

O EFEITO DO FRACIONAMENTO DAS REFEIÇÕES NA REDUÇÃO DO COLESTEROLGuilherme Rossi da Mata¹**RESUMO**

Introdução: Muito se discute hoje sobre os riscos de uma alimentação inadequada: excesso de gordura saturada, carboidratos e sal, como também a pouca frequência de refeições, porém pouco se aprofunda nos efeitos do mau fracionamento das refeições para a saúde a médio e longo prazo. Objetivo: Este trabalho se propôs a realizar uma revisão de literatura a respeito do que se tem publicado sobre o efeito do fracionamento das refeições na redução do colesterol em humanos. Após cuidadoso levantamento bibliográfico baseado em estudos de diversos autores verificou-se que existem diversas publicações abordando o tema pesquisado, porém no Brasil o tema ainda não é tão discutido como nos demais países. Esse fato se dá devido ao pequeno número de publicações nacionais encontradas. Revisão de literatura: A revisão demonstrou que na maioria dos estudos o fracionamento da dieta em torno de 6 refeições diárias induz uma menor ingestão energética diária e um controle regular da síntese de colesterol devido uma secreção regular de insulina. Desta forma, apenas alterando a frequência da ingestão alimentar para uma frequência regular tem-se uma redução nos níveis de colesterol total e LDL. Foi visto também, que o fracionamento regular das refeições é extremamente importante para a prevenção e tratamento de pessoas com diabetes, visto que a sensibilidade à insulina está diretamente associada à sua taxa de secreção. Conclusão: Conclui-se que o correto fracionamento das refeições é um importante fator na redução do colesterol e prevenção de doenças cardiovasculares, porém ainda faz-se necessário a realização de novos estudos na área para que se possam obter resultados mais concisos.

Palavras-chave: Fracionamento das refeições; Colesterol; Insulina.

ABSTRACT

The effect of meal fractioning on cholesterol reduction

Introduction: There is debate today about the risks of an inadequate diet: saturated fat, carbohydrates and salt, but also the low frequency of meals, but rather deepens the evil effects of fractionation of meals for health in the medium and long. Objective: This study proposes to conduct a literature review about what has been published about the effect of splitting meals in reducing cholesterol in humans. After careful bibliographical study of several authors found that there are several publications addressing the subject searched, but in Brazil the issue is still not as discussed as in other countries. This fact is due to the small number of national publications found. Literature review: The review showed that in most studies, the meal frequency around 6 meals a day leads to a lower daily energy intake and a regular control of cholesterol synthesis due to a regular insulin secretion. Thus, just by changing the frequency of food intake to a regular attendance has been a reduction in total cholesterol and LDL. It was also seen that the meal fraction is extremely important for the prevention and treatment of persons with diabetes since insulin sensitivity is directly related to their secretion rate. Conclusions: It is concluded that the correct fractionation of meals is an important factor in lowering cholesterol and preventing cardiovascular disease, but still it is necessary to make further studies in order to achieve results more concise.

Key words: Meal frequency; Cholesterol; Insulin.

1 - Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu da Universidade Gama Filho em Bases Nutricionais da Atividade Física: Nutrição Esportiva

INTRODUÇÃO

Regulação glicêmica

O metabolismo dos carboidratos é muito bem regulado pelas interações entre a insulina, hormônio que promove o armazenamento de energia e os hormônios contra-reguladores como o glucagon, a epinefrina, o cortisol, o hormônio de crescimento e as citocinas das células imunes.

A homeostasia da glicose é mantida na presença de alimentos ingeridos em quantidades e composições amplamente variáveis (Shils e colaboradores, 2003).

Em pessoas saudáveis, a ação do glucagon é de estimular a produção de glicose pelo fígado e a ação da insulina é de bloquear essa produção e aumentar a captação da glicose pelos tecidos periféricos insulino-sensíveis, como o músculo e o tecido adiposo.

No estado normal de jejum, pequenos aumentos na glicemia levam a supressão da produção de glucagon e aumento da produção de insulina, enquanto as hipoglicemias levam a um aumento na glucagonemia e redução na insulinemia.

A integridade desse "glucostato" é fundamental para a saúde metabólica. No jejum e no estado pré-prandial, o consumo de glicose é representado pelo sistema nervoso central (50 %), músculo (25 %) e pelos tecidos esplâncnicos (25 %) (Dinneen e colaboradores, 1992; Gavin, 2001).

O estado de jejum normal é caracterizado por níveis mais elevados de glucagon e baixos de insulina, em conjunto com níveis fisiológicos de hormônios gastrointestinais como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). O resultado desse equilíbrio é uma produção aumentada de glicose pelo fígado e pelo rim, redução na captação periférica de glicose e aumento na proteólise muscular e na lipólise adipocitária.

Essas mudanças sincronizadas mantém a glicemia entre 70 e 100mg/dL, os ácidos graxos livres (produto da lipólise) entre 300 e 400µmol/L e os triglicérides abaixo de 125 mg/dL. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam redução na ação e produção de insulina, resultando em aumento na glicemia, ácidos graxos livres, triglicérides e nos aminoácidos no estado de jejum (Gavin, 2001; Lebovits, 2001).

Há um aumento fisiológico normal na glicemia após uma alimentação, com incremento de até 50mg/dL, não ultrapassando 140mg/dL.

Esse aumento é dependente da quantidade de glicose ingerida e da produção endógena de glicose. Nesse momento, o pâncreas produz uma quantidade maior de insulina, que suprime a produção de glucagon e, conseqüentemente, reduz a produção hepática de glicose. De outro modo, há aumento na captação da glicose pelo músculo e tecido adiposo.

Esse processo depende de uma ação eficaz da insulina em seus receptores celulares, e essa resposta metabólica leva também ao retorno dos níveis de lípides e aminoácidos ao estado basal.

Hormônios gastrointestinais como GIP, GLP-1, e PYY-3-36 participam desse processo, modulando o apetite, o esvaziamento gástrico, a produção de glucagon e insulina e, eventualmente, até influenciando diretamente a captação de glicose pelos tecidos (Meyer e Gressner, 2004).

A hiperglicemia pós-prandial é o resultado da produção excessiva de glicose, associada à captação periférica reduzida dessa.

Quando a captação de glicose supera a produção, a glicemia volta ao normal. Nas pessoas com intolerância aos carboidratos e naquelas com diabetes tipo 2, a excursão glicêmica pós-prandial é maior e mais prolongada, fazendo que esses indivíduos estejam a maior parte do tempo no estado pós-prandial (Polonsky e colaboradores, 1988; Service e colaboradores, 1983).

