



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Dieta Cetogénica e Resistência à Insulina**

**Ketogenic Diet and Insulin Resistance**

**Inês Dias da Cunha Vaz**

**Orientado por: Mestre Carla Maria Ferreira Lourenço Silva**

**Coorientado por: Professor Doutor José Alejandro Ribeiro dos Santos**

**Revisão Temática**

**1.º Ciclo em Ciências da Nutrição**

**Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto**

**Porto, 2019**



## Resumo

A dieta cetogénica caracteriza-se por uma dieta rica em gordura, pobre em hidratos de carbono e com um teor adequado de proteínas, vitaminas e minerais. Com recurso a este tipo de dieta, são produzidos corpos cetónicos que são utilizados pelo corpo como principal fonte de energia, através da lipólise e  $\beta$ -oxidação.

A insulina é uma hormona capaz de controlar os níveis de glicose no sangue e alterações na sua expressão podem levar a um estado de resistência à insulina e, a longo prazo, progredir para o desenvolvimento de diabetes mellitus.

A dieta cetogénica tem sido investigada no sentido de controlar os níveis de glicose no sangue e, desta forma, normalizar a sensibilidade à insulina. Nas recomendações atuais não existe um padrão alimentar único para indivíduos diabéticos. No entanto, têm sido utilizadas dietas com baixos teores em gordura de forma a promover a perda de peso nos indivíduos e, assim, melhorar a sensibilidade à insulina. Atualmente, existe uma grande controvérsia no recurso a uma dieta cetogénica ou a dietas restritas em hidratos de carbono como possíveis terapêuticas alimentares no controlo glicémico. A literatura mais recente afirma que os corpos cetónicos exibem um efeito anticancerígeno. A IL-6, que colabora na proliferação das células tumorais, aumenta a secreção de glicocorticóides e estes estão associados à resistência à insulina.

A dieta cetogénica tem um grande potencial clínico, mas tendo em conta as limitações existentes na literatura, é necessário uma atualização da evidência de forma a concetualizar a melhor abordagem para a melhoria da sensibilidade à insulina.

**Palavras-chave:** Dieta Cetogénica; Resistência à Insulina; Cetose; Diabetes Mellitus

## Abstract

The ketogenic diet is characterized by a diet rich in fat, low in carbohydrates and with an adequate content of proteins, vitamins and minerals. With this type of diet, ketone bodies are produced and they are used by the body as the main source of energy, through lipolysis and  $\beta$ -oxidation. Insulin is a hormone that controls blood glucose levels and changes in its expression can lead to a state of insulin resistance and, in the long term, progress towards the development of diabetes mellitus.

The ketogenic diet has been investigated to control blood glucose levels and thus normalise insulin sensitivity. In the current recommendations there is no single dietary pattern for diabetic individuals. However, low-fat diets have been used to promote weight loss in individuals and thus improve insulin sensitivity. Nowadays, there is a big controversy between the use of a ketogenic diet or restricted diets in carbohydrates as possible dietary therapies in glycaemic control. The latest literature states that ketone bodies exhibit an anticancer effect. IL-6, which collaborates in tumor cell proliferation, increases glucocorticoid secretion and these are associated with insulin resistance.

The ketogenic diet has great clinical potential, but given the limitations in the literature, an update of the evidence is necessary in order to conceptualize the best approach for improving insulin sensitivity.

**Palavras-chave:** Ketogenic Diet; Ketosis; Insulin Resistance; Diabetes Mellitus

## Lista de abreviaturas

**AG** – Ácidos Gordos

**BHB** –  $\beta$ -hidroxibutirato

**CC** – Corpos Cetónicos

**DAM** – Dieta de Atkins Modificada

**DC** – Dieta Cetogénica

**DCC** – Dieta Cetogénica Clássica

**DM** – Diabetes Mellitus

**HbA1C** – Hemoglobina A1C

**HC** – Hidratos de Carbono

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**RI** – Resistência à Insulina

