



Ingestão de cálcio, peso e composição corporal

Calcium intake, weight and body composition

Isabel Catarina da Cunha Teixeira

Orientada por: Dra. Dulce Lemos

Monografia

Porto, 2009

Agradecimentos

À Dra. Dulce Lemos por toda a colaboração... pela disponibilidade, preocupação, incentivo e optimismo demonstrados ao longo da elaboração deste trabalho;

À minha irmã e cunhada, Salete e Vânia, pela ajuda preciosa na finalização deste trabalho;

A todos que não intervindo directamente, ajudam-me... simplesmente por estarem presentes!

Os meus pais, irmão e cunhado, o Rui e o meu pequenino Diogo.

Índice

Agradecimentos.....	i
Lista de Abreviaturas.....	iii
Resumo e palavras chave.....	iv
Resumo e palavras chave (inglês).	v
1 Introdução.....	1
2 Relação entre a ingestão de cálcio, o peso e a composição corporal - Revisão da literatura.....	2
2.1 Estudos observacionais em adultos.....	2
2.2 Estudos experimentais em adultos.....	9
2.3 Estudos em crianças e adolescentes.....	15
2.4 Estudos em modelos animais.....	18
2.5 Modulação da adiposidade central.....	20
3 Mecanismos propostos para a relação entre ingestão de cálcio, peso e composição corporal.....	21
3.1 Efeito do cálcio nos adipócitos.....	22
3.2 Mudanças na absorção de gordura.....	27
4 Papel do cálcio vs produtos lácteos.....	29
5 Conclusão.....	33
Referências Bibliográficas	35
Índice de Anexos	39

Lista de Abreviaturas

IMC – Índice de Massa Corporal

NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey III

CARDIA – Coronary Artery Risk Development in Young Adults

$[Ca^{2+}]_i$ – Concentração de cálcio intracelular

FAS – Síntese de ácidos gordos

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxivitamina D

11 β -HSD1 – Desidrogénase 11 β -hidroxiesteróide tipo 1

PTH – Hormona Paratiroidea

UCP 2 – Proteína desacopladora 2

nVDR – Receptor da vitamina D nuclear

mVDR – Receptor da vitamina D membranar

ECA – Enzima conversora de angiotensina

CLA – Ácido linoleico conjugado

Resumo

Em vários estudos, observacionais e experimentais, humanos e animais, observou-se uma relação inversa entre a ingestão de cálcio (particularmente de produtos lácteos como fonte), o peso e a gordura corporal. No entanto, estes efeitos do cálcio não foram observados consistentemente.

O efeito aumentado dos produtos lácteos relativamente ao cálcio *per se*, possivelmente deve-se a compostos bioactivos adicionais presentes nestes produtos que actuam sinergicamente com o cálcio atenuando a adiposidade.

Estudos demonstram que o cálcio influencia o metabolismo do adipócito. Na medida em que uma elevada ingestão de cálcio diminui os níveis da hormona paratiroidea (PTH) e de 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), causando uma diminuição da concentração de cálcio intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), e consequente inibição da lipogénese e aumento da lipólise. Para além disso, uma elevada ingestão de cálcio aumenta a excreção fecal de gordura, tendo este mecanismo uma contribuição adicional para os efeitos do cálcio.

Palavras-Chave: Cálcio; produtos lácteos; peso; composição corporal.

Abstract

It was observed an inverse relation between the calcium intake (particularly dairy products as a source), weight and body fat, in several studies, observational and experimental, with humans and animals. However, the calcium effects weren't observed consistently.

The increased effect of dairy products relating to calcium *per se* it's due, possibly, to the presence of additional bioactive compounds in those products that act synergistically with the calcium diminishing adiposity.

Studies demonstrate that calcium influences adipocyte metabolism as a high intake of calcium diminishes the parathyroid hormone (PTH) and 1, 25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) levels. This causes a decrease of intracellular calcium concentration ($[\text{Ca}^{2+}]$), and thus, inhibites the lipogenesis and increases the lipolysis. In addition, a high ingestion of calcium increases the fecal excretion of fat, having an additional contribution to the calcium effects.

Key words: Calcium; Dairy products; Weight; Body composition.

1. Introdução

Actualmente, a incidência da obesidade está a tomar proporções epidémicas e o seu aumento rápido traduz um papel substancial dos factores ambientais.

Os efeitos da alimentação no controlo de peso têm-se focado na combinação óptima de macronutrientes, enquanto o papel dos micronutrientes tem recebido menos atenção. No entanto, uma acumulação de evidências recentes sugere que dietas ricas em cálcio podem ter um papel directo na prevenção e tratamento da obesidade.

A associação entre elevada ingestão de cálcio, baixo peso corporal e massa gorda começou a ser abordada num pequeno número de publicações nos finais dos anos 80. Desde então, até 2000 esta temática foi pouco estudada. Nessa altura surgiram 3 publicações que suportam essa relação em estudos epidemiológicos,⁽¹⁾ em modelos animais,⁽¹⁾ bem como estudos prospectivos^(2, 3) e ensaios clínicos em humanos⁽³⁾. A partir daí, numerosos investigadores começaram a explorar esta associação “ingestão de cálcio, peso e composição corporal”, surgindo assim o interesse da realização desta revisão da literatura.

O trabalho apresentado tem como principais objectivos: analisar a possível relação entre a ingestão de cálcio e o peso, bem como com a composição corporal, especialmente na modulação da adiposidade central; analisar os mecanismos através dos quais o cálcio exerce a sua acção; e discutir possíveis compostos bioactivos presentes nos produtos lácteos que poderão potenciar a acção do cálcio.

Para tal, optou-se pela seguinte organização: é abordada a relação entre a ingestão de cálcio, o peso e a composição corporal, sendo analisados estudos em adultos (estudos observacionais e experimentais), em crianças e adolescentes e

em animais. Em seguida, é exposta a influência da ingestão de cálcio na modulação da adiposidade central. Seguidamente são apresentados os dois mecanismos propostos para explicar a relação em estudo. Finalmente é discutido o papel do cálcio versus produtos lácteos, sendo apresentados alguns compostos bioactivos que poderão ter influência na relação.

2. Relação entre a ingestão de cálcio, o peso e a composição corporal -

Revisão da literatura

2.1 Estudos observacionais em adultos

Apesar do balanço energético ser o factor mais crítico na regulação do peso, alguns estudos sugerem que o metabolismo do cálcio e talvez de outros componentes dos produtos lácteos possam contribuir para alterar o balanço energético e assim ter um papel na regulação do peso. ⁽⁴⁾

Cinco estudos desenvolvidos com o objectivo principal de estudar o esqueleto foram reavaliados por Davies et al, ⁽³⁾ de forma a explorar a associação entre ingestão de cálcio e o peso corporal. Quatro desses estudos foram observacionais (dois longitudinais e dois transversais), com estimativa da ingestão de cálcio dos alimentos, enquanto o outro estudo foi um ensaio clínico aleatorizado duplamente cego usando carbonato de cálcio. Na amostra total estudada, de 780 mulheres, notou-se uma associação negativa entre ingestão de cálcio e peso em mulheres jovens, mulheres de meia idade e nas mulheres idosas. Na análise combinada de dados de dois dos estudos de coorte, o Odds Ratio para a existência de excesso de peso foi de 2,25 ($p < 0,02$) para mulheres jovens abaixo da mediana da razão de ingestão cálcio/proteína, comparativamente a mulheres acima da mediana de ingestão de cálcio. ⁽³⁾ A

diferença é maior para valores de Índice de Massa Corporal (IMC) superiores a 30 (isto é, obesidade). Neste estudo, os autores calcularam ainda que a diferença de ingestão de 1000mg de cálcio está associada a 8kg de diferença na média de peso corporal, em mulheres jovens, e que a ingestão de cálcio parece explicar aproximadamente 3% de variabilidade do peso corporal no adulto. ⁽³⁾

Apesar de, no grupo de mulheres de meia-idade (na quinta década de vida), a revisão dos estudos por Davies et al, predizer mudanças no peso relativamente pequenas com diferenças na ingestão de cálcio ($\approx 0,38\text{kg/ano}/1000\text{mg}$ ingestão de cálcio), ⁽³⁾ tais efeitos podem ser substanciais ao longo do tempo. Uma mudança no peso corporal desta magnitude é comparável com o ganho de peso anual de $\approx 0,37\text{kg}$, usualmente observado durante a fase adulta. ⁽⁵⁾

Posteriormente, Heaney ⁽⁶⁾ reavaliou estes dados usados na publicação de Davies et al e verificou que, no grupo de mulheres jovens, as que têm uma ingestão de cálcio situada no percentil 25 (razão cálcio (mg) /proteína (g) = 10), têm uma prevalência de excesso de peso de 15% e prevalência de obesidade de 4%. Enquanto que naquelas mulheres cuja ingestão de cálcio corresponde aproximadamente às recomendações de ingestão para mulheres na terceira década de vida, verifica-se uma prevalência de apenas 4% de excesso de peso e 0,2% de obesidade. ⁽⁶⁾ Relativamente ao grupo de mulheres de meia-idade verifica-se uma redução significativa de ganho de peso anual com o aumento da ingestão de cálcio. Os dados apresentados nesta análise sugerem que a prevalência de obesidade (ou ganho de peso) pode ser diminuída 60 a 80% assegurando largamente, nas mulheres, a ingestão dos níveis de cálcio recomendados. ⁽⁶⁾

É de ter em conta que, a baixa ingestão de cálcio tende a ser um marcador de uma dieta pobre em geral. Por isso, as associações encontradas no grupo de mulheres jovens e de meia-idade não estabelecem por si só a ingestão de cálcio como causa, ⁽³⁾ não podendo ser apurada uma evidência de causalidade devido à natureza observacional dos estudos. Por exemplo, é possível que as pessoas que ingerem mais cálcio, provavelmente tenham um padrão alimentar mais saudável, e portanto sejam menos susceptíveis a terem excesso de peso ou serem obesos. ⁽⁷⁾

Loos et al ⁽⁸⁾ realizaram um estudo transversal, numa coorte de um estudo prospectivo (HERITAGE Family), numa população de 362 homens (109 pretos e 253 brancos) e 462 mulheres (201 pretas e 261 brancas). Foi encontrada uma associação inversa significativa entre ingestão de cálcio e percentagem de gordura corporal, para os homens pretos e brancos e para mulheres brancas, não sendo verificada uma associação significativa para mulheres pretas. Nestas, poder-se-ia argumentar que, a ingestão de cálcio é demasiado baixa para sortir um efeito na composição corporal, contudo os homens pretos têm uma ingestão de cálcio semelhante e apresentam associações negativas significativas com as medidas de adiposidade. ⁽⁸⁾ Relativamente aos brancos, para as mulheres foi observada uma associação inversa entre a ingestão de cálcio e a maioria das medidas de adiposidade, ao passo que nos homens foi observada apenas na percentagem de gordura. ⁽⁸⁾

Diferenças similares foram também reportadas no estudo transversal de adultos da fase 2 do estudo Québec Family, ⁽⁹⁾ no qual os sujeitos (235 homens e 235 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e 65 anos) foram categorizados em 3 grupos de ingestão de cálcio. Nas mulheres, o grupo de ingestão

<600mg/dia apresenta valores significativamente mais elevados para peso corporal, percentagem de gordura, massa gorda, IMC, e gordura abdominal, comparativamente aos outros 2 grupos (600-1000mg/dia e >1000mg/dia), depois de ajustados para as variáveis confundidoras. Nos homens não foram observadas diferenças significativas nos diferentes grupos de ingestão de cálcio. ⁽⁹⁾

No estudo National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) ⁽¹⁾ também foram reportadas diferenças relativas aos sexos. Zemel et al, ⁽¹⁾ na análise da base de dados do NHANES III, encontraram uma associação inversa muito forte entre o odds ratio de obesidade e a ingestão de cálcio. Eles analisaram o odds ratio para estar no quartil superior de gordura corporal, para diferentes quartis de ingestão de cálcio. Foi encontrado um odds ratio para maior adiposidade de 1,00 no grupo de menor ingestão de cálcio, e este foi progressivamente mais baixo com o aumento da ingestão de cálcio. Foi de 0,75 para o 2.º quartil; 0,4 para o 3.º quartil; e de 0,16 para o 4.º quartil de ingestão de cálcio nas mulheres (n=380; p< 0,0009). Para os homens foi notada uma relação inversa similar; no entanto, não foi evidente uma redução comparável no risco relativo de maior adiposidade (odds ratio) dependente da dose por quartil de ingestão de cálcio. ⁽¹⁾ Esta análise foi controlada para a ingestão energética e para a actividade física.

Curiosamente, num estudo transversal de Kamycheva et al ⁽¹⁰⁾ com 18914 adultos, a ingestão de cálcio foi directa e significativamente associada ao IMC nos homens, enquanto nas mulheres não foi encontrada associação, sendo que para ambos os sexos, a ingestão de cálcio, tendo como principal fonte produtos lácteos, foi notavelmente baixa. Os autores apresentam como possível explicação para a associação positiva verificada nos homens, uma associação entre a

ingestão de cálcio proveniente dos produtos lácteos e a ingestão energética total, factor para o qual não houve ajuste. ⁽¹⁰⁾

Lovejoy et al, ⁽¹¹⁾ na sua investigação, utilizando dados de um estudo longitudinal em que participaram mulheres pré-menopausa afro-americanas (n=52) e brancas (n=97), observaram uma correlação inversa entre ingestão de cálcio e IMC, bem como percentagem de gordura corporal, sendo a correlação estatisticamente significativa apenas no grupo de mulheres brancas. ⁽¹¹⁾ Verificaram-se também diferenças significativas para a relação entre ingestão de cálcio e IMC entre as raças (p=0,04). De notar que, observou-se uma ingestão de cálcio significativamente menor por parte das mulheres afro-americanas. ⁽¹¹⁾

Num estudo de Buchowski et al, ⁽¹²⁾ a ingestão de cálcio foi auto-reportada por 50 mulheres afro-americanas pré-menopausa, sendo que 26 delas eram intolerantes à lactose. Para além de se verificar que as mulheres intolerantes à lactose têm um maior IMC do que as tolerantes à lactose (p=0,008), verificou-se também que nas tolerantes à lactose a ingestão de cálcio, ajustada para a energia, foi negativa e significativamente associada ao IMC ($r^2=0,47$). No entanto, a associação observada entre elevado IMC e baixa ingestão de cálcio pode estar relacionada com outros factores como hábitos ou padrões alimentares, actividade física e outros factores ambientais que não foram controlados. Visto que a ingestão de cálcio é uniformemente baixa no grupo de intolerantes à lactose, ⁽¹²⁾ provavelmente a falta de efeito significativo neste grupo para a associação entre ingestão de cálcio e IMC, deve-se ao facto de não haver mulheres com ingestão adequada de cálcio para ser evidente a relação que foi observada no outro grupo, ⁽¹³⁾ à semelhança do que poderá acontecer com as mulheres afro-americanas do estudo de Lovejoy et al.

No estudo prospectivo multicêntrico Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) ⁽¹⁴⁾ participaram 3157 adultos brancos e pretos, com idades compreendidas entre os 18 e 30 anos, sendo seguidos durante 10 anos. No estudo, foram observadas diferenças na ingestão de produtos lácteos de acordo com o IMC no início do estudo, verificando-se que, os indivíduos com excesso de peso consumiam estes alimentos com menos frequência do que os indivíduos normoponderais ($p < 0,001$). Em indivíduos com excesso de peso, o consumo de produtos lácteos foi inversamente associado com todos os componentes do síndrome metabólico (incluindo obesidade). O odds ratio para o desenvolvimento do síndrome metabólico (2 ou mais componentes) foi 72% mais baixo ($OR = 0,28$; IC 95%: 0,14-0,58) entre os indivíduos na categoria de maior consumo de produtos lácteos (≥ 35 vezes/semana), comparativamente com os indivíduos na categoria de menor consumo (< 10 vezes/semana) ⁽¹⁴⁾.

Lin et al, ⁽²⁾ numa análise secundária de um exercício de intervenção que envolveu 54 mulheres caucasianas normoponderais dos 18 aos 30 anos, encontraram uma relação inversa significativa entre a ingestão de cálcio, ajustada para a energia, e mudanças tanto no peso como na gordura corporal, no período de 2 anos de observação. De especial interesse, é o facto do efeito negativo do cálcio no ganho de peso ser confinado aos sujeitos abaixo da mediana de ingestão energética (1876kcal/dia). Nos sujeitos com maior ingestão energética, o cálcio não teve impacto nas mudanças no peso e na gordura corporal, enquanto a ingestão energética, por si só, teve um impacto positivo em ambos. ⁽²⁾ Estes resultados poderão levar a pensar que “se se comer mais do que o que se queima, armazena-se a diferença apesar da ingestão de cálcio”, ⁽¹⁵⁾ podendo o impacto do cálcio ser particularmente benéfico durante a perda de peso. ⁽¹⁶⁾ De

acordo com o mencionado, conclui-se num simpósio ⁽¹⁷⁾ que provavelmente o efeito da ingestão de cálcio ou produtos lácteos é maior em indivíduos cujo estado adipocitário está em mudança, quer durante perda de peso, quer durante o ganho de peso associado à idade e ao crescimento. No mesmo simpósio, verificou-se também ser improvável que a ingestão ou suplementação de cálcio como única variável independente demonstre efeitos no peso, devendo a ingestão energética ser um factor envolvido no modelo. ⁽¹⁷⁾ Lin et al ⁽²⁾ postulam que a ingestão energética possa oprimir o impacto de cálcio em mudanças na composição corporal em mulheres adultas, podendo uma elevada ingestão de cálcio melhorar a efectividade de dietas se forem restritivas do ponto de vista energético.

Da análise dos estudos observacionais apresentados, ressaltam alguns aspectos importantes que interessa salientar. Primeiro, em estudos epidemiológicos, a ingestão de produtos lácteos é frequentemente usada como substituta da medida de ingestão de cálcio, porque habitualmente os produtos lácteos compreendem a fonte primária de cálcio alimentar. ⁽¹⁸⁾ No entanto, existe evidência de que outros componentes dos produtos lácteos possam ter um efeito sinérgico com o cálcio, ou independente, que pode ter sido obscurecido até há pouco tempo. Segundo, uma baixa ingestão de cálcio pode estar associada a dieta e estilo de vida menos saudáveis, não podendo ser estabelecida uma relação de causa-efeito em investigações observacionais. Terceiro, é improvável um efeito do cálcio alimentar independente da ingestão energética, ⁽¹⁸⁾ como foi verificado por Lin et al. ⁽²⁾ Quarto, a ingestão de cálcio alimentar pode ter efeitos apenas sob determinadas circunstâncias, como perda de peso em indivíduos obesos, em indivíduos que têm vitamina D suficiente ou durante períodos de baixa actividade física. ⁽¹⁸⁾ Finalmente, como noutros nutrientes, pode haver um efeito de ponto inicial, tal

que é necessária uma ingestão suficiente para a mudança ser evidente, e com as correntes baixas ingestões que se têm verificado, essas ingestões podem não ser conseguidas, e assim o efeito não se notar nos estudos epidemiológicos. ⁽¹⁸⁾

2.2 Estudos experimentais em adultos

Apesar dos resultados de grande parte dos estudos previamente mencionados serem promissores, é importante a análise também de estudos experimentais, para melhor perceber esta relação da ingestão de cálcio com o peso e composição corporal.

De forma concordante com o referido anteriormente no estudo observacional de Lin et al, relativamente à ingestão energética, resultados de um ensaio clínico de Zemel et al ⁽¹⁹⁾ sugerem que o aumento da ingestão de cálcio de quantidades sub-óptimas para quantidades adequadas pode aumentar a eficácia de uma dieta restritiva em energia na perda de peso e gordura corporal, com melhores resultados exercidos pelos produtos lácteos como fonte de cálcio comparativamente a suplementos. Neste estudo, 32 obesos adultos mantiveram dietas com défice de 500kcal/dia, durante 24 semanas, e foram seleccionados aleatoriamente para a dieta standard (400 a 500mg de cálcio alimentar/dia suplementada com placebo); a dieta rica em cálcio (dieta standard suplementada com 800mg de cálcio/dia); ou dieta rica em produtos lácteos (1200 a 1300mg de cálcio alimentar/dia suplementada com placebo). ⁽¹⁹⁾ Os pacientes a que foi atribuída a dieta standard perderam $6,4 \pm 2,5\%$ do seu peso corporal; a perda de peso foi aumentada 26% (para $8,6 \pm 1,1\%$) na dieta rica em cálcio e 70% (para $10,9 \pm 1,6\%$) na dieta rica em produtos lácteos. ⁽¹⁹⁾ A perda de massa gorda foi similarmente aumentada pela dieta rica em cálcio e pela dieta rica em produtos

láceos, 38% e 64% respectivamente. ⁽¹⁹⁾ A concentração de leptina circulante seguiu um padrão similar ao observado para a perda de gordura corporal. Os 3 grupos exibiram diminuições significativas nos níveis plasmáticos de leptina contudo a dieta rica em produtos láceos exibiu uma diminuição de 51%, vs 19% e 33% nos grupos da dieta standard e rica em cálcio. ⁽¹⁹⁾ Além disso, notou-se uma mudança na distribuição da perda de gordura corporal: a perda de gordura da região do tronco representa $19,0 \pm 7,9\%$ do total de perda de gordura na dieta standard, sendo esta fracção aumentada para $50,1 \pm 6,4\%$ e $66,2 \pm 3\%$ nas dietas rica em cálcio e rica em produtos láceos, respectivamente. ⁽¹⁹⁾

De acordo com o descrito anteriormente, se os produtos láceos forem adicionados à dieta, sem compensação de energia, é provável que ocorra ganho de peso. Isto foi demonstrado num estudo de Barr et al, ⁽²⁰⁾ em que 204 homens e mulheres, entre os 55 e 85 anos, que consumiam menos de 1,5 porções de produtos láceos por dia, foram randomizados para um grupo controlo ou um grupo de intervenção com leite magro. O grupo de intervenção foi aconselhado a adicionar 3 porções (240g) de leite magro ao seu consumo habitual de produtos láceos, sem ser dada qualquer indicação para o ajuste de energia adicional proveniente deste consumo complementar; o grupo controlo foi instruído a manter a sua dieta habitual. Durante as 12 semanas deste estudo, apesar da ingestão nutricional ser substancialmente melhorada, o grupo de intervenção também ganhou mais 0,6kg relativamente ao grupo controlo ($p < 0,005$). Contudo este ganho foi menor do que seria previsível pelo aumento da ingestão dos produtos láceos, sugerindo que os sujeitos compensaram a ingestão energética adicional, ⁽²⁰⁾ ou potencialmente que o cálcio poderá alterar o balanço energético compensando parcialmente a ingestão energética adicional. ⁽⁴⁾

Resultados de uma intervenção para perda de peso levada a cabo por Shapses et al, ⁽²¹⁾ em mulheres obesas pré e pós-menopausa (n=100), atribuídas randomizadamente para o grupo placebo, ou para o grupo suplementado em cálcio (1000mg/dia) também não sustentam a relação entre ingestão de cálcio e perda de peso corporal. Este estudo difere do anterior por não ser incluída a ingestão de produtos lácteos, sendo a suplementação em cálcio feita na forma de citrato de cálcio, e por haver incentivo para a perda de peso através de educação nutricional. O factor “estado” pré ou pós-menopausa não foi significativo, não se verificando diferenças com significado estatístico entre o grupo suplementado em cálcio e o grupo placebo.

Resultados de um estudo de revisão de Barr ⁽²²⁾ também não suportam a relação entre ingestão de cálcio e peso corporal. No entanto, esta análise foi baseada em estudos que nem foram desenhados nem tinham poder para detectar o impacto do aumento da ingestão de cálcio ou produtos lácteos no peso. ⁽²²⁾

Complementando estes resultados, num estudo de Bowen et al, ⁽²³⁾ 50 indivíduos com excesso de peso foram randomizados para consumirem duas dietas diferentes, sendo estas isoenergéticas e contendo elevada percentagem de proteínas (34% do valor energético total). As dietas diferiam no conteúdo em cálcio e fonte proteica, uma era rica em cálcio (2400mg/dia) e proteínas provenientes essencialmente de produtos lácteos, a outra, moderada em cálcio (500mg/dia) e com proteínas provenientes de uma mistura de fontes proteicas. A perda de peso ($9,7 \pm 3,8\text{kg}$), de massa gorda ($8,3 \pm 0,4\text{kg}$) e de massa magra ($1,6 \pm 0,3\text{kg}$) foi independente do grupo, durante o período de estudo de 12 semanas de restrição calórica mais 4 semanas de balanço energético. ⁽²³⁾ No entanto, a

comparação deste trabalho com outros é difícil, devido à elevada ingestão proteica que este apresenta.

Recentemente, Vergnaud et al ⁽²⁴⁾ estudaram durante um período de 6 anos, a relação do consumo de produtos lácteos e ingestão de cálcio com mudanças ocorridas no peso corporal e perímetro da cintura, em 2267 adultos de meia-idade franceses. Verificou-se que a relação analisada difere de acordo com o sexo, peso inicial e tipo de produtos lácteos. Nesta amostra, o consumo total de produtos lácteos, especialmente de leite e iogurte, foi inversamente associado com o peso e o perímetro da cintura apenas em homens que apresentavam excesso de peso inicialmente. Em contraste, foi observada uma relação positiva entre mudanças de peso e consumo de iogurte em mulheres normoponderais, e uma relação positiva não significativa entre consumo de leite e mudanças no perímetro da cintura em mulheres com excesso de peso. ⁽²⁴⁾ Uma limitação deste estudo é que não foi primariamente desenhado para examinar esta relação. Esta amostra participou num estudo de intervenção nutricional e pode ter um estilo de vida mais saudável do que a população em geral, sendo a ingestão de cálcio no presente estudo, mais elevada do que a observada em alguns estudos observacionais. ⁽²⁴⁾

Num estudo recente de Kabrnová-Hlavatá et al, ⁽²⁵⁾ 67 mulheres com excesso de peso ou obesas, envolvidas num programa que incluía dieta restritiva em energia e actividade física diária, foram divididas em 3 grupos que receberam placebo ou cálcio (500mg/dia) quer como carbonato, quer como preparado a partir de leite (tablete que contém cálcio como fosfato, lactato e citrato). Não se verificaram diferenças significativas nos índices antropométricos e massa gorda entre os 3 grupos. No entanto, verificou-se um declínio significativo de massa não gorda no

grupo placebo ($-1,46 \pm 3,36\text{kg}$, $p=0,006$), enquanto ambos os grupos com cálcio adicional não exibiram mudanças significativas. Para além disso verificou-se uma diminuição significativa, nos 2 grupos tratados com cálcio, do score de fome do “Eating Inventory” de Stunkard e Messick. ⁽²⁵⁾ Deste estudo, importa referir que foi conduzido por um curto período de tempo (3 semanas) e que a quantidade de cálcio suplementada poderá não ser suficiente para induzir um efeito na perda de peso.

Refutando os estudos referidos anteriormente, os efeitos dos lacticínios no aumento de perda de peso e massa gorda secundário a restrição calórica foram confirmados noutros ensaios clínicos. Um ensaio clínico de Zemel et al ⁽²⁶⁾ seguiu, durante 12 semanas, 34 obesos randomizados para o tratamento com uma dieta suplementada com 3 doses de iogurte comercial de 180g (ingestão total de cálcio de $\approx 1100\text{mg}/\text{dia}$) ou controlo placebo (ingestão total de cálcio de $\approx 400\text{-}500\text{mg}/\text{dia}$), numa dieta com défice de $500\text{kcal}/\text{dia}$. Ambos os grupos perderam peso, mas o grupo que consumiu iogurte perdeu 61% mais de gordura total ($4,43\text{kg} \pm 0,47$ vs $2,75\text{kg} \pm 0,73$; $p < 0,005$) e 81% mais de gordura da região do tronco do que o grupo controlo, verificando-se ainda a redução de 31% de perda de massa magra no grupo de dieta suplementada com o iogurte.

Summerbell et al ⁽²⁷⁾ descreveram resultados de um ensaio clínico randomizado de 16 semanas, em pacientes não hospitalizados, com 3 regimes de redução de peso, um com uma dieta standard de 800kcal , a segunda dieta também com 800kcal mas derivada somente de produtos lácteos, e a terceira, uma dieta de 1300kcal baseada primariamente em produtos lácteos mais um alimento à escolha por dia. O conteúdo em cálcio não foi descrito, mas pode ser estimado em menos de 500mg para a dieta standard e de 1500mg a 2100mg para as dietas

baseadas em produtos lácteos. ⁽¹⁵⁾ Os sujeitos com a dieta baseada apenas em produtos lácteos perderam em média 11,2kg de peso, enquanto os sujeitos com a dieta standard perderam em média menos de 3kg. A terceira dieta produziu uma perda de peso de aproximadamente 8kg, ou seja, cerca de 3 vezes mais do que a dieta standard, hipoenérgica. ⁽²⁷⁾ Os autores notaram que a perda de peso com a dieta baseada somente em produtos lácteos foi superior à reportada em programas de tratamento com drogas, como a sibutramina ou o orlistat. Eles atribuíram o maior sucesso ao facto deste regime ser uma novidade (com a correspondente melhor adesão), aparentemente negligenciando a possibilidade da maior ingestão de cálcio (e possivelmente outros constituintes) poder contribuir para a diferença.

Assumindo que a população afro-americana tem um maior risco para a obesidade e ingere significativamente menos cálcio e produtos lácteos do que a população branca ⁽¹¹⁾, Zemel et al ⁽²⁸⁾ desenharam um estudo para determinar os efeitos de dietas ricas em produtos lácteos, no peso e gordura corporal de adultos afro-americanos obesos, estudados sob condições de manutenção (fase 1) e restrição energética (fase 2), tendo cada fase a duração de 26 semanas. Na primeira fase não se verificaram mudanças significativas no peso corporal, existindo no entanto, uma diminuição significativa tanto de gordura corporal total como de gordura da região do tronco, no grupo cuja dieta foi rica em laticínios, com um correspondente aumento da massa magra corporal. ⁽²⁸⁾ Na segunda fase, um défice energético diário de 500kcal produziu uma perda de peso e de gordura corporal em todos os indivíduos, contudo, tanto a perda de peso como de gordura, foram aproximadamente duas vezes superiores nos que consumiram a dieta rica comparativamente com aqueles que consumiram a dieta pobre em

produtos lácteos.⁽²⁸⁾ A perda de massa magra foi significativamente atenuada nos participantes que consumiram a dieta rica em produtos lácteos e a perda de gordura da região do tronco foi substancialmente maior neste grupo.⁽²⁸⁾

2.3 Estudos em crianças e adolescentes

O efeito da ingestão de cálcio no peso e composição corporal foi também analisado em crianças e adolescentes. Assim, Carruth e Skinner⁽²⁹⁾ reportaram uma relação inversa significativa entre ingestão de cálcio e produtos lácteos com gordura corporal, ajustada para o IMC, numa coorte com 53 crianças em idade pré-escolar seguidas desde os 2 meses de idade. Posteriormente os mesmos investigadores prolongaram o seguimento das crianças, tendo nessa altura 8 anos de idade, a amostra final deste estudo incluiu 52 pares criança/mãe.⁽³⁰⁾ Enquanto o estudo inicial incluiu o IMC como factor controlador da equação preditiva relacionando a ingestão de cálcio com a gordura corporal, o estudo subsequente representou esta relação sem controlo para o IMC. De 4 modelos estatísticos apresentados, 3 mostram relações estatisticamente significativas entre ingestão de cálcio e índices de gordura corporal, predizendo uma variabilidade de 28% a 34% da gordura corporal nestas crianças, da qual a ingestão de cálcio longitudinal explica 4,5% a 9,0%.⁽³⁰⁾ A relação negativa observada indica que as crianças podem reduzir a gordura corporal em 0,4% se aumentarem a sua ingestão de cálcio com um copo de leite magro ou um iogurte magro de aproximadamente 240mL extra por dia.⁽³⁰⁾

Recentemente, numa análise secundária a um estudo randomizado em 178 crianças entre os 3 e os 5 anos, DeJong et al⁽³¹⁾ verificaram uma relação fraca entre mudanças no ganho de massa gorda e ingestão de cálcio, em crianças cuja

ingestão de cálcio está abaixo das recomendações. Sendo verificada nas crianças do tercil mais baixo de ingestão de cálcio ($<821\text{mg}/\text{dia}$), um ganho de massa gorda mais baixo entre as seleccionadas aleatoriamente para receber o suplemento em cálcio, comparativamente às do grupo placebo ($0,3 \pm 0,5\text{kg}$ vs $0,8 \pm 1,1\text{kg}$, $p=0,04$), mas não correlacionada com a média de ingestão total de cálcio.

⁽³¹⁾ Não houve diferenças significativas para mudanças na massa gorda e percentagem de massa gorda entre os grupos cálcio ou placebo.

Num ensaio clínico duplamente cego conduzido por Lorenzen et al, ⁽³²⁾ em 110 raparigas, com média de idade de 12 anos, estas foram seleccionadas randomizadamente para receberem 500mg de cálcio/dia (como carbonato de cálcio), ou placebo durante um ano. Constatou-se que a suplementação referida não reduziu o peso corporal ou massa gorda nas raparigas. No entanto, este estudo confirma a associação inversa entre a ingestão alimentar habitual de cálcio e gordura corporal, sendo que a ingestão habitual de cálcio explica aproximadamente 5% de variação da percentagem de gordura corporal nestas raparigas. ⁽³²⁾

A hipótese de que o consumo de lacticínios pode reduzir o risco de excesso de peso foi avaliada por Fiorito et al, ⁽³³⁾ comparando a ingestão energética e peso em 172 raparigas de 11 anos que cumprem ou não as recomendações de 3 porções de produtos lácteos por dia ⁽³³⁾. Da amostra total, 39% das raparigas reportaram o consumo recomendado de 3 ou mais porções de produtos lácteos/dia; estas raparigas também reportaram maior ingestão energética, mas tinham menor z-score de IMC e massa gorda do que as que consumiam menos de 3 porções /dia.

Num outro estudo, transversal, com dados de 323 adolescentes do sexo feminino, Novotny et al ⁽³⁴⁾ encontraram associações negativas, tanto da ingestão total de cálcio, como da ingestão de cálcio proveniente de produtos lácteos, com o peso corporal. Para além disso verificou-se uma associação entre maior ingestão de cálcio total e produtos lácteos e menor massa gorda corporal.

Sendo o leite um componente importante na dieta das crianças, a relação entre a frequência do seu consumo e IMC foi investigada por Barba et al, ⁽³⁵⁾ numa amostra de 1087 crianças do sul de Itália. Foi demonstrada evidência estatisticamente significativa da associação inversa entre a frequência do consumo de leite e IMC nesta amostra. É de ter em conta que a natureza transversal deste estudo não permite estabelecer uma relação causa-efeito na associação observada e, para além disso, não foi avaliada a ingestão energética, podendo constituir, como vem sendo mencionado, um confundidor relevante.

É importante interpretar os resultados dos estudos analisados, num contexto de balanço energético total ⁽¹³⁾. Por exemplo, Berckey et al ⁽³⁶⁾ reportaram que adolescentes que consomem 3 ou mais porções de leite por dia exibem maiores ganhos no IMC do que aqueles que não o fazem e a ingestão de cálcio foi positivamente correlacionada com ganho de peso. Contudo quando ajustado para ingestão energética, este efeito foi atenuado perdendo significado estatístico. Assim, o valor energético dos laticínios provavelmente explica em grande parte as associações encontradas neste estudo entre leite, cálcio e ganho de peso. ⁽³⁶⁾

Num estudo caso-controlo, Tanasescu et al ⁽³⁷⁾ observaram uma correlação negativa significativa entre a ingestão de produtos lácteos e IMC em crianças de Porto Rico com idades entre os 7 e 11 anos (n=53).

Outros estudos observacionais não conseguiram encontrar associação entre ingestão de cálcio e peso corporal em crianças e adolescentes. Phillips et al, ⁽³⁸⁾ usando dados do estudo longitudinal Massachutes Institute of Technology (MIT) Growth and Development Study examinaram a relação entre o consumo de produtos lácteos, peso e gordura corporal em 178 raparigas não obesas pré adolescentes e adolescentes. Depois do ajuste para covariáveis, não foi encontrada relação entre a ingestão de cálcio ou consumo de produtos lácteos (expresso em doses/dia) com o z-score de IMC e percentagem de gordura corporal. Os autores consideram que a heterogeneidade de resultados obtidos nos estudos publicados nesta área pode ser devida a diferentes metodologias usadas para aceder à composição corporal ou ingestão alimentar. Para além disso os estudos variam no tipo e número de variáveis utilizadas como covariáveis podendo explicar a discrepância entre eles ⁽³⁸⁾.

2.4 Estudos em modelos animais

Nos ratos, o gene *agouti* normalmente está envolvido na regulação do desenvolvimento da cor do seu revestimento. A expressão deste gene provoca uma alteração transitória de pigmento preto para amarelo, originando pêlo preto com uma banda sub apical amarela. ⁽³⁹⁾ Contudo mutações dominantes na região promotora deste gene com sobreexpressão de proteína (peptídeo *agouti*) causam, não só o desenvolvimento de revestimento de cor predominantemente amarela, como também obesidade e resistência à insulina. ^(39, 40)

Shi et al ⁽⁴¹⁾ conduziram um estudo no qual utilizaram ratos transgénicos *aP2-agouti*, exibindo um padrão de expressão genética da obesidade similar a humanos. A administração da mesma dieta (diferindo apenas no conteúdo em

cálcio) pobre ou rica em cálcio, durante 6 semanas, resultou num aumento de aproximadamente 100% da concentração de cálcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) e no correspondente aumento de aproximadamente 2 vezes de massa gorda corporal total na dieta pobre comparativamente à dieta rica em cálcio. Estes animais foram então colocados sob restrição energética durante 6 semanas adicionais. A restrição energética na dieta pobre em cálcio não reduziu $[Ca^{2+}]_i$ e reduziu o peso corporal e a massa gorda em 11% e 8%, respectivamente. ⁽⁴¹⁾ Em contraste, a dieta hipoenergética e rica em cálcio (1,2%) normalizou a $[Ca^{2+}]_i$ e resultou na redução de 19% a 29% do peso corporal e 42% a 69% da massa gorda, dependendo da fonte de cálcio (carbonato de cálcio vs produtos lácteos).

Zemel et al ⁽¹⁾ utilizaram ratos transgénicos expressando *agouti* especificamente nos adipócitos com uma dieta sub-ótima em cálcio (0,4%), sacarose como única fonte de hidratos de carbono e 25% da energia proveniente de gordura. Estes foram randomizados para 4 grupos, o grupo basal não teve modificações à dieta; o grupo com dieta rica em cálcio recebeu a dieta basal suplementada com carbonato de cálcio de forma a aumentar a ingestão de cálcio para 1,2%; na dieta média em produtos lácteos, 25% das proteínas foram substituídas por leite magro e o cálcio foi aumentado para 1,2%; e na dieta rica em produtos lácteos, 50% das proteínas foram substituídas por leite magro e o cálcio aumentado para 2,4%. O tratamento destes animais com a dieta basal resultou num ganho de peso de 24%, que foi reduzido em 26 e 29% pelas dietas rica em cálcio e média em produtos lácteos, respectivamente, e ainda em 39% pela dieta rica em produtos lácteos. Neste estudo verificou-se também que a dieta basal causou uma actividade da enzima síntase de ácidos gordos (FAS) 2,6 vezes maior, sendo este efeito atenuado pelas 3 dietas ricas em cálcio. ⁽¹⁾

Refutando os estudos anteriores, Zhang et al ⁽⁴²⁾ reportaram não haver efeitos das manipulações da ingestão de cálcio no peso e gordura corporal em ratos com peso normal e obesos. As razões para esta diferença não são aparentes, mas podem estar relacionadas com o uso de animais velhos com obesidade estabelecida há mais tempo, bem como um protocolo sem restrição energética. ⁽¹³⁾ Os autores referem que noutros estudos, dietas com elevada concentração de cálcio sejam intragáveis, considerando a hipótese de estas induzirem a redução do peso corporal devido simplesmente às suas propriedades hedónicas e, para além disso, referem que as diferenças verificadas nas dietas com elevadas concentrações de cálcio podem ser devidas à redução de crescimento observada nos animais quando existe restrição energética ⁽⁴²⁾.

2.5 Modulação da adiposidade central

Tanto em estudos em humanos ^(19, 26, 28) como em animais ⁽¹⁾ foi demonstrada uma mudança na distribuição da perda de gordura em dietas ricas vs pobres em cálcio.

Como mencionado anteriormente, no ensaio clínico prospectivo levado a cabo por Zemel et al, ⁽¹⁹⁾ tanto a dieta rica em cálcio como a dieta rica em produtos lácteos resultaram em mudanças na distribuição de perda de gordura corporal durante restrição energética, com um aumento marcado da perda de gordura corporal na região do tronco. Apesar de com estes dados não podermos distinguir entre gordura visceral e subcutânea, a maior perda de gordura nesta zona é sugestiva de um aumento de mobilização e perda de gordura visceral. ⁽¹⁹⁾ Assim, verificou-se que aumentar a ingestão de cálcio não só acelera a perda de peso e gordura corporal, secundária a restrição energética, como também parece alterar a

distribuição da perda de gordura para um padrão mais favorável, com uma maior perda na região abdominal. ^(19, 28) Apesar dos mecanismos deste efeito não serem ainda claros, o papel da produção autócrina de cortisol pelo tecido adiposo pode fornecer uma explicação plausível. ^(19, 26, 28) Na medida em que se espera que a diminuição dos níveis de cálcio intracelular do adipócito, pelas dietas ricas em cálcio, e mais directamente pela supressão dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), ⁽²⁸⁾ pode resultar na redução da produção de cortisol pelo tecido adiposo, que assim explica a perda preferencial de tecido adiposo visceral. ⁽¹⁹⁾ Isto acontece porque no tecido adiposo humano há uma expressão significativa de desidrogenase 11β-hidroxiesteróide tipo 1 (11β-HSD1), que reactiva o cortisol a partir de cortisona, ⁽⁴³⁾ exibindo o tecido adiposo visceral uma maior expressão de 11β-HSD1 comparativamente ao tecido adiposo subcutâneo. ⁽¹³⁾ Morris e Zemel ⁽⁴⁴⁾ demonstraram que a 1,25(OH)₂D₃ resulta num aumento, dependente da dose, de 2 vezes (p<0,01) da expressão de 11β-HSD1 e num aumento, também dependente da dose (2 a 6 vezes, p<0,001) na produção de cortisol. Esta modulação directa da expressão de 11β-HSD1 e, consequentemente, dos níveis locais de cortisol pela 1,25(OH)₂D₃ pode contribuir para a perda preferencial de adiposidade visceral verificada com dietas ricas em cálcio.

3 Mecanismos propostos para a relação entre ingestão de cálcio, peso e composição corporal

Para haver uma diminuição do peso corporal é necessário um desequilíbrio no balanço entre a energia disponível e a energia utilizada, conduzindo a um défice energético. A ingestão de produtos lácteos e cálcio alimentar foi proposta como um factor que afecta ambos os componentes. ⁽¹⁸⁾

Há dois mecanismos fisiológicos principais para explicar como a ingestão de cálcio pode afectar o peso e a gordura corporal: efeito do cálcio alimentar nos níveis de cálcio intracelulares no adipócito e o efeito do cálcio alimentar na absorção de ácidos gordos no tracto gastrointestinal. ⁽⁷⁾ Estes mecanismos são sumariamente representados na figura 1 (anexo 1).

3.1 Efeito do cálcio nos adipócitos

99% do cálcio corporal está armazenado no espaço extracelular, a maioria nos ossos e dentes. ⁽⁷⁾ O cálcio intracelular medeia muitas vias metabólicas, como a agregação plaquetária e a resistência à insulina, sendo, por sua vez regulado pelas hormonas calcitrópicas, a hormona paratiroidea (PTH) e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. ⁽⁷⁾

A forma activa da vitamina D, comporta-se como uma hormona. A sua produção renal é regulada pela PTH, a secreção desta, por seu turno, é estimulada pela diminuição da concentração plasmática de cálcio, que pode, por si mesma, estimular a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. ⁽⁴⁵⁾

A estrutura para perceber o efeito anti-obesidade da ingestão de cálcio deriva de estudos acerca de mecanismos de acção *agouti*, um gene da obesidade expresso nos adipócitos humanos. ⁽⁴⁶⁾ A proteína recombinante *agouti* estimula o influxo de cálcio numa variedade de células. ⁽⁴⁰⁾ Assim, a proteína do gene *agouti* aumenta a lipogénese por indução do aumento da expressão e actividade da FAS (uma enzima chave na lipogénese *de novo*) e diminui a lipólise nos adipócitos, por via de um mecanismo dependente do cálcio. ⁽³⁹⁾ O tratamento de ratos transgénicos expressando *agouti* com um antagonista dos canais de cálcio (nifedipina) por 4 semanas resultou numa diminuição de 74% da actividade da FAS ($p=0,03$) e de

18% na massa de tecido adiposo ($p < 0,007$).⁽⁴⁷⁾ Estes estudos demonstram um papel chave para o cálcio intracelular no metabolismo do adipócito.

Em estudos acerca do metabolismo do adipócito verificou-se com o aumento do cálcio intracelular, estimulação da expressão genética lipogénica, lipogénese e supressão da lipólise, resultando na acumulação de lípidos no adipócito e aumento da adiposidade.⁽¹³⁾ Xue et al⁽⁴⁸⁾ usando cloreto de potássio para aumentar $[Ca^{2+}]_i$, verificaram que este exibe um potente efeito antilipolítico em adipócitos humanos.

Foi considerada a possibilidade da $1,25(OH)_2D$ poder estimular o influxo de cálcio no adipócito, como faz no músculo liso vascular,⁽⁴⁶⁾ conduzindo às acções já mencionadas. Complementando o referido, verificou-se em ratos que o aumento de $1,25(OH)_2D$, produzido em resposta a dietas pobres em cálcio, estimula o influxo de cálcio para o adipócito, e conseqüentemente, promove adiposidade, enquanto dietas ricas em cálcio inibem lipogénese, promovem lipólise, oxidação lipídica e termogénese e inibem obesidade induzida pela dieta.⁽¹³⁾ Também Shi et al verificaram que a $1,25(OH)_2D$, estimula o influxo de cálcio em adipócitos humanos, aumentando significativamente $[Ca^{2+}]_i$ de forma dependente da dose,⁽⁴⁹⁾ mediada por acções não genómicas.⁽⁵⁰⁾ Para além disso observaram um aumento de 40% da FAS no adipócito e que a $1,25(OH)_2D$ exerce um efeito inibitório na lipólise basal do adipócito com uma redução de 35%.⁽⁴⁹⁾

De acordo com o supracitado, Melanson et al observaram no seu estudo uma redução de aproximadamente 10% da concentração de $1,25(OH)_2D$ circulante proporcionada por dieta rica em cálcio baseada em produtos lácteos.⁽⁵¹⁾

A $1,25(OH)_2D$ exerce também um efeito inibidor na expressão da proteína desacopladora 2 (UCP2) no adipócito via um receptor de vitamina D nuclear

(nVDR). A supressão de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e consequente regulação da UCP2 pode contribuir para o aumento da termogénese e para a diminuição da eficiência da utilização energética observados em ratos alimentados com dietas ricas em cálcio. Estes efeitos acoplados com a diminuição da lipogénese e aumento da lipólise, secundários à diminuição de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, podem contribuir para o efeito anti-obesidade do cálcio. ⁽⁵⁰⁾ A UCP2 serve para mediar o transporte e oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, o que sugere que a supressão da expressão de UCP2 pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode contribuir para a diminuição da oxidação lipídica e aumentar a acumulação de lípidos com dietas pobres em cálcio. ⁽⁵⁰⁾ Complementando o referido, Melanson et al ⁽⁵²⁾ reportaram uma associação positiva e significativa entre ingestão de cálcio e oxidação lipídica.

Originalmente pensou-se que a forma activa da vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, funcionava somente via nVDR. No entanto, este conceito foi mudando devido aos estudos que demonstram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é capaz de gerar rápidos sinais de transdução não genómicos, incluindo estimulação do influxo de cálcio, via um receptor da vitamina D membranar (mVDR), que pode ter um papel major na regulação da lipogénese e lipólise no adipócito. ⁽⁴⁹⁾ No estudo de Melanson et al ⁽⁵²⁾ verificou-se uma associação significativa da oxidação lipídica com a ingestão aguda de cálcio, mas não com a ingestão habitual, sugerindo que os efeitos da ingestão de cálcio no metabolismo do adipócito ocorrem rapidamente, uma vez que $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gera rápidos sinais de transdução não genómicos. Assim, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ parece ter um papel na modulação do metabolismo lipídico do adipócito e homeostase energética, quer via acções genómicas, quer não genómicas. ⁽⁵⁰⁾

Como demonstrado, uma acumulação crescente de evidências indica que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem um papel pivot na modulação do metabolismo lipídico. No entanto, não é excluído um possível papel adicional para a PTH, ⁽¹³⁾ uma vez que resultados de Gunther et al ⁽⁵³⁾ sugerem que a diminuição de PTH sérica está associada ao aumento da oxidação lipídica de uma refeição, suportando o conceito da PTH como mediador da relação entre o aumento de cálcio na dieta e a oxidação lipídica total corporal. ⁽⁵³⁾

Pelo descrito anteriormente poder-se-á explicar a concentração significativamente maior de PTH imuno-reactiva e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, em indivíduos brancos obesos relativamente a normoponderais, reportada por Bell et al. ⁽⁵⁴⁾

Sendo assim, a supressão destas hormonas ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e PTH) por aumento da ingestão de cálcio facilita a distribuição da energia dietética a partir do armazenamento lipídico para oxidação lipídica e termogénese, ^(13, 55) inibindo a adiposidade e promovendo a perda de peso. ⁽⁴⁶⁾

Os vários aspectos envolvidos no mecanismo anteriormente descrito foram analisados em vários estudos, seguidamente enumerados.

O efeito da ingestão de cálcio na $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ foi confirmado numa intervenção alimentar de 7 dias de Boon et al, ⁽⁵⁶⁾ em 12 homens saudáveis, no qual se observou uma diminuição significativa da concentração sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ proporcionada pela dieta rica em cálcio, enquanto a dieta pobre em cálcio levou a um aumento significativo da concentração sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Relativamente ao efeito da ingestão de cálcio na lipólise verificou-se, no estudo de Shi et al ⁽⁴¹⁾ que, os animais com a dieta pobre em cálcio não aumentaram a lipólise nem suprimiram a lipogénese nos adipócitos, durante restrição energética. Contrariamente, a dieta rica em cálcio causou uma redução marcada da

expressão e da actividade da FAS (35 a 81%), um aumento de 2 a 3 vezes na lipólise e ainda um aumento da expressão de UCP2, durante restrição energética.

⁽⁴¹⁾ Neste estudo o antagonismo da $[Ca^{2+}]_i$ foi conseguido pelo aumento da ingestão de cálcio, ⁽⁴¹⁾ tendo efeito semelhante à nifedipina (antagonista dos canais de cálcio), como previamente mencionado. ⁽⁴⁷⁾ Num estudo de Zemel et al, ⁽²⁶⁾ efectuado num conjunto de indivíduos obesos, com uma dieta que incluiu 3 iogurtes magros comerciais de 180g por dia (1100mg de cálcio/dia), houve um aumento significativo do glicerol em circulação, indicando um aumento na lipólise, enquanto nos participantes do grupo controlo (0 ou 1 dose de iogurte – 400-500mg cálcio/dia) não houve mudança significativa. De forma similar, indivíduos afro-americanos obesos, com uma dieta que incluiu 3 porções de produtos lácteos diariamente, exibiram um aumento no glicerol circulante comparativamente com indivíduos que ingeriram uma dieta pobre em produtos lácteos. ⁽²⁸⁾ Numa fase de restrição energética, o glicerol circulante foi significativamente aumentado nos indivíduos dos dois grupos, sendo observado um efeito significativamente maior no grupo da dieta rica em produtos lácteos. ⁽²⁸⁾

Resultados de um estudo de Gunther et al ⁽⁵³⁾ demonstram que, em mulheres jovens saudáveis, um aumento agudo da ingestão de cálcio ou produtos lácteos não afecta a oxidação lipídica em períodos de baixa ingestão de cálcio crónica. No entanto, um aumento a longo prazo da ingestão de cálcio conduz a um aumento da oxidação lipídica, quer durante uma refeição rica, quer pobre em cálcio. Verificando-se que uma elevada ingestão crónica de cálcio resulta num ajuste a longo termo da capacidade de oxidar as gorduras e utilizar energia, mesmo com uma refeição sem elevado conteúdo em cálcio.

Num estudo de Melanson et al, ⁽⁵¹⁾ de desenho transversal, um consumo elevado de produtos lácteos ($\approx 1400\text{mg}$ cálcio/dia) aumentou significativamente (28%) a oxidação lipídica de 24 horas, contudo este efeito só foi significativo sob condições de défice energético (600kcal/dia) produzido pela combinação de restrição calórica e actividade física. Os autores acreditam que estes efeitos são devidos ao aumento da oxidação lipídica durante o exercício, possivelmente devido ao aumento da disponibilidade de ácidos gordos livres. ⁽⁵¹⁾ O efeito da ingestão de cálcio no aumento da oxidação lipídica pode não traduzir-se em mudanças no peso sem a presença de outro factor dietético ou ambiental. Mais ainda, o efeito pode ser pequeno, particularmente durante a manutenção do peso; pode ser mensurável apenas quando o balanço energético é desequilibrado, como durante perda ou ganho de peso, ou durante estudos de longa duração. ⁽¹⁸⁾

3.2 Mudanças na absorção de gordura

O segundo mecanismo proposto, pelo qual o cálcio pode ter impacto no peso corporal é o de que aumentar a ingestão de cálcio parece promover a formação de sabões insolúveis entre o cálcio e ácidos gordos no tracto gastrointestinal, desse modo inibindo a absorção de gordura. ⁽⁷⁾

No estudo de desenho cross-over de Jacobsen et al, ⁽⁵⁷⁾ observou-se que um aumento a curto prazo da ingestão de cálcio de aproximadamente 500mg/dia para 1800mg/dia , numa dieta com 15% do valor energético total proveniente de proteínas (dieta rica em cálcio/normal em proteínas), aumentou em aproximadamente 2,5 vezes a excreção fecal de gordura (de $5,9\text{mg/dia}$ para $14,2\text{mg/dia}$). Não houve diferença significativa na excreção fecal de gordura entre as dietas pobre em cálcio/normal em proteínas e rica em cálcio/rica em proteínas,

indicando que a ingestão de cálcio poderá ter um efeito na excreção fecal de gordura apenas quando a ingestão de proteínas é normal (15%).

Denke et al ⁽⁵⁸⁾ estudaram os efeitos na excreção fecal de ácidos gordos num estudo metabólico de desenho cross-over randomizado, simples-cego, de 13 homens com hipercolesterolemia moderada. Neste estudo a dieta pobre (410mg de cálcio/dia) foi comparada com a dieta rica (2200mg de cálcio/dia) em cálcio, usando citrato-malato de cálcio como fonte de suplementação de cálcio, durante 10 dias. Verificou-se que esta suplementação aumentou a excreção fecal de ácidos gordos saturados de 6 para 13%/dia. ⁽⁵⁸⁾

A Nestlé Company ⁽⁵⁹⁾ também conduziu um estudo de desenho cross-over randomizado duplamente cego, no qual 10 homens consumiram dietas suplementadas com 98g de chocolate preto por dia, ou 101g de chocolate preto suplementado em cálcio que fornecia 0,9g adicionais de cálcio por dia, em 2 períodos de duas semanas cada. A excreção de gordura fecal foi 2 vezes superior durante o período de ingestão de chocolate suplementado em cálcio ($8,4 \pm 1\text{g/dia}$), comparativamente com o período controlo ($4,4 \pm 0,4\text{g/dia}$; $p < 0,0001$). No entanto, durante os 2 períodos experimentais não foram verificadas diferenças significativas no peso corporal dos indivíduos.

Parikh e Yanovski ⁽⁵⁾ afirmaram que uma pessoa que consuma uma dieta de 2500kcal, contendo um terço da energia proveniente da gordura, e que tome 2g de cálcio adicional, como carbonato de cálcio, pode excretar 1% adicional de energia proveniente de gordura e pode perder 3010kcal/ano nas fezes. Um valor de 3500kcal em excesso ou défice é citado frequentemente como a energia ganha ou perdida nas mudanças de peso corporal de 0,45kg. Esta quantidade de energia pode realmente explicar a mudança no peso corporal de

aproximadamente 0,4kg/ano. ⁽⁵⁾ No entanto, o efeito do cálcio na excreção de gordura não é suficiente para explicar as grandes diferenças de peso sugeridas por alguns estudos, em animais e humanos, particularmente aqueles que fornecem cálcio através de produtos lácteos. ⁽⁵⁾

Em alguns estudos sugere-se que o cálcio aumenta a excreção fecal de gordura, presumivelmente pela formação de sabões insolúveis de cálcio e ácidos gordos ^(57, 59) ou pela ligação de ácidos biliares que danificam a formação de micelas. ⁽³²⁾ Deve-se ter em atenção que, para tal, é condição necessária que a gordura e o cálcio estejam presentes no intestino em simultâneo, contudo em muitos estudos em que foram usados suplementos não é indicado quando os indivíduos os consumiam ⁽³²⁾.

A inibição da absorção de gordura, observada nos estudos mencionados, pode contribuir para um efeito anti-obesidade, contudo este efeito é muito pequeno para explicar os resultados verificados, ⁽¹³⁾ nomeadamente no ensaio clínico de Zemel et al. ⁽¹⁹⁾ Por exemplo, para fornecer uma contribuição significativa na perda de peso, o orlistat produz inibição de absorção de aproximadamente 30% da gordura alimentar total, enquanto com a suplementação em grandes quantidades de cálcio verifica-se um efeito de aproximadamente 1%. ^(13, 19)

Apesar da inibição da absorção de gordura pelo cálcio poder contribuir para as acções anti-obesidade, o efeito primário provavelmente resulta da inibição dos efeitos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na reserva e uso energéticos, com contribuições adicionais da inibição da absorção de gordura e dos compostos bioactivos dos lacticínios. ⁽¹⁹⁾

4 Papel do cálcio vs produtos lácteos

Ao longo da revisão da literatura efectuada observou-se que, notavelmente, os produtos lácteos como fonte de cálcio exercem efeitos marcadamente maiores na atenuação de ganhos de peso e de gordura, bem como na aceleração de perda de gordura.

Estudos em roedores verificaram um efeito aproximadamente 2 vezes superior nos produtos lácteos versus outras fontes de suplementação de cálcio. ⁽¹³⁾ Em ratos transgénicos expressando *agouti* observou-se uma maior diminuição da gordura abdominal induzida pelas dietas média e rica em produtos lácteos comparativamente com a dieta rica em cálcio à custa da suplementação em carbonato de cálcio. ⁽¹⁾

Novotny et al ⁽³⁴⁾ verificaram em adolescentes, associações negativas entre ingestão total de cálcio e peso corporal, bem como ingestão de cálcio proveniente de produtos lácteos e peso corporal. No entanto, não houve associação entre a ingestão de cálcio não proveniente de produtos lácteos e peso corporal, sugerindo um papel chave para a fracção de cálcio proveniente destes alimentos.

De forma semelhante, no estudo prospectivo de Lin te al ⁽²⁾ em mulheres, tanto o cálcio total como o proveniente dos produtos lácteos, quando ajustados para a ingestão energética, predizem mudanças no peso e gordura corporal. No entanto, o cálcio não proveniente de produtos lácteos, ajustado para a energia, não prediz qualquer mudança na composição corporal. Indicando estes resultados que os efeitos do cálcio foram específicos do cálcio proveniente dos produtos lácteos.

Complementando os estudos referidos, no estudo CARDIA, ⁽¹⁴⁾ a associação inversa entre a ingestão de cálcio e o síndrome metabólico foi inteiramente

explicada pela ingestão de produtos lácteos, não sendo esta associação afectada para o ajuste da ingestão de cálcio ou outros nutrientes.

Recentemente, num estudo transversal, Lorenzen et al ⁽⁶⁰⁾ verificaram que um aumento da ingestão de cálcio proveniente de produtos lácteos (leite e iogurte magro) atenua a lipidemia pós-prandial, muito provavelmente devido à redução da absorção de gordura, enquanto a suplementação com carbonato de cálcio não exerce este efeito. Os autores sugerem que isto aconteça devido a propriedades do cálcio do leite, como por exemplo, forma química, diferenças na solubilidade do cálcio do leite e do carbonato de cálcio, ou diferenças no pH. Nos produtos lácteos o cálcio encontra-se maioritariamente como fosfato de cálcio e é provável que o fosfato contribua para o efeito do cálcio. ⁽⁶⁰⁾

Sendo assim, é possível que os produtos lácteos contenham outros componentes não relacionados com o cálcio que afectem o peso corporal. ⁽¹⁶⁾

Este efeito aumentado dos produtos lácteos foi localizado, em parte, para a fracção de soro e provavelmente devido a compostos bioactivos adicionais presentes nos mesmos, que actuam sinergicamente com o cálcio para atenuar adiposidade. ⁽¹³⁾

No ensaio clínico de Zemel et al, ⁽¹⁹⁾ os autores postulam que a inibição da actividade da ECA nos produtos lácteos pode explicar, em parte, o efeito significativamente maior da dieta rica em produtos lácteos vs dieta rica em cálcio na perda de peso e gordura corporal. Contudo, a combinação de cálcio e inibidor da ECA é ainda significativamente menos potente que o leite ou soro na redução de gordura corporal, indicando que outros compostos bioactivos podem contribuir ou, alternativamente, que efeitos sinérgicos de múltiplos factores, são responsáveis pelos efeitos do cálcio já mencionados.

O conteúdo em proteínas nos produtos lácteos e no soro *per se* não pode ser responsabilizado pela bioactividade adicional. ⁽¹³⁾ Todavia, a composição em aminoácidos das proteínas dos produtos lácteos (alta qualidade proteica e elevada proporção - ≈26% - de aminoácidos de cadeia ramificada) pode ter influência. ⁽¹³⁾ Assim, uma grande concentração de aminoácidos de cadeia ramificada, e de leucina em particular, nos produtos lácteos, pode ser um factor importante na redistribuição da energia do tecido adiposo para o músculo-esquelético. ^(13, 19) A elevada concentração de leucina nas proteínas do soro do leite pode ter um papel anabólico significativo no músculo-esquelético e assim contribuir para maior manutenção deste durante a perda de peso. ^(19, 25, 28)

O ácido linoleico conjugado (CLA) foi também sugerido como um componente dos produtos lácteos que pode ter impacto no peso e composição corporal. ^(2, 31) No entanto, Bellury et al ⁽⁶¹⁾ demonstraram, em indivíduos diabéticos, que apesar dos efeitos do CLA serem significativos, eles não são atribuíveis ao isómero c9t11-CLA, que predomina no leite e outros alimentos, mas parecem ser atribuídos primariamente ao isómero t10c12-CLA encontrado nos suplementos de CLA. Assim, o factor ou factores adicionais dos produtos lácteos que aumentam o efeito do cálcio na modulação do peso e composição corporal, provavelmente não incluem o CLA.

Pelo referido anteriormente, sugere-se que a interacção entre altos níveis de cálcio, em combinação com o conteúdo em aminoácidos de cadeias ramificadas das proteínas dos produtos lácteos, possivelmente de forma concertada com outros compostos bioactivos, possam actuar em sinergia para minimizar a adiposidade e maximizar a massa magra. ⁽¹³⁾ Sendo provável que os compostos bioactivos actuem independente ou sinergicamente com a supressão de

1,25(OH)₂D afectando favoravelmente a distribuição de nutrientes, a eficiência metabólica e a perda de gordura ⁽¹⁹⁾.

5 Conclusão

A relação entre a ingestão de cálcio e a regulação do peso e da composição corporal emergiu na literatura de forma controversa. Muitos, mas não todos, os estudos mostraram uma relação inversa entre a ingestão de cálcio e o peso corporal ou obesidade. Outros reportaram associações diferentes, dependendo do IMC inicial e da fonte de cálcio. Para os produtos lácteos foi também demonstrada uma relação inversa com o peso corporal e/ou massa gorda em numerosos ensaios clínicos e estudos observacionais, verificando-se um efeito aumentado relativamente à ingestão de cálcio. A análise de alguns dos estudos demonstrou também uma influência da ingestão energética total nesta relação. Verificando-se diferentes efeitos da ingestão de cálcio, dependendo se há ou não restrição energética.

Apesar de vários estudos suportarem a relação entre a ingestão de cálcio e reduções no peso e massa gorda corporal, é necessário confirmar estas observações em estudos desenhados especificamente para isto e ensaios clínicos maiores. É também importante perceber o(s) mecanismo(s) subjacente(s) a este efeito e determinar se o impacto é maior em certos subgrupos ou quando o balanço energético é alterado, e ainda determinar que compostos dos produtos lácteos poderão actuar sinergicamente com o cálcio, potenciando a sua acção.

Sendo confirmada a hipótese da relação inversa entre ingestão de cálcio, peso e massa gorda corporal, “leite e respectivo cálcio poderão ser armas com benefícios adicionais na formulação do regime alimentar do obeso” ⁽⁶²⁾. Para além disso, o

incentivo para o cumprimento das recomendações relativas à ingestão de cálcio, poderá ser uma estratégia a implementar, como parte de uma abordagem global, no problema crescente da obesidade. Proporcionando esta medida, efeitos benéficos também a nível de outros sistemas corporais.

“O cálcio não é uma bala mágica na batalha contra a obesidade, contudo pode ter um pequeno mas significativo papel”⁽⁷⁾.

Referências Bibliográficas

1. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000; 14(9):1132-38.
2. Lin Y-C, Lyle RM, McCabe LD, McCabe GP, Weaver CM, Teegarden D. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(6):754-60.
3. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(12):4635-38.
4. Teegarden D. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J Nutr.* 2003; 133(1):249S-51S.
5. Parikh S, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:281-87.
6. Heaney RP. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J Nutr.* 2003; 133(1):268S-70S.
7. Schrager S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract.* 2005; 18(3):205-10.
8. Loos RJF, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, et al. Calcium intake is associated with adiposity in black and white men and white women of the HERITAGE family study. *J Nutr.* 2004; 134(7):1772-78.
9. Jacqmain M, Doucet E, Després J-P, Bouchard C, Tremblay A. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(6):1448-52.
10. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr.* 2002; 132:102-06.
11. Lovejoy JC, Campagne CM, Smith SR, Jonge L, Xie H. Ethnic differences in dietary intakes, physical activity, and energy expenditure in middle-aged, premenopausal women: the Healthy Transitions Study. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(1):90-95.
12. Buchowski MS, Semanya J, Johnson AO. Dietary calcium intake in lactose maldigesting intolerant and tolerant african-american women. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(1):47-54.
13. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24(6):537S-46S.
14. Pereira MA, Jacobs Jr DR, Horm L, Slaterry ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study. *JAMA.* 2002; 287(16)
15. Heaney RP, Davies MK, J B-L. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(2):152S-55S.
16. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr.* 2003; 133(1):252S-56S.
17. Teegarden D, Zemel MB. Dairy product components and weight regulation: Symposium overview. *J Nutr.* 2003; 133:243S-44S.
18. Teegarden D. The influence of dairy product consumption on body composition. *J Nutr.* 2005; 135(12):2749-52.

19. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res.* 2004; 12(4):582-90.
20. Barr SI, McCarron DA, Heaney RP, Dawson-Hughes B, Berga SL, Stern JS, et al. Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J Am Diet Assoc.* 2000; 100(7):810-17.
21. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):632-37.
22. Barr SI. Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J Nutr.* 2003; 133(1):245S-48S.
23. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Effect of calcium and dairy foods in high protein, energy-restricted diets on weight loss and metabolic parameters in overweight adults. *Int J Obes.* 2005; 29:957-65.
24. Vergnaud A-C, Péneau S, Chat-Yung S, Kesse E, Czernichow S, Galan P, et al. Dairy consumption and 6-y changes in body weight and waist circumference in middle-aged French adults. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:1248-55.
25. Kabrnová-Hlavatá K, Hainer V, Gojová M, Hlavaty P, Kopsky V, Nedvídková J, et al. Calcium intake and the outcome of short-term weight management. *Physiol Res.* 2008; 57:237-45.
26. Zemel MB, Richards J, Mathis S, Milstead A, Gebhardt L, Silva E. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes.* 2005; 29(4):391-97.
27. Summerbell CD, Watts C, Higgins JPT, Garrow JS. Randomised controlled trial of novel, simple, and well supervised weight reducing diets in outpatients. *Br Med J.* 1998; 137:1487-89.
28. Zemel MB, J R, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res.* 2005; 13(7):1218-25.
29. Carruth BR, Skinner JD. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int J Obes.* 2001; 25(4):559-66.
30. Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, Ziegler P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103(12):1626-31.
31. DeJongh ED, Binkley TL, Specker BL. Fat mass gain is lower in calcium-supplemented than unsupplemented preschool children with low dietary calcium intakes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1123-27.
32. Lorenzen JK, Molgaard C, Michaelsen KF, Astrup A. Calcium supplementation for 1 y does not reduce body weight or fat mass in young girls. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(1):18-23.
33. Fiorito LM, Ventura AK, Mitchell DG, Smiciklas-Wright H, Birch LL. Girls' dairy intake, energy intake, and weight status. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106:1851-55.
34. Novotny R, Daida YG, Acharya S, Grove JS, Vogt TM. Dairy intake is associated with lower body fat and soda intake with greater weight in adolescent girls. *J Nutr.* 2004; 134(8):1905-09.
35. Barba G, Troiano E, Russo P, Venezia A, Siani A. Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children. *Br J Nutr.* 2005; 93(1):15-19.

36. Berkey CS, Rockett HRH, Willett W, Colditz GA. Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain: A longitudinal study of adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159(6):543-50.
37. Tanasescu M, Ferris AM, Himmelgreen DA, Rodriguez N, Pérez-Escamilla R. Biobehavioral factors are associated with obesity in Puerto Rican children. *J Nutr.* 2000; 130(7):1734-42.
38. Phillips SM, Bandini LG, Cyr H, Colclough-Douglas S, Naumova E, Must A. Dairy food consumption and body weight and fatness studied longitudinally over the adolescent period. *Int J Obes.* 2003; 27(9):1106-13.
39. Xue B, Moustaid-Moussa N, Wilkison WO, Zemel MB. The *agouti* gene product inhibits lipolysis in human adipocytes via a Ca^{2+} - dependent mechanism. *FASEB J.* 1998; 12(13):1391-96.
40. Zemel MB, Kim JH, Woychik RP, Michaud EJ, Kadwell SH, Patel IR, et al. Agouti regulation of intracellular calcium: role in the insulin resistance of viable yellow mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(11):4733-37.
41. Shi H, DiRienzo D, Zemel MB. Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB J.* 2001; 15:291-93.
42. Zhang Q, Tordoff MG. No effect of dietary calcium on body weight of lean and obese mice and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(4 55-4):R669-R77.
43. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3):1418-21.
44. Morris K, Zemel MB. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulation of adipocyte glucocorticoid function. *Obes Res.* 2005; 13(4):670-77.
45. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2):119S-36S.
46. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(2):146S-51S.
47. Kim JH, Mynatt RL, Moore JW, Woychik RP, Moustaid N, Zemel MB. The effects of calcium channel blockade on *agouti*-induced obesity. *FASEB J.* 1996; 10:1642-52.
48. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. Mechanism of intracellular calcium ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J.* 2001; 15(13):2527-29.
49. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.* 2001; 15:2751-53.
50. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J.* 2002; 16(13):1808-10.
51. Melanson EL, Donahoo WT, Dong F, Ida T, Zemel MB. Effect of low- and high-calcium dairy-based diets on macronutrient oxidation in humans. *Obes Res.* 2005; 13(12):2102-12.
52. Melanson EL, Sharp TA, Schneider J, Donahoo WT, Grunwald GK, Hill JO. Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans. *Int J Obes.* 2003; 27(196-203)

53. Gunther CW, Lyle RM, Legowski PA, James JM, McCabe LD, McCabe GP, et al. Fat oxidation and its relation to serum parathyroid hormone in young women enrolled in a 1-y dairy calcium intervention. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:1228-34.
54. Bell NH, Epstein S, Green A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest.* 1985; 76(1):370-73.
55. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(suppl):907S-12S.
56. Boon N, Hul GBJ, Viguerie N, Sicard A, Langin D, Saris WHM. Effects of 3 diets with various calcium contents on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and adipose tissue message RNA expression of lipid metabolism-related proteins. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(6):1244-52.
57. Jacobsen R, Lorenzen JK, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int J Obes.* 2005; 29:292-301.
58. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr.* 1993; 123(6):1047-153.
59. Shahkhalili Y, Murset C, Meirim I, Duruz E, Guinchard S, Cavadini C, et al. Calcium supplementation of chocolate: effect on cocoa butter digestibility and blood lipids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:246-52.
60. Lorenzen JK, Nielsen S, Holst JJ, Tetens I, Rehfeld JF, Astrup A. Effect of dairy calcium or supplementary calcium intake on postprandial fat metabolism, appetite, and subsequent energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(3):678-87.
61. Belury MA, Mahon A, Banni S. The conjugated Linoleic Acid (CLA) Isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr.* 2003; 133:257S-60S.
62. Moreira P. Muito peso várias medidas. 1.^a ed. Porto: Ambar; 2005.

Índice de Anexos

Figura 1	a1
----------------	----

Figura 1

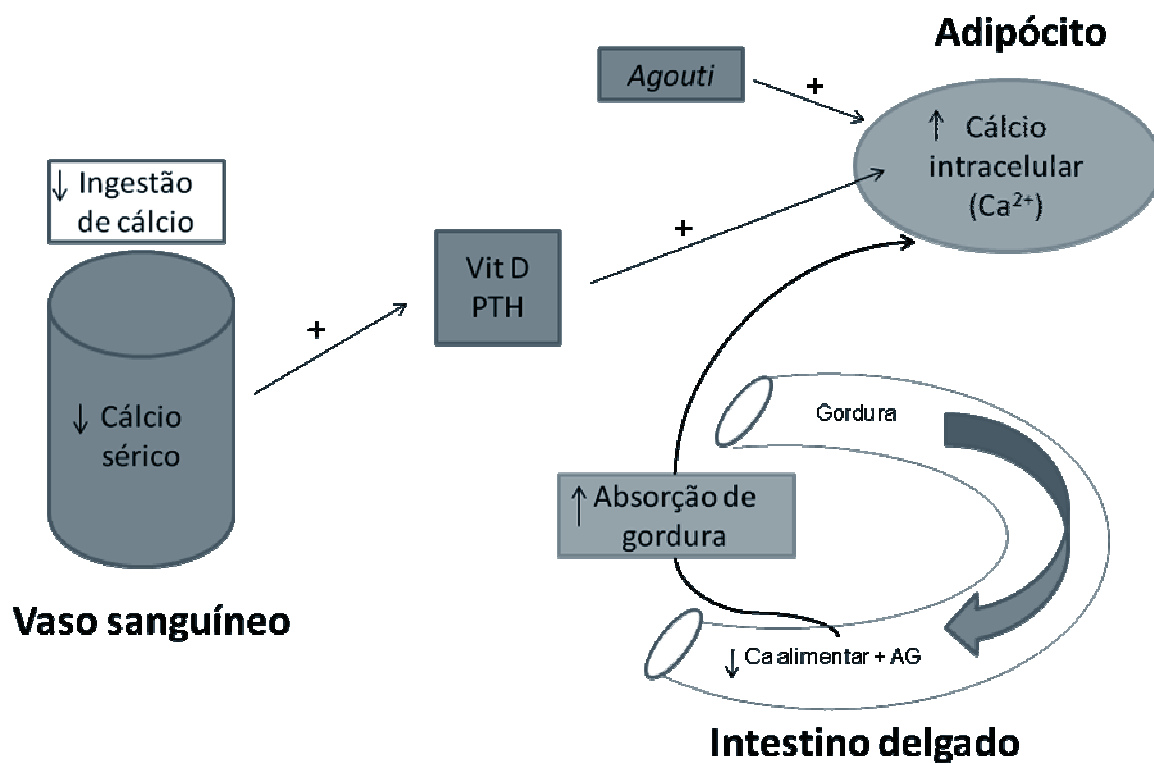


Figura 1: mecanismo proposto através do qual a diminuição de cálcio alimentar pode aumentar o peso corporal.

A baixa ingestão de cálcio aumenta as concentrações de cálcio no adipócito via estimulação das hormonas calcitrópicas, como a vitamina D (Vit D) e a hormona paratiroidea (PTH). A diminuição da ingestão de cálcio também diminui a saponificação de ácidos gordos (AG) ligados ao cálcio no intestino, podendo aumentar as reservas de gordura por aumento da absorção de gordura.

Adaptado de referência ⁽⁵⁾