

Efeitos da dieta hipocalórica sobre a função endotelial em adultos obesos

Effects of caloric restriction diet on endothelial function in obese adults

Fabiana de Faria Ghetti¹, Mateus Camaroti Laterza¹

¹Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário e Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora (FAEFID/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v39i1.248>

RESUMO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo. Componentes fisiopatológicos decorrentes do excesso de gordura corporal, como alterações no balanço de adipocinas, resistência insulínica e aumento de mediadores inflamatórios, promovem disfunção endotelial, e, conseqüentemente, maior risco de morbidade e mortalidade de origem cardiovascular. Por outro lado, a adoção de dieta hipocalórica tem sido recomendada como medida não farmacológica para o tratamento da obesidade. Portanto, o objetivo desse artigo foi o de realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos da dieta hipocalórica na função endotelial em adultos com obesidade. Foram analisados 26 artigos com os descritores dieta redutora, restrição calórica e perda de peso, combinados com os termos vasodilatação e endotélio, publicados nas bases de dados eletrônicas Medline e Scielo. Foi possível observar que a dieta hipocalórica, quando associada à perda de peso corporal, melhora os parâmetros metabólicos, inflamatórios, hemodinâmicos e neurovasculares, os quais promovem melhora da função endotelial em indivíduos obesos. Entretanto, para que esses benefícios sejam obtidos, a dieta deve ser individualizada, balanceada e com orientação e prescrição de especialistas.

Palavras-chave: obesidade; restrição calórica; endotélio; vasodilatação.

ABSTRACT

Obesity is a chronic inflammatory disease characterized by excessive accumulation of fat in adipose tissue. Pathophysiological components due to excess of body fat, such as changes in the balance of adipokines, insulin resistance and increased inflammatory mediators, promote endothelial dysfunction and consequently higher risk of morbidity and mortality from cardiovascular causes. On the other hand, energy reduced diet has been recommended as non-pharmacological measure for treatment of obesity. Therefore, the aim of this paper was to realize a literature review on the effects of energy reduced diet on endothelial function in obese adults. Twenty-six papers with descriptions energy reduced diet, calorie restriction and weight loss, combined with the terms vasodilatation and endothelium, published in Medline and Scielo electronic databases were evaluated. It was noted that energy reduced diet, when it results in weight loss, changes metabolic, inflammatory, hemodynamic and neurovascular parameters, with restoration of normal endothelial function in obese subjects. However, to achieve those benefits, the energy reduced diet should be individualized, balanced and with guidance and prescription of experts.

Keywords: obesity; caloric restriction; endothelium; vasodilation.

Recebido em: 06/08/2013

Revisado em: 11/10/2013

Aprovado em: 21/10/2013

Endereço para correspondência

Mateus Camaroti Laterza – Faculdade de Educação Física e Desportos (FAEFID) – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Rua José Lourenço Kelmer, S/N – Campus Universitário – CEP: 36036-900– Juiz de Fora (MG), Brasil – E-mail: mateuslaterza@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo, provocado por desequilíbrio nutricional associado ou não a distúrbios genéticos ou endocrinometabólicos¹. Nos Estados Unidos, a prevalência da obesidade é de 33,8% em homens e de 35,5% em mulheres². Dados nacionais, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revelam que a prevalência de obesidade, em aproximadamente três décadas, aumentou em mais de quatro vezes para homens (2,8 para 12,4%) e em mais de duas vezes para mulheres (de 8,0 para 16,9%)³.

O excesso de gordura corporal, principalmente na região abdominal, é considerado fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana⁴. Um dos possíveis mecanismos que explicam a maior morbidade de origem cardiovascular é a piora da função endotelial⁵. Realmente, foi observado que indivíduos que apresentavam disfunção endotelial tinham risco 3,5 vezes maior de sofrer evento cardíaco em relação aos que apresentavam função endotelial normal⁶. Existem claras evidências de que indivíduos com obesidade possuem perda da função endotelial normal^{7,8}, fato que justifica, pelo menos em parte, a maior probabilidade de infarto agudo do miocárdio e morte súbita nessa população⁹.