Assim, a hiperglicemia e hipertrigliceridemia pós-prandiais constituem as alterações mais precoces em pacientes que irão desenvolver diabetes tipo 2.

Para iniciar seus efeitos sobre as células-avulsas, primeiro a insulina se fixa e ativa uma proteína receptora na membrana.

É o receptor ativado e não a insulina, que causa os efeitos subseqüentes (Guyton, 1992) (ver Fig.1). Estes efeitos são produzidos pela translocação de proteínas transportadoras de glicose, mediada pela insulina, dos pools da membrana intracelular para a membrana plasmática nos tecidos sensíveis à insulina. Os transportadores localizados nos tecidos sensíveis à insulina

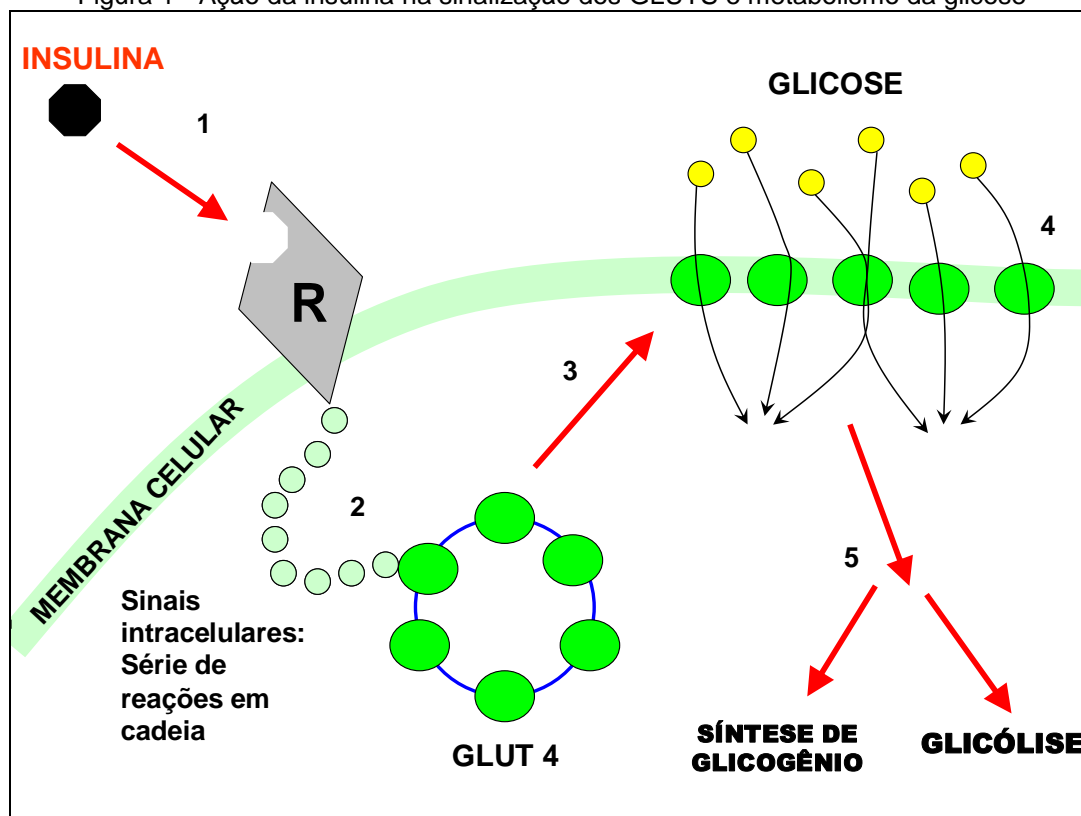
são transportadores independentes de sódio, facilitadores, denominados GLUT1 e GLUT4 (Charron e colaboradores, 1989).

O GLUT4 é a principal proteína envolvida na translocação estimulada pela insulina. Apesar do papel central do GLUT4 no transporte de glicose estimulado pela insulina, a resistência clínica aos efeitos metabólicos da insulina na disponibilidade de glicose, não parece ser devido a distúrbios de expressão GLUT4, mas, mais provavelmente, à comunicação prejudicada entre o receptor de insulina e as vesículas intracelulares que contêm o GLUT4. Muitos tecidos, inclusive cérebro e fígado, mantêm a captação de glicose independente das concentrações de insulina. Esta capacidade corresponde à

predominância, naqueles tecidos, de transportadores de glicose como GLUT1 (transportador presente em vários tecidos) e o GLUT3 (presente no cérebro) ou o GLUT2 (presente no fígado), que respectivamente, apresentam atividades na membrana plasmática reconhecidas independentemente das concentrações de insulina (Shils e colaboradores, 2003).

O cérebro é bem diferente da maioria dos outros tecidos do corpo porque a insulina tem pouco ou nenhum efeito sobre a captação e o uso da glicose. Ao contrário as células cerebrais são mesmo normalmente permeáveis à glicose, podendo utilizá-las sem a intermediação da insulina (Guyton, 1992).

Figura 1 - Ação da insulina na sinalização dos GLUTS e metabolismo da glicose



Insulina e Síntese de Lipídeos

A insulina e o glucagon também apresentam papéis importantes no metabolismo lipídico; concentrações aumentadas de insulina estimulam a lipogênese e o armazenamento de lipídios; níveis diminuídos de insulina e níveis aumentados de glucagon, verificados no jejum, promovem a lipólise e a oxidação lipídica

(Felig, 1970). No estado alimentado, necessita-se de insulina e glicose para a lipogênese. A glicose é necessária para a síntese de ácidos graxos e para a esterificação, fornecendo acetil-CoA, alfa-glicerofosfato e NADPH (Shils e colaboradores, 2003).

A insulina tem vários efeitos que levam ao armazenamento de gordura no tecido

adiposo. Primeiro a insulina aumenta a utilização de glicose pela maioria dos tecidos do corpo, o que automaticamente diminui a utilização da gordura, funcionando assim como um "poupador de gordura".

Entretanto a insulina também promove a síntese de ácidos graxos. Isto é especialmente verdadeiro quando são ingeridos mais carboidratos do que podem ser usados para energia imediata, fornecendo assim o substrato para a síntese de gordura.

Quase toda essa síntese ocorre no fígado, e os ácidos graxos são então transportados do fígado por meio das lipoproteínas sanguíneas para as células adiposas, para serem armazenados (Guyton, 1992).

Ainda no tecido adiposo, a insulina tem um papel importante na manutenção e estimulação da atividade da LPL (Bagdade e colaboradores, 1967). Durante a deficiência de insulina, a atividade da LPL está reduzida, assim como a captação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo apresenta-se diminuída (Kessler, 1963).

