

Paulo Giorgini

JEJUM INTERMITENTE COMO MÉTODO DE EMAGRECIMENTO E COM VISTA A EFEITOS DA PERCEPÇÃO DA OBESIDADE PODENDO CAUSAR ANSIEDADE E DEPRESSÃO

INTERMITTENT FASTING AS A WEIGHT LOSS METHOD AND ITS IMPACT ON OBESITY PERCEPTION, POTENTIALLY LEADING TO ANXIETY AND DEPRESSION.

Resumo

Nos últimos anos, o jejum intermitente emergiu como uma abordagem intrigante e popular para a gestão do peso e promoção da saúde. Diferente das tradicionais dietas restritivas, o jejum intermitente não se concentra apenas no que se come, mas também no "quando" se come. Esta prática envolve ciclos intercalados de alimentação e jejum, promovendo períodos de ingestão calórica e abstinência alimentar. À medida que a busca por métodos sustentáveis e eficazes de controle de peso e otimização da saúde continua, o jejum intermitente se destaca como um campo de pesquisa promissor, oferecendo não apenas uma abordagem inovadora para a perda de peso, mas também potenciais benefícios metabólicos, cognitivos e anti-inflamatórios. Neste artigo, exploraremos as bases científicas por trás do jejum intermitente, destacando seus efeitos sobre o corpo e examinando as evidências que respaldam sua crescente popularidade como uma estratégia holística para o bem-estar.

Palavras chaves

Jejum Intermitente, dieta ,abstinência alimentar, ingestão de baixa caloria, melhora do metabolismo, estilo de vida com ingestão de baixas calorias

Title

Intermittent Fasting as a Weight Loss Method and Its Potential Impact on the Perception of Obesity, Potentially Triggering Anxiety and Depression

Abstract

In recent years, intermittent fasting has emerged as an intriguing and popular approach to weight management and health promotion. Unlike conventional restrictive diets, intermittent fasting focuses not only on what you eat but also on when you eat. This practice involves alternating cycles of eating and fasting, creating periods of caloric intake and food abstention. As the search for sustainable and effective methods of weight control and health optimization continues, intermittent fasting stands out as a promising research field, offering not only an innovative approach to weight loss but also potential metabolic, cognitive, and anti-inflammatory benefits. In this article, we will explore the scientific foundations behind intermittent fasting, highlighting its effects on the body and examining the evidence supporting its growing popularity as a holistic strategy for well-being

Keywords

RESUMO

A partir do final dos anos 70, a noção de pós-modernidade fez sua entrada no palco intelectual trazendo consigo a rápida expansão do consumo e da comunicação em massa. Hoje o cotidiano é preenchido por inúmeras atividades que exigem uma organização em relação ao tempo, que é cada vez mais vivido como uma preocupação maior, trazendo uma aceleração do ritmo de vida. A sociedade está cada dia mais hiperativa e hiperconsumista tornando o indivíduo mais isolado . (LIPOVETSKY; CHARLES, 2004).

Não há tempo para refletir, lembrar, rememorar, assim como não há espaço para a dor, o sofrimento e a angústia, o indivíduo é convidado a reagir rapidamente às experiências o que acaba dificultando o processo do luto. Uma cultura que supervaloriza o individualismo, o consumo, o culto ao corpo e o mundo das imagens, propiciando o surgimento das patologias narcísicas, sinalizando um descompasso entre as exigências sociais como a valorização da hiperatividade e do consumo desenfreado, podendo levar à depressão que é considerada o mal-estar do século XXI . (MENDES; VIANA; BARA, 2014).

A depressão é um distúrbio mental comum que se apresenta com humor deprimido, redução da energia, perda de interesse ou prazer e diminuição da atividade. Observa-se em geral problemas de sono e diminuição do apetite, além de sentimento de culpa e indignação, baixa autoestima, baixa autoconfiança e ansiedade (WHO, 2016; WHO, 2007)

O humor depressivo pouco varia de dia para dia, podendo acompanhar-se de sintomas somáticos, como o despertar matinal precoce, lentidão psicomotora acentuada, agitação, perda de peso e perda da libido(WHO, 2007). . Segundo dados da WHO (2001), o transtorno depressivo será o segundo fator mais importante para a diminuição da expectativa de vida em 2020.

No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (2013), 7,6% das pessoas de 18 anos de idade ou mais receberam o diagnóstico de depressão por um profissional de saúde mental, representando 11,2 milhões de pessoas.

De acordo com a pesquisa referida, a maior prevalência de depressão é em mulheres, com 10,9% contra 3,9% nos homens. Pessoas entre a faixa etária de 60-69 anos de idade apresentaram a maior proporção com 11,1%, enquanto o menor percentual foi obtido entre a faixa etária de 18-29 anos de idade, 3,9% (BRASIL, 2013).

Dependendo do número e da gravidade dos sintomas, um episódio depressivo pode ser classificado como leve, moderado ou grave. Um indivíduo com um episódio depressivo leve terá alguma dificuldade em continuar

com o trabalho normal e atividades sociais, mas provavelmente não deixará de funcionar completamente. Durante um episódio depressivo grave, é muito improvável que o sofredor seja capaz de continuar com o social, trabalho ou atividades domésticas, senão de modo muito limitado. Ambos os tipos podem ser crônicos, durante um período prolongado de tempo, com recaídas, especialmente se não forem tratados (WHO, 2016).

Além disso, a depressão e outras condições de saúde mental são conhecidas por afetar as escolhas nutricionais, os relacionamentos interpessoais, e os hábitos de estilo de vida tais como fumar, beber e o autocuidado, e cada um destes fatores influencia as escolhas alimentares. Durante a fase de depressão, a ingestão alimentar pode cessar completamente, os pacientes podem apresentar perda do apetite e perda de peso não intencional ou comportamento anoréxico. A nutrição é crucial para a reabilitação dos problemas de saúde mental . (MAHAN; STUMP; RAYMOND, 2012)

A inadequação nutricional é importante na saúde mental e pode contribuir para a patogênese da depressão . O papel promissor da intervenção nutricional vem sendo muito estudado, como agente adjuvante na melhoria da qualidade de vida, aumentando resultados terapêuticos, assim como retardamento do aparecimento e progressão da depressão. Estudos têm demonstrado que o ômega 3, as vitaminas do complexo B e a suplementação com polifenóis podem ser usados na terapia antidepressiva por suprimirem a neuroinflamação e o estresse oxidativo . (NABAVI et al., 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é verificar quais nutrientes contribuem na patogênese e na melhora da depressão.

Estudo

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica.

Metodologia

Para seleção da amostra, optou-se pela utilização de artigos científicos, publicados no período de 2000 a 2017. A pesquisa foi realizada em língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados PubMed, Scielo e Bireme, com os descritores: depressive symptoms; nutrients; depression; micronutrients; depressão; micronutrientes provenientes da percepção de obesidade..

Análise de dados

Foram analisados artigos coletados, primeiramente pelo ano de publicação, àqueles com mais de 10 anos foram excluídos. Após o primeiro momento, os títulos foram analisados e foram excluídos aqueles: repetidos, realizados em animais, relacionados à depressão pós-parto, com patologias associadas, com associação de terapias, com idioma diferente de português e inglês, com o tema não relacionado aos micronutrientes e revisões.

Restando 45 artigos, onde foi feita leitura dos resumos e aqueles estudos realizados em crianças, em pacientes com outras doenças associadas, com medicações associadas, realizados em única estação do ano e que não citavam a colaboração de um nutriente específico para a depressão foram excluídos.

Após a leitura dos resumos, restaram 17 artigos que foram lidos na íntegra e definidos como método desse estudo. Em seguida, com uma minuciosa e crítica leitura dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

REVISÃO DA LITERATURA

1) Caracterizar os mecanismos de adaptação, sobrevivência e regulação metabólica em situações de restrição calórica rigorosa ou jejum absoluto, descrevendo:

- A ação do hormônio glucagon
- A glicogênese hepática e renal
- O aumento da proteólise muscular (ciclo da alanina-glicose)
- O balanço nitrogenado negativo
- O aumento da lipólise
- A síntese (cetogênese) e utilização dos corpos cetônicos
- A intensificação do ciclo Lynen e da cetogênese (cetoacidose)
- A adaptação cerebral ao uso de corpos cetônicos

METABOLISMO ENERGÉTICO

Carboidratos e lipídeos são utilizados como substratos energéticos durante o repouso e atividade física. A contribuição relativa de cada substrato para a manutenção da demanda energética durante o exercício é determinada pela intensidade e duração do esforço, treinamento, ação hormonal e estado nutricional. Durante o exercício de baixa intensidade (~ 40% do VO₂ max) a demanda energética é satisfatoriamente suprida por mecanismos oxidativos (ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa), através da degradação preferencial de ácidos graxos. No entanto, a produção de energia por estes mecanismos é dependente da contínua conversão de glicogênio a oxaloacetato. A condensação de quantidades proporcionais de oxaloacetato e acetil-CoA em citrato, regulada pela enzima citrato sintase, controla diretamente a atividade do ciclo de Krebs e, em consequência, a oxidação do acetil-CoA derivado tanto do piruvato como dos ácidos graxos. O ciclo de Krebs apresenta como característica a geração de precursores e produtos com a liberação de dióxido de carbono e metabólitos, como citrato e glutamina. Há, portanto, uma perda contínua de esqueletos de carbono (cataplerose) que precisa ser reposta. A síntese de oxaloacetato é a etapa de inserção de novas moléculas no ciclo. Os principais substratos utilizados na reposição (anaplerose) dos intermediários do ciclo de Krebs durante o exercício são o piruvato e aminoácidos como aspartato, asparagina e glutamato. A manutenção da atividade oxidativa, portanto, é dependente da contínua produção de oxaloacetato. A redução dos estoques hepático e muscular de glicogênio, possível de ocorrer através do jejum e/ou durante o exercício prolongado, limitaria a síntese de oxaloacetato, a atividade oxidativa e a oxidação de ácidos graxos. Com o aumento da intensidade do exercício (~ 40% a 75% do VO₂max) a oxidação de ácidos graxos em relação à oxidação de glicogênio diminui progressivamente, inibida principalmente pelo maior fluxo de substratos através da via glicogenolítica/glicolítica, aumento da atividade da enzima piruvato desidrogenase, aumento da concentração de malonil-CoA e diminuição da atividade do complexo carnitina acil.