Por outro lado, a adoção de dieta hipocalórica tem sido recomendada como medida não farmacológica para o tratamento da obesidade¹. Em estudo com indivíduos obesos, somente três meses de dieta hipocalórica foram suficientes para reduzir em mais de 5% o peso corporal¹⁰. Além disso, ensaios clínicos têm demonstrado que a redução do peso corporal, por meio de dieta hipocalórica, vem acompanhada de melhoras nos componentes fisiopatológicos presentes na obesidade¹⁰⁻¹³. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura foi abordar os efeitos da dieta hipocalórica na função endotelial em adultos com obesidade.

MÉTODO

A busca bibliográfica consistiu na pesquisa de artigos publicados até o ano de 2012, nas seguintes bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (Medline) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizaram-se os seguintes descritores de saúde para a busca: dieta redutora, restrição calórica e perda de peso, combinados com os termos vasodilatação e endotélio. Idioma e período de publicação não foram restringidos. Todos os ensaios clínicos randomizados e não randomizados que utilizaram para o tratamento da obesidade em adultos apenas dieta hipocalórica para um dos grupos de estudo, tendo como desfecho os efeitos da perda de peso sobre marcadores da função endotelial, tais como: metabólicos, inflamatórios, hemodinâmico e/ou neurovascular. Os estudos que associaram a restrição calórica com cirurgia bariátrica, medicação ou exercício físico, sem comparação com grupo que realizou apenas dieta, foram excluídos desta revisão.

RESULTADOS

Descrição dos estudos selecionados

A busca eletrônica retornou 47 ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da dieta hipocalórica sobre a função endotelial de pessoas com obesidade. Desses 47 artigos, 28 foram excluídos por associarem dieta hipocalórica com cirurgia bariátrica, medicação ou exercício físico, sem terem um grupo que realizou apenas dieta com a finalidade de comparação. Dos 19 artigos incluídos, dez eram randomizados.

Excluindo os pacientes que não seguiram o protocolo experimental, os 19 artigos incluídos nesta revisão totalizam 620 pacientes. Entre os estudos analisados, a ingestão calórica variou de 580 a 2.000 kcal por dia, por período de intervenção de 4 a 52 semanas. Em relação à composição das dietas hipocalóricas, os carboidratos forneceram 4 a 60% das calorias diárias, os lipídeos 7 a 75% e as proteínas 15 a 50%. A idade dos pacientes variou entre 18 e 69 anos, e o tamanho da amostra variou entre sete e 70 participantes. Quanto ao gênero dos pacientes, Maeda *et al.*¹⁰ e Johnstone *et al.*¹³ incluíram apenas o gênero masculino e Capel *et al.*¹⁴, Mavri *et al.*¹⁵ e Morel *et al.*¹², apenas o feminino, enquanto os demais estudos incluíram ambos os gêneros.

Apenas Pierce *et al.*¹⁶ compararam grupo de obesos que realizou dieta hipocalórica com grupo de obesos que não foi submetido à intervenção (controle). Já Borges *et al.*¹⁷ compararam grupo de obesos submetidos à dieta hipocalórica com grupo que, além de realizar a dieta, consumiu medicação para perda de peso. Tonacio *et al.*⁸, Straznicky *et al.*¹⁸ e Wycherley *et al.*¹⁹ compararam grupo de pacientes que seguiram dieta hipocalórica com um grupo que associou dieta com exercício físico. Os outros estudos compararam os resultados de um mesmo grupo de pacientes obesos antes a após intervenção.

Função endotelial e obesidade

O endotélio saudável possui propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas, sendo esse processo mediado pela síntese e liberação de substâncias vasoativas como o óxido nítrico (ON), produzido a partir da ação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) sobre o substrato L-arginina²⁰. Além de ser o mais potente vasodilatador endógeno, o ON também reduz a permeabilidade vascular, a adesão de plaquetas e monócitos, a oxidação e a inflamação tecidual, a ativação de fatores trombogênicos, a proliferação de células lisas musculares, assim como a expressão de citocinas pró-aterogênicas e pró-inflamatórias²¹.

Na obesidade, a função do endotélio encontra-se prejudicada, pois a biodisponibilidade do ON está comprometida por diversos mecanismos relacionados ao excesso de gordura corporal, incluindo a intolerância à glicose, resistência insulínica, desregulação metabólica, síntese de adipocitocinas, estresse oxidativo e inflamação sistêmica²².