**TA** – Tecido Adiposo

**TCL** – Triglicerídeos de Cadeia Longa

**TCM** – Triglicerídeos de Cadeia Média

## Sumário

<b>Resumo .....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>ii</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>iii</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>Metodologia .....</b>	<b>2</b>
<b>Caraterização da Dieta Cetogénica.....</b>	<b>3</b>
<b>Tipos de Dieta Cetogénica.....</b>	<b>4</b>
<b>Fisiologia da cetose .....</b>	<b>6</b>
<b>Principais ações da insulina.....</b>	<b>7</b>
<b>Obesidade e RI.....</b>	<b>9</b>
<b>Dietas restritas em HC vs. DC no controlo glicémico .....</b>	<b>12</b>
<b>DC e Cancro: Resistência à insulina .....</b>	<b>13</b>
<b>Análise crítica e Conclusões .....</b>	<b>14</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>16</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>17</b>

## Introdução

Na década de 1920, verificou-se que uma dieta composta principalmente por gorduras e baixo teor de hidratos de carbono (HC), como é o caso das dietas cetogénicas (DC), poderia abordar problemas específicos de saúde e, assim, melhorar a qualidade de vida dos doentes. As DC atuam através de uma combinação de mecanismos que estão ligados à restrição de glicose, aos efeitos dos corpos cetónicos (CC) e às interações com recetores, canais e enzimas metabólicas<sup>(1)</sup>. Embora os mecanismos subjacentes aos efeitos dos CC ainda não tenham sido completamente elucidados, estudos realizados mostram evidência de que uma DC tem efeitos neuroprotetores, podendo ser eficaz nas doenças de Alzheimer, Parkinson, autismo, traumatismo crânio encefálico e sugerem ter também alguma utilidade na perda de peso, no cancro e na diabetes mellitus (DM)<sup>(2-4)</sup>.

A resistência à insulina (RI) é definida como uma alteração fisiopatológica onde as células alvo têm uma resposta insuficiente aos níveis normais de insulina circulante. Esta denominação abrange toda a ação da insulina: crescimento, metabolismo dos HC, lípidos e proteínas e expressão genética. O distúrbio é caracterizado por uma ação reduzida da insulina, apesar do aumento das concentrações desta - hiperinsulinemia<sup>(5)</sup>. A prevalência de RI está a aumentar, particularmente em países em desenvolvimento e em populações mais jovens, com estimativas de prevalência de 20% a 40%, sendo evidente a influência do estilo de vida e fatores ambientais<sup>(6)</sup>. As anomalias moleculares associadas à RI induzida pela obesidade nos tecidos (isto é, no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) têm sido extensivamente

investigadas e, atualmente, encontram-se bem estabelecidas. O tecido adiposo (TA) é crucial na regulação da sensibilidade à insulina e risco de DM devido à sua capacidade de armazenamento dos lípidos e funções endócrinas. O aumento da quantidade lipídica na dieta desempenha um papel importante e pode aumentar a RI através da ativação de várias vias de sinalização<sup>(7)</sup>.

Mais recentemente, tem existido um interesse renovado no impacto das DC no tratamento da RI<sup>(8)</sup>. No entanto, esta continua a ser uma dieta controversa entre os profissionais de saúde devido à elevada restrição de HC. O controlo dos níveis de glicose no sangue estão diretamente relacionados com a quantidade de HC provenientes da dieta<sup>(8)</sup>. Ainda assim, existem relatos conflitantes sobre o seu efeito na sensibilidade hepática à insulina<sup>(9)</sup>.

O presente trabalho tem como objetivo concetualizar a evidência científica já existente e perceber de que forma investigações futuras poderão contribuir para sustentar a utilização deste tipo de terapêutica alimentar/nutricional para normalizar a sensibilidade à insulina.

### **Metodologia**

Para a pesquisa de base desta revisão temática foram usadas as bases de dados Pubmed, Scopus e Google Académico e utilizados os termos de pesquisa “Ketogenic diet”, “Insulin resistance”, “Ketogenic diet AND insulin resistance” e “Ketogenic diet AND Insulin Sensitivity”.

Na seleção inicial dos artigos procedeu-se à leitura do título e resumo destes e, após a leitura dos textos integrais, apenas foram selecionados os artigos relevantes para o tema. Para além disso, foram também utilizadas algumas das referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados.



Para a realização da referenciação bibliográfica recorreu-se à ferramenta *EndNote* X8, sob o modelo FCNAUP\_2010.

