hipocalórica tanto por desenho ou devido a uma redução natural na ingestão de calorias^{23,24,29,31,32}. Um estudo em particular demonstrou existir uma redução natural de ingestão calórica quando a ingestão de HC é restrita a 5 a 10% da ingestão calórica total³³. Num outro estudo, considerado como de referência, uma DBVHC causou valores iguais na sensação de fome relativamente a uma DBVGord, apesar de a ingestão calórica

com a DBVHC ter sido inferior em 1000 kcal²³. Um grupo de investigadores sugere que os aderentes das DBVHC não substituem necessariamente HC por proteína ou gordura, mas que reduzem o consumo de produtos ricos em amido e produtos com açúcar²⁹. Assim, devido a esta redução na ingestão de HC, não se observa necessariamente um aumento do valor total absoluto de proteína e gordura ingerida na alimentação. Apenas se alterarão as proporções relativas de cada um desses macronutrientes, mas sem alteração dos valores absolutos.

DBVHC E COMPOSIÇÃO CORPORAL

É consensualmente aceite que a primeira estratégia para o combate à SMet deve ser a redução de peso corporal. Dados de vários estudos demonstram que, mesmo uma modesta redução de 2 a 10% do peso inicial pode melhorar significativamente o controlo glicémico, reduzir a hiperinsulinemia, e combater outras disfunções metabólicas^{34,35}. No entanto, o método para alcançar essa perda de peso é controverso. Dietas ricas em HC desenhadas para perda de peso, apesar de poderem ser efectivas para muitas pessoas, têm sido superficialmente apresentadas como uma “recomendação base”. Os estudos que lidam com este estilo de intervenção encontram-se normalmente associados a outras mudanças nos hábitos de vida que são variáveis que podem influenciar directamente a composição corporal. De forma geral, os dados publicados suportam a ideia de que DBVHC são, pelo menos, tão eficientes como outras estratégias para perder peso. Resultados experimentais demonstram que as DBVHC promovem uma melhoria no perfil lipídico⁹, não têm contra-indicações a nível de funcionamento renal^{9,36}, e que desenvolvem efeitos benéficos devido à utilização do organismo de corpos cetónicos^{37,38}. Tradicionalmente, um aumento de ingestão de gordura tem sido considerado como a causa principal para o aumento de obesidade, no entanto, parece ser o aumento da ingestão de HC, e especialmente o aumento de HC refinados, o factor mais importante para um aumento de peso e para o desenvolvimento da obesidade³⁹. Devido a essa observação, existe um apelo para a definição de estratégias alimentares baseadas

em baixos índices de glicemia⁴⁰. Controlo de peso é influenciado por dois factores: balanço calórico e composição de macronutrientes. O primeiro factor é consensualmente aceite e espera-se que qualquer dieta que seja hipocalórica deva efectivamente produzir uma perda de peso⁴¹. Como já apresentado, as DBVHC são capazes de produzir essa redução na ingestão de calorias naturalmente^{23,24,29,31,32}. Quanto ao segundo ponto, num estudo recente foi demonstrado que uma perda significativa de peso corporal foi conseguida com uma DBVHC (menos de 10% de calorias provenientes de HC) apesar de um maior número de calorias consumidas (1855 kcal/dia), comparado com uma dieta DBVGord, que teve uma ingestão calórica mais reduzida (1562 kcal/dia)⁴². Foram também observadas melhorias na composição corporal em outros estudos com DBVHC^{10,23,24,28,32,43}, nomeadamente perdas significativas de massa gorda na zona abdominal, que é um marcador de obesidade visceral associado ao aumento de risco de desenvolver a SMet^{29,32,43,44}. Estes resultados abrem caminho para a introdução do conceito de “vantagem metabólica” que irá ser abordado mais á frente na secção “DBVHC e metabolismo”. É frequentemente defendido que melhorias na composição corporal em dietas DBVHC ou DBVGord não são estatisticamente diferentes ao final de um ano de intervenção^{23,28}. Apesar de este ser considerado um argumento decisivo para os oponentes das DBVHC, na verdade, esta constatação é, por ela própria, uma admissão que este estilo de dieta deve ser incluída na “discussão” sobre estratégias para combater a SMet. E, por outro lado, os defensores das DBVHC referem que nos estudos que mostraram ganhos idênticos a nível da composição corporal com estes dois tipos de dietas, os participantes que se encontravam nas DBVHC tiveram a liberdade de aumentar a ingestão de HC à medida que a dieta progredia no tempo. Devido a esta alteração da dieta é possível assumir que a eficiência das DBVHC tenha diminuído, afectando significativamente os resultados finais. Igualmente, a restrição de gordura alimentar por si mesma, não melhora a perda de peso a longo prazo (um ano ou mais) ou previne o ganho do peso perdido⁴⁵, e apresenta taxas de aderência modestas⁴⁶. Como já apresentado anteriormente, o dado mais revelador é que, paralelamente ao aumento dos

valores de obesidade, se verifica uma redução no consumo de gordura e de um aumento no consumo de HC^{3,47}.

DBVHC E METABOLISMO

Um dos resultados directos observados em participantes em estudos com DBVHC é uma redução não forçada no consumo de calorias e uma maior perda de peso. Esta observação levou à criação de teorias sobre uma possível “vantagem metabólica” que ajudará a explicar estes fenómenos. Este princípio baseia-se na conclusão que existe uma maior perda de peso por caloria consumida relativamente à ingestão de dietas ricas em gordura. As causas directas não são ainda conhecidas, mas alguns autores têm apresentado explicações possíveis de natureza metabólica. A mudança de hábitos alimentares para uma diminuição da ingestão de HC, resulta numa mudança de processos metabólicos mais “glucocêntricos” para “adipocêntricos”³⁰. Por outras palavras, o combustível metabólico de preferência passa a ser ácidos gordos provenientes da alimentação, lipólise no tecido gordo, assim como uma maior utilização de corpos cetónicos. Tecidos que são dependentes de glicose (como glóbulos vermelhos, retina, medula renal) continuam a receber glicose através de processos de neoglucogénese e de glicogenólise. Como suporte a este conceito, foi observada uma diminuição significativa da lipémia pós-prandial numa dieta com ingestão reduzida de HC⁹. Esta observação conduz ao estudo do que é chamado como o “paradoxo dos ácidos gordos”. Enquanto a resistência à insulina é frequentemente caracterizada por um aumento na concentração de ácidos gordos, a diminuição da ingestão de HC pode aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina ao mesmo tempo que aumenta a concentração de ácidos gordos. Este último efeito deve-se presumivelmente, a uma menor concentração de insulina e diminuição da inibição da hormona sensível à lipase, causando um aumento da entrada de ácidos gordos para a mitocôndria e posterior oxidação para processos metabólicos. Esta mudança para utilização de ácidos gordos como combustível celular reduz tanto as reservas hepáticas de TG, como a síntese e libertação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

Este estilo de conclusão cria ainda mais interesse no estudo da mudança para um metabolismo mais “adipocêntrico” causado pela adesão a uma DBVHC. Uma argumentação recorrente é a de um postulado energético que defende que “uma caloria é uma caloria”, e como tal, a observação de “vantagem metabólica” é termodinamicamente impossível. No entanto, eficiência energética é uma área de estudo emergente, com base em estudos com desequilíbrios hormonais, ganho de peso, e estudos com animais. Situações de equilíbrio termodinâmico não são uma característica de organismos vivos. Recentes análises termodinâmicas levam à conclusão de que diferentes tipos de eficiência energética podem ser esperados em sistemas complexos, como é o caso do sistema humano. Um dos mecanismos propostos e que explicam a vantagem metabólica são as ineficiências metabólicas introduzidas por mudanças de substratos e a necessidade de um aumento da neoglucogénese^{48,49}. Iguualmente, macronutrientes diferentes têm diferentes níveis de termogénese. No entanto, isto é normalmente ignorado quando se trata de estudar dietas e perda de peso. Tem sido postulado haver um maior efeito termogénico no momento da utilização de proteínas para neoglucogénese, assim como haver um aumento de ciclos fúteis metabólicos e dissociação mitocondrial aquando da inclusão numa DBVHC^{42,49,50}.

Num estudo com pessoas saudáveis e com dietas que consistiam de 0 a 2% de HC, 11 a 15% de proteína e 83 a 88% de gordura, observou-se que ao final de 11 dias na dieta, a neoglucogénese era 15% mais elevada e a glicogenólise era 55% mais reduzida quando comparado com outro grupo numa dieta com 85% de HC ao final do mesmo tempo (11 dias)⁵¹. Num outro estudo do mesmo grupo, duas dietas desenhadas para manutenção de peso, uma com relação 89% HC, 11% proteína e 0% gordura e a outra com 0% HC, 11% proteína e 89% gordura, foram comparadas após 15 dias de intervenção. Uma das conclusões interessantes foi que, no momento da sujeição dos participantes a uma infusão hiperinsulinémica e euglicémica (insulina a 200 pmol/L) durante 3 horas, não houve uma supressão da oxidação de ácidos gordos, nem houve um aumento de oxidação de glicose no grupo com