Embora a disfunção endotelial seja um forte preditor de eventos cardiovasculares, a restauração da homeostase

arterial reduz o risco de morbidade e mortalidade de origem vascular²³. Nesse sentido, as evidências atuais têm demonstrado que uma das principais estratégias para restaurar a função endotelial na obesidade é a redução do peso corporal por meio de dieta hipocalórica. Acredita-se que a restrição calórica seja capaz de modificar parâmetros metabólicos^{24,25}, inflamatórios^{13,17}, hemodinâmicos^{11,24,26} e neurovasculares¹⁸, os quais são considerados importantes marcadores da função vascular.

Efeitos da dieta hipocalórica sobre a função endotelial em indivíduos obesos

Estudos clínicos demonstram que a dieta hipocalórica, quando resulta em perda de peso corporal, está associada com melhora na função endotelial de indivíduos obesos^{11,22,24,27}. Por exemplo, Varady *et al.*²⁴ observaram que em indivíduos obesos a dilatação mediada por fluxo, ou seja, a vasodilatação dependente do endotélio, aumentou em 32% após seis semanas de dieta hipocalórica, com perda de 5%, em média, do peso corporal. Mas, esses benefícios podem ser dependentes das características da dieta e do percentual de perda de peso. No estudo de Raitakari *et al.*¹¹, dieta de muito baixa caloria, composta por 7% de lipídeos, aumentou em 60% a dilatação mediada por fluxo em obesos, que reduziram, ao final da intervenção, cerca de 11% do peso corporal.

Embora, no estudo anterior, o aumento significativo no fluxo sanguíneo foi obtido com moderada perda de peso¹¹, as evidências atuais consideram que o percentual de redução do peso corporal igual ou superior a 5% é suficiente para se alcançar os benefícios sobre a função endotelial^{13,18,24,27,28}. Porém, a perda de peso corporal, quando obtida por meio de dieta hipocalórica com muito baixo teor de carboidratos (4% das calorias) e elevado teor de lipídeos (61% das calorias) e proteínas (35% das calorias), parece não melhorar a função endotelial de indivíduos obesos ou até mesmo prejudicar a dilatação dependente do endotélio²⁹.

Os mecanismos que associam a dieta hipocalórica com a recuperação da função endotelial ainda não estão esclarecidos. Entretanto algumas evidências sugerem que as adipocinas, como a adiponectina, leptina e resistina, exercem papel de destaque^{15,23,24}. A adiponectina é um hormônio sintetizado na célula adiposa que estimula a síntese de ON pela enzima eNOS endotelial²³. Ao contrário, a resistina e a leptina são hormônios pró-aterogênicos, também derivados dos adipócitos, que causam disfunção endotelial por aumentar o estresse oxidativo³⁰. Parece que a dieta hipocalórica aumenta a produção de adiponectina e reduz a liberação de leptina e resistina^{11,14,16}. Em estudo realizado por Varady *et al.*²⁴ foi observado que a restrição de 25% do requerimento energético diário promoveu aumento de 16% nos níveis circulantes de adiponectina e redução de 48 e de 26% nos níveis de leptina e resistina, respectivamente. Além disso, essa melhora nos parâmetros fisiológicos do adipócito

foi estatisticamente associada com a melhora da dilatação da artéria braquial após hiperemia reativa²⁴.

Em experimento com modelo animal, identificou-se que a adiponectina melhora a vasodilatação por vias sinalizadas pela insulina³¹. Nesse estudo, a restrição calórica aumentou significativamente a concentração plasmática de adiponectina e reduziu a insulinemia, sendo que esses efeitos associaram-se à elevação dos níveis de eNOS fosforilada e ao aumento da síntese de ON³¹. Dessa forma, os autores sugerem que a insulina pode ser um regulador determinante dos efeitos benéficos da restrição calórica, uma vez que esse hormônio, em níveis adequados no plasma sanguíneo, atua na fosforilação e ativação da eNOS³¹. Ensaios clínicos também sugerem que, após dieta hipocalórica, há melhora significativa da resistência insulínica em pessoas com obesidade^{19,25,32,33}. Independente da composição da dieta, o índice que avalia a homeostase de resistência à insulina diminuiu em até 57% em indivíduos obesos, ao final da intervenção com restrição de calorias²⁵.

Adicionalmente, outros ensaios demonstram que os níveis glicêmicos dessas pessoas podem melhorar após perda de peso e controle da insulinemia^{17,19}. Embora a redução de até 25% da glicemia foi obtida com dieta hipocalórica¹⁹, percentual menor de queda da concentração da glicose plasmática já se correlaciona com melhora da dilatação da artéria braquial frente a estímulo fisiológico¹¹. Uma das possíveis explicações para essa relação positiva é a diminuição do estresse oxidativo gerado pela auto-oxidação da glicose e a redução da formação de produtos de glicosilação avançada, como a hemoglobina glicada (HbA1c)¹⁶. De fato, Whycherley *et al.*¹⁹ mostraram que o consumo de 1.200 calorias diárias por obesos, após 12 semanas, resultou em menores níveis plasmáticos de HbA1c.

Existem evidências de que para se alcançar redução significativa do estresse oxidativo na obesidade, a dieta hipocalórica deve promover perda de peso corporal igual ou superior a 5% do peso inicial^{19,27}. A partir desse percentual, nota-se que marcadores da biodisponibilidade de ON na célula endotelial, como o nitrito e nitrito plasmáticos, apresentam o dobro da concentração em relação aos valores basais. Além disso, quanto maior a concentração de nitrito e nitrito, maior a vasodilatação dependente do endotélio²⁷.

Outro possível mecanismo capaz de explicar a redução do estresse oxidativo e, portanto, a melhora da função endotelial em indivíduos obesos, é o controle da inflamação crônica subclínica. Os marcadores de inflamação crônica subclínica, como o fator de necrose tumoral (TNF- α)¹³, a interleucina-6 (IL-6) e proteína-C reativa (PCR)³⁴, estão diretamente relacionadas com obesidade³⁴. Acredita-se que os marcadores inflamatórios, além de causar estresse oxidativo³⁵, podem aumentar a resistência insulínica³⁴ e a produção de proteínas que ativam a adesão de leucócitos ao endotélio vascular²¹. Por outro lado, a dieta hipocalórica é capaz de reverter esse processo inflamatório subclínico. Há evidências de que a restrição

calórica, acompanhada de perda de peso superior a 5%, diminui, principalmente, a PCR e o TNF- α , cujos níveis circulantes podem ser, em média, 60% menores em relação aos níveis basais^{15,17}. Uma possível explicação para esse resultado seria a melhora no balanço de adipocinas e insulinemia, que ocorre com a perda ponderal^{11,34}.

Sugere-se, além disso, que a modulação da inflamação crônica subclínica pela adiponectina possa ser responsável pela redução de moléculas de adesão celular, incluindo a molécula-1 de adesão intracelular (ICAM-1), a molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1) e a E-seletina, geralmente associadas com a patogênese da aterosclerose e preditores de eventos clínicos^{35,36}. Esses marcadores endoteliais estão elevados na obesidade e são consistentemente reduzidos com a perda de peso corporal, após dieta hipocalórica^{12,28,37,38}. Similarmente, fatores fibrinolíticos derivados do endotélio e micropartículas derivadas de plaquetas e leucócitos também estão envolvidos na disfunção endotelial de obesos, e seus níveis circulantes podem ser controlados com a restrição de calorias da dieta^{12,38}.

Na obesidade, ainda, foi constatado que a restrição calórica reduz a síntese de endotelina-1 (ET-1), um potente peptídeo vasoconstritor envolvido na disfunção endotelial. Em estudo realizado por Maeda *et al.*¹⁰ com homens obesos, a perda de peso promovida por dieta hipocalórica reduziu significativamente, em três meses, os níveis de ET-1. Além disso, quanto maior a perda de peso corporal, maior a redução desse vasoconstritor no plasma sanguíneo ($r=0,87$; $p<0,05$)¹⁰. Portanto, a redução da ET-1 pela perda de peso corporal pode melhorar a disfunção endotelial causada pela obesidade, uma vez que a ET-1 está envolvida na regulação do tônus vascular e progressão da aterosclerose.