### **Caraterização da Dieta Cetogénica**

Atualmente, existem cada vez mais evidências de que os CC, derivados da oxidação de ácidos gordos (AG) e geralmente produzidos em estados de jejum prolongado ou em dietas ricas em gordura, têm amplos efeitos positivos<sup>(10)</sup>. Um exemplo deste tipo de dietas é a DC, caracterizada por uma dieta com elevado teor de gordura (>60% do valor energético total), restrita em HC (aproximadamente 50g/dia ou 10% do valor energético total) e com um teor adequado de proteínas, vitaminas e minerais.

Este tipo de dietas tem como objetivo a produção de CC, obrigando o corpo humano a utilizar a gordura como principal fonte de energia, através da lipólise e  $\beta$ -oxidação dos AG a nível hepático, proporcionando um aumento dos níveis de corpos cetónicos no sangue - uma condição metabólica denominada “cetose fisiológica”<sup>(10-12)</sup>.

O cálculo deste tipo de dieta é realizado de forma individualizada, tendo em conta as necessidades energéticas de cada indivíduo<sup>(13)</sup>. Neste padrão alimentar são incluídas grandes quantidades de gordura, alimentos ricos em proteína de alto valor biológico e baixas quantidades de vegetais e frutas. Os alimentos mais utilizados na dieta são as natas, a manteiga, óleos, maionese, carnes e peixes gordos<sup>(14)</sup>. Os grandes fornecedores de vitaminas e minerais, como a fruta, os hortícolas, os

cereais, bem como os alimentos ricos em cálcio, são exemplos de alimentos com menor representação nesta dieta.

Antes de iniciar a DC é crucial a avaliação do indivíduo para excluir a presença de qualquer patologia em que seja contraindicado este tratamento. Já que a principal fonte de energia provém dos lípidos, o indivíduo não poderá ter qualquer patologia relacionada com o transporte ou oxidação dos AG<sup>(11)</sup>.

Este tipo de dieta é complexa e difícil de seguir, sendo também importante a formação e motivação da família/cuidadores de forma a evitar possíveis efeitos secundários e assegurar o seu sucesso<sup>(15)</sup>.

### **Tipos de Dieta Cetogénica**

Existem diferentes tipos de DC descritos na literatura com o objetivo de aumentar a diversificação, a palatabilidade, o cumprimento e diminuir os seus efeitos secundários, possibilitando a sua administração a um maior número de indivíduos<sup>(16)</sup>.

Tradicionalmente, na Dieta Cetogénica Clássica (DCC), 90% das necessidades energéticas diárias provém da gordura, garantindo, assim, que a obtenção de energia é feita a partir do metabolismo dos lípidos, maioritariamente triglicerídeos de cadeia longa (TCL), enquanto que os restantes 10% provém dos HC e proteínas<sup>(10, 17)</sup>. A DCC é calculada através de uma relação/rácio entre a quantidade de gordura, em gramas, e as quantidades de proteínas e HC fornecidas em conjunto, também em gramas. Esta relação cetogénica poderá ser de 3:1 ou 4:1, o que significa que por cada 3 ou 4 gramas de gordura, se oferece 1 grama de proteínas e HC, conjuntamente<sup>(18)</sup>. No entanto, o rácio poderá modificar-se em função da capacidade cetogénica do doente.

Uma alternativa similar à DCC, é a DC com Triglicerídeos de Cadeia Média (DC-TCM), proposta em 1971 por Huttenlocher<sup>(19)</sup>. O tipo de gordura oferecida é diferente, parte como óleos TCM para fornecer cerca de metade das calorias. Dado que os TCM são metabolizados mais rapidamente que os TCL, presentes na DCC, consegue-se obter uma boa cetose de forma mais rápida o que permite utilizar rácios mais baixos – 1,2:1<sup>(10, 19, 20)</sup>. Deste modo, podem ser consumidos uma maior proporção de HC e proteínas, possibilitando uma dieta mais liberal, saborosa e com maior variabilidade nas escolhas alimentares<sup>(17, 21, 22)</sup>. Embora, inicialmente, tenha sido igualmente eficaz como a DCC, o uso desta variante diminuiu devido aos frequentes efeitos colaterais gastrointestinais, nomeadamente, cólicas, diarreia e vômitos. Assim, foi proposto combinar este tipo de dieta com a DCC, obtendo uma melhor aceitação com uma eficácia similar – “Dieta de TCM combinada”<sup>(21)</sup>.