dieta com 0% de HC. Os autores prosseguiram para concluir que, “como a oxidação de ácidos gordos é uma das deficiências observadas em pacientes com Dt2, dietas ricas em gordura parecem reverter esta condição, ao permitir a adaptação a uma utilização selectiva de ácidos gordos como substrato metabólico, mantendo a oxidação de glicose ao mínimo⁵². Estes estudos caracterizam-se pela percentagem de gordura ter sido francamente maior do que tipicamente observadas em dietas com ingestão “sem restrição” de gordura. Dietas com valores tão elevados de gordura podem ser comparadas às dietas “Inuit” ou com intervenções alimentares para tratamento de epilepsia. Numa DBVHC, proteína e gordura proporcionam energia para processos metabólicos. Ao mesmo tempo, reservas endógenas de glicogénio e de gordura são utilizadas em condições onde o gasto calórico se sobrepõem à ingestão calórica. É estimado que possam ser produzidos pelo fígado e pelos rins 200 g de glicose/d a partir de proteína e gordura alimentar³⁰. Apesar de uma perda de massa isenta de gordura ser típica em intervenções alimentares que visam perda de peso, quando proteína alimentar é incluída na alimentação diária, a manutenção da massa magra é possível, mesmo em condições de perda de peso por intervenções hipo-energéticas^{53,54}. Outro factor importante a nível dos processos metabólicos é a *de novo* lipogénese: um dos mais importantes mecanismos em que dietas ricas em HC induzem hipertrigliceridemia. A síntese de ácidos gordos a nível hepático é principalmente estimulada na presença de moléculas de glicose de pequeno tamanho, como é o caso dos açúcares simples (glicose, sacarose, lactose). O exemplo mais paradigmático será o da frutose, presente nos xaropes de frutose. Este composto estimula a *de novo* lipogénese de uma forma formidável, devido ao mecanismo directo de absorção pelo fígado (este composto não estimula respostas insulinémicas) e de rápida fosforilação que direcciona este composto para o caminho da lipogénese hepática⁵⁵. Esta observação é particularmente importante devido às recomendações públicas para reduzir a ingestão de gordura e aumentar as de HC. Muitos destes HC não são os desejáveis para uma alimentação saudável: cereais refinados, alimentos com adição de frutose e seus derivados e hidratos de carbono simples. O aumento da ingestão destes HC cau-

sa um aumento da síntese de TG no fígado, com consequente libertação para a circulação de lipoproteínas que podem desenvolver um perfil lipídico aterogénico, assim como o aumento da concentração de TG no plasma^{56,57}. Num estudo de referência, comprovou-se que, um aumento da *de novo* lipogénese em mamíferos estava associada aumento da síntese de ácidos gordos saturados (palmitato 16:0) e uma diminuição do ácido gordo linoleato (18:2)⁵⁸. Em relação aos mecanismos facilitadores de aumentos de *de novo* lipogénese, é principalmente importante o estado hormonal do indivíduo no que se refere às concentrações séricas de insulina. A insulina é consensualmente aceite como uma das hormonas mais directamente envolvidas em processos de lipogénese, tanto a nível dos adipócitos, como do fígado. Dietas ricas em HC induzem um aumento na concentrações de triglicéridos que são associados a aumentos da *de novo* lipogénese em sujeitos tanto normoinsulinémicos como hiperinsulinémicos^{59,60}. No entanto, e mais importante é a observação que, em sujeitos com obesidade e resistência à insulina existe uma maior fracção de *de novo* lipogénese quando comparado com obesos com sensibilidade à insulina, e que dietas ricas em HC induzem alterações metabólicas adversas que são atribuíveis a um aumento da *de novo* lipogénese em sujeitos obesos hiperinsulinémicos⁵⁹.

DBVHC E CONTROLO DA GLICEMIA

Hiperglicemia pós-prandial é um factor de risco para DCV⁶¹⁻⁶³. Hidratos de carbono alimentares são os maiores determinantes de qual o nível de glicose pós-prandial^{34,64,65}. Tem sido demonstrado que DBVHC são capazes de diminuir a glicemia pós-prandial, com efeitos positivos a nível de perda de peso e redução do risco de DCV. São observadas reduções significativas de glicose pós-prandial e insulinémia com DBVHC em vários estudos^{4,22,29,66}. O aumento da ingestão de HC causa um aumento da concentração sérica de insulina. Este aumento de insulina circulante é consensualmente aceite como responsável pelo aumento da resistência à insulina (RI) tanto a nível de receptores hepáticos, como em células do tecido muscular ou de

tecido adiposo. Principalmente no adipócito, a RI é um factor de grande importância para aumentos de lipólise: a um aumento permanente de glicose, pode estar associado uma progressiva RI, que causa a libertação de ácidos gordos dos adipócitos^{67,68}. Esta libertação de ácidos gordos irá causar um aumento da sua respectiva absorção a nível do fígado, com uma concomitante esterificação, e conseqüente libertação de VLDL, particularmente VLDL ricas em TG. Um estado constante de hipertrigliceridemia, seja devido a um aumento da secreção e libertação de lipoproteínas ricas em TG e/ou diminuição da sua remoção da circulação, conduz a um aumento da *troca neutra de lípidos*, com uma troca de TG em lipoproteínas ricas com triglicéridos por ésteres de colesterol presentes em lipoproteínas de baixa densidade. Estas últimas lipoproteínas, as C-LDL, uma vez ricas em TG, são o substrato preferido para a lipase hepática e para a lipoproteína lipase, criando pequenas e densas C-LDL, com os conhecidos aumentos do risco de desenvolver complicações cardiovasculares. Não só a *troca neutra de lípidos* afecta o metabolismo das C-LDL, igualmente com as lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), o seu enriquecimento em TG causa uma diminuição do tamanho destas, que facilita uma remoção da circulação mais rápida, anulando assim a sua acção positiva na remoção de colesterol de tecidos periféricos. Em conclusão, a um aumento de glicose sanguínea (muitas vezes descontrolado devido à elevada quantidade e má qualidade dos HC consumidos), pode estar associado um aumento das concentrações de insulina, causando uma menor sensibilidade a esta hormona em tecidos centrais e periféricos, e a um aumento da *de novo* lipogénese, o que pode desenvolver a característica dislipidémia aterogénica observada na SMet.

DBVHC E FACTORES DE RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Como visto anteriormente, uma lipémia exagerada, nomeadamente com um aumento da concentração de TG na circulação e redução da C-HDL é considerado como um perfil aterogénico^{34,69}. A redução da ingestão de gordura alimentar é frequentemente associada com um aumento da ingestão de HC, o que conduz a

uma condição de hipertrigliceridemia induzida por uma ingestão excessiva deste macronutriente^{59,70-74}. Um conjunto de estudos^{16,74,75} demonstrou que as DBVGord se associam a valores elevados de TG circulantes, baixos valores de C-HDL e que podem piorar a condição de dislipidémia e SMet^{4,10,24,28,76}. Outro indicador regularmente utilizado é a medição da quantidade de C-LDL, principalmente como indicador do risco de desenvolvimento de DCV. Nomeadamente, alterações qualitativas nas C-LDL pode causar uma diminuição do tamanho destas lipoproteínas para um formato mais pequeno e denso que é mais associadas com risco de DCV^{69,77,78}. No entanto, estudos com técnicas recentes na avaliação destas lipoproteínas, alertam para a necessidade da inclusão de um factor importante quando da utilização deste indicador. Garg e col⁴, por exemplo, sugerem que alterações na quantidade total de C-LDL pode não ser um indicador de risco preciso. Volek e col. mostraram que, apesar de diminuições de TG observadas devido a uma DBVHC, respostas no metabolismo das C-LDL eram muito variáveis⁷⁹. É conhecido que um perfil lipoproteico mais aterogénico é associado com partículas mais pequenas e densas de LDL⁸⁰. No entanto, foi proposto pelo grupo liderado por Ronald Krauss em 1994⁸¹ dois padrões para medição do risco relativo dos diferentes tipos de LDL, e que são resultantes de determinantes genéticas: padrão B que contém LDL pequenas e mais aterogénicas, e padrão A, com maiores e mais flutuantes LDL. Em pessoas com dietas ricas em HC, 30% respondem com diminuições de LDL, mas com manutenção do padrão B. Mais preocupante é a observação que sujeitos com o padrão A em dietas ricas em HC, tiveram mudança de padrão para o padrão B. Estes resultados foram encontrados num estudo onde, homens no padrão A, e com ingestão de gordura de 20 e 24% do total da ingestão calórica, foram submetidos a uma intervenção que visava a diminuição da ingestão de gordura para 10% e com aumento da ingestão de HC para 76%. Esta alteração da quantidade de macronutrientes resultou numa mudança para o padrão B nestes sujeitos, com continuado agravamento de TG, C-HDL, e paragem na diminuição na concentração de C-LDL⁸². Estes resultados abrem a possibilidade de, aderentes a dietas ricas em HC possam estar a sofrer uma alteração qualitativa nas C-LDL,

nomeadamente no tamanho destas lipoproteínas, para um padrão B menos favorável⁸³. De acrescentar igualmente que o padrão B raramente ocorre isolado, e é importante acrescentar que esse padrão está metabolicamente ligado a, e co-expresso por, outras características da SMet, particularmente elevada concentração de TG e baixa concentração de C-HDL. Num outro estudo, foi demonstrado que uma mudança de uma dieta com baixo valor de HC e elevado valor de gordura (46%) para uma dieta com alto valor de HC e reduzido valor de gordura (26%) se traduziu numa diminuição de C-LDL, mas igualmente numa maior concentração de TG e diminuição de C-HDL⁸¹.

Apesar de ter sido proposto um efeito negativo da ingestão de gordura saturada, principalmente a nível de progressão de factores de risco de DCV, é importante referir que normalmente estudos com ingestão de gordura saturada não controlam para a quantidade de HC ingerida^{17,84}. Alguns resultados mais recentes começam a lançar algumas dúvidas sobre a “certeza inabalável” da comunidade científica da associação acima descrita. Numa meta-análise publicada em 2004, com vários estudos experimentais sobre o efeito de gordura saturada, não foram encontradas condições para uma recomendação assertiva sobre a necessidade de reduzir o consumo de gordura saturada⁸⁵. Outras revisões de literatura questionaram igualmente se as recomendações para reduzir a ingestão de gordura saturada são apropriadas^{86,87}. Algumas considerações de natureza bioquímica são necessárias para compreender melhor este fenómeno. O potencial aterogénico da gordura saturada varia significativamente dependendo de qual é o tamanho da cadeia do ácido gordo, e se está presente por si próprio ou se foi acrescentado à comida. Por exemplo, o ácido gordo esteárico (18:0) que é o principal ácido gordo saturado encontrado em bife, carne de frango e de porco, foi repetidamente demonstrado não elevar os valores de C-LDL⁸⁸, e até mesmo o ácido gordo palmítico (16:0), que é o ácido gordo saturado mais abundante na dieta, não eleva o C-LDL quando associado a quantidades adequadas de ácido gordo linoleico⁸⁹. A substituição isocalórica de HC com qualquer tipo de gordura resulta numa diminuição de TG e aumento de C-HDL

como já descrito, mas principalmente, gordura saturada, quando comparada com gordura não saturada, tem ainda efeitos mais benéficos a nível do aumento de C-HDL⁹⁰. Esta observação é suportada por dados resultantes de estudos com inclusão de gordura saturada na dieta, e onde se verificou que, reduções na ingestão de gordura saturada diminui a concentração de largas C-HDL (C-HDL2)⁹¹ enquanto aumentos no consumo de gordura saturada aumenta a fracção de C-HDL com propriedades anti-aterogénicas^{92,93}. É importante, e para terminar, referir que existe um conjunto de observações muito recentes sobre a comparação entre dietas ricas em gordura e ricas em HC, a nível de concentrações de ácidos gordos saturados no plasma. Num estudo com duas dietas, uma rica em HC (56% HC, 20% proteína e 24% gordura, 1478 kcal) e a outra rica em gordura (12% HC, 28% proteína e 59% gordura, 1504 kcal), o grupo com a dieta rica em gordura, apesar de ter níveis três vezes superior de ingestão de gordura saturada, mostrou uma redução em ácidos gordos saturados no plasma, enquanto no grupo com baixos valores de gordura, o mesmo indicador manteve-se inalterado^{93,94}.

DBVHC E EXERCÍCIO FÍSICO

Como mencionado antes, a importância da preservação da massa isenta gordura (MIG) na aderência a uma DBVHC é um factor de atenção. Para além da já apresentada recomendação de manter um bom aporte de proteína na alimentação^{53,54}, existe também um área de intervenção que é altamente recomendada para o controlo de peso e melhoria de indicadores da SMet: o exercício. Num estudo realizado na Universidade de Connecticut, 47 homens com excesso de peso numa DBVHC (15% de energia na ingestão alimentar como HC) ou numa DBV-Gord (15% da energia da ingestão alimentar de gordura) participaram num programa de treino com cargas adicionais (musculação) três dias por semana. Reduções na massa corporal, massa gorda, percentagem de massa gorda e massa gorda na zona abdominal foram maiores no grupo de DBVHC ($p < 0,001$). A inclusão de treino com cargas à DBVHC resultou numa melhoria a nível de percentagem de massa gorda, quando comparada com a intervenção

alimentar da DBVHC por si mesma (-4,8% para DBVHC vs -5,5% para DBVHC+treino com cargas). Ganhos de massa isenta de gordura foram observados em ambos os grupos, como seria de esperar⁹⁵. As vantagens da manutenção da MIG são óbvias, não só a nível de aumento do metabolismo basal de repouso, como inclusive, a adição de um programa de exercício que inclua ganhos, ou manutenção, de massa muscular, causará um desvio dos processos metabólicos para a perspectiva “adipocêntrica” apresentada anteriormente. Futura investigação irá desenvolver estudos cuidadosamente controlados com tempo suficiente para a adaptação do organismo a um metabolismo de corpos cetónicos, suplementação mineral adequada e ingestão proteica ajustada, para se conhecerem melhor os benefícios da prática de exercício físico para controle de peso em conjugação com uma DBVHC.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DAS DBVHC

Uma DBVHC pode ser uma solução efectiva para o tratamento da SMet devido à capacidade deste estilo de dieta melhorar o controlo glicémico, reduzir a hipertrigliceridemia, melhorar a quantidade de C-HDL, diminuir a gordura visceral e melhorar a pressão arterial. Uma DBVHC combinada com perda de peso pode ser igualmente útil para combater processos inflamatórios que são causadores de DCV. Um estudo mostrou que as DBVHC causam uma redução na concentração de proteína C-reativa e amilóide A no soro⁹⁶. Como a perda de peso é mais pronunciada em DBVHC (como repetidamente observado em estudos com três meses de duração) este poderá ser uma intervenção terapêutica de grande importância. Estudos com DBVHC e homens obesos mostram uma redução de peso, e na concentração de marcadores de DCV como a TNF-alfa, IL-6, IL-8, MCP-1, E-selectin, I-CAM, e PAI-1^{94,97}. A redução da ingestão de HC remove muitas comidas processadas da dieta, podendo assim causar uma redução na exposição a aditivos alimentares, corantes, conservantes, etc.. As DBVHC, devido à sua natureza cetogénica, tem sido defendidas igualmente como uma terapia para a diminuição de espécies reactivas de

oxigénio, que causam problemas vasculares e de morte celular³⁷. Em relação a mecanismos de saciedade, um estudo que examinou uma dieta com 20 g de HC encontrou que a leptina em jejum se encontrava reduzida em 50% e que o neuropeptídeo-Y estava reduzido em 15%⁹⁸. Pode ser que, simplesmente por se reduzir a quantidade de insulina circulante, como acontece numa DBVHC, associa-se uma diminuição de apetite. Em suporte desta ideia, vários estudos encontraram que aumentos de insulina causam aumentos da ingestão calórica e que alimentos que causam respostas elevadas de insulina são menos satisfatórios^{99,100}. Como em qualquer alteração de rotinas alimentares, a mudança para uma DBVHC em sujeitos com medicação para diabetes, ou com hipertensão, deve ser feita sobre supervisão médica. Esta supervisão médica deve ser o mais completa possível, mas com um conhecimento detalhado sobre quais os efeitos de uma dieta desta natureza. Uma das preocupações centrasse na ingestão de micro nutrientes, suplementação multivitamínica e mineral, assim como suplementação de sódio e potássio. Existe apenas um estudo na literatura que tenha apresentado reacções adversas a uma DBVHC³¹. Nesse estudo foi relatado que sujeitos que entram uma DBVHC podem experimentar diarreia, dores de cabeça, câimbras musculares, prisão de ventre, fraqueza. No entanto, complicações graves não são relatadas, ou se existem, não poderão ser atribuídas à dieta por si só. Existe um estudo de caso, que mostrou que um paciente com hipertrigliceridemia controlada com Gemfibrozil, desenvolveu uma pancreatite devido a uma hipertrigliceridemia após ter iniciado em DBVHC¹⁰¹.

CONCLUSÕES

Na maior parte das definições da SMet, existem cinco sintomas que são dramaticamente melhorados com a restrição de HC. Este estilo de modificação nas hábitos alimentares é uma estratégia para perda de peso, controlo da glicemia, diminuição da insulinémia, diminuição da quantidade de TG, e aumento da concentração de C-HDL. Mais, estes últimos benefícios metabólicos são observados com a adesão a uma DBVHC mesmo na ausência da perda de peso^{24,32,102}. Evidência científica mostra

que a resposta a DBVHC pode ser uma definição operacional da SMet. A sua fundamentação básica repousa no facto de que a natureza da SMet está associado com uma desordem do metabolismo da insulina, que é directamente afectado pela ingestão de HC. Estudos experimentais devem continuar com a tarefa de confirmar ou desaprovar estas observações preliminares. Uma das hipóteses experimentais a investigar terá de ser necessariamente quais os benefícios de aderir a uma DBVHC durante um longo período de tempo. Como já apresentado anteriormente, existem estudos que tiveram um ano de duração, no entanto, falta ainda o conhecimento do resultado deste estilo de dieta para além desse período. Apesar de existirem grupos populacionais que são uma “prova viva” da manutenção nessa dieta (os Inuit, por exemplo), é importante estudar os efeitos da mesma quando se incluem alimentos processados. Da mesma forma, não se tenciona, neste trabalho, retirar a importância e o sucesso das DBVHC, nomeadamente quando estas são hipocalóricas. Frequentemente, o problema reside no abandono da indicação médica para uma redução calórica com o intuito de controlo de peso, seja qual for a indicação alimentar. Mas no âmbito deste documento, o argumento centra-se na observação que existe uma rejeição das DBVHC sem evidência científica, ou devido a “preocupações” fracamente suportadas, o que pode ser uma decisão contraproducente. Vários factores entram em jogo, incluindo a experiência do médico, qual a natureza étnica do paciente, gostos e motivações pessoais. Um paciente com um elevado valor de índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura e TG pode ter como melhor estratégia uma redução na ingestão de HC. Ao mesmo tempo, um paciente com um elevado IMC e com um valor de C-LDL elevado deve começar por uma dieta baixa em gordura. O argumento mais forte para o estudo das DBVHC é o facto da epidemia de obesidade ter tido, do ponto de vista do consumo calórico, um aumento dramático da ingestão de HC e de redução de gordura. No entanto essa diminuição da ingestão de gordura não foi acompanhada com uma redução de acidentes cardiovasculares em populações não medicadas. Este estilo de observação parece mostrar que o consumo de dietas ricas em HC não ajuda no combate à SMet.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
3. Kennedy ET, Bowman SA, Powell R. Dietary-fat intake in the US population. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 207-212.
4. Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1278-1285.
5. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 1421-1428.
6. Hildes JA, Schaefer O. The changing picture of neoplastic disease in the western and central Canadian Arctic (1950-1980). *Can Med Assoc J* 1984; 130: 25-32.
7. Schaefer O. The changing health picture in the Canadian North. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 196-204.
8. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab* 2005; 14: 2-16.
9. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005; 135: 1339-1342.
10. Aude YW, Mego P, Mehta JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 473-479.
11. Feinman RD, Makowske M. Metabolic syndrome and low-carbohydrate ketogenic diets in the medical school biochemistry curriculum. *Metab Syndr Relat Disor* 2003; 1: 189-198.
12. Westman EC, Yancy WS, Haub MD, Volek JS. Insulin resistance from a low-carbohydrate, high fat diet perspective. *Metab Syndr Relat Disor* 2005; 3: 3-7.
13. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity Reviews* 2008; 9: 11-19.
14. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and

- prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S51-S61.
15. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
 16. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH, Manson JE. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1455-1461.
 17. Hu FB, Willett WC. Diet and coronary heart disease: findings from the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 132-138.
 18. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-550.
 19. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-546.
 20. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang ZJ, Ungert RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319: 829-834.
 21. Gutierrez M, Akhavan M, Jovanovic L, Peterson CM. Utility of a short-term 25% carbohydrate diet on improving glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 595-600.
 22. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson AK. Lasting improvement of hyperglycaemia and bodyweight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. A brief report. *Ups J Med Sci* 2005; 110: 179-183.
 23. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142: 403-411.
 24. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-2090.
 25. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2375-2382.
 26. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 734-741.
 27. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 2266-2671.
 28. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778-785.
 29. Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR. Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J Am Diet Assoc* 1980; 77: 264-270.
 30. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 276-284.
 31. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 769-777.
 32. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-2081.
 33. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-293.
 34. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
 35. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6(Suppl 2): S51-S209.
 36. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab* 2005; Sep 20: 2-25.
 37. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism.

- Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70: 309-319.
38. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab* 2005; 2: 28.
 39. Roberts SB. High-glycemic index foods, hunger, and obesity: is there a connection? *Nutr Rev* 2000; 58: 163-169.
 40. Brand-Miller JC. Glycemic Index in relation to coronary disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(Suppl): S3.
 41. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001; 9(Suppl 1): S1-S40.
 42. Volek J, Sharman M, Gómez A, Judelson D, Rubin M, Watson G, et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab* 2004; 8(1): 13.
 43. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-1623.
 44. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2717-2723.
 45. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
 46. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, Robinson E, Wareham NJ. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 11-20.
 47. Enns CK, Goldman JD, Cook A. Trends in food and nutrient intakes by adults: NFCS 1977-78, CSFII 1989-91, and CSFII 1994-95. *Fam Econ Nutri Rev* 1997; 10: 2-15.
 48. Feinman RD, Fine EJ. "A calorie is a calorie" violates the second law of thermodynamics. *Nutr J* 2004; 28: 3-9.
 49. Fine EJ, Feinman RD. Thermodynamics of weight loss diets. *Nutr Metab* 2004; 8: 1-15.
 50. Feinman RD, Fine EJ. Thermodynamics and Metabolic Advantage of Weight Loss Diets. *Metabol Syndr Relat Disord* 2003; 1: 209-219.
 51. Bisschop PH, De Sain-Van Der Velden MG, Stellaard F, Kuipers F, Meijer AJ, Sauerwein HP, Romijn JA. Dietary carbohydrate deprivation increases 24-hour nitrogen excretion without affecting postabsorptive hepatic or whole body protein metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3801-3805.
 52. Allick G, Sprangers F, Weverling GJ, Ackermans MT, Meijer AJ, Romijn JA, et al. Free fatty acids increase hepatic glycogen content in obese males. *Metabolism* 2004; 53: 886-893.
 53. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 260-274.
 54. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Kraemer WJ. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002; 51: 864-870.
 55. Schwarz JM, Neese R, Shackleton CH, Hellerstein M. De novo lipogenesis during fasting and oral fructose in lean and obese hyperinsulinemic subjects. *Diabetes* 1993; 42: 39A.
 56. Sniderman AD, Cianflone K. Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 629-636.
 57. Melish J, Le NA, Ginsberg H, Steinberg D, Brown WV. Dissociation of apoprotein B and triglyceride production in very-low-density lipoproteins. *Am J Physiol* 1980; 239: 354-362.
 58. Jayakumar A, Tai MH, Huang WY, al-Feel W, Hsu M, Abu-Elheiga L, et al. Human fatty acid synthase: properties and molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8695-8699.
 59. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 43-50.
 60. Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I, Forga L, Martínez JA. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 253-261.
 61. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention

- Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
62. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155.
 63. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
 64. Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus--history and current practice. *J R Soc Health* 1997; 117: 143-150.
 65. Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 612-621.
 66. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-1725.
 67. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:545-549.
 68. Zammit VA. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion in the insulin-replete state: implications for the etiology of peripheral insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 52-65.
 69. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21.
 70. Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 873S-880S.
 71. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 178-183.
 72. Parks EJ. Effect of dietary carbohydrate on triglyceride metabolism in humans. *J Nutr* 2001; 131: S2772-S2774.
 73. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-433.
 74. Saris WH. Sugars, energy metabolism, and body weight control. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: S850-S857.
 75. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148-198.
 76. Westman EC, Mavropoulos J, Yancy WS, Volek JS. A review of low-carbohydrate ketogenic diets. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 476-483.
 77. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106: 241-253.
 78. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
 79. Volek JS, Sharman MJ. Cardiovascular and hormonal aspects of very-low-carbohydrate ketogenic diets. *Obes Res* 2004; 12 Suppl 2:S115-S123.
 80. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
 81. Dreon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J* 1994; 8: 121-126.
 82. Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 411-418.
 83. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2265-2272.
 84. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.

85. German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550-559.
86. Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 443-460.
87. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1621-1630.
88. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: S986-S990.
89. French MA, Sundram K, Clandinin MT. Cholesterol-aemic effect of palmitic acid in relation to other dietary fatty acids. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11 Suppl 7: S401-S407.
90. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: S1368-S1373.
91. Berglund L, Oliver EH, Fontanez N, Holleran S, Matthews K, Roheim PS, Ginsberg HN, Ramakrishnan R, Lefevre M. HDL-subpopulation patterns in response to reductions in dietary total and saturated fat intakes in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:992-1000.
92. Hays JH, DiSabatino A, Gorman RT, Vincent S, Stillabower ME. Effect of a high saturated fat and no-starch diet on serum lipid subfractions in patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1331-1336.
93. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, 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. *Am J Med* 2004; 117: 398-405.
94. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, Kraemer WJ, Feinman RD, Volek JS. Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77.
95. Ballard KD, Quann EE, Puglisi MJ, Forsythe CE, Volk BM, Labonte CC, et al. Effects of diets restricted in fat and carbohydrate with and without resistance training on body composition and cardiovascular risk. *FASEB* 2008.
96. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, D'Alessio DA. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2244-2249.
97. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci* 2004; 107: 365-369.
98. Miller BV, Bertino J, Reed TG, Burrington C, Davidson LK, Green A, et al. An Evaluation of the Atkins' Diet. *Metab Syndr Relat Disor* 2003; 1: 299-309.
99. Rodin J, Wack J, Ferrannini E, DeFronzo RA. Effect of insulin and glucose on feeding behavior. *Metabolism* 1985; 34: 826-831.
100. Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, et al. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 219-226.
101. Buse GJ, Riley KD, Dress CM, Neumaster TD. Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet. *Curr Surg* 2004; 61: 224-226.
102. Westman EC, Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction is effective in improving atherogenic dyslipidemia even in the absence of weight loss. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1549.

AGRADECIMENTO:

Ao Mestre Dr. Pedro Jorge Vicente Castanheira, pela amável revisão ortográfica do texto e pelas opiniões sobre o conteúdo.