O efeito benéfico da restrição de calorias sobre o tônus vascular também pode ser explicado pelo controle da atividade do sistema nervoso simpático que ocorre com a perda de peso corporal⁸. De fato, estudo clínico demonstrou que perder mais de 5% do peso inicial, após dieta hipocalórica, reduz significativamente a hiperatividade simpática¹⁸. Provavelmente, esse resultado é mediado pelo balanço das adipocinas, já que os níveis plasmáticos de leptina reduziram em pelo menos 50%, em apenas três meses de intervenção¹⁸.

A melhora da função endotelial associada com a perda ponderal ainda pode ser mediada pelo efeito positivo da dieta hipocalórica sobre os níveis séricos de lipoproteínas. No estudo realizado por Pierce *et al.*¹⁶, a dieta hipocalórica promoveu redução significativa da lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox), e este efeito pode ser uma das explicações para a melhora da vasodilatação da artéria braquial, evidenciada no grupo de obesos submetidos à restrição calórica. Segundo esse autor, o controle da concentração sérica de LDL-ox parece aumentar a biodisponibilidade de ON nas células endoteliais, tornando-se importante marcador do estresse oxidativo¹⁶.

Entre os lipídeos plasmáticos, os triglicerídeos são os que mais respondem positivamente à dieta hipocalórica¹³. Embora dietas com baixo teor de carboidratos promovam reduções significativas dos triglicerídeos em curto período de tempo^{13,30}, em seis meses, o consumo de dietas hipocalóricas com teor moderado desse macronutriente é capaz de reduzir a trigliceridemia em 60% dos valores basais²⁵. Portanto, independente da composição da dieta, a restrição calórica contribui para o controle da hipertrigliceridemia na obesidade, e consequentemente, para a restauração da função endotelial normal, uma vez que níveis elevados de triglicerídeos estão relacionados à redução das lipoproteínas de alta densidade, resistência insulínica e pressão arterial elevada, que contribuem para o aumento do risco de aterosclerose³⁹. Todos esses mecanismos do efeito da dieta hipocalórica sobre a função endotelial de adultos obesos estão esquematizados na Figura 1.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, com base nesses dados da literatura, verificamos que a dieta hipocalórica acompanhada de redução de peso corporal melhora os marcadores da função endotelial em pessoas com obesidade (Tabela 1).

De acordo com US National Institutes of Health⁴⁰, a dieta planejada individualmente para criar déficit de 500 a 1.000 kcal por dia, com no mínimo de 1.000 a 1.200 kcal/d para as mulheres e 1.200 a 1.400 kcal/d para os homens, deve ser parte integrante de qualquer programa de perda de peso que objetive diminuição de 0,5 a 1,0 kg por semana. As dietas balanceadas são compostas de 20 a 30% de gorduras, 55 a 60% de carboidratos e 15 a 20% de proteínas. Além disso, o tratamento dietético é mais bem-sucedido quando aliado a aumento no gasto energético e ao programa de modificação comportamental¹.

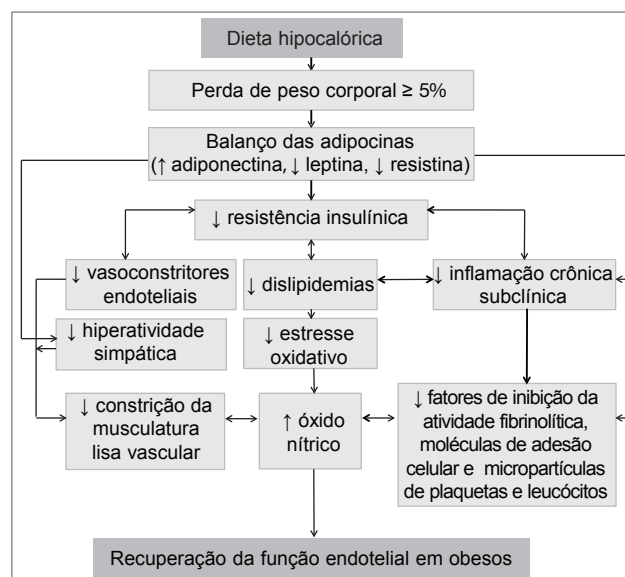


Figura 1: Mecanismos que associam a dieta hipocalórica com a melhora da função endotelial na obesidade

Tabela 1: Efeitos da dieta hipocalórica nos marcadores da função endotelial em adultos obesos

