

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FBA0436 - Nutrigenômica

As dietas cetogênicas são efetivas para a perda de peso?
Elas trazem outros benefícios para a saúde?

Trabalho final - Parecer para a Sociedade Brasileira de Nutrigenômica
Grupo A - Noturno

Beatriz de M. Rocha - 3764850

Chen Minzhen - 9328245

Hwang Pin Han - 10321380

São Paulo
Novembro de 2020

1. INTRODUÇÃO

As dietas cetogênicas, sendo elas Atkins, Paleo e *Low Carb*, consistem em dietas com consumo aumentado de fontes de gordura - muitas vezes triglicérides de cadeia longa ou cadeia média - em relação aos carboidratos e proteínas. Em todas elas, a ingestão de carboidratos deve ser baixa, variando a proporção dos demais componentes da dieta em cada uma. (INSTITUTO CETO BRASIL)



A dieta Atkins, proposta pelo médico Robert C. Atkins em meados dos anos 70, consiste em consumo restrito de carboidratos e livre em relação às proteínas e gorduras. Com um aporte nutricional desse tipo, os pacientes submetidos a esta dieta acabam por experimentar três fases: (a) fase de indução, onde se percebe a perda de peso considerável; (b) fase da dieta permanente; e (c) fase da dieta de manutenção. Elas se diferenciam na quantidade de carboidrato ingerida. Inicialmente, a ingestão dessa classe de moléculas é bastante reduzida, levando ao resultado clínico rápido. Nas fases seguintes, aumenta-se discretamente a quantidade de carboidratos, até que se chegue em um valor sustentável pelo resto

da vida. A partir desta ideia, foi desenvolvida também a Dieta Atkins Modificada (DAM), em que não há restrição calórica, apesar de ainda haver indução à cetose. A DAM é comumente utilizada em pacientes com epilepsia refratária.

A dieta Paleo, por sua vez, é baseada no consumo de vegetais selvagens e animais. Sua premissa é de que a composição genética da espécie humana contemporânea pouco mudou desde o período paleolítico, portanto, ela ainda está adaptada ao padrão de consumo da espécie neste período. A vantagem do *Homo sapiens* da era paleolítica era não sofrer de doenças contemporâneas relacionadas à alimentação, como diabetes tipo 2, obesidade e tantas outras. Por este motivo, esta dieta seria adequada na contemporaneidade.

Por fim, a dieta *Low Carb*, como o próprio termo define, preconiza a ingestão baixa de carboidratos, o que é definido por quantidades menores que 200 gramas por dia. Em geral, quem se submete às dietas Low Carb consome entre 50 e 150 gramas de carboidratos diariamente. As fontes energéticas passam a ser, então, majoritariamente gorduras e proteínas.

Conhecendo as dietas cetogênicas, o objetivo deste parecer é investigar os benefícios e malefícios relacionados a restrições dietéticas dos tipos citados e orientar a população na busca de um estilo de vida saudável.

2. DISCUSSÃO

2.1 METABOLISMO

Fisiologicamente, há maneiras distintas de um organismo saudável obter energia para a realização de suas funções vitais: por meio de glicólise, fosforilação oxidativa, e também por meio da metabolização de corpos cetônicos, formados por beta-oxidação de ácidos graxos.

As dietas cetogênicas são responsáveis por mimetizar o estado de fome sem que o paciente sinta fome, de fato. (VIDALI *et al*, 2015) O estado catabólico é induzido, de forma a forçar o corpo a utilizar gordura - tanto a ingerida, quanto a mobilizada dos reservatórios endógenos pela diminuição da secreção de insulina - como fonte primária para produção de energia. Ao redistribuir os macronutrientes da

forma descrita, diminuindo os carboidratos, o indivíduo reduzirá sua secreção de insulina e entrará em estado catabólico.

Dessa forma, além de utilizar suas reservas de glicogênio e promover gliconeogênese, a situação metabólica do indivíduo será composta por: (a) baixa glicólise, dada por baixa ingestão de carboidratos, porém sem grandes efeitos sobre a fosforilação oxidativa, uma vez que este processo requer um fluxo de elétrons gerado tanto na glicólise quanto no Ciclo de Krebs e beta-oxidação; (b) beta-oxidação de ácidos graxos aumentada (devido à baixa secreção de insulina, que deixa de inibir esse processo, consequentemente aumentando o transporte de ácidos graxos de cadeia longa pela membrana mitocondrial), com consequente aumento da formação de corpos cetônicos para obtenção de energia, já que as gorduras se tornam, juntamente às proteínas, as novas protagonistas da dieta; e (c) aumento da degradação proteica, do ciclo da ureia (para eliminação dos compostos nitrogenados tóxicos).

Sendo as gorduras as principais fontes de energia nas dietas citadas, é importante entender as consequências metabólicas do seu aumento de ingestão. Tanto nas dietas cetogênicas clássicas quanto nas modificadas (neste caso, a de triglicérides de cadeia média), é possível observar a médio e longo prazo o aumento de colesterol total e triglicérides. Além de observado aumento de LDL, evidenciou-se LDL em partículas pequenas, predizentes de fenótipo mais aterogênico em comparação às partículas maiores. O LDL em menor tamanho tem maior penetrância nos tecidos subendoteliais e é mais suscetível à oxidação.

2.2 POTENCIAL DAS DIETAS CETOGÊNICAS NA REDUÇÃO DE PESO

Estudos (MELO *et al*, 2010 e BONNIE *et al*, 2014) mostram que, em geral, as dietas cetogênicas são eficazes na redução de peso, em especial nas populações obesas, com IMC maior que 40Kgm². Em comparação com outros tipos de dietas, a perda de peso dos pacientes submetidos à restrição de carboidratos imposta pelas dietas cetogênicas é maior.

Moreno *et al*. (2014) visualizou através de pacientes obesos tratados por 12 meses com a dieta cetogênica um *déficit* calórico em comparação com o grupo controle, onde o tratamento foi com uma dieta padrão, apenas reduzindo as calorias proporcionalmente pelos macronutrientes. Dessa forma, observou que o grupo

tratado com a dieta cetogênica apresentou redução de peso de 10% maior que do grupo controle, além disso, a sua massa magra foi preservada. Outro estudo realizado por Partsalaki *et al.* (2012) corroborando com esses resultados por meio do tratamento de crianças e adolescentes obesos com dieta cetogênica e hipocalórica, demonstrou que ambos os grupos tiveram perda de peso significativo, no entanto, o grupo tratado com dieta cetogênica apresentou redução mais expressiva de gordura corporal, circunferência abdominal e aumento de sensibilidade à insulina.

A explicação para tais achados se baseia principalmente na restrição calórica eficaz. Por promover o estado catabólico e cetogênico, diminuindo a importância das vias glicolíticas e utilizando o estoque de gordura para geração de energia por beta-oxidação, o indivíduo acaba por perceber perda de peso.

Ainda que os resultados sejam favoráveis à adoção deste tipo de dieta, é importante ressaltar que a resposta a ela é comprovadamente variável entre os indivíduos. Enquanto algumas pessoas observam respostas rápidas, outras podem demorar a apresentar perda de peso considerável.

Para além da perda de peso a curto prazo, a melhoria no perfil lipídico também pode ser rapidamente notada, com diminuição de triglicérides e melhoria do perfil HDL/LDL. Porém, esse pode ser um achado que não se sustente a longo prazo (Item 2.3, Efeitos Adversos das Dietas Cetogênicas).

2.3 EFEITOS ADVERSOS DAS DIETAS CETOGÊNICAS

Os efeitos colaterais das dietas cetogênicas podem ser bastante numerosos, dependendo do metabolismo individual. De maneira geral, a restrição acentuada de carboidratos em detrimento da ingestão de gorduras e proteínas pode, em primeira instância, causar deficiência de vitaminas e minerais como cálcio, vitamina D, selênio, ferro e ácido fólico. (STRINGHINI *et al.*, 2007)

Além do déficit vitamínico, a longo prazo o risco cardiovascular pode aumentar por aumento do colesterol total (aumento de LDL, com aumento de APO-B em taxa superior à taxa de aumento de APO-A1, ligada ao HDL) e triglicérides, ambos induzidos pela dieta (LIMA, 2014). No caso das dietas que priorizam a ingestão de triglicérides de cadeia média (TCM), o aumento dos triglicérides se torna ainda mais evidente, em comparação às dietas cetogênicas

clássicas. Desse modo, há necessidade de atenção à qualidade das gorduras oferecidas, o que se traduz por otimização da oferta de gorduras poli-insaturadas e redução da oferta de gorduras saturadas. Os ácidos graxos poli-insaturados, que devem ser obtidos a partir da alimentação, são compostos essenciais ao organismo por equilibrarem o nível de colesterol e de triglicérides, evitarem inflamações no organismo e ajudarem no crescimento celular. Por outro lado, os ácidos graxos saturados aumentam a quantidade de LDL, sendo interessante, então, uma diminuição do consumo desse tipo de lipídio.

Devido à formação maior de LDL (em partículas menores e mais malélicas) a longo prazo e ao aumento dos triglicérides, a formação de ácidos graxos não-esterificados pode, ainda, ser aumentada, ativando vias pró-inflamatórias que colaboram para o aumento do risco cardiovascular.

Por fim, são comuns efeitos adversos associados à dieta, como: efeito rebote do peso, dado pelo aumento da eficiência metabólica a longo prazo e pela dificuldade de aderência à dieta; perda de massa magra; constipação, dor de cabeça, hálito cetônico, diarreia, erupções cutâneas e fraqueza geral, o que é explicado prontamente pela baixa ingestão de frutas, legumes, pães integrais e cereais; dificuldade na execução de exercícios físicos, por reduzir os estoques de glicogênio muscular e aumentar a fadiga durante o exercício.

2.4 POTENCIAL DAS DIETAS CETOGÊNICAS NO TRATAMENTO DE OUTRAS CONDIÇÕES CLÍNICAS

As dietas cetogênicas são comumente usadas no controle de epilepsia em pacientes refratários à terapia medicamentosa. Devido ao seu mecanismo cetogênico, os episódios convulsivos tendem a diminuir consideravelmente por aumento do limiar convulsivo, cujo mecanismo ainda não é completamente elucidado. Um estudo (ELAMIN *et al*, 2020) demonstrou que a proporção entre NAD^+/NADH pode ser um dos mecanismos relacionados com a diminuição do número de convulsões. NAD (dinucleotídeo de adenina nicotinamida) é uma coenzima metabólica essencial e um marcador para a saúde mitocondrial e celular, além de estar relacionado no reparo de danos ao DNA. No metabolismo da glicose, há uma maior conversão de NAD^+ para NADH (112 moléculas) em comparação ao metabolismo dos ácidos graxos (37 moléculas), e para indivíduos com epilepsia,

uma maior concentração de NAD na forma oxidada, observada após a dieta cetogênica, se mostrou promissora nesse controle.

Além dessa condição médica, pacientes com outras condições podem se favorecer do uso das dietas cetogênicas: em casos de dislipidemias, essas dietas se mostraram eficazes a curto prazo, mostrando perfil lipidêmico favorável e com menor risco ao desenvolvimento de aterosclerose (apesar de ser um resultado controverso; item 2.3 Efeitos Adversos das Dietas Cetogênicas); também já foram relatados usos em pacientes obesos e com diabetes tipo 2, ainda que seja um resultado controverso pelo risco de acidose metabólica; quadros de deficiência do complexo piruvato desidrogenase e do transportador Glut-1 também tendem a se beneficiar da cetogênese, por diminuir a importância da via glicolítica para a geração de ATP (com menor ingestão de glicose, Glut-1 não é tão demandada e a oxidação de piruvato ocorre com menor frequência).

Por fim, especificamente na dieta *Paleo*, indivíduos com intolerância à lactose se beneficiam dela, já que, baseada na alimentação do *Homo sapiens* do período paleolítico, essa dieta não conta com derivados de leite.

2.5 NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA

A dieta cetogênica, apesar de demonstrar eficácia em condições clínicas como obesidade e epilepsia, apresenta respostas diferentes para cada organismo. Diante disso, Goldberg *et al.* (2020) estudou a resposta do metabolismo do colesterol, após dieta cetogênica, em cinco indivíduos com características distintas e que apresentavam, ou não, hiperlipidemia. Três dos indivíduos desse grupo tiveram um aumento expressivo dos níveis de colesterol circulante (mais que 500mg/dL) e os outros dois indivíduos duplicaram seus níveis de LDL. Para entender melhor o motivo do porquê de ter ocorrido esse aumento, foi investigado se existia relação genética entre os indivíduos e o resultado obtido foi: um paciente tinha um genótipo APOE E2/E2; dois pacientes tinham polimorfismos genéticos comuns, sem grandes mutações encontradas; o quarto paciente não apresentava nenhuma potencial causa genética; e o quinto paciente não realizou teste genético. Diante dos achados, chegou-se à conclusão de que dietas ricas em gordura e pobres em carboidratos têm o potencial de exacerbar ou causar hipercolesterolemia em pacientes com ou sem hiperlipidemia genética subjacente.

Outro estudo (SHIMIZU *et al*, 2018), utilizando ratos, analisou o impacto da dieta cetogênica (DC) de curto (4 semanas) e longo prazo (12 semanas) juntamente com exercícios físicos na expressão de genes nos órgãos que mais consomem energia (coração e músculo esquelético). O consumo de dieta cetogênica diminuiu a expressão de genes relacionados à utilização de glicose no coração e no músculo esquelético; no entanto, essa diminuição não ocorreu com o consumo de DC mais exercícios. O consumo de DC em longo prazo, mas não em curto prazo, aumentou a expressão de genes relacionados à utilização de lipídios, independentemente do exercício. Nos grupos DC, a expressão de genes relacionados à cetólise foi suprimida e a de genes relacionados à cetogênese aumentada. Esses resultados indicam que a dieta cetogênica mais os exercícios têm impactos diferentes na seleção do substrato de energia em níveis de expressão gênica em órgãos consumidores de energia.

Por último, a dieta cetogênica é um dos tratamentos para pacientes com epilepsia, como explicado ao longo deste parecer, e um estudo (CULLINGFORD; EAGLES; SATO, 2002) demonstrou que esta dieta regula positivamente a expressão do gene que codifica a enzima mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase (mHS) em cérebro de rato. A função dessa enzima, quando encontrada na mitocôndria, está relacionada com a cetogênese (síntese de corpos cetônicos), que é um mecanismo importante no controle dessa condição clínica.

2.6 IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA

Uma das tendências globais na sociedade atual é o aumento da incidência de obesidade e suas complicações sistêmicas, principalmente como fator de risco para desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e entre outros) que é o principal responsável pelos óbitos no mundo, segundo a OMS. A perda de peso, mais especificamente redução do percentual de gordura corporal, é um fator importante para reduzir complicações em níveis sistêmicos como exemplo o processo inflamatório exacerbado gerado pelo tecido adiposo em excesso.

No Brasil, o sobrepeso e a obesidade vêm aumentando em todas as faixas etárias e em ambos os sexos e em todos os níveis de renda. Nos adultos, o excesso de peso e a obesidade atingiram 60,3% e 25,9% da população segundo o IBGE

2019, respectivamente. Em resposta, o Ministério da Saúde por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) incluiu a obesidade dentro do seu escopo de política pública para prevenção e tratamento da obesidade (Dias et al., 2017).

As despesas relacionadas ao tratamento de hipertensão, diabetes e obesidade no SUS em 2018 atingiu na faixa próxima dos 3,5 bilhões de reais. Dentro desse custo, podemos considerar que a maioria dos pacientes estão na faixa de 30 a 69 anos de idade e 56% deles são mulheres. Considerando que a obesidade está diretamente relacionado ao desenvolvimento de hipertensão e diabetes, podemos entender que a instrução de métodos eficazes para tratamento e melhora da obesidade, como a adoção da dieta cetogênica em populações específicas podem impactar diretamente na saúde populacional e nas despesas do sistema de saúde (NILSON et al., 2020).

3. CONCLUSÃO

As dietas cetogênicas têm como principal objetivo a redução do consumo de carboidratos e essa redução energética é compensada através do aumento no consumo de lipídeos e proteínas, principalmente as gorduras. A dieta historicamente foi protocolada para o tratamento de doenças neurológicas, como a epilepsia e nos últimos anos viralizou como uma dieta com alto potencial para perda de peso de forma rápida e segura.

Diversos estudos realizados com finalidade de avaliar a eficácia da dieta para a perda de peso se demonstrou eficaz, quando comparado com grupos que realizam dietas mais convencionais como as hipocalóricas. No entanto, os estudos estão limitados às avaliações do curto à médio prazo, sendo comprovadamente estudada a sua segurança na aplicação da dieta em até 3 anos.

Outro ponto referente às dietas cetogênicas é a questão da variabilidade das respostas em indivíduos diferentes. As pessoas submetidas à dieta podem gerar respostas fisiológicas diferentes, como a mudança no perfil lipídico e perda de peso variável entre os indivíduos. Por outro lado, as dietas cetogênicas também apresentam o potencial em alterar a resposta genética do indivíduo como o aumento da síntese de corpos cetônicos e redução da expressão de genes relacionados ao uso da glicose como principal fonte energética.

Diante desses pontos, concluímos que a DC é efetiva para a redução de peso e para o controle de outras enfermidades como a epilepsia; além disso, também gera efeitos protetores sistêmicos como a redução do estresse oxidativo. Todavia, é importante se atentar no fator nutrigenômico associado à resposta, onde cada indivíduo pode apresentar uma resposta diferente.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONNIE, J; BREHM, R, J; SEELEY, STEPHEN, R, D; DAVID, A, D. **A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie Restricted Low Fat Diet on Body and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women.** University of Cincinnati and Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio 45221. October, 2014.

MELO, A, T, T, de; PAULA, I, D, de; PORTARI, V, G; JORDAO, A, A; CHIARELLO, P, G; GARCIA, R, W, D. **Short-Term Carbohydrate Restricted Diet for Weight Loss in Severely Obese Women.** Ribeirão Preto-Sp, Brazil, 2010.

DIAS, Patricia Camacho; HENRIQUES, Patrícia; ANJOS, Luiz Antonio dos; BURLANDY, Luciene. **Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro.** Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1-17, 2017.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes; ANDRADE, Rafaella da Costa Santin; BRITO, Daniela Aquino de; DE, Oliveira Michele Lessa. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.L.], v. 44, p. 1-17, 10 abr. 2020.

VIDALI, Silvia; AMINZADEH, Sepideh; LAMBERT, Bridget; RUTHERFORD, Tricia; SPERL, Wolfgang; KOFLER, Barbara; FEICHTINGER, René G.. Mitochondria: the ketogenic diet: a metabolism-based therapy. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [S.L.], v. 63, p. 55-59, jun. 2015.

YUDKOFF, Marc; DAIKHIN, Yevgeny; NISSIM, Ilana; LAZAROW, Adam; NISSIM, Itzhak. Ketogenic diet, amino acid metabolism, and seizure control. **Journal Of Neuroscience Research**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 931-940, 2001.

LUTAS, Andrew; YELLEN, Gary. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 32-40, jan. 2013.

KLEPPER, Jörg; DIEFENBACH, Sonja; KOHLSCHÜTTER, Alfried; VOIT, Thomas. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. **Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 321-327, mar. 2004.

INUZUKA-NAKAHARADA, Luciana Midori. Dieta cetogênica e dieta de Atkins modificada no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adultos. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 65-69, jun. 2008.

LIMA, Patrícia de A. Impacto da dieta cetogênica nas características oxidativas, físicas e lipídicas de lipoproteínas de crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Dissertação de Mestrado. São Paulo, 2014.

STRINGHINI, Maria Luiza Ferreira, et al. Vantagens e desvantagens da dieta Atkins no tratamento da obesidade. **Salusvita**, Bauru, v. 26, n. 2, p. 153-164, 2007

VIDALI, Silvia. Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**. Salzburg, p. 55-59. jun. 2015.

INSTITUTO CETO BRASIL. Dieta Cetogênica Clássica. Disponível em: <http://institutocetobrasil.org.br/dietas/dc-classica/>. Acesso em: 25 de novembro de 2020.