Por outro lado, na presença de insulina ficará inibida a ação da lipase sensível a hormônio. Esta é a enzima que causa a hidrólise dos triglicerídeos já armazenados nas células adiposas. Portanto, a liberação dos ácidos graxos a partir do tecido adiposo é inibida (Guyton, 1992).

Durante a falta de insulina, o efeito mais importante é o qual a lipase sensível a hormônio nas células adiposas torna-se fortemente ativada. Isto causa a hidrólise dos triglicerídeos armazenados, liberando grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol para dentro do sangue circulante. Este ácido graxo livre torna-se o principal substrato energético usado por essencialmente todos os tecidos do corpo exceto o cérebro (Guyton, 1992).

Por suprimir a lipólise e a liberação dos ácidos graxos armazenados, a insulina reduz seu nível de fornecimento ao fígado e aos tecidos periféricos. A principal consequência é a acentuada redução na geração de cetoácidos. Além disso, a insulina estimula o uso de cetoácidos pelos tecidos periféricos. Assim sendo a insulina é o principal e, talvez, o único hormônio anti-cetogênico (Berne e colaboradores, 2000).

No fígado, a insulina também é antigênica e lipogênica. Sob a influência da insulina, os ácidos graxos livres que chegam

através da circulação são desviados da β oxidação e da cetogênese. Pelo contrário, são reesterificados com D-glicerofosfato, derivado da glicólise estimulada por insulina ou do glicerol via enzima glicerofosfato cinase. Os ácidos graxos também são sintetizados a partir da glicose sob a influência da insulina (Berne e colaboradores, 2000).

A falta de insulina também causa a formação de quantidades excessivas de ácido acetoacético nas células hepáticas. Na ausência de insulina, mas na presença do excesso de ácidos graxos nas células do fígado, o mecanismo de transporte de carnitina para o transporte de ácidos graxos para dentro das mitocôndrias torna-se cada vez mais ativado.

Nas mitocôndrias ocorre a beta-oxidação dos ácidos graxos e então muito rapidamente, liberando quantidades extremas de acetil-coA. O excesso de acetil-coA é condensada para formar ácido acetoacético que por sua vez é liberado para o sangue circulante. Parte do ácido acetoacético é também convertida a ácido β -hidroxibutírico e acetona. Estas duas substâncias juntamente com pó ácido acetoacético, são chamadas de corpos cetônicos, e sua presença em grande quantidade nos líquidos corporais é chamada de cetose (Guyton, 1992).

A insulina também favorece a síntese hepática de colesterol a partir da acetil-CoA ao ativar a enzima responsável pela limitação da velocidade hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase.

Paralelamente ao maior armazenamento hepático de triglicerídeos, a insulina reduz a síntese da apolipoproteína B; o resultado final é uma supressão aguda da liberação de VLDL. No entanto, em condições de hiperinsulinemia contínua de longa duração, a alta taxa de síntese de VLDL acaba elevando os níveis circulantes de triglicerídeos (Berne e colaboradores, 2000).

Metabolismo do colesterol

O excesso de ácidos graxos no plasma também promove a conversão hepática de alguns ácidos graxos em fosfolípidos e colesterol, dois dos principais produtos do metabolismo lipídico. Estas duas substâncias juntamente com o excesso de triglicerídeos formados ao mesmo tempo no fígado, são então descarregadas dentro do sangue nas lipoproteínas.

Ocasionalmente as lipoproteínas plasmáticas aumentam por até três vezes na ausência de insulina, dando uma concentração total de lipídeos plasmáticos de alto percentual, em vez dos 0,6% normais. Esta alta concentração de lipídeos, especialmente a alta concentração de colesterol leva ao rápido desenvolvimento de aterosclerose em pessoas com diabetes graves (Guyton, 1992).

O objetivo desta revisão foi avaliar o efeito do fracionamento das refeições na redução do colesterol em humanos.

REVISÃO DE LITERATURA

As oportunidades de se consumir refeições irregularmente têm aumentado nas últimas décadas juntamente com a acessibilidade às refeições prontas, frequência aumentada do consumo de fast-foods, motivadas pela falta de tempo e praticidade exigidas pelo modo de vida moderno. Embora nenhum estudo tenha avaliado o efeito de dietas irregulares aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, diversos estudos tentaram avaliar o impacto da frequência das refeições a esses fatores.

Há mais de 50 anos, Ellis observou o efeito benéfico da administração oral frequente de glicose no tratamento do diabetes insulino-dependente (Jenkins e colaboradores, 1992).

Na década de 90, estudos mostraram benefícios de uma maior frequência de refeições sobre a glicemia e insulinemia no diabetes não insulino-dependente ao longo do dia (Jenkins e colaboradores, 1992; Bertelsen e colaboradores, 1993).

Estudos recentes em voluntários saudáveis confirmaram que a alimentação frequente reduz a secreção pós-prandial de insulina e parece aumentar a sensibilidade à insulina (Jenkins e colaboradores, 1989; Jenkins e colaboradores, 1990).

Melhorar o controle de glicose com menores concentrações de insulina é extremamente benéfico em pessoas com DMNID e tem-se uma forte relação entre o aumento da insulina sérica com o surgimento da resistência à insulina (Olefsky e colaboradores, 1982; DeFronzo e colaboradores, 1982; Ducimetiere e colaboradores, 1980; Ferrannini e colaboradores, 1987).

As mais freqüentes recomendações nutricionais da Associação Americana de

Diabetes (American Diabetes Association) também chamam atenção para as possíveis vantagens da maior frequência das refeições (Bertelsen e colaboradores, 1993).

A diminuição da secreção de insulina foi vista em estudos a mais longo prazo e foi associada a concentrações reduzidas de lipídeos e lipoproteínas séricas, notadamente o LDL colesterol e a apolipoproteína B. De fato, durante mais de um quarto de século, evidências mostraram o efeito benéfico da ingestão de refeições sobre os lipídeos séricos (Gwinup e colaboradores, 1963; Young e colaboradores, 1971; Arnold e colaboradores, 1993; McGrath e Gibney, 1994).

Estudos com isótopos estáveis em homens mostraram que frequência aumentada das refeições reduziu a síntese de colesterol e os níveis de insulina (Jones e colaboradores, 1993).

Além das concentrações reduzidas de insulina e, portanto, mais baixa estimulação da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase) (Lakshmanan e colaboradores, 1973; Jaganathan e colaboradores, 1964), enzima limitante da síntese de colesterol, a alteração ou expansão do pool de sais biliares, secundários aos ciclos enterohepáticos mais frequentes, também podem ser considerados como um fator na redução das concentrações de lipídeos séricos.

A frequência de refeições diárias figura entre os fatores que modificam a concentração plasmática de colesterol, em homens e animais.

Estudos epidemiológicos demonstraram que, o fracionamento das refeições diárias, em porções ingeridas com maior frequência, está associado a níveis mais baixos de colesterol sérico (Oliveira e Sichieri, 2004).

Além disso, foi verificada a associação entre a maior frequência no consumo de alimentos e concentrações de colesterol total, LDL e tolerância à glicose em pessoas saudáveis (Gwinup e colaboradores, 1963; Jenkins e colaboradores, 1989; Arnold e colaboradores, 1993).

Em um estudo de 2004 realizado por Oliveira e Sichieri, foi avaliado o efeito do fracionamento das refeições em 49 mulheres com dietas adicionadas de frutas ou fibras por dez semanas.

As mulheres foram selecionadas randomicamente e concordaram em serem

alocadas em um dos três grupos: maçã (300g) com 16 participantes, pêra (300g) com 16 participantes, ou biscoitos de aveia (60g) com 17 participantes. Os grupos de frutas e biscoitos possuíam igual teor de fibras. Todas foram instruídas a comerem as frutas ou biscoitos, três vezes por dia, em porções aproximadas de 100g de frutas ou 20g de biscoitos de aveia.

No início do estudo a frequência média de refeições foi de 3,8 e, no transcorrer do estudo, aumentou-se a frequência para 5 refeições/dia. No final do estudo foi então avaliada a variação do colesterol baseada no aumento de refeições durante o estudo. Este aumento de refeições foi categorizado em: uma, duas, três ou mais refeições diárias.

As participantes que aumentaram três ou mais refeições, obtiveram uma redução do colesterol total estatisticamente significativa quando comparadas às que aumentaram uma ou duas refeições. A análise dos dados mostrou que após 14 semanas de inclusão de frutas e biscoitos na dieta observou-se uma redução de 12,6mg/dl, $p < 0,04$ e 17,4mg/dl, $p < 0,03$, respectivamente, no colesterol total e no LDL-C sérico das participantes que relataram aumento médio de três ou mais refeições diárias.

Vale ressaltar, que as alterações observadas no colesterol plasmático da presente análise, não decorrem do consumo energético, da fruta ou do biscoito de aveia, e sim do fracionamento e frequência das refeições, uma vez que os dados estão ajustados para ingestão de frutas e dos biscoitos.

Jones e colaboradores, (1993) avaliou a concentração de hormônios circulantes e a síntese de colesterol em 12 homens voluntários com concentrações normais de colesterol e triglicérides. Os voluntários consumiram dietas líquidas durante 3 dias por uma das duas formas: 6 deles seguiram uma dieta a base de 6 refeições distribuídas durante todo o dia (D6) e os outros 6 seguiram uma dieta a base de apenas 3 refeições também distribuídas durante o dia (D3).

Os voluntários receberam a dieta líquida Ensure Plus (Abbott) a qual foi calculada individualmente para fornecer toda a caloria e nutrientes necessários para cada participante. Sua composição era de 53% de carboidratos, 32% de lipídios e 15% de proteínas.

As amostras de sangue foram colhidas sempre 4h antes de cada refeição.

As concentrações de colesterol reduziram significativamente em todos os voluntários, tanto em D6 quanto em D3. Concentrações de insulina permaneceram menores e constantes durante todo o dia na dieta D6 quando comparadas à D3 que permaneceu em picos altíssimos logo após as refeições.

Farshchi e colaboradores (2004) investigou o impacto de um fracionamento irregular de refeições no perfil lipídico, concentrações de insulina e glicose. Neste estudo, o grupo estudado foi de 9 mulheres magras e saudáveis de idade entre 18-42 anos. O teste consistiu em 2 fases: na fase 1, durante 14 dias, as 9 voluntárias tiveram que seguir suas dietas habituais, porém em 6 refeições/dia (dieta regular) e com intervalos regulares entre as refeições, já na fase 2, as voluntárias seguiram uma dieta irregular variando de 3-9 refeições/dia, dando uma média de 6 refeições/dia.

Antes e após cada fase, foi oferecida a cada voluntária uma vitamina na qual um total de 50% de carboidratos, 35% de lipídios e 15% de proteínas foram fornecidos. Antes e após a ingestão da vitamina foram colhidas amostras de sangue das voluntárias para a análise de glicose, insulina plasmática e triglicerídeo sérico. Colesterol total e suas frações foram colhidos antes e após cada fase.

Foi observada uma redução significativa no LDL (~ 6mg/dl) durante a fase 1 do estudo, assim como menores concentrações de glicose associadas a menores picos de insulina, quando comparados com a fase 2 do estudo. Já os triglicerídeos plasmáticos não sofreram alterações significativas durante o experimento.

Farshchi e colaboradores (2005) também estudou o efeito do fracionamento regular das refeições na ingestão energética, gasto energético, concentrações de insulina circulante, glicose e lipídios em 10 mulheres obesas. O estudo dividiu-se em duas fases, semelhantes ao estudo descrito acima, do mesmo autor.

No início e término de cada fase, uma refeição-teste foi fornecida às voluntárias e concentrações de glicose, insulina e lipídios

foram determinadas antes e 3h após (apenas glicose e insulina) a refeição-teste.

Não foram encontradas mudanças no peso corporal e nem nas medidas antropométricas das participantes durante o estudo. A ingestão energética foi significativamente maior quando foi fracionada a dieta em 9 refeições/dia durante a dieta irregular quando comparada às 6 refeições da dieta regular.

Os picos de insulina sérica reduziram significativamente após o período da dieta regular comparados com picos maiores após a dieta irregular. Níveis séricos de colesterol total e LDL foram significativamente mais baixos (<5mg/dl e <7mg/dl, respectivamente) após a dieta regular quando comparados após a dieta irregular. Não houve alterações nos triglicérides plasmáticos das participantes durante o estudo.

Arnold e colaboradores. (1993) estudou o efeito de duas dietas isoenergéticas (3 e 9 refeições/dia) nas lipoproteínas plasmáticas e no metabolismo da glicose. Foram selecionados 19 voluntários saudáveis e com níveis de colesterol normais. Eles foram instruídos em consumir suas dietas usuais, porém 2 semanas em 3 refeições/dia e 2 semanas em 9 refeições/dia. Entre uma dieta e outra os participantes tiveram um intervalo de 1 a 7 dias para que uma dieta não influenciasse na outra.

Não houve diferenças significativas nos percentuais de gordura, carboidrato, açúcares totais e álcool, gramas de fibras, ou ingestão total de energia entre as duas dietas para os 17 participantes que completaram o estudo. O percentual de proteína consumido foi levemente maior na dieta fracionada em 9 refeições/dia.

Colesterol total foi significativamente mais baixo após a dieta de 9 refeições/dia quando comparado à dieta de 3 refeições/dia (diferença de 6.5%). LDL após a dieta de 9 refeições/dia foi 8.1% menor quando comparado à dieta de 3 refeições/dia e 14.1% menor do que os valores iniciais. Já o HDL, apresentou-se reduzido na dieta de 9 refeições/dia (4.1% de diferença) quando comparado à dieta de 3 refeições/dia. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de VLDL, triglicérides, Apo A-1 e B.

Em um estudo realizado com 11 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 foi

testado o efeito de dois tipos de dietas diferentes na secreção de insulina durante dois dias. No primeiro dia, os pacientes se alimentaram de uma dieta fracionada composta por 13 pequenas refeições (dieta1) e no segundo dia a mesma dieta foi oferecida, porém em somente 3 grandes refeições (dieta2). A carga energética não se alterou de uma dieta para outra. Amostras de sangue foram colhidas dos voluntários sempre antes, entre e após as refeições.

Foi observado um aumento na concentração de glicose após cada refeição da dieta 2. Durante a dieta 1, um aumento foi visto nos primeiros 90 minutos a partir do início da dieta e essa concentração caiu progressivamente durante todo o dia. A insulina e o Peptídeo-C aumentaram moderadamente durante a dieta 1 e permaneceram constantes durante o dia, em contraste com a dieta 2, onde a insulina aumentou exageradamente logo após cada uma das 3 refeições, confirmando a hipótese que quando há um fracionamento das refeições a secreção de insulina é economizada. Apesar da menor resposta insulínica durante a dieta 1, concentrações de ácidos graxos livres, substratos que competem com a glicose na utilização pelo tecido, reduziram em ambas as dietas (Jenkins e colaboradores 1992).

Chapelot e colaboradores (2006) estudou o efeito da adição e da omissão de uma refeição diária na composição corporal e no metabolismo. 24 homens jovens não obesos foram utilizados na pesquisa, 12 deles que relataram ter uma dieta habitual composta por 4 refeições diárias passaram a se alimentar em apenas 3 refeições ao dia (grupo 4-3) enquanto os outros 12 com uma dieta habitual composta por 3 refeições passaram a se alimentar em 4 refeições diárias (grupo 3-4). A diferença entre os dois grupos se deu apenas por acrescentar ou não o lanche da tarde na alimentação. O estudo teve duração de 28 dias e análises de sangue, ingestão alimentar e composição corporal foram avaliadas antes do período de estudo (S1) e após o período de estudo (S2).

No início do estudo, nenhuma diferença significativa foi observada no peso corporal ou na composição corporal entre os grupos. Observou-se, após o período experimental, um aumento tanto na ingestão de gordura quanto na gordura corporal do

grupo 4-3. Além disso, o grupo 4-3 apresentou concentrações maiores de leptina após o estudo. Não foram observadas mudanças significativas nestes parâmetros no grupo 3-4.

Edelstein e colaboradores (1992) publicou um estudo realizado entre 1984-1987 no qual avaliou-se o fracionamento das refeições nas concentrações de colesterol em 2034 homens e mulheres de idade entre 50-89 anos. Os participantes eram avaliados anualmente por consultas em consultório ou por questionários enviados por correio ou feitos por telefone. Ao final do período, os participantes foram classificados em 3 grupos: quem consumiam 1 a 2, 3 ou ≥ 4 refeições diárias.

A maioria dos participantes (79%) relataram realizar apenas 3 refeições/dia, 9% realizaram de 1 a 2 refeições/dia e 19% relataram consumo de 4 ou mais refeições/dia.

Valores de colesterol total e LDL foram mais baixos à medida que se aumentou o fracionamento das refeições tanto em homens quanto em mulheres. Não houve diferenças significativas nos valores de HDL nem de triglicérides.

McGrath e Gibney (1994) adotaram um estudo diferente. Eles selecionaram homens que tinham como hábito se alimentar em pequenas refeições, porém 6 vezes por dia, e homens que se alimentavam em 3 grandes refeições por dia. Depois disso os grupos foram trocados, ou seja, quem se alimentava 3 vezes por dia passou a se alimentar 6 vezes e vice-versa. Os resultados foram analisados. Foi verificado que no grupo que aumentou a frequência da ingestão alimentar houve o decréscimo do colesterol total, LDL e aumento da razão HDL/LDL, enquanto que os níveis séricos de glicose e de triglicérides não se alteraram. Além disso, no grupo em que o número de refeições foi diminuído foi verificado um aumento do consumo percentual de proteína, gordura, ácidos graxos saturados e álcool.

No estudo de Murphy e colaboradores (1996) foram utilizados 11 estudantes mulheres e foram comparados os efeitos da ingestão alimentar em 12 refeições/dia e 3 refeições/dia e seus efeitos no triglicérideo pós-prandial, ácidos graxos não esterificados, glicose, insulina, GIP, GLP-1 e lipoproteínas séricas após 2 semanas em cada dieta. A única diferença significativa entre as duas dietas foi um pequeno, porém significativo,

aumento no HDL colesterol quando as participantes seguiram a dieta de 12 refeições/dia.

Segura e colaboradores (1995) estudaram o efeito da ingestão de 3, 6, 9 e 12 refeições/dia durante um período de 12h. A concentração plasmática de glicose durante o dia foi similar durante as 4 dietas, porém a curva da resposta glicêmica durante o dia foi inversamente proporcional à quantidade de refeições. A concentração plasmática de insulina durante a dieta de 6 refeições foi menor do que a concentração na dieta de 3 refeições apenas, e sem nenhuma redução em comparação na dieta de 12 refeições/dia.

Mecanismos Bioquímicos

O incentivo para realizarem mais estudos nesse campo deverá vir em razão do potente benefício em termos de redução do risco de doenças cardiovasculares. Além disso, agora existem boas evidências que relacionam o aumento da frequência alimentar com a redução do colesterol total e LDL. A insulina tem um papel importante no aumento da síntese hepática de colesterol através do estímulo da HMG-CoA redutase, a enzima catalizadora da reação da síntese de colesterol (Dietschy e Brown, 1974).

Um estudo mais recente de Jones e colaboradores. (1993), de curta duração (3 dias em cada dieta comparando 3 e 6 refeições/dia), mostrou redução da síntese do colesterol à medida em que se reduziu os níveis de insulina e peptídeo inibidor gástrico (GIP) na dieta de 6 refeições/dia.

Em ratos, a insulina aumenta a ação da HMG CoA redutase (Lakshmanan e colaboradores 1973; Williamson e Ilic, 1985) através tanto da síntese de novo dessa enzima quanto da ativação das concentrações já existentes. Em humanos, a insulina tem importância no aumento da interação [¹⁴C]acetato - colesterol nos fibroblastos. Concentrações de insulina mantêm baixas nos indivíduos que consomem pequenas e frequentes refeições comparadas a indivíduos que consomem poucas e grandes refeições por dia. Isso confirma a hipótese de que reduzindo as concentrações de insulina no sangue tem-se uma redução na síntese do colesterol (Jones e colaboradores, 1993) (ver Fig. 2). Todavia, um fracionamento irregular das refeições irá atrapalhar a correta secreção insulínica e também despertará respostas

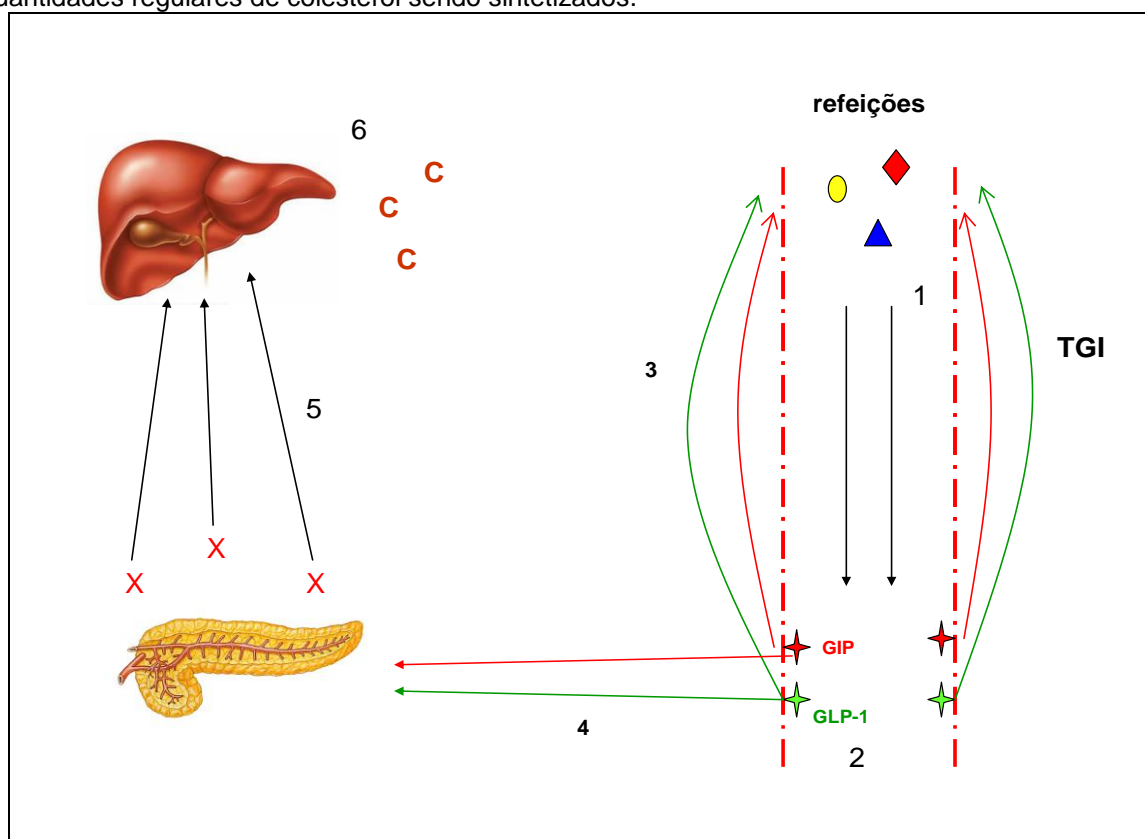
hormonais as quais afetarão na sensibilidade da insulina (Jenkins e colaboradores, 1992).

Outro possível mecanismo pelo qual se relacionam o fracionamento das refeições com níveis de colesterol é o da excreção do ácido mevalônico. Este ácido é um marcador da ação da HMG CoA redutase. Neste contexto, a redução do colesterol que se têm com o fracionamento regular das refeições é significativamente relacionada a um aumento na excreção urinária do ácido mevalônico. Esta é uma das razões pela qual a diminuição da concentração do colesterol com o aumento da frequência das refeições é devido à

redução do estímulo insulínico na HMG CoA redutase (Jenkins, 1997).

Em conjunto com o fracionamento regular das refeições, a inclusão de fibras na dieta mostra ter um importante papel na redução do colesterol uma vez que sua ingestão retarda a absorção da glicose induzindo a menores picos de insulina e, por conseqüência, menor ativação da HMG CoA redutase. Além disso, a dieta rica em fibras aumenta a eliminação fecal de sais biliares induzindo a redução do colesterol para a formação de novos sais (Lundin e colaboradores, 2004).

Figura 2 - Formação do colesterol hepático no fracionamento regular das refeições. 1- chegada de quantidades reduzidas de macronutrientes na luz intestinal; 2- produção de GIP e GLP-1 pelas células intestinais; 3 e 4- ações de GIP e GLP-1 tanto a nível TGI quanto a nível pancreático induzindo a produção de insulina; 5- quantidades regulares de insulina sendo produzida; 6- quantidades regulares de colesterol sendo sintetizados.



Jenkins e colaboradores (1989) reforçou que a diminuição da ingestão de nutrientes por refeição induz a diminuição de colesterol devido à baixa quantidade de carboidratos em cada refeição induzindo uma menor secreção de insulina. Uma menor secreção de insulina além de inibir a ação da

HMG CoA redutase, aumenta os receptores hepáticos de LDL resultando menores concentrações de colesterol total e LDL circulantes.

Vale ressaltar que reações metabólicas são determinadas não apenas pelas reações de enzimas em si, mas também

pela disponibilidade de substratos para tais reações (Koshland, 1984).

Concentrações de HMG CoA são dependentes do fluxo de carbono fornecido para a reação da síntese do colesterol, a qual é dependente da concentração de acetil-CoA presente no meio. As enzimas piruvato desidrogenase e fosfofrutoquinase fornecem acetil-CoA para a formação de colesterol e estas são insulino-sensíveis (Jones e colaboradores, 1993).

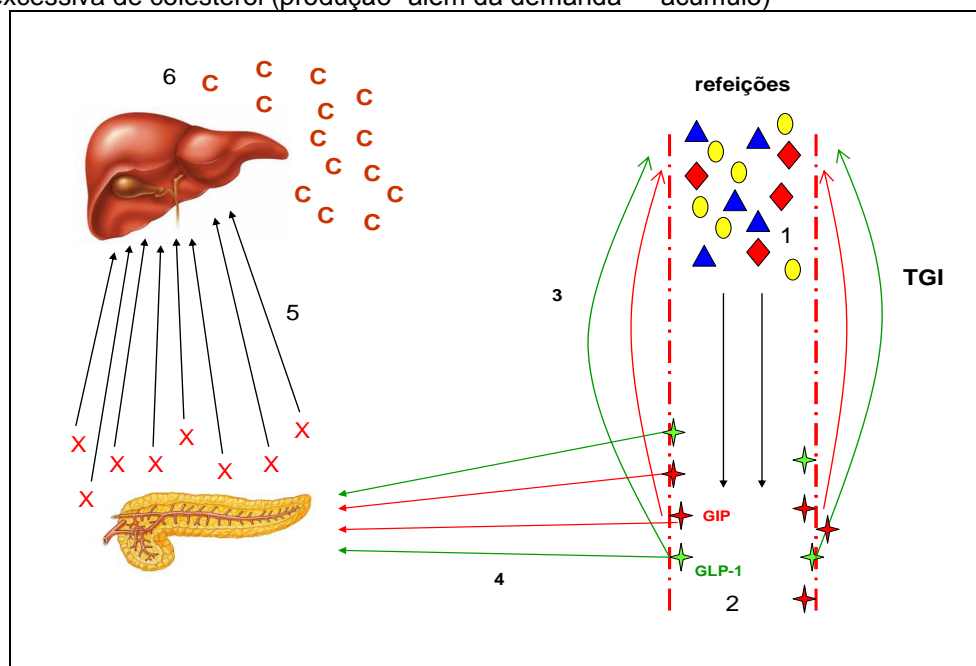
Dentre os fatores que regulam a homeostase do colesterol incluem a concentração de gordura e colesterol da dieta, concentração de hormônios circulantes, disponibilidade dos substratos de células precursoras e o metabolismo biliar (Lakshmanan e colaboradores 1973; Williamson e Ilic, 1985). Componentes biliares são fatores adicionais que regulam a formação de colesterol. O ácido e o colesterol biliares que são liberados e reabsorvidos após as refeições reduzem a ação da HMG-CoA redutase (Weis e Barth, 1980; Schalm e colaboradores 1978).

Sendo assim, a frequência das refeições pode alterar a regulação biliar da

síntese do colesterol. Com refeições mais frequentes, a liberação de ácidos biliares e o fornecimento de colesterol biliar para o fígado serão mais prolongados, resultando na diminuição da ação da HMG CoA redutase.

Chapelot e colaboradores, (2006) concluíram que com um baixo fracionamento das refeições, além da indução na produção do colesterol (ver Fig. 3), há também uma tendência maior à deposição de gordura corporal. Este fato se dá tanto pela maior secreção insulínica como também a alta concentração de gordura presente em cada refeição. Além de uma maior deposição de gordura, têm-se ainda, um menor efeito térmico dos alimentos, induzindo, cada vez mais, a uma maior ingestão alimentar. Isso indica um forte mecanismo pelo qual o fracionamento irregular das refeições pode afetar no gasto e ingestão energética, podendo levar ao ganho de peso a longo prazo e aumentando o risco para o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (Farshchi e colaboradores 2005).

Figura 3 - Formação do colesterol hepático no fracionamento irregular das refeições. 1- chegada de quantidades excessivas de macronutrientes na luz intestinal; 2- superprodução de GIP e GLP-1 pelas células intestinais; 3 e 4- ações de GIP e GLP-1 tanto a nível em TGI quanto a nível pancreático induzindo a superprodução de insulina; 5- quantidade excessiva de insulina sendo produzida; 6- síntese excessiva de colesterol (produção "além da demanda" = acúmulo)



CONCLUSÃO

Em suma, esta revisão mostrou que, nas pessoas que apresentam um padrão irregular no que diz respeito à frequência de refeições, uma simples alteração no padrão alimentar, no caso, a alteração do fracionamento da dieta em torno de 6 refeições diárias, induz a redução do colesterol total e LDL significativamente, favorece a regularidade de uma menor secreção de insulina ao longo do dia e configura-se, portanto, como um grande benefício para a prevenção e tratamento de pessoas com DMNID.

Em relação aos triglicerídeos plasmáticos e ácidos graxos livres, estes não sofreram alterações importantes quando relacionados ao fracionamento das refeições, sendo necessários novos estudos para que isso seja averiguado.

Cabe ressaltar, que apenas um fracionamento regular das refeições não é o suficiente para se ter um bom perfil lipídico, devem ser levados em conta a qualidade dos alimentos que compõe a dieta e também a prática regular de atividade física.

REFERÊNCIAS

- 1- Arnold, L. M.; Ball, M. J.; Duncan, A. W.; Mann, J. Effect of isoenergetic intake of three or nine meals on plasma lipoproteins and glucose metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 57, p.446-45. 1993.
- 2- Bagdade, J.D.; Porte, D.; Bierman, E.L.; Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community barret. *N Engl J Med*. Vol. 276. p.427-33. 1967.
- 3- Bertelsen, J.; Christiansen, C.; Thomsen, C.; e colaboradores. Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, Vol 16, Núm. 1. p. 4-7, 1993.
- 4- Chait, A.; Bierman, E.L.; Albers, II.; Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts: Mechanism of insulin induced stimulation. *I Clin Invest*. Vol.64. p.309-19. 1979.
- 5- Chapelot, D.; e colaboradores. Consequence of omitting or adding a meal in man on body composition, food intake, and metabolism. *Obes Res*. Vol. 14. Núm. 2. p.215-227. 2006.
- 6- Charron, M.J.; e colaboradores. A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. *Proc Natl Acad Sci*. Vol. 86. p.2535-9. 1989.
- 7- DeFronzo, R.A. Insulin secretion, insulin resistance and obesity. *Int J Obes*. Vol. 6. p.73-9. 1982.
- 8- Dietschy, J. M.; Brown, M. S. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterogenesis. *Journal of Lipid Research*. Vol. 15. p. 508-516. 1974.
- 9- Dinneen, S.; Gerich, J.; Rizza, R. Carbohydrate metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Vol. 327. p. 707-13. 1992.
- 10- Ducimetiere, P.; Eschwege, E.; Papoz, L.; Richard, J.L.; Claude, J.R.R. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infection and coronary heart disease mortality in a middle- aged population. *Diabetologia*. Vol. 19. p.205-10. 1980.
- 11- Edelstein, S. L.; Barrett-Connor, E. L.; Wingard, D. L.; Cohn, B. A. Increased meal frequency associated with decreased cholesterol concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 55.p. 664-669. 1992.
- 12- Fabry, P.; Fodor, J.; Hejl, Z.; Geizerova, H.; Balcarova, O. Meal frequency and ischaemic heart-disease. *Lancet*. Vol. 27. 190-191. 1968.
- 13- Fabry, P.; Fodor, J.; Hejl, Z.; Braun, T.; Zvolankova, K. The frequency of meals: its relation to overweight, hypercholesterolaemia, and decreased glucose-tolerance. *Lancet*. Vol. 6. p.14-61 5. 1964.
- 14- Farshchi, H.R.; Taylor, M.A.; Macdonald, I.A. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *Am J Clin Nutr*. Vol.81. p.16-24. 2005.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

- 15- Farshchi, H.R.; Taylor, M.A.; Macdonald, I.A. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women. *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 58. p. 1071-1077. 2004.
- 16- Felig, P. Glucagon: physiologic and diabetogenic role. *N Eng J Med*. Vol. 283. p.149-50. 1970.
- 17- Ferrannini, E.; e colaboradores. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. Vol. 317. p.350-7. 1987.
- 18- Gavin, II. Pathophysiologic mechanisms of postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol*. Vol. 88. suppl 1. p.4H-8H. 2001.
- 19- Guyton, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1992.
- 20- Gwinup, G.; Bryon, R.; Rousch, W.; Kruger, F.; Hamwi, G. Effect of nibbling versus gorging on serum lipids in man. *Am J Clin Nutr*. Vol.13. p.209-213. 1963.
- 21- Jagannathan, S.N.; Connel, W.F.; Beveridge, J.M. Effects of gormandizing and semicontinuous eating of equicaloric amounts of formula-type high fat diets on plasma cholesterol and triglyceride levels in human volunteer subjects. *Am J Clin Nutr*. Vol.15. p.90-93. 1964.
- 22- Jenkins, D.J. Carbohydrate tolerance and food frequency. *British Journal of Nutrition*. Vol.77, Suppl. 1, p.S71S81. 1997.
- 23- Jenkins, D.J.A.; e colaboradores. Metabolic effects of reducing rate of glucose ingestion by single bolus versus continuous sipping. *Diabetes* 1990;39:775-8 1.
- 24- Jenkins, D.J.A.; e colaboradores. Metabolic advantages of spreading te nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr*. Vol. 55. p.461-7. 1992.
- 25- Jenkins, D.J.A.; e colaboradores. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *N Engl J Med*. Vol. 32. Núm. 1. p. 929-34. 1989.
- 26- Jenkins, D.J.A.; Ocana, A.; Jenkins, A.L.. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of meal frequency in noninsulin-dependent diabetes. *Am. J. Clin. Nutr*. Vol.55. p.461-467. 1992.
- 27- Jones, P.P.; Leich, C.A.; Pederson, R.A. Meal frequency effects on plasma hormone concentrations and cholesterol synthesis in humans. *Am J Clin Nutr*. Vol.57. p.868-74. 1993.
- 28- Jones, P. J. H.; hitch, C. A.; Pederson, R. A. Meal-frequency effects on plasma hormone concentrations and cholesterol synthesis in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 57. p.868-874.1993.
- 29- Koshland, D.E. Control of enzyme activity and metabolic pathways. *Trends Biochem Sci*. Vol.9. p.155-9. 1984.
- 30- Lakshmanan, M.R.; Nepokroeff, C.M.; Ness, G.C.; Dugan, R.E.; Porter, J.W. Stimulation by insulin of rat B-hydroxy-B-methyl-glutaryl coenzyme A reductase and cholesterol synthesizing activities. *Biochem Biophys Res Commun*. Vol.50. p.704-10. 1973.
- 31- Lebovitz, H.E. A Symposium: Managing the atherogenic potential of the postprandial state. *Am J Cardiol*. Vol. 88. Suppl 1. p.1H-3H 2001.
- 32- McGrath, S. A.; Gibney, M. J. The effects of altered frequency of eating on plasma lipids in free living healthy males on normal self selected diets. *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 48. p. 402-407. 1994.
- 33- Meyer, U.; Gressner, A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*. Vol.50. Núm.9. p. 1511-25. 2004.
- 34- Murphy, M.C.; Chapman, C.; Lovegrove, J. A.; Isherwood, S.G.; Morgan, L.M.; Wright, J. W.; Williams, C. M. Meal frequency: does it determine postprandial lipaemia? *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 50. p. 491-497. 1996.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

35- Olefsky, J.M.; Kolterman, O.G.; Scarlett, J.A. Insulin action and resistance in obesity and non-insulin dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol.* Vol. 243. p.E15-30. 1983.

36- Oliveira, M.; Sichieri, R. Fracionamento das refeições e colesterol sérico em mulheres com dieta adicionada de frutas ou fibras. *Rev. Nutr. Campinas.* Vol. 17. Núm. 4. p.449-459. 2004.

37- Polonsky, K.S.; e colaboradores. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* Vol. 318. p.1231-39. 1988.

38- Robert, M.B.; Levy, M.N.; Bruce, M.K.; Bruce, A.S. *Fisiologia.* São Paulo: 4ª edição. Guanabara Koogan 2000.

39- Schalm, S.W.; LaRusso, N.F.; Hofmann, A.F. Diurnal serum levels of primary conjugated bile acids. *Gut.* Vol.19. p.1006-14. 1978.

40- Segura, A.G.; Josse, R.G.; Wolever, T.M. S. Acute metabolic effects of increased meal frequency in Type I1 diabetes: three vs six, nine, and twelve meals. *Diabetes Nutrition and Metabolism.* Vol. 8. p. 331-338. 1995.

41- Service, F.J.; e colaboradores. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia.* Vol.25. p.316-21. 1983.

42- Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; Catharine, A.R. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença.* São Paulo. Manole. 2003.

43- Weis, E.E.; Barth, C.A. Inhibition of cholesterol synthesis in rat liver by physiological doses of taurocholate. *Eur J Biochem.* Vol.11. p.479-83. 1980.

44- Williamson, D.H.; Ilic, V.J. Effects of short term insulin deficiency on lipogenesis and cholesterol synthesis in rat small intestine and liver in vivo. *Biochem.* Vol.23. p.221-3. 1985.

45- Young, C.M.; Frankel, D.L.; Scanlan, S.S.; Simko, V.; Lutwak, L. Frequency of Feeding, Weight Reduction, and Nutrient Utilization. *Journal of the American Dietetic Association.* Vol. 59. Núm.5. p.473-480. 1971.

Recebido para publicação em 12/02/2011

Aceito em 20/08/2011