Menos restritivas que as anteriores são a Dieta de Atkins Modificada (DAM) e a Dieta de Baixo Índice Glicémico. A DAM pode ser iniciada em casa, sem jejum, restrição calórica e hídrica. Neste caso, há uma liberalização das proteínas e lípidos pelo que os hidratos de carbono são restritos a 20-30g/dia, com aumentos progressivos de acordo com a tolerância<sup>(23, 24)</sup>. Por último, a Dieta de Baixo Índice Glicémico é a alternativa mais recente e liberal mas que restringe a ingestão de HC a alimentos com um índice glicémico inferior a 50, de forma a manter os níveis glicémicos estáveis, preferindo os alimentos com alto teor em fibra<sup>(10, 24, 25)</sup>.

**Tabela 1** – Distribuição dos macronutrientes dos diferentes tipos de dieta cetogénica.

<b>Tipo de Dieta</b>	<b>Gordura (% VET)</b>	<b>Proteínas (% VET)</b>	<b>HC (% VET)</b>	<b>Relação Cetogénica</b>
<b>DC Clássica</b>	90%	10%	10%	<b>4:1</b>
	87%	13%	13%	<b>3:1</b>
<b>DC com TCM</b>	11% + 60% TCM	10%	19%	<b>1,2:1</b>
<b>DC TCM combinada</b>	41% + 30% TCM	10%	19%	<b>1,2:1</b>
<b>Dieta de Atkins Modificada</b>	60-70%	20-30%	6%	<b>1:1</b>
<b>Dieta de Baixo Índice Glicémico</b>	35-40%	15-20%	IG < 50	

### **Fisiologia da cetose**

Quando, através da dieta, há disponibilidade de grandes quantidades de HC, a principal via utilizada como fonte de energia para o organismo é a glicogenólise. Esta via envolve a quebra das reservas de glicogénio no músculo e no fígado. Também a gliconeogénese, caracterizada pela produção de glicose a partir de compostos não-glicídicos - por exemplo, lactato, glicerol e aminoácidos - é frequentemente utilizada, especialmente em situações que envolvem o exercício<sup>(26)</sup>.

Aquando de uma DC, são estimulados os efeitos metabólicos do jejum prolongado, forçando o corpo a utilizar a gordura como fonte de energia<sup>(4, 27)</sup>. Em tempos de jejum prolongado, mesmo enquanto estamos a dormir, os níveis de CC no sangue aumentam<sup>(26)</sup>. Em humanos, os CC - acetoacetato,  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) e acetona - estão envolvidos na regulação de várias vias metabólicas importantes como a  $\beta$ -oxidação dos AG, a gliconeogénese, o ciclo de Krebs e a lipogénese de novo<sup>(27, 28)</sup>.

Após alguns dias de uma DC as reservas de glicose tornam-se insuficientes (isto é, há uma forte redução do glicogénio armazenado no fígado e musculo esquelético) para proporcionar energia ao organismo levando à produção de CC pelo fígado - cetogénese<sup>(29)</sup>. Este processo ocorre principalmente na matriz

mitocondrial do fígado em taxas que são proporcionais à oxidação total de gordura. Os AG sofrem  $\beta$ -oxidação, garantindo grandes quantidades de acetil-CoA que entram no ciclo de Krebs, enquanto que o restante é convertido em CC<sup>(30, 31)</sup>. Os metabolitos formados podem ser transportados para os tecidos extra-hepáticos onde são utilizados para gerar adenosina trifosfato (ATP)<sup>(28)</sup>.

A maioria dos órgãos e tecidos consegue utilizar os CC como uma fonte alternativa de energia: o cérebro, que ao contrário de outros órgãos do corpo, necessita de um requisito mínimo de glicose e quando estes níveis estão comprometidos utiliza os CC; o coração, que normalmente recorre aos AG para obter energia, mas também pode utilizar os CC; o fígado, apesar de ser o principal local que os produz, não é capaz de os usar uma vez que não possui a enzima necessária - beta-cetoacil-CoA transferase<sup>(26)</sup>.

Em indivíduos que se encontram a fazer uma DC, o ideal da monitorização do cumprimento do regime dietético implica testes urinários ou sanguíneos para avaliar o grau de cetose.