Após a transição exercício moderado-intenso (~ 75% do VO₂max) a demanda energética passa a ser suprida predominantemente pela glicogenólise hepática/muscular e glicólise muscular com subsequente acúmulo

muscular e sanguíneo de lactato e íons H⁺. A alteração do pH intramuscular afeta a atividade das enzimas fosforilase e fosfofrutoquinase e, em consequência, diminui a produção de energia pela via glicolítica, gerando fadiga. Entretanto, parte da energia derivada da oxidação de glicogênio/glicose resulta do transporte de equivalentes reduzidos à mitocôndria, por meio de sistemas de lançadeira. A lançadeira malato-aspartato é o principal mecanismo para a regulação da concentração citoplasmática de NADH, interferindo diretamente na síntese de ácido láctico, atividade do ciclo de Krebs e oxidação de ácidos graxos.

INTENSIDADE DE EXERCÍCIO, LIMIARES ANAERÓBIOS E OXIDAÇÃO DE SUBSTRATOS

Há 40 anos Wasserman e Mcilroy estabeleceram o conceito “Limiar Anaeróbio” (LAN), definido como a intensidade crítica para a atividade oxidativa máxima e manutenção do exercício cardio-respiratório, caracterizado pela relação causal entre acidose láctica e alterações ventilatórias. Em termos práticos, a aplicação deste conceito permite a identificação de modo não invasivo, através de parâmetros ventilatórios, da intensidade de exercício em que o metabolismo glicolítico complementa a energia produzida por mecanismos oxidativos e o conseqüente posterior desenvolvimento de fadiga pelo acúmulo de íons H⁺ sugeriram um modelo hipotético composto por três fases distintas para justificar a ocorrência de múltiplos limiares ao longo da transição repouso-exercício (esforço) máximo, relacionando-os com a oxidação de substratos, entre outros fatores. De acordo com os autores, durante a FASE I (< 40% do VO₂max) o recrutamento predominante de fibras musculares do tipo I, com elevada atividade oxidativa, determina a oxidação preferencial de ácidos graxos e limita o fluxo de substratos através da via glicolítica. Com o aumento da intensidade do exercício ocorre elevação do recrutamento de fibras do tipo II e da demanda energética e, em consequência, aumento das concentrações de ADP, AMP, Pi e NH₄⁺, estimulando a atividade glicogenolítica e glicolítica. Na FASE II (~ 40% a 75% do VO₂max) a oxidação de ácidos graxos em relação à oxidação de glicogênio/glicose diminui, inibida, principalmente, pelo aumento da atividade glicolítica e, parcialmente, pelo aumento da produção e acumulação de íons H⁺. A partir da FASE III (> 75% VO₂max), a oxidação de glicogênio/glicose e a re-esterificação de ácidos graxos aumentam progressivamente e a demanda energética passa a ser suprida quase que exclusivamente pelos carboidratos. A transição da fase I à fase II corresponde ao primeiro limiar (LAN1) e a transição da fase II à fase III ao segundo limiar (LAN2), em particular, referem-se ao primeiro e segundo limiares como aeróbio e anaeróbio, respectivamente.

O EXERCÍCIO

O estado nutricional per se constitui um dos fatores mais importantes para a oxidação de substratos, tanto em repouso como durante o esforço. No período pós-absortivo (que tem seu início ao final da absorção intestinal e pode variar conforme a composição da refeição) a oxidação de ácidos graxos é aumentada em resposta às adaptações metabólicas/hormonais ocorridas, como diminuição da concentração sanguínea de glicose, redução da síntese e secreção de insulina, aumento da concentração plasmática de glucagon e aumento da atividade da enzima lipase hormônio sensível (LHS). Estas adaptações diminuem a captação e oxidação de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e, em consequência, aumentam a oxidação de ácidos graxos nestes tecidos, poupando glicose para aqueles que dependem exclusivamente deste substrato, tais como cérebro e células nervosas. O aumento da oxidação de lipídeos durante o período pós-absortivo é acompanhado pela inibição da síntese de ácidos graxos, através da diminuição da atividade da enzima acetil-CoA carboxilase no tecido adiposo e fígado, responsável por converter acetil-CoA em malonil-CoA, intermediário da síntese de ácidos graxos. Além disto, o efeito inibidor do malonil-CoA sobre a enzima carnitina acil transferase (responsável pelo transporte de ácidos graxos a mitocôndria) é removido, favorecendo os processos de beta-oxidação. Por outro lado, após a redução inicial da glicemia, a concentração de glicose é mantida relativamente estável ao longo das horas que se seguem em restrição alimentar, através da neoglicogênese (a partir de lactato, glicerol e aminoácidos) e glicogenólise hepática. Inicialmente a glicemia é mantida à custa da mobilização dos estoques de glicogênio hepático, tendo seus níveis reduzidos drasticamente durante as primeiras 12 horas de jejum. De fato, a taxa de degradação do glicogênio é de aproximadamente 3g/hora enquanto que as taxas de utilização de glicose pelo cérebro e pelos tecidos glicolíticos são de, respectivamente, 4g e 1,5g/hora. Vários estudos sugerem que a manipulação dietética e a suplementação de nutrientes podem melhorar o desempenho,

alterar a taxa de oxidação de substratos e reduzir as concentrações muscular e sanguínea de lactato durante o exercício. O aumento da ingestão de lipídeos e a suplementação de agentes que estimulam a lipólise e oxidação dos ácidos graxos têm sido utilizados como estratégia para melhorar o desempenho no exercício. Dietas ricas em lipídeos, porém, apresentam resultados controversos; em alguns casos apontando aumento e em outros, diminuição do desempenho físico, em comparação com dietas balanceadas ou ricas em carboidratos. Dietas hiperlipídicas aumentam a atividade da lipoproteína lipase, que catalisa a degradação do triacilglicerol circulante, aumentando a disponibilidade de ácidos graxos para os músculos ativos. No entanto, o exercício agudo por si só estimula a lipoproteína lipase. Também se menciona que há elevada metabolização de triacilglicerol durante o exercício com intensidade de 50% do VO₂max após o consumo de dietas ricas em gordura por apenas alguns dias. Entretanto, este pode simplesmente resultar de um efeito da diminuição na disponibilidade de carboidratos. A oxidação de lipídeos é regulada pela intensidade e duração do exercício e sensível ao intervalo decorrido entre a ingestão de carboidratos e início da atividade. Este fato é devido, em parte, à elevação da insulina plasmática em resposta à ingestão de carboidratos e conseqüente inibição da lipólise no tecido adiposo, com redução da concentração sanguínea de ácidos graxos e ocorre por pelo menos 4 horas após a ingestão de 140 gramas de carboidratos com alto índice glicêmico. Dietas ricas em carboidratos reduzem a oxidação da gordura corporal e a concentração sanguínea de ácidos graxos durante os primeiros 50 minutos do exercício com intensidade de 70% do VO₂max. Entretanto, a supressão da oxidação das gorduras torna-se reversível com o aumento da duração do exercício; após 100 minutos de exercício, a proporção de oxidação de gordura é similar à dos carboidratos, mesmo quando estes são ingeridos antes do exercício. Vários autores sugerem que o aumento da atividade glicolítica, associada ou não à maior ingestão de carboidratos, regula diretamente a oxidação de lipídeos no músculo esquelético durante o exercício. De acordo com estes autores a regulação da oxidação de lipídeos ocorre da seguinte maneira: a glicose, ao ser metabolizada pela via glicolítica, gera piruvato, o qual forma acetil-CoA através da piruvato desidrogenase. Acetil-CoA condensa-se ao oxaloacetato pela ação da citrato sintase, formando citrato. Este é exportado da mitocôndria ao citoplasma e, pela ação da ATP-citrato liase, gera novamente acetil-CoA, o qual é convertido em malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase. O citrato também é um ativador importante da acetil-CoA carboxilase. Portanto, este metabólito, além de precursor, também ativa a produção de malonil-CoA. O malonil-CoA é um potente inibidor do complexo carnitina acil transferase, induzindo a uma inibição da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria. Os ácidos graxos que permanecem no citoplasma na forma de acil-CoA são, desta forma, re-esterificados em triacilgliceróis, fosfolipídios ou ésteres de colesterol. Este mecanismo da interação entre glicose e ácidos graxos leva à redução da oxidação de ácidos graxos e o seu acúmulo como macromoléculas lipídicas. Por outro lado, o jejum tem sido utilizado (associado ou não a dietas de restrição de carboidratos) como estratégia para aumentar a oxidação de lipídeos durante o exercício e promover alterações da composição corporal em indivíduos praticantes de atividades físicas. Porém, a literatura apresenta resultados inconsistentes em relação aos seus efeitos. Enquanto alguns autores observaram aumento da oxidação de lipídeos e diminuição da oxidação de carboidratos após diferentes períodos de jejum, outros verificaram que a diminuição da disponibilidade de carboidratos limita a oxidação de ácidos graxos, além da alteração da composição corporal obtida estar relacionada à redução da massa magra, em sua maior parte, e as variações de peso observadas à perda de água principalmente, assim como sensível diminuição do desempenho, por exemplo, observaram que o jejum prolongado (com duração de 72 horas), ao contrário do jejum noturno (com duração de 13 horas), é capaz de promover aumento significativo da oxidação de lipídeos em relação à oxidação de carboidratos, em homens saudáveis não obesos durante o repouso. Por outro lado, observa-se que o jejum noturno com duração de 11 horas aumenta a degradação de triacilglicerol intramuscular durante o exercício em cicloergômetro, entre 50 e 75% do VO₂max. Entretanto, alguns autores sugerem, como discutido anteriormente, que a diminuição dos estoques hepático e muscular de glicogênio decorrentes da manipulação dietética e jejum ou exercício prolongado limita a produção de oxaloacetato, reduzindo a atividade do ciclo de Krebs e, em conseqüência, a oxidação de lipídeos.

GLUCAGON

Principal hormônio contra-regulatório da insulina. Diminui em resposta a ingestão de carboidratos e aumenta durante o jejum. Promove a síntese de glicose mantendo sua disponibilidade (glicogenólise e gliconeogênese). Níveis elevados de glucagon também estimulam a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo.

É um peptídeo formado por 29 AA, produzido nas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Sua liberação é estimulada por baixos níveis plasmáticos de glicose promovendo a formação do AMPc que leva à fosforilação de enzimas. Seus efeitos são: degradação de glicogênio, lipídeos (principalmente no fígado e no tecido adiposo).

Estímulo da secreção do glucagon:

- Baixa glicemia: principal estímulo para liberação do glucagon, durante o jejum prolongado, previne a hipoglicemia.
- AA: estimulam a liberação de insulina e glucagon.
- Adrenalina: elevados níveis de adrenalina estimulam a liberação de glucagon, independente da glicemia.

Inibição da secreção do glucagon: diminui com o aumento da glicemia e da insulina no sangue.

Ação do glucagon:

- Aumento da quebra do glicogênio hepático (Glicogênio → glicose) = aumento da enzima glicogênio-fosforilase;
- Redução da síntese do glicogênio no fígado → (menos glicose para formação de glicogênio) = redução da enzima glicogênio sintase;
- Redução de glicólise no fígado (pouca glicose para ser utilizada como combustível no fígado) = redução da enzima fosfofrutoquinase-1;
- Aumento da gliconeogênese no fígado (AA, glicerol e oxalacetato → glicose) = aumenta a enzima frutose-1,6-bisfosfatase e diminui a piruvato quinase;
- Aumento da mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo (pouca glicose para ser utilizada no fígado e no músculo) = aumento da enzima triacilglicerol-lipase.

Estado de jejum: glucagon

Metabolismo de lipídeos: oxidação hepática de ácidos graxos e formação de corpos cetônicos

Metabolismo de carboidratos: degradação do glicogênio hepático e aumento da gliconeogênese

Metabolismo de proteínas: maior captação de AA pelo fígado para gliconeogênese.

GLICONEOGÊNESE HEPÁTICA E RENAL

O nefron, a unidade funcional do rim, é heterogêneo no que diz respeito ao metabolismo da glicose. A reabsorção de glicose e a gluconeogênese são atividades quase exclusivas do túbulo renal proximal, onde a glicose não pode ser metabolizada e a oxidação de ácidos graxos serve como fonte exclusiva de energia celular. Em contraste, a utilização de glicose, ou seja, a síntese e o armazenamento de glicogênio renal, e a oxidação de glicose com formação de lactato (metabolismo anaeróbico), ocorre somente nas células do túbulo distal e na medula renal. Estas diferenças são decorrentes da distribuição diversificada de enzimas nos túbulos renais proximal, distal e na célula da medula renal. Os sistemas de co-transporte ativo de sódio e glicose e de sódio e aminoácidos estão localizados na membrana plasmática das células do túbulo proximal, e têm enorme capacidade funcional. Em média, cerca de 1.000mg de glicose passam pelo rim por minuto (ou 5.500 micromoles por minuto). Aproximadamente 200mg (1100 micromoles), ou 20% da carga total de glicose que passa pelo rim, são filtrados pelo glomérulo e completamente reabsorvidos no túbulo proximal a cada minuto. A carga de glicose reabsorvida no túbulo proximal passa pelo citoplasma intracelular sem sofrer qualquer alteração bioquímica e é transportada na íntegra para o espaço intersticial. Esta glicose se mistura com o restante

da carga de glicose proveniente diretamente do fluxo de sangue renal (cerca de 800mg por minuto), que escapa ao processo de filtração glomerular. Visto que no túbulo proximal a atividade enzimática da “glucocinase” (enzima indispensável para a utilização intracelular de glicose) é mínima, quase inexistente, o transporte transcelular favorece a secreção de glicose para o espaço extracelular. Por outro lado, a abundante atividade enzimática da “glucofosfatase”, enzima capaz de desfosforilar a glicose, permite o transporte passivo da glicose para o espaço extracelular e facilita, assim, a saída da glicose formada no túbulo proximal pelo processo de gluconeogênese. Neste processo, a glicose é formada a partir de substratos precursores, como o lactato, a glutamina e o glicerol. Após ser desfosforilada, a glicose adicional formada no túbulo proximal é transportada para o espaço intersticial peri-tubular juntamente com a glicose reabsorvida e se soma ao restante da carga de glicose circulante. O fluido peri-tubular é, portanto, rico em glicose e responsável pela perfusão dos túbulos distais e da medula renal, onde a glicose vem a ser utilizada. O nefron distal, que inclui o ramo ascendente da alça de Henle, o túbulo distal, os túbulos coletores e a medula renal, se caracteriza pela presença de enzimas capazes de promover a utilização, armazenamento e oxidação de glicose e pela total ausência de enzimas capazes de sintetizar a glicose. A pequena quantidade de glicose que escapa à reabsorção tubular proximal atinge o túbulo distal, onde o sistema de co-transporte de sódio/glicose, que tem capacidade reduzida, mas grande afinidade pela glicose, garante a reabsorção total da glicose filtrada pelo glomérulo. Em condições normais, este sistema impede que a glicose filtrada apareça na urina. Porém, na presença de hiperglicemia que ultrapassa o limiar de reabsorção renal (em torno de 180mg/dl no plasma), tanto o sistema tubular proximal como o distal estão sobrecarregados e incapazes de impedir a excreção urinária de glicose. Toda a glicose extraída nas diversas regiões do nefron distal serve de fonte de energia celular e pode ser parcialmente ou completamente oxidada no ciclo de Krebs, com liberação de CO₂ e H₂O. A glicose em excesso é armazenada como glicogênio no túbulo distal e serve como fonte constante de glicose para oxidação na medula renal, região que tem necessidade obrigatória de glicose, as células da medula renal não têm capacidade enzimática para oxidar ácidos graxos. A atividade enzimática da “glicofosfatase” nos diversos segmentos do nefron distal é mínima, o que facilita a utilização de glicose intracelular, pois, sem o processo de desfosforilação, a glicose não pode ser exportada para fora da célula. Em consequência, o balanço entre a produção de glicose no túbulo proximal e a utilização de glicose no nefron distal determina a quantidade e a concentração de glicose que aparece na veia renal e alcança a circulação sistêmica. Esta enorme capacidade bioquímica do rim, no que diz respeito ao metabolismo e transporte de glicose, tem repercussões de importância fisiológica e fisiopatológica. Utilizando-se de técnicas baseadas na diferença de concentração arterio-venosa para tentar estabelecer a verdadeira contribuição do rim na manutenção da glicose plasmática, foi demonstrado que, pela manhã, depois do período de jejum noturno (12 horas), a diferença entre a concentração de glicose na artéria e na veia renal é zero, ou seja, o rim nem acrescenta nem subtrai glicose da circulação. Nestas condições, os níveis de glicose plasmática são mantidos essencialmente pelo fígado, que produz glicose através da degradação de glicogênio como pelo processo de gluconeogênese. A produção hepática de glicose neste período de 12 horas de jejum foi estimada em 10 micromoles por kilo de peso corporal por minuto (ou ~2mg/kg.min), dos quais ~60% são provenientes da degradação de glicogênio e ~40% da gluconeogênese. A participação do rim foi considerada nula, visto que a diferença arteriovenosa na concentração de glicose é zero, o que indica que a quantidade de glicose produzida é idêntica à quantidade de glicose utilizada pelo rim. Com o prolongamento do período de jejum, entretanto, a quantidade de glicose produzida pelo fígado decresce, enquanto a produzida pelo rim aumenta depois de 3 semanas de jejum completo, a gluconeogênese renal passa a contribuir com cerca de 20% e, ao final de 7 semanas, o rim é responsável por cerca de 50% da produção total de glicose corporal. Com estes resultados, ficou estabelecido que o rim, na maioria das circunstâncias, não participa da homeostase da glicose e que, somente em condições de jejum prolongado, o rim teria importância na preservação da glicemia plasmática dentro de valores normais. É preciso ressaltar, entretanto, que a diferença arteriovenosa é zero, porque a produção e a utilização de glicose pelo rim têm valor idêntico, o que não significa necessariamente que a produção renal de glicose seja zero.

Hipoglicemia e o Rim

O metabolismo renal da glicose se adapta ao estado de hipoglicemia iminente de forma diferente: há um aumento na produção e uma queda na utilização renal de glicose. Com esta adaptação, o rim desempenha uma importante

função na proteção do organismo contra a queda de glicose plasmática, quando o estado de hiperinsulinemia vem acompanhado de hipoglicemia, mesmo que moderada com glicose plasmática em torno de 50mg/dl (ou 3 milimoles/ litro), a produção renal de glicose aumenta de forma significativa e, com uma simultânea redução na utilização de glicose, o balanço renal de glicose se inverte e passa de neutro a uma produção positiva de cerca de 4 micromoles por kilo por minuto. Esta contribuição positiva do rim à glicose circulante não só ajuda a atenuar a queda da glicemia, como também é fundamental na recuperação da glicemia de volta a níveis normais. O acréscimo de glicose à circulação proveniente do rim soma-se ao aumento da produção hepática de glicose e, conjuntamente, o fígado e o rim ajudam a prevenir a hipoglicemia e restaurar a normoglicemia de forma rápida e eficiente. Portanto, quando o risco de hipoglicemia é alto, como, por exemplo, na presença de um excesso de insulina circulante, o rim tem um papel fundamental na prevenção e na recuperação da queda da glicose plasmática. Pode-se prever que, em indivíduos com insuficiência renal, a contribuição do rim na manutenção da normoglicemia é reduzida ou inexistente, o que pode explicar os freqüentes episódios de hipoglicemia tão comuns e duradouros na “uremia”. O aumento na produção hepática de glicose na hipoglicemia é 3 vezes superior ao aumento na produção renal de glicose, mas a compensação hepática é insuficiente. Sem a contribuição renal, a resposta metabólica carece de cerca de 25% da capacidade total, o que pode perfeitamente explicar os freqüentes e severos episódios de hipoglicemia que ocorrem em pacientes portadores de insuficiência renal. Estudos realizados recentemente demonstram que a atividade do sistema nervoso autônomo, particularmente a secreção de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), é o maior estímulo responsável pela produção renal de glicose, e semelhante à produção hepática, a gluconeogênese renal a partir de lactato, glicerol, alanina e glutamina extraídos da circulação depende de dois fatores:

1) a disponibilidade destes substratos precursores circulantes;

2) a atividade enzimática intra-tubular.

As catecolaminas são capazes de aumentar a disponibilidade de substratos por promover a lipólise no tecido adiposo (ácidos graxos e glicerol), a degradação de glicogênio muscular com glicólise anaeróbica (lactato) e pela ação proteolítica com liberação de aminoácidos (alanina, glutamina). Embora a ação direta das catecolaminas na atividade enzimática do túbulo proximal renal não esteja de todo esclarecida, o aumento na gluconeogênese renal que acompanha a hipoglicemia parece depender essencialmente do estímulo proveniente da epinefrina circulante, o bloqueador beta-adrenérgico propranolol impede a resposta metabólica renal adequada ao grau de hipoglicemia, o que pode tornar alguns indivíduos mais vulneráveis a episódios de hipoglicemia. O processo de defesa do organismo contra a hipoglicemia é inadequado em pacientes diabéticos, particularmente em pacientes do tipo 1, ou seja, insulino-dependentes. Estes pacientes têm episódios constantes de hipoglicemia, especialmente durante o período noturno e sem qualquer manifestação clínica. Acredita-se que o sistema nervoso central se adapta a repetidos episódios de hipoglicemia e se torna incapaz de montar uma resposta neuro-hormonal apropriada. Assim, a percepção da hipoglicemia, que depende inteiramente do sistema adrenérgico, acontece tardiamente quando os níveis plasmáticos de glicose estão extremamente baixos. Neste pacientes, a hipoglicemia se manifesta freqüentemente com crises convulsivas ou com alterações do nível de consciência, inclusive podendo levar indivíduos ao “estado de coma”. Sem o “alerta” do sistema adrenérgico, em parte devido à insuficiente elevação plasmática de catecolaminas, a compensação hepática e renal não acontece. Em conseqüência, a queda da glicose plasmática ocorre sem a resposta neuro-hormonal e a restauração dos níveis normais de glicemia não ocorre em tempo normal nestes pacientes diabéticos. Na ausência de uma resposta hepática e renal coordenada e adequada, o risco de hipoglicemia aumenta de forma substancial. Em uma série de estudos realizados em pacientes diabéticos do tipo 2, foi observado que a resposta renal, assim como a hepática, é defeituosa e o organismo carece de proteção contra a hipoglicemia. Em virtude da diminuída atividade adrenérgica durante a queda da glicemia, a elevação compensatória na produção hepática e renal de glicose não ocorre até que os níveis de glicose plasmática estejam muito baixos. Mesmo assim, a resposta é lenta, o que tende a prolongar o estado de hipoglicemia. Este controle neuro-hormonal integrado da função metabólica do rim e do fígado é, portanto, essencial na prevenção da hipoglicemia. Por outro lado, qualquer alteração que leve à perda de função renal, mesmo se a atividade do sistema nervoso autônomo seja adequada,

tende a reduzir tanto a capacidade do organismo se proteger contra a hipoglicemia como a de restaurar os valores normais de glicemia.

Tecido muscular

Aumento da proteólise

No músculo, a utilização de corpos cetônicos e ácidos graxos livres pode substituir a de glicose. No entanto, em situações de intensa atividade física, o metabolismo anaeróbico é favorecido, o que significa, que nesses momentos, o músculo será mantido principalmente pela utilização anaeróbica da glicose. Isto justifica a necessidade do músculo esquelético e cardíaco manterem uma reserva de glicose. O glicogênio muscular, diferentemente do hepático, somente alimenta o próprio músculo pois há ausência da enzima glicose-6-fosfatase nas células musculares de tal modo que a glicose liberada pelo glicogênio muscular mantenha-se fosforilada e seja incapaz de ser transportada para fora da célula. A contribuição do glicogênio armazenado no músculo é fundamental para garantir a eficiência do trabalho muscular principalmente quando é exigida do organismo uma atividade física intensa num período muito curto de tempo como por exemplo em exercícios de explosão, corridas de 400 metros ou provas de natação de 100 metros ou ainda em exercícios de força (musculação). A captação de glicose no músculo ocorre pelos transportadores GLUT4, os mesmos que aparecem no tecido adiposo e é extremamente dependente da ação da insulina. A insulina aumenta o número de receptores GLUT4 expostos nas membranas celulares musculares e do tecido adiposo, porque estimula a mobilização destes receptores dos locais de armazenamento e sua migração para a membrana plasmática. Outra ação da insulina no tecido muscular é a inibição da degradação protéica com favorecimento da síntese de proteínas de tal modo que dietas adequadas em aminoácidos e carboidratos tornam-se importantes coadjuvantes para a obtenção de hipertrofia muscular induzida pelo exercício físico. No músculo esquelético em alta atividade a velocidade da glicólise é maior do que a do ciclo do ácido cítrico, então uma grande parte do piruvato será convertido a lactato o qual é captado pelo fígado tornando-se substrato para a gliconeogênese. Nesta situação fígado e músculo estabelecem uma relação de interdependência onde o músculo consome glicose de maneira produzindo lactato, o lactato é levado ao fígado pela corrente circulatória e lá é novamente convertido em glicose, este ciclo de reações, é conhecido como ciclo de Cori.

Parte do piruvato produzido no músculo é convertido em alanina por reação de transaminação e esta alanina também irá alimentar a via de gliconeogênese hepática em períodos de trabalho muscular intenso, ou ainda, durante o jejum prolongado ocorre uma proteólise importante, e liberação do aminoácido alanina que funciona como importante substrato da gliconeogênese nestas situações. Nos primeiros dias de jejum a proteólise muscular é intensa cerca de 75 g/dia e após 3 ou 4 dias de jejum passa a ocorrer em menor escala cerca de 20 g/dia. As proteínas musculares devem ser poupadas após alguns dias de jejum pois a reserva protéica é limitada e corresponde a 6 Kg de massa muscular para um indivíduo adulto de 70 Kg e seria insuficiente para manter a glicemia por períodos maiores que duas semanas. Assim após um período de 3 ou 4 dias de jejum, o SNC vai substituindo o uso de glicose pelo de corpos cetônicos o que permite uma menor velocidade da proteólise muscular e conseqüentemente da gliconeogênese. Em todo o caso, o músculo é a principal fonte de aminoácidos durante a inanição e será o grande alimentador da gliconeogênese nos períodos prolongados de jejum.

Nos períodos de exercício físico moderado e de longa duração o principal combustível para o tecido muscular passa a ser os lipídeos, e nesse sentido os depósitos de triglicérides do próprio músculo assumem especial importância. Em todo o caso o músculo cardíaco parece dar prioridade aos corpos cetônicos preferindo-os inclusive à glicose. Como foi discutido acima o tecido muscular pode utilizar vários substratos energéticos para garantir a eficiência do trabalho muscular. O tipo de substrato energético utilizado pelo músculo é determinado primariamente pela intensidade e duração do exercício mas pode ser influenciado pelo nível de treinamento dieta e fatores externos que poderiam modificar a resposta metabólica ao exercício. Isto não significa que qualquer que seja o combustível utilizado haja exclusão dos demais e sim que há uma combinação de diferentes fontes de energia para um mesmo tecido.

Balanço nitrogenado negativo

Tecido adiposo

Aumento da lipólise

O tecido adiposo distribui-se sob o tecido subcutâneo com tendência de acumular-se na cavidade abdominal e no músculo esquelético, e atinge cerca de 15 % do peso de um indivíduo normal, isto é cerca de 10 kg para um indivíduo adulto de 70 kg . Este grande volume lipídico é sem sombra de dúvida a maior reserva energética do organismo e é caracterizado pelo acúmulo de grandes quantidades de triglicerídeos (TG) nas células adiposas. A grande parte dos ácidos graxos que constituem as moléculas de TG chegam ao tecido adiposo transportados pelas lipoproteínas plasmáticas . A síntese de TG a partir de moléculas de glicerol-3- fosfato e ácidos graxos ou a hidrólise da molécula de TG são processos regulados pela disponibilidade de glicose nas células do tecido adiposo . A entrada de glicose no tecido adiposo é feita pelos receptores GLUT4 dependentes da ação da insulina e assim quando a razão insulina/glucagon for alta o glicerol-3-fosfato é produzido no tecido adiposo pela redução da di-hidroxiacetona fosfato.No entanto, quando a razão insulina/glucagon diminui, a disponibilidade de glicose diminui. Com a diminuição da produção de glicerol-3-fosfato e a síntese de TG no tecido adiposo será dificultada. Por outro lado, quando a presença de insulina está diminuída e a de glucagon aumentada, as enzimas lipases que promovem a quebra de TG em ácido graxo e glicerol serão ativadas e assim tanto ácidos graxos como glicerol serão liberados para a corrente circulatória e serão captados pelo fígado . Os hormônios T3 e T4, o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol também acionam a via lipolítica por aumento do AMPc de modo semelhante ao glucagon e às catecolaminas. Podemos afirmar que a oferta de nutrientes garante uma série de condições que culminam na ativação das vias anabólicas sendo o momento propício para o armazenamento. No período de jejum que se segue a uma refeição as células passam a ter um metabolismo predominantemente catabólico. Os principais reservatórios energéticos como glicogênio triglicerídeos e proteínas serão mobilizados para suprir a carência energética do organismo. Em casos de jejum prolongado uma série de adaptações metabólicas ocorrem para garantir o funcionamento do organismo sendo que a produção e utilização de corpos cetônicos passa ter grande importância na manutenção da vida.

METABOLISMO DE LIPÍDEOS NO JEJUM

- Ativação da lipase sensível a hormônio e hidrólise subsequente do TAG armazenado são aumentadas pela elevação das catecolaminas especialmente a adrenalina
- Ácidos graxos obtidos dessa hidrólise são liberados no sangue e o glicerol é conduzido ao fígado
- Podem também ser convertidos em acetil-CoA e entrarem no ciclo de Krebs

A síntese (cetogênese) e utilização dos corpos cetônicos

A CETOGÊNESE OCORRE QUANDO HÁ UMA ELEVADA TAXA DE OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS NO FÍGADO

Em condições metabólicas associadas a uma elevada taxa de oxidação nos ácidos graxos, o fígado produz quantidades consideráveis de acetoacetato e hidroxibutirato.O acetoacetato sofre descarboxilação contínua e espontânea produzindo acetona. Essas três substâncias são coletivamente conhecidas como corpos cetônicos . A concentração total de corpos cetônicos no sangue de mamíferos bem alimentados normalmente não ultrapassa 0,2 mmol/L, exceto nos ruminantes nos quais ocorre formação contínua de 3-hidroxi- butirato a partir do ácido butírico (um produto da fermentação no rúmen) na parede do rúmen. Em animais não ruminantes o fígado parece constituir o único órgão a adicionar quantidades significativas de corpos cetônicos ao sangue in vivo. Os tecidos extra-hepáticos os utilizam como substratos respiratórios. O fluxo efetivo de corpos cetônicos do fígado

para os tecidos extra hepáticos resulta da síntese hepática ativa acoplada a uma utilização muito baixa. A situação reversa é observada nos tecidos extra-hepáticos.

O 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) é um intermediário na via da cetogênese

As enzimas responsáveis pela formação dos corpos cetônicos estão associadas, principalmente, às mitocôndrias. Duas moléculas de acetil-CoA formadas durante a oxidação condensam-se para formar o acetoacetil-CoA mediante reversão da reação da tiolase. O acetoacetil-CoA, que constitui o material inicial para a cetogênese, também se origina diretamente dos quatro carbonos terminais de um ácido graxo durante a -oxidação. A condensação do acetoacetil-CoA com outra molécula de acetil-CoA pela 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-sintase forma o 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Em seguida, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase atua na clivagem da acetil- -CoA do HMG-CoA, deixando o acetoacetato livre. Os átomos de carbono retirados da molécula de acetil-CoA provêm da molécula original de acetoacetil-CoA. Ambas as enzimas precisam estar presentes nas mitocôndrias para que ocorra a cetogênese. Esse processo só ocorre no fígado e no epitélio do rúmen. O d-3-hidroxibutirato é a cetona que predomina quantitativa- mente no sangue e na urina na presença de cetose.

Os corpos cetônicos servem de combustível para os tecidos extra-hepáticos

Embora o acetoacetato seja produzido por um mecanismo enzi- mático ativo a partir de acetoacetil-CoA no fígado o acetoacetato uma vez formado não pode ser diretamente reativado exceto no citosol onde é usado em uma via muito menos ativa como precursor na síntese de colesterol. Isso explica a produção efetiva de corpos cetônicos pelo fígado. Nos tecidos extra-hepáticos o acetoacetato é ativado para acetoacetil-CoA pela succinil-CoA-acetoacetato-CoA-transfe- rase. A CoA é transferida do succinil-CoA para formar o ace- toacetil-CoA . Com o acréscimo de uma CoA o acetoacetil-CoA é clivado em duas acetil-CoA pela tiolase e oxidado no ciclo do ácido cítrico. Se houver elevação dos níveis san- guíneos, a oxidação dos corpos cetônicos aumenta até que em uma concentração de 12 mmol/L o mecanismo de oxidação torna-se saturado. Quando isso ocorre grande parte do consumo de oxigênio pode ser atribuída à oxidação dos corpos cetônicos. Na maioria dos casos a cetonemia é causada pela produção aumentada de corpos cetônicos pelo fígado e não por uma deficiência de sua utilização pelos tecidos extra-hepáticos. Embora o acetoacetato e o 3-hidroxibutirato sejam prontamente oxidados pelos tecidos extra-hepáticos a acetona é difícil de ser oxidada in vivo e em grande parte é volatilizada nos pulmões. Na cetonemia moderada a perda de corpos cetônicos pela urina corresponde apenas a um pequeno percentual da produção total e da utilização dos corpos cetônicos. Como existem efeitos semelhantes ao limiar renal (não há um verdadeiro limiar renal) que variam de acordo com as espécies e os indivíduos a determinação da cetonemia e não da cetonúria, constitui o método preferido para avaliar a gravidade da cetose.

A CETOGÊNESE É REGULADA EM TRÊS ETAPAS CRUCIAIS 1. A cetose não ocorre in vivo a não ser que haja um aumen- to nos níveis de AGL circulantes provenientes da lipólise do triacilglicerol no tecido adiposo. Os AGL são os precursores dos corpos cetônicos no fígado. No estado alimentado e também em jejum o fígado extrai 30% dos AGL que passa pelo fígado é substancial. Então os fatores que regulam a mobilização dos AGL do tecido adiposo são importantes no controle da cetogênese .A atividade da CPT-I é baixa no estado alimentado levando à diminuição da oxidação dos ácidos graxos enquanto apresenta-se alta no jejum prolongado permitindo um aumento na oxidação dos ácidos graxos. A malonil-CoA, o intermediário inicial na biossíntese dos ácidos graxos formado pela acetil-CoA carboxilase no estado alimentado é uma potente inibidora da CPT-I (Figura 22-10). Nessas condições os AGL entram no hepatócito em baixas concentrações e são quase todos esterificados a acilglicerois e transportados para fora do fígado nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). A medida que a concentração de AGL aumenta no jejum prolongado, a ace- til-CoA-carboxilase é inibida diretamente pela acil-CoA, e o malonil-CoA diminui interrompendo a inibição da CPT-I e possibilitando a oxidação de mais acil-CoA. Esses eventos são intensificados no jejum prolongado por uma redução da razão (insulina/glucagon). Por consequencia a oxidação dos AGL é controlada pela CPT-I, o portal para a entrada no interior das mitocôndrias com esterificação da parte dos AGL captados e não oxidados. Por sua vez a acetil-CoA formado durante a oxidação é oxidado no ciclo do ácido cítrico ou entra na via da cetogênico de AGL o aumento de uma quantidade proporcionalmente maior de AGL é convertida em corpos

cetônicos, enquanto uma menor quantidade é oxidada pelo ciclo do ácido cítrico em CO₂. A distribuição de acetil-CoA entre a via da cetogênese e a via da oxidação a CO₂ é regulada de tal modo que a energia livre total captada no ATP que resulta da oxidação dos AGL, permanece constante à medida que a sua concentração sérica é alterada. Essa situação pode ser reconhecida quando se pensa que a oxidação completa de 1 mol de palmitato envolve uma produção efetiva de 106 mols de ATP por meio da oxidação e produção de CO₂ no ciclo do ácido cítrico, enquanto são produzidos apenas 26 mols de ATP quando o acetoacetato é o produto final e apenas 21 mols quando o produto final é o 3-hidroxiisobutirato. Dessa forma a cetogênese pode ser considerada como um mecanismo que permite ao fígado oxidar quantidades crescentes de ácidos graxos dentro das limitações de um sistema rigidamente acoplado da fosforilação oxidativa. Uma queda na concentração de oxalacetato particularmente no interior das mitocôndrias pode comprometer a capacidade do ciclo do ácido cítrico de metabolizar a acetil-CoA desviando a oxidação dos ácidos graxos para a cetogênese. Essa queda pode ocorrer devido a uma elevação da razão (NADH/NAD) causada pelo aumento da oxidação dos ácidos graxos que afeta o equilíbrio entre o oxalacetato e o malato, levando a uma redução do fluxo de substratos na concentração de oxalacetato, bem como quando a gliconeogênese está elevada, o que ocorre quando os níveis de glicemia estão baixos. A ativação da piruvato-carboxilase, que catalisa a conversão do piruvato em oxalacetato pela acetil-CoA alivia parcialmente esse problema, todavia em condições como a inanição e o diabetes melito não tratado, ocorre produção excessiva de corpos cetônicos, causando cetose.

ASPECTOS CLÍNICOS

O comprometimento da oxidação dos ácidos graxos dá origem a doenças que frequentemente estão associadas à hipoglicemia. Pode ocorrer deficiência de carnitina, particularmente no recém nascido e, em particular, em lactentes prematuros, devido à biossíntese inadequada ou à perda renal. Além disso, podem ocorrer perdas durante hemodiálise. Isso sugere uma necessidade dietética de carnitina em alguns indivíduos, semelhante à necessidade de vitamina. Os sintomas de deficiência incluem hipoglicemia, que constitui uma consequência do comprometimento da oxidação dos ácidos graxos, e acúmulo de lipídeos com fraqueza muscular. O tratamento consiste em suplementação oral de carnitina.

A deficiência hereditária de CPT-I afeta apenas o fígado, resultando em diminuição da oxidação dos ácidos graxos e cetogênese, com hipoglicemia. A deficiência de CPT II afeta principalmente o músculo esquelético e, quando severa, o fígado. As sulfonilureias (gliburida [glibenclamida] e tolbutamida), usadas no tratamento do diabetes melito do tipo 2, reduzem a oxidação dos ácidos graxos e, portanto, a hiperglicemia ao inibir a CPT I. Os defeitos hereditários das enzimas da oxidação e da cetogênese também levam à hipoglicemia não cetótica, ao coma e à esteatose hepática. Sabe-se da existência de defeitos na 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase de cadeias longas e curtas (a deficiência da enzima para cadeias longas pode constituir uma causa da esteatose hepática aguda da gravidez). As deficiências de cetoacil-CoA-tiolase e de HMG-CoA-liase também afetam a degradação da leucina, um aminoácido cetogênico (Capítulo 29). a toxina hipoglicina. Essa toxina inativa a acetil CoA desidrogenase de cadeias médias e curtas, inibindo a oxidação e causando hipoglicemia. A acidúria dicarboxílica caracteriza-se pela excreção de ácidos dicarboxílicos C₆ a C₁₀ e por hipoglicemia não cetótica, sendo causada pela ausência de acetil CoA desidrogenase de cadeia média nas mitocôndrias. A doença de Refsum é um distúrbio neurológico raro, devido a um defeito metabólico que leva ao acúmulo de ácido fitânico, encontrado em laticínios bem como na gordura e na carne dos ruminantes. Acredita-se que o ácido fitânico tenha efeitos patológicos sobre a função das membranas a prenilação das proteínas e a expressão gênica. A síndrome de Zellweger (cérebro-hepatorrenal) ocorre em indivíduos com ausência hereditária rara de peroxissomos em todos os tecidos. Esses indivíduos acumulam ácidos poliinoicos C₂₆ a C₃₈ no tecido cerebral e também exibem uma perda generalizada das funções peroxissomais. A doença causa graves sintomas neurológicos, e a maioria dos pacientes morre no primeiro ano de vida.

Intensificação do Ciclo de Lynen (beta-oxidação) e da cetogênese (cetoacidose).

A cetose prolongada resulta em cetoacidose quantidades de corpos cetônicos acima do normal no sangue e na urina constituem a cetonemia (hipercetonemia) e cetonúria, respectivamente. A condição global é denominada cetose. A forma básica da cetose ocorre na inanição e envolve a depleção dos carboidratos disponíveis,

juntamente com a mobilização dos AGL. Esse padrão geral de metabolismo é exagerado, produzindo os estados patológicos observados no diabetes melito ,o diabetes tipo II é cada vez mais comum nos países ocidentais; na doença dos cordeiros gêmeos; e na cetose do gado leiteiro. Formas não patológicas de cetose são encontradas na alimentação com alto teor de gorduras e após exercício físico intenso no estado pós-absortivo.

Tanto o ácido acetoacético quanto o ácido 3-hidroxiacetato são ácidos moderadamente fortes e tamponados quando presentes no sangue ou em outros tecidos. Todavia, a sua excreção contínua em grandes quantidades provoca depleção progressiva da reserva alcalina, causando cetose. Isso pode ser fatal no diabetes melito não controlado.

Adaptação cerebral ao uso de corpos cetônicos

As informações existentes sugerem que o transporte dos corpos cetônicos (ácidos acetoacético e beta-hidroxiacetato, através da BHE (barreira hemato encefálica), seja feito por carreadores estereoespecíficos e saturáveis. Competem para o mesmo sistema transportador dos corpos cetônicos, os ácidos láctico, pirúvico, propiônico e butírico . transposta a BHE, o cérebro tem condições enzimáticas para metabolizar os corpos cetônicos, basicamente, para que haja formação da AcCoA a partir do acetoacetato, há necessidade das enzimas 3 cetoácido Coa transferase e acetoacetil Coa tiolase. A utilização do D-beta-hidroxiacetato requer a enzima D-beta hidroxiacetato desidrogenase, na formação do acetoacetato. Embora estudos demonstrem a importância dos corpos cetônicos como substrato energético cerebral, alternativo à glicose é importante salientar que, nestas condições o consumo cerebral de glicose pode se encontrar reduzido mas nunca ausente. Não há de evidências de que os corpos cetônicos possam substituir totalmente a glicose pelo contrário, existem dados mostrando deterioração rápida das funções cerebrais quando da substituição da glicose por D-beta-hidroxiacetato na perfusão de cérebro isolado de rato A impossibilidade dos corpos cetônicos, em substituir a glicose no metabolismo energético cerebral pode ser justificada pela diferenciação das vias metabólicas. O D-beta-hidroxiacetato precisa ser convertido inicialmente a acetoacetato o qual é metabolizado mediante o deslocamento do radical succinil da SucCoA para oxigenar a AcetoAcCoA. Parece haver uma exceção a esta assertiva nos lactentes, em que o acetoacetato mostra ser um precursor preferencial na síntese de ácidos graxos e colesterol presumivelmente porque pode ser utilizado diretamente no citosol neste processo, em condições normais a glicose supriria somente 23% dos carbonos de colesterol recém sintetizado. Este nível de contribuição não se altera quando existe suplementação adicional na dieta láctea de carboidratos . Em condições normais, a hidrólise da SucCoA está acoplada à produção de GTP (guanosina trifosfato), substância participante direta de funções cerebrais importantes como síntese proteica e neoglicogênese ou indiretamente como precursora da cGMP (guanosina monofosfato cíclica) fundamental na mediação sináptica colinérgica Existem experimentos mostrando maior utilização de acetoacetato por mg de tecido cerebral quando incubados em presença de glicose. Isto se deve, provavelmente, a maior oferta de SucCoA, pois sabe-se que as duas moléculas de AcCoA originárias da molécula de glicose formam duas moléculas de SucCoA no ciclo de Krebs. A oxidação do acetoacetato via ciclo de Krebs também origina duas moléculas de SucCoA (1) sendo entretanto uma delas consumida no processo de formação de AcCoA. Assim a oxidação dos corpos cetônicos produz metade da SucCoA gerada pela oxidação da glicose. É possível, portanto, que o uso exclusivo dos corpos cetônicos resulte em depleção do conteúdo cerebral de SucCoA e conseqüentemente de GTP com sérias repercussões anatômicas e funcionais . Em função disto os corpos cetônicos devem ser considerados apenas como substratos cerebrais suplementares não alternativos à glicose . O mecanismo pelo qual a oxidação dos corpos cetônicos inibe a utilização de glicose cerebral ainda permanece obscuro. Presume-se que seja de modo semelhante ao que ocorre no músculo ou seja via elevação da Acetil CoA e citrato e conseqüente inibição da piruvato desidrogenase e fosfofrutoquinase, respectivamente.

Como consequência das mudanças fisiológicas que ocorrem durante o jejum acontecem algumas manifestações clínicas tais como: perda progressiva de peso sensação de fraqueza, anemia, inchaço, maior suscetibilidade a infecções, comprometimento da fase alimentar, intolerância a alimentos, alteração do humor com acentuada irritabilidade e mau hálito, entre outros.

Calcula-se que seja possível permanecer, em média, 60 dias sem comer. Caso mais de um terço das reservas de proteínas corporais sejam utilizadas para geração de energia, o indivíduo em jejum corre sérios riscos de entrar em óbito pois suas funções vitais podem ser fatalmente prejudicadas por uma possível falência de diversos órgãos.

Para que as atividades do corpo voltem ao estado normal de funcionamento vários dias são necessários, sendo que nos primeiros dias deve ser ingerida uma quantidade de calorias baixas e gradativamente deve ser aumentada até atingir o valor necessário de calorias que um indivíduo normal deve ingerir diariamente.

Os transtornos alimentares são doenças psiquiátricas caracterizadas por graves alterações do comportamento alimentar e que afetam na sua maioria adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, podendo originar prejuízos biológicos, psicológicos e aumento da morbidade e mortalidade. Os dois principais transtornos alimentares são a anorexia e bulimia nervosas. A anorexia nervosa é caracterizada pela perda de peso à custa de dieta extremamente restrita a busca desenfreada pela magreza distorção da imagem corporal e alterações do ciclo menstrual. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios repetidos de grande ingestão alimentar (episódios bulímicos, do inglês “binge eating”) e uma preocupação excessiva com o controle do peso corporal. O paciente chega a adotar medidas extremas, a fim de evitar o ganho de peso devido à ingestão exagerada de alimentos. Essas duas doenças estão intimamente relacionadas por apresentarem alguns sintomas em comum: uma idéia prevalente envolvendo a preocupação excessiva com o peso a distorção da imagem corporal e um medo patológico de engordar. Estudos epidemiológicos demonstram que há dificuldades relacionadas ao diagnóstico correto dos transtornos alimentares como por exemplo, a recusa do paciente em procurar ajuda profissional ou por não admitir que está doente ou por achar que conseguirá se tratar sozinho. Com isso somente os casos mais graves procuram tratamento o que pode implicar em incidência e prevalência subestimadas. A incidência de novos casos de anorexia nervosa em mulheres jovens de acordo com trabalhos nos Estados Unidos e Europa, pode variar de 1,432 a 503 por 100 mil pessoas anualmente. A incidência de bulimia nervosa é de 2 a 4% em países de primeiro mundo. Existe uma tendência ao aumento de incidência em parte pela realização de um diagnóstico mais preciso por parte dos médicos ou da familiaridade com a doença por parte dos pais dos pacientes e por outro lado pela apologia atual do culto ao “corpo perfeito” inatingível pela maior parte da população. A prevalência dos transtornos alimentares pode variar se considerarmos as síndromes parciais, sendo em pacientes que não apresentam a doença totalmente desenvolvida seja pela presença dos ciclos menstruais, seja pelo fato de a perda de peso não ser tão intensa quanto esperada. Embora a anorexia se inicie na adolescência (geralmente entre 13 a 17 anos), casos com início na infância e após 40 anos têm sido observados. Na bulimia nervosa o início dos sintomas ocorre nos últimos anos da adolescência ou até os 40 anos, estando a idade média de início por volta dos 20 anos de idade.^{1,4} Geralmente o perfil dos pacientes portadores de transtornos alimentares é: adolescentes do sexo feminino, raça branca, e alto nível sócio econômico cultural. Porém, o que se tem observado, é que esse grupo é cada vez mais heterogêneo, sendo realizado diagnóstico em adolescentes do sexo masculino, raça negra, pré-adolescentes e pacientes com nível sócio econômico cultural baixo. Quanto à etiopatogenia não há uma etiologia única responsável pela anorexia nervosa. Acredita-se no modelo multifatorial com contribuição de fatores biológicos genéticos psicológicos socioculturais e familiares. São ditos fatores de predisposição: sexo feminino, história familiar de transtorno alimentar, baixa auto-estima, perfeccionismo, dificuldade em expressar emoções. Fatores precipitantes: dieta, separação e perda, alterações da dinâmica familiar, expectativas irreais, proximidade da menarca. Fatores mantenedores: alterações endócrinas, distorção da imagem corporal, distorções cognitivas, práticas purgativas.

2.1- Anorexia nervosa

O início do quadro clínico ocorre freqüentemente a partir da elaboração de uma dieta, em que o paciente inicia a restrição de grupos alimentares, eliminando aqueles que julga mais calóricos. Essa restrição alimentar aumenta progressivamente com diminuição do número de refeições podendo evoluir drasticamente até o jejum. O paciente tem como meta emagrecer cada vez mais desejando a todo custo ficar cada vez mais magro. Geralmente os pacientes relatam que o início do quadro se deu após um fator estressante como algum comentário sobre seu peso ou o término de relacionamento ou perda de ente querido. Paulatinamente o paciente passa a viver

exclusivamente em função da dieta do peso e da forma corporal, das atividades físicas de tabela de calorias e do medo patológico de engordar. Concomitantemente esses pacientes apresentam traços de personalidade como preocupações e cautela em excesso medo de mudanças hipersensibilidade e gosto pela ordem. Existem dois tipos de apresentação da anorexia nervosa: o restritivo e o purgativo. No primeiro, os pacientes utilizam comportamentos restritivos associados à dieta. Na anorexia tipo purgativa, acontecem episódios de compulsão alimentar, seguidos de métodos compensatórios, como vômitos auto induzidos e o uso de laxantes e diuréticos. Entre os sintomas que podem ser referidos pelos pacientes estão: intolerância ao frio, fadiga, queda de cabelos, constipação, dor abdominal, anorexia, letargia, pés e mãos frios, amenorréia, dificuldade de concentração, etc. Como em geral os pacientes não admitem estar doentes, eles tendem a não relatar espontaneamente suas queixas ficando a cargo do médico de questioná-las. Os achados clássicos no exame físico desses pacientes estão relacionados à desnutrição e à disfunção hipotalâmica e incluem pele seca, hipotermia, bradicardia, hipotensão, bradipnéia e edema de membros. A gravidade da desnutrição pode ser avaliada pelo índice de massa corpórea (IMC), que é obtido pela divisão do peso pelo quadrado da altura (faixa de desnutrição inferior a 18kg/m² para adultos)- Bulimia nervosa Na bulimia nervosa, tipicamente o paciente começa a sentir uma vontade de comer incontrolável e, ao deparar-se com a geladeira, “devora” tudo. Sentese depois culpado e até mesmo mal estar físico em razão da quantidade ingerida de alimentos, ocorrendo-lhe a idéia de induzir o vômito para não engordar. Este comportamento lhe traz satisfação e alívio momentâneos. O paciente bulímico pensa em ter descoberto a forma ideal de manter o peso sem restringir os alimentos que considera proibidos. Todavia a progressão é uma catástrofe. Após o vômito, surge a sensação de estar fazendo algo fora do normal. Sente-se ansioso, culpado e com piora na auto-estima o que faz retomar a dieta às vezes de forma mais intensa por acreditar erroneamente que detém o controle sobre esse processo. Ao aumentar a restrição facilita os episódios bulímicos, piora os vômitos, a ansiedade e a auto-estima virando um círculo vicioso. Os episódios bulímicos são definidos como “a ingestão, em um curto espaço de tempo, de uma quantidade de alimento muito superior ao que a maioria das pessoas conseguiria comer durante um período de tempo igual e sob circunstâncias similares” . Além disso, deve haver um sentimento de perda de controle sobre a alimentação, um sentimento de não poder parar de comer ou não controlar o quê e quanto se come . A frequência desses episódios é variável podendo ocorrer várias vezes em um único dia ou em uma semana. Durante esses episódios o paciente come sozinho e escondido não dá atenção ao sabor e a textura do alimento, comendo sem nenhum critério na hora da compulsão. Porém o paciente é muito criterioso na escolha dos alimentos. Há também uma grande variabilidade nas calorias ingeridas durante o período da compulsão. Pacientes relataram ingestões variadas de 1.436 a 25.755 Kcal, que eram muitas vezes semelhantes à dieta habitual. A compulsão alimentar não está somente relacionada ao número de calorias ingeridas mas também aos sentimentos perda de controle e ingestão de determinados tipos de alimentos. Alguns dos pacientes devoram o alimento até que a compulsão trouxesse dor física ou sono. A média dos episódios por semana foi treze (variando entre seis a trinta) em 1994, relataram que a seleção alimentar durante os episódios segue um padrão semelhante: pães, bolos, massas, sanduíches, chocolates, pizzas e doces. Segundo elas a seleção dos alimentos é resultado da “compulsão” ou do “desejo irresistível” por esse alimentos. Também é comum a prática intensa de exercícios físicos podendo causar danos aos ligamentos e aos músculos. Também pode ocorrer o uso de laxantes, diuréticos, inibidores de apetite e de hormônios tireoidianos. Diferentemente do paciente anoréxico, o paciente bulímico não tem desejo de emagrecer cada vez mais. Em geral seu peso está normal ou em menor número de casos com sobrepeso. As irregularidades menstruais podem ocorrer mas a amenorréia é característica da anorexia nervosa. É possível encontrar aumento da impulsividade, manifestada pela associação com outros quadros psiquiátricos como cleptomania, tricotilomania e outros tipos de automutilação abuso de drogas ilícitas e álcool, promiscuidade sexual e risco de suicídio.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANOREXIA E BULIMIA NERVOSAS As complicações clínicas relacionadas à anorexia nervosa são decorrentes da própria desnutrição. Já na bulimia nervosa as complicações clínicas são mais frequentes estando principalmente relacionado ao distúrbio hidroeletrólítico.

COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

Na prática clínica observa-se que os transtornos alimentares se apresentam muitas vezes associados com outras doenças psiquiátricas é descrito a associação com:

- Abuso e dependência de drogas e álcool (12-40%)
- Síndromes depressivas (50-75%)
- Transtornos ansiosos como fobia social e transtorno obsessivo compulsivo (15-35%)
- Transtornos de personalidade (40-75%)

FONTE: Transtornos alimentares – Quadro clínico. 2006. USP

Fósforo

O fosfato é o principal ânion intracelular e desloca-se entre os compartimentos intra e extracelulares. Este movimento transcelular pode resultar da ingestão de carboidratos, lipídeos e de alterações ácido básicas.

O fosfato é essencial para a função celular e tem muitas ações fisiológicas. Dentre elas, atua nas rotas metabólicas de carboidrato, lipídio e proteína. Os componentes fosforilados de alta energia são responsáveis por toda produção e armazenamento de energia no organismo. São importantes também para a estrutura óssea, síntese de colágeno e homeostase do cálcio.

Além da desnutrição prévia, inúmeras outras condições têm sido relacionadas com a hipofosfatemia, tais como pós-operatório de operação bariátrica, alcoolismo, fístulas gastrintestinais e em pacientes críticos.

A hipofosfatemia severa é geralmente considerada quando fosfato plasmático inorgânico tem concentração $<1,5$ mg/dl (normal: 2,5 a 3,5 mg/dl). Pode resultar em manifestações clínicas que, na maioria das vezes, são clinicamente inexpressivas. Contudo, ela pode produzir rabdomiólise aguda, disfunção hematológica, insuficiência respiratória, cardiopatia e alterações neurológicas.

Magnésio

O magnésio é cátion intracelular mais abundante e essencial para o bom funcionamento celular, é um metal envolvido como cofator em aproximadamente 300 reações enzimáticas. dessa forma, ele participa de inúmeros processos metabólicos, inclusive naqueles ligados ao metabolismo de carboidratos envolvidos na regulação da secreção e ação da insulina.

A síndrome de realimentação está associada com a hipomagnesemia por um mecanismo ainda não estabelecido e possivelmente multifatorial, resultado do movimento para o meio intracelular de íons decorrentes de dietas contendo alto teor de carboidratos e baixo deste cátion. Entretanto baixas concentrações séricas de magnésio prévias podem exacerbar o grau da hipomagnesemia.

Análoga à hipofosfatemia, muitos casos de hipomagnesemia não são clinicamente significantes, mas quando severa é definida como Mg sérico $<1,0$ mEq/L poderá resultar em complicações clínicas cardíacas, abdominais, anorexia e eventos neuromusculares.

Potássio

É cátion intracelular monovalente essencial na manutenção da ação potencial da membrana celular. Sua concentração corporal total é regulada pelos rins, pelo aumento da aldosterona, na dieta hipercalêmica e pelo aumento de sódio no túbulo distal.

A hipocalcemia severa pode ser considerada como concentração plasmática abaixo de 3,0 mEq/L, níveis em que as alterações clínicas podem se manifestar. Assim como na hipomagnesemia e na hipofosfatemia, as manifestações clínicas são raras a menos que o déficit de eletrólitos seja severo. Porém, esta tríade de alterações eletrolíticas presentes na síndrome apresenta riscos potenciais para a vida. As consequências dela são numerosas, sendo mais importantes a arritmia cardíaca e a hipomotilidade intestinal.

Prevenção e tratamento

Os eletrólitos plasmáticos, particularmente sódio, potássio, fosfato e magnésio, devem ser monitorados antes e durante a realimentação, pelo menos por quatro dias. A glicose plasmática e eletrólitos urinários também. Concentração urinária de sódio menor que 10 mmol/L indica depleção salina, enquanto a determinação de magnésio, fosfato e potássio urinário pode auxiliar na identificação das perdas corporais destes eletrólitos.

Antes da realimentação os distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos e o volume circulatório cuidadosamente restabelecido. Na prática clínica, estas medidas podem retardar o reinício da alimentação, mas geralmente podem ser completadas nas primeiras 12 a 24 horas.

Em relação à deficiência de vitaminas é necessária correção antes da realimentação, especificamente tiamina deve ser administrada com doses intravenosas de 50 a 250mg pelo menos 30 minutos antes da dieta ser instituída. Não há consenso sobre a dose exata de tiamina a ser ofertada, inicialmente a administração precisa ser realizada por via intravenosa até que o paciente tolere as doses por via oral com tabletes de 100 mg uma vez ao dia. Alguns clínicos indicam folato (5 mg) diariamente, o que necessariamente não previne a síndrome de realimentação.

No planejamento das necessidades energéticas, é importante considerar que a oferta calórica deve ser lenta por via oral, enteral ou parenteral em aproximadamente 20 Kcal/ kg/dia, ou em média, 1000 Kcal/dia inicialmente, ou ainda 25% das necessidades calóricas diárias estimadas, avançando de três a cinco dias para o valor total. As necessidades diárias de proteínas devem ser de 1,2 a 1,5 g/kg/dia ou 0,17 g de nitrogênio/kg/dia, utilizando o peso ideal na desnutrição protéico-calórica e o peso ajustado nos indivíduos obesos.

Estudos sugerem que o tratamento da hipofosfatemia não é usualmente necessário a menos que a concentração plasmática de fosfato seja menor que 1,5 mg/dl ou que o paciente esteja sintomático. Sabe-se que a mensuração do fosfato sérico não é fidedigna por ser um íon predominantemente intracelular. Sendo assim, não guarda relação com os estoques corporais totais.

Recomendações atuais para o tratamento da hipofosfatemia severa sugere a administração de potássio intravenoso com 2 mg/kg em seis horas, associado a solução glicosada à 5%, com doses variando entre sete a 10 mg/kg, podendo atingir até 20mg/kg/dia, suspendendo-se sua infusão quando a concentração plasmática exceder 1,5 mg/dl.

Quanto ao tratamento da hipomagnesemia, preconiza-se a administração oral de sais de magnésio. No entanto eles são pouco absorvidos e ocasionam distúrbios gastrintestinais. Reposição venosa frequentemente é feita com sulfato de magnésio (solução a 50% contendo 2,1 mmol/ml). Este tratamento é um facilitador da correção de hipocalcemia refratária.

A hipocalcemia poderá ser corrigida pela cuidadosa administração intravenosa de potássio. A reposição não deve exceder 20 mmol/h e a concentração da solução não deve exceder 40 mmol/l.

1 É um intermediário importante no ciclo do ácido cítrico, onde é sintetizado a partir do α -cetoglutarato pela α -cetoglutarato desidrogenase através de descarboxilação. Durante o processo, a coenzima A é adicionada.

Tendo a B12 como cofator enzimático, ela também é sintetizada a partir do propionil CoA, o ácido graxo de número ímpar, que não pode sofrer beta-oxidação. ^[1] O propionil-CoA é carboxilado em D-metilmalonil-CoA, isomerizado em L-metilmalonil-CoA e reorganizado para produzir succinil-CoA por meio de uma enzima dependente de vitamina B₁₂. Embora a Succinil-CoA seja um intermediário do ciclo do ácido cítrico, ela não pode ser facilmente incorporada porque não há consumo líquido de Succinil-CoA. A succinil-CoA é primeiro convertida em malato e depois em piruvato, onde é transportada para a matriz para entrar no ciclo do ácido cítrico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As adaptações metabólicas decorrentes do jejum e/ou restrição de carboidratos, relacionadas ao metabolismo dos lipídeos, são provocadas pelo aumento da secreção dos hormônios lipolíticos (adrenalina, cortisol e hormônio do crescimento) em resposta à diminuição da glicemia e insulinemia, que associados estimulam a lipólise no tecido adiposo e, em consequência, aumentam a disponibilidade de ácidos graxos circulantes e precursores neoglicogênicos, como glicerol e aminoácidos. A utilização de lipídeos pelos músculos esqueléticos durante o exercício, entretanto, depende de outros fatores além do aumento da mobilização dos ácidos graxos via lipólise, tais como transporte através da corrente sanguínea, passagem pelas membranas plasmática e mitocondrial, β -oxidação e atividade do ciclo de Krebs e cadeia respiratória.

CONCLUSÃO

Segundo a literatura consultada, a prática do jejum intermitente, nas suas variadas formas, pode provocar diferentes alterações fisiológicas e bioquímicas no organismo. Em decorrência da restrição calórica, a perda de peso é o primeiro e mais evidente efeito. Como também a redução do Índice de Massa Corporal e da circunferência de cintura. Dentre os outros fatores benéficos apresentados nas evidências científicas destacam-se correções de anormalidades metabólicas, tais quais: na obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas. Bem como, melhora de vários biomarcadores celulares e diminuição do risco de desenvolvimento de enfermidades, melhora na saúde e aumento na longevidade.

Referencias

Akinkuade, S. T., & Fasae, K. P. (Ano não fornecido). A Survey of Noise Pollution in Ado-Ekiti Metropolis Using Mobile Phone. The World Health Report 2001

Wasserman, K., & McIlroy, M. B. (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American Journal of Cardiology*

MATTSON, Mark. "Neuroprotection against ischemic brain injury by the ketogenic diet". The Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, v. 27, n. 5, p. 878-885, 2007.

PANDA, Satchidananda. "Circadian physiology of metabolism". Science, v. 354, n. 6315, p. 1008-1015, 2016.

TREPANOWSKI, John. "Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults". JAMA Internal Medicine, v. 177, n. 7, p. 930-938, 2017.

VERDIN, Eric. "NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration". Science, v. 350, n. 6265, p. 1208-1213, 2015.

LONGO, Valter. Ele é um cientista da longevidade e autor do livro "The Longevity Diet". Dr. Longo é conhecido por seu trabalho em dietas de restrição calórica e jejum intermitente.

FUNG, Jason. Médico e autor de vários livros, incluindo "The Obesity Code" e "The Complete Guide to Fasting". Dr. Fung é um defensor do jejum intermitente para o gerenciamento do peso e da saúde metabólica.

VARADY, Krista. Pesquisadora especializada em dietas alternadas, incluindo o método 5:2, e autora do livro "The Every-Other-Day Diet".

PANDA, Satchidananda. Biólogo molecular que estudou o ritmo circadiano da alimentação e os efeitos do jejum intermitente no metabolismo.

MOSLEY, Michael. Médico e autor do livro "The Fast Diet", Dr. Mosley popularizou o método 5:2 de jejum intermitente e é conhecido por suas séries de documentários sobre saúde e nutrição.

CABO, Rafael de. Cientista especializado em envelhecimento e nutrição, Dr. de Cabo realizou pesquisas sobre os efeitos do jejum intermitente em mamíferos e sua influência na longevidade.

HARVIE, Michelle. Pesquisadora que trabalhou extensivamente em dietas alternadas, incluindo o método 5:2, e seu impacto na saúde da mulher. Ela é coautora do livro "The 2-Day Diet".

TREPANOWSKI, John. Cientista da nutrição que conduziu pesquisas sobre jejum intermitente e sua relação com a perda de peso, saúde metabólica e composição corporal.

VERDIN, Eric. Presidente do Instituto Buck para a Pesquisa sobre o Envelhecimento, Dr. Verdin realizou pesquisas sobre o jejum e a restrição calórica como estratégias para promover a saúde e a longevidade.