Autor (ano)	Intervenção	Efeitos (p<0,05)
Maeda <i>et al.</i> ¹⁰ (2010)	3 m (n=7); 1.680 kcal/d. PP: 13%.	↓18% ET-1.
Raitakari <i>et al.</i> ¹¹ (2004)	6 sem (n=67); 580 kcal/d. PP: 11%.	↑60% DMF, ↑19% adiponectina, ↓42% PCR, ↓35% LDL-ox, ↓43% insulinemia, ↓8% glicemia.
Morel <i>et al.</i> ¹² (2011)	2 m (n=24); 600 kcal/d (1 m) e 1.200 kcal/d (2 m). PP: 10%.	↓43% MPs de plaquetas, ↓28% MPs de leucócitos, ↓32% leptina, ↓38% PAI-1.
Johnstone <i>et al.</i> ¹³ (2011)	4 sem (n=12); 2.000 kcal/d; LC vs MC. PP: 6 vs 4%.	LC vs MC: ↓19 vs ↓37% IL-10, ↓58 vs ↓24% TNF-α, ↓45 vs ↓37% HOMA-IR, ↓61 vs ↓49% Leptina, ↓12 vs ↓15% LDL, ↓43 vs ↓39% TG.
Capel <i>et al.</i> ¹⁴ (2009)	2 m (n=22); 800 kcal/d (1° m) e restrição de 600 kcal/d (2° m). PP: 11%.	↓65% insulinemia, ↓27% TG, ↓11% CT, ↓26% PCR, ↓42% leptina.
Mavri <i>et al.</i> ¹⁵ (2011)	5 m (n=22); 1.200 kcal/d. PP: 17%.	↓31% insulinemia, ↓27% HOMA-IR, ↓45% leptina, ↓20% t-PA, ↓21% PAI-1, ↓64% PCR, ↑13% adiponectina.
Pierce <i>et al.</i> ¹⁶ (2008)	12 sem (n=26); 1.200 kcal/d. PP: 10%.	Dieta vs Controle: ↓25% vs s/a insulinemia, ↓28% vs s/a HOMA-IR, ↓17% vs s/a LDL-ox, ↓40% vs s/a leptina, ↑30% vs s/a DMF.
Borges <i>et al.</i> ¹⁷ (2007)	16 sem (n=24); dieta hipocalórica vs dieta hipocalórica + orlistat. PP: 8% ambos os grupos.	Dieta vs Dieta + orlistat: ↓5 vs ↓14% glicemia, ↓56 vs ↓60% TNF-α, ↓16 vs ↓20% leptina.
Straznicky <i>et al.</i> ¹⁸ (2011)	12 sem (n=18); restrição de 600 kcal/d. PP: 7%.	↓ANSM em 25 disparos por 100 batimentos cardíacos, ↓52,8% leptina.
Wycherley <i>et al.</i> ¹⁹ (2008)	12 sem (n=29); 1.200 kcal/d vs Dieta + Exercício. PP: 9% ambos os grupos.	Dieta vs Dieta + Exercício: ↓25,5 vs ↓23,5% glicemia, ↓20,4 vs ↓15,5% HbA1c, ↓39,4 vs ↓59,1% HOMA-IR, ↓27 vs ↓26% MDA, ↑86,7 vs ↓69,8% nitrito/nitrato urinário.
Varady <i>et al.</i> ²⁴ (2011)	6 sem (n=10); LF (1.967 kcal/d) vs HF (1.868 kcal/d). PP: 5 vs 7%.	LF vs HF: ↑32 vs ↓19% DMF, ↑16% vs s/a adiponectina, ↓26% vs s/a resistina, ↓48 vs ↓28% leptina.
Brinkworth <i>et al.</i> ³³ (2009)	52 sem (n=69); 1.463 kcal (♀) a 1.707 kcal/d (♂); LC: vs LF. PP: 14% ambos os grupos.	LF vs LC: ↓34 vs ↓43% insulinemia, ↓37 vs ↓41% HOMA-IR, ↓50 vs ↓48% PCR.
Russo <i>et al.</i> ²⁵ (2010)	6 m (n=20); 1.200 a 1.800 kcal/d. PP: 14%.	↓53% insulina, ↓57% HOMA-IR, ↓13% CT, ↓60% TG, ↑27% HDL.
Volek <i>et al.</i> ²⁶ (2009)	12 sem (n=40); 1.500 kcal/d; LC: vs LF. PP: 10 vs 5%.	LC vs LF: ↑27,5 vs ↓34,2% DMF, ↓47 vs ↓15% TG, ↓51 vs ↓2% insulinemia.
Angelico <i>et al.</i> ²⁷ (2012)	6 m (n=53); Restrição de 600 kcal/d. PP: 7%.	Grupo ≥5% PP vs <5% PP: ↑24,7% vs s/a DMF, ↑116,8% vs s/a NOX, ↑125,5% vs s/a adiponectina, ↓22,2% vs s/a NOX2.
Davis <i>et al.</i> ²⁸ (2011)	6 m (n=27); LC vs LF. PP: 6% ambos os grupos.	LC vs LF: s/a vs ↓25% PCR, ↓15% vs s/a ICAM-1, ↓12% vs s/a E-seletina.
Schulte <i>et al.</i> ³² (2012)	12 sem (n=23); 800 kcal/d. PP: 15%.	↓50% HOMA-IR, ↓63% LAR, ↓56% leptina.
Keogh <i>et al.</i> ³⁸ (2008)	8 sem (n=70); 1.463 kcal/d. LC: vs HC. PP: 8 vs 6%.	LC vs HC: ↓33 vs ↓30% E-seletina, ↓45 vs ↓39% PAI-1, ↓18 vs ↓12% ICAM-1, ↓30 vs ↓23% t-PA.
McLaughlin <i>et al.</i> ³⁷ (2006)	16 sem (n=57); restrição de 750 kcal/d: HC vs MC. PP: 7 vs 6%.	HC vs MC: s/a vs ↓29% E-seletina, s/a vs ↓28% TG, ↓12% vs ↓32% insulinemia.

ANSM: atividade nervosa simpática neuromuscular; CT: colesterol total; HC: dieta rica em carboidrato; HF: dieta rica em gordura; LF: dieta pobre em gordura; LC: dieta pobre em carboidrato; LF: dieta pobre em gordura; MC: dieta moderada em carboidrato; DMF: dilatação mediada por fluxo; ET-1: endotelina-1; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1; IL-10: interleucina 10; LAR: razão leptina/adiponectina; LDL-ox: lipoproteína de baixa densidade oxidada; m: meses; MDA: malondialdeído; MPs: micropartículas; NOX: nitrito e nitrato; NOX2: núcleo catalítico da NADPH oxidase; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1; PCR: proteína-C reativa; PP: perda de peso; s/a: sem alteração significativa; sem: semanas; TG: triglicérides; TNF-α: fator de necrose tumoral; tPA: ativador de plasminogênio tipo tecidual; VCAM-1: molécula de adesão celular vascular-1

REFERÊNCIAS

- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. 3. ed. Itapevi: AC Farmacêutica; 2009. p. 85.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-41. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, *et al.* Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.035>
- Shankar SS, Steinberg HO. Weight loss and vascular function: the good and the unknown. *Hypertension*. 2008;52(1):57-8. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112441>
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14>
- Van Guilder GP, Stauffer BL, Greiner JJ, Desouza CA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adult humans is not limited to muscarinic receptor agonists. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):1685-92. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01281.2007>
- Tonacio AC, Trombetta IC, Rondon MU, Batalha LT, Kuniyoshi FH, Laterza MC, *et al.* Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(1):53-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000100006>
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
- Maeda S, Jesmin S, Iemitsu M, Otsuki T, Matsuo T, Ohkawara K, *et al.* Weight loss reduces plasma endothelin-1 concentration in obese men. *Exp Biol Med*. 2006;231(6):1044-47.
- Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P, *et al.* Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):124-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000109749.11042.7c>
- Morel O, Luca F, Grunebaum L, Jesel L, Meyer N, Desprez D, *et al.* Short-term very low-calorie diet in obese females improves the haemostatic balance through the reduction of leptin levels, PAI-1 concentrations and a diminished release of platelet and leukocyte-derived microparticles. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(12):1479-86. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.19>
- Johnstone AM, Lobley GE, Horgan GW, Bremner DM, Fyfe CL, Morrice PC, *et al.* Effects of a high-protein, low-carbohydrate v. high-protein, moderate-carbohydrate weight-loss diet on antioxidant status, endothelial markers and plasma indices of the cardiometabolic profile. *Br J Nutr*. 2011;106(2):282-91. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511000092>
- Capel F, Klimčáková E, Viguier N, Roussel B, Vítková M, Kováčiková M, *et al.* Macrophages and adipocytes in human obesity: adipose tissue gene expression and insulin sensitivity during calorie restriction and weight stabilization. *Diabetes*. 2009;58(7):1558-67. <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0033>
- Mavri A, Poredoš P, Suran D, Gaborit B, Juhan-Vague I, Poredoš P. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Heart Vessels*. 2011;26(1):31-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-010-0016-1>
- Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, *et al.* Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension*. 2008;52(1):72-9. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111427>
- Borges RL, Ribeiro-Filho FF, Carvalho KMB, Zanella MT. Impacto da perda de peso nas adipocitocinas, na proteína C-Reativa e na sensibilidade à insulina em mulheres hipertensas com Obesidade central. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):371-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007001800010>
- Straznicki NE, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, Schlaich MP, *et al.* The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E503-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2204>
- Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1062-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00863.x>
- de la Sierra A, Larrousse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):373-9. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2009.91>
- Cabral MD, Teixeira PFS, Leite SP, Vaisman M. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(3):303-09. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000300002>
- Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Duess MA, *et al.* Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity*. 2010;18(4):754-9. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.482>
- Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J*. 2010;51(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.51.1>
- Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Phillips SA. Improvements in vascular health by a low-fat diet, but not a high-fat diet, are mediated by changes in adipocyte biology. *Nutr J*. 2011;10:8. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-10-8>
- Russo I, Traversa M, Bonomo K, De Salve A, Mattiello L, Del Mese P, *et al.* In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity*. 2010;18(4):788-97. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.302>
- Volek JS, Ballard KD, Silvestre R, Judelson DA, Quann EE, Forsythe CE, *et al.* Effects of dietary carbohydrate restriction versus low-fat diet on flow-mediated dilation. *Metabolism*. 2009;58(12):1769-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.06.005>
- Angelico F, Loffredo L, Pignatelli P, Augelletti T, Carnevale R, Pacella A, *et al.* Weight loss is associated with improved endothelial dysfunction via NOX2-generated oxidative stress

- down-regulation in patients with the metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):219-27.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0591-x>
28. Davis NJ, Crandall JP, Gajavelli S, Berman JW, Tomuta N, Wylie-Rosett J, *et al*. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011;25(6):371-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.08.001>
 29. Wycherley TP, Brinkworth GD, Keogh JB, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Long-term effects of weight loss with a very low carbohydrate and low fat diet on vascular function in overweight and obese patients. *J Intern Med*. 2010;267(5):452-61.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02174.x>
 30. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*. 2012;51(5):513-28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0370-0>
 31. Cerqueira FM, Brandizzi LI, Cunha FM, Laurindo FR, Kowaltowski AJ. Serum from calorie-restricted rats activates vascular cell eicosanoid production through enhanced insulin signaling mediated by adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(2):e31115.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031155>
 32. Schulte DM, Müller N, Neumann K, Oberhäuser F, Faust M, Güdelhöfer H, *et al*. Pro-inflammatory wnt5a and anti-inflammatory sfrp5 are differentially regulated by nutritional factors in obese human subjects. *PLoS One*. 2012;7(2): e32437.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032437>
 33. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):23-32.
<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27326>
 34. Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer AFH, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes*. 2005;29(7):766-71.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802983>
 35. De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, Griendling KK. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem J*. 1998;329(Pt 3):653-7.
 36. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, *et al*. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*. 2010; 329(5990):454-7.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1188280>
 37. McLaughlin T, Carter S, Lamendola C, Abbasi F, Yee G, Schaaf P, *et al*. Effects of moderate variations in macronutrient composition on weight loss and reduction in cardiovascular disease risk in obese, insulin-resistant adults. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):813-21.
 38. Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, Belobrajdic DP, Buckley JD, Clifton PM. Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):567-76.
 39. Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(2 Suppl):97-105.
<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2001.10719021>
 40. National Heart Lung and Blood Institute [internet]. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm>. Acesso em: 08 ago 2013.