### **Principais ações da insulina**

A insulina é uma hormona produzida no pâncreas que favorece a captação de glicose - todas as células, com exceção do sistema nervoso central e dos glóbulos vermelhos, são dependentes da insulina para a sua captação - e atua como resposta à presença desta no organismo, tendo como principal função transportá-la da corrente sanguínea para as células onde, posteriormente, é convertida em energia.

No entanto, a insulina é muito mais do que uma simples hormona que controla a glicose. Quando há elevação da glicemia e conseqüentemente da insulinemia, não é necessário obter glicose a partir de glicogénio, aminoácidos ou outros substratos sendo a insulina responsável por inibir a neoglicogénese e a glicogénólise. Para além de ser considerada uma hormona anabolizante que permite o anabolismo proteico, ou pelo menos impede o seu catabolismo, também intervém na lipogénese, na medida em que a gordura só é depositada na presença desta hormona.

Aquando de um estado de RI, há uma diminuição da expressão dos recetores de insulina à superfície celular, desencadeando alterações na via de transdução de sinal (nomeadamente ao nível insulina-recetor). As alterações provocadas no transporte de glicose e síntese de glicogénio levam a uma produção aumentada de insulina pelas células  $\beta$  - mecanismo compensatório. Numa fase inicial, os níveis de insulina no sangue aumentam – hiperinsulinemia – e, a longo prazo, as células perdem a capacidade de continuar a segregar insulina, desencadeando um aumento nos níveis de glicose plasmática – hiperglicemia. Enquanto, inicialmente, o aumento da função das células  $\beta$  e da hiperinsulinemia tentam compensar os processos desregulados, a glicolipotoxicidade assim como os fatores genéticos, levam à insuficiência de células  $\beta$  e à progressão para DM2<sup>(32, 33)</sup>.

O uso de índices de sensibilidade à insulina, como a avaliação do modelo homeostático para índices de resistência à insulina (HOMA-IR) são a melhor forma de conclusão sobre a sensibilidade à insulina<sup>(29)</sup>.

## Obesidade e RI

A DM2, responsável por cerca de 90% de todos os casos de diabetes, é caracterizada pela diminuição da homeostasia de glicose com RI e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas. As recomendações atuais aconselham valores de Hemoglobina A1C (HbA1C) <7% nos indivíduos diabéticos<sup>(34)</sup>.

Esta patologia é cada vez mais diagnosticada em crianças e adolescentes devido ao aumento dos níveis de obesidade, inatividade física e má alimentação. Se a hiperglicemia não for controlada a longo prazo pode causar danos em vários órgãos do corpo, levando ao desenvolvimento de complicações de saúde como doença cardiovascular, neuropatia, nefropatia e doença ocular, por exemplo retinopatia e cegueira<sup>(35)</sup>. Atualmente, também se sabe que existe uma correlação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a DM já que, a prevalência de diabetes em indivíduos obesos (IMC>30) é quatro vezes superior comparativamente a indivíduos normoponderais (IMC<25)<sup>(36)</sup>.

O desequilíbrio energético, promovido pelo ambiente tóxico atual das sociedades, resulta numa acumulação de lípidos no fígado e no músculo esquelético, impedindo a ação da insulina no músculo e leva à diminuição da síntese hepática de glicogénio. A RI muscular precede a RI no fígado e desvia a glicose ingerida para este órgão, resultando num aumento da lipogénese e hiperlipidemia hepáticas. A disfunção subsequente dos adipócitos promove a infiltração de macrófagos e aumenta a lipólise, prejudicando ainda mais o metabolismo dos lípidos de várias maneiras. O aumento do fluxo de AG livres promove a esterificação destes e a síntese de triglicérides hepáticos, exacerbando a RI hepática e a hipertrigliceridemia<sup>(29, 33, 37)</sup>. Além disso, o TA de indivíduos resistentes à insulina

apresenta menor expressão de proteínas envolvidas na função mitocondrial, o que pode alterar a função mitocondrial dos adipócitos e a sensibilidade à insulina, devido ao aumento da liberação de metabolitos lipídicos e lactato, que mostram induzir a gliconeogénese e prejudicar a captação de glicose no músculo. A atividade lipolítica e a sensibilidade à insulina são diferentes nos diferentes compartimentos do TA humano. O TA visceral apresenta maior atividade lipolítica e menor sensibilidade à insulina do que o TA subcutâneo, contribuindo para um maior aumento da liberação de glicerol e AG no fígado<sup>(38)</sup>.

Tanto a alimentação saudável como a atividade física têm efeitos benéficos sobre a ação da insulina e no controlo glicémico. A perda de peso é frequentemente oferecida como fórmula terapêutica para melhorar alguns componentes da síndrome metabólica como, por exemplo, a RI<sup>(29, 39)</sup>. É do conhecimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da *International Diabetes Federation* que, atualmente, não existem recomendações alimentares únicas para indivíduos com DM, no entanto, as diretrizes estabelecidas são consistentes na utilização de uma dieta tradicional de 45-65% do valor energético total ser proveniente de HC ricos em fibras, 20–35% de gordura e 15–25% de proteína<sup>(40, 41)</sup>.

Num estudo de Tay *et al.*, 2015, foram comparadas dietas hipocalóricas, em indivíduos obesos e com atividade física regular. As duas dietas, com diferentes distribuições de macronutrientes (58% gordura vs. 30% gordura – “LC” e “HC”, respetivamente), levaram à perda de peso e redução da HbA1C de forma semelhante nos dois grupos. Este estudo sugeriu que o défice calórico, independentemente da composição de macronutrientes, é o principal determinante da perda de peso e controlo glicémico<sup>(42)</sup>.



Cada vez mais evidências afirmam que uma DC consegue alcançar maiores reduções no peso corporal de indivíduos com excesso de peso, comparativamente a uma dieta tradicional com baixas percentagens de gordura<sup>(43, 44)</sup>. Em concordância, também um estudo recente de Saslow *et al.*, 2017, comparou duas intervenções dietéticas em indivíduos com excesso de peso e DM. No grupo de intervenção - “DC *ad libitum*” com ingestão 20-30g de HC para produzir cetose nos indivíduos e com posterior avaliação do acetoacetato urinário – houve uma maior perda de peso corporal em relação ao grupo controlo - “dieta tradicional”. Foi também observada uma maior redução na HbA1C na “DC *ad libitum*”. Este estudo comprovou, assim, a eficácia de uma DC na perda de peso e melhoria da sensibilidade à insulina, comparativamente a uma dieta tradicional<sup>(45)</sup>. Num estudo de 2019, Rallis S. *et al.* afirmaram que as gorduras provenientes de uma DC parecem desempenhar um papel na estabilidade do humor e os CC produzidos suprimem o apetite, o que também pode ajudar a melhorar a satisfação dos indivíduos relativamente à dieta<sup>(46)</sup>. Neste estudo, foi ainda sublinhada a pertinência de incitar a sessões de educação alimentar tal como incluir estratégias de adesão comportamental de forma a incentivar a adesão ao padrão alimentar preconizado numa DC.

No entanto, uma meta-análise de Hall KD. *et al.*, 2016, com 32 estudos descobriu que o gasto energético e a perda de peso corporal nos indivíduos eram maiores com dietas com pouca gordura em comparação com DC<sup>(47)</sup>. Qualquer dieta que resulta em perda de peso é capaz disso devido à diminuição da ingestão energética.

### **Dietas restritas em HC vs. DC no controlo glicémico**

Nos últimos tempos as dietas restritas em HC e DC tornaram-se populares por levarem à perda de peso. No entanto, existe uma clara evidência de que é necessário ter cuidado, especialmente quando são seguidas por largos períodos, por indivíduos jovens ou com determinadas patologias. Não existe uma fronteira clara entre as dietas com baixo teor de HC e as DC, de tal forma que a DC é descrita como um subtipo deste grupo de dietas. O termo “restrito em HC” inclui uma heterogeneidade de regimes nutricionais. Muitos estudos clínicos não fornecem informações sobre o conteúdo em HC e, por esse motivo, é difícil comparar os resultados<sup>(48)</sup>.

Tendo em conta o impacto dos HC nos níveis de glicose e insulina no estado pós-prandial existem algumas pesquisas sobre a eficácia das dietas restritas em HC no controlo da glicemia<sup>(49, 50)</sup>. É de salientar que uma dieta com total restrição de HC não será totalmente responsável pelo controlo dos valores de glicemia. No entanto, uma dieta com baixo teor de HC proporciona menores quantidades de insulina e a redução da libertação desta hormona pode favorecer a perda de peso<sup>(51)</sup>.

Apesar disso, há cada vez mais evidências que sugerem que uma DC também pode ser uma estratégia para melhorar o controlo glicémico<sup>(46)</sup>. A maioria das pessoas com DM2 têm excesso de peso e este tipo de dieta é rica em gordura, o que pode parecer contraditório, pelo que o principal objetivo da dieta é utilizar a gordura como principal fonte de energia e não os HC<sup>(8)</sup>.

As DC, na maioria das vezes, pressupõem uma perda de peso devido à redução do total de energia ingerida com um aumento da lipólise, além da redução drástica de HC, baseando-se na inibição mediada pela insulina. Deste modo, deve-se ter em conta o efeito da perda de peso dos indivíduos no momento da avaliação da

eficácia de dietas com restrição de HC ou DC na sensibilidade à insulina<sup>(40)</sup>. Numa revisão de Emadian A. *et al.*, 2015, foram apenas incluídos estudos sem diferenças significativas de perda de peso entre os grupos. Os resultados demonstram que não existem benefícios das dietas com restrição de HC na diminuição da HbA1C, em relação a outras intervenções dietéticas<sup>(52)</sup>. Numa meta-análise de Sainsbury E. *et al.*, 2018, foi afirmado que, apesar de dietas com restrição de HC produzirem maiores reduções de HbA1C aos 3 e 6 meses, não apresentaram diferenças significativas aos 12 e 24 meses<sup>(40)</sup>. Em concordância, num artigo recente de julho de 2019, foram comparados dois estudos, a curto e longo-prazo, em indivíduos diabéticos a fazer uma DC e a melhoria do seu controle glicêmico<sup>(53)</sup>. O estudo realizado a curto prazo (<1ano) mostrou uma redução de 1,3% na HbA1C. Apesar disso, os resultados devem ser cuidadosamente interpretados uma vez que o grupo em DC recebeu apoio e aconselhamento comportamental, enquanto que o grupo controle não<sup>(54)</sup>. Pelo contrário, o estudo realizado a longo prazo (>1 ano) comparou a DC com dietas com baixo teor de gordura na perda de peso e não relatou quaisquer diferenças no controle glicêmico<sup>(43)</sup>.

### **DC e Cancro: Resistência à insulina**

A utilização predominante de glicose anaeróbica pelas células cancerígenas, poderá ser visto como um possível caminho metabólico a ser atingido para o tratamento do cancro<sup>(10)</sup>. Como tal, o conceito de uma DC emergiu como uma terapia metabólica<sup>(55)</sup>.

As células tumorais apresentam uma diminuição na captação de glicose e aumento da IL-6, uma interleucina pró inflamatória, que colabora na proliferação celular,

diferenciação e apoptose das células tumorais, contribuindo para o desenvolvimento dos tumores<sup>(56)</sup>. A IL-6 também diminui a resposta cetogénica, levando ao stress metabólico e à secreção acentuada de glicocorticóides. Estes últimos promovem a gliconeogénese hepática, ao passo que, no músculo esquelético e no tecido adiposo, diminuem a captação e utilização de glicose ao antagonizar a resposta insulínica. Além disso, os glicocorticóides modulam a função das células  $\alpha$  e  $\beta$  pancreáticas para regular a secreção de glicagina e insulina, as duas hormonas que desempenham um papel preponderante na regulação dos níveis de glicose no sangue. Portanto, o excesso de exposição a glicocorticóides causa hiperglicemia e resistência à insulina<sup>(57)</sup>.

Alterações metabólicas como resistência à insulina, disfunção da via glicolítica e gliconeogénese suportam o crescimento tumoral e posterior desenvolvimento da caquexia podem ser melhoradas com o aumento da cetonemia. A literatura afirma que os CC para além de exibirem um efeito anticancerígeno, também têm um efeito anti caquexia<sup>(58)</sup>. O aumento destes, através da implementação de uma DC, diminui o crescimento do tumor e inibe a degradação dos adipócitos controlando também a perda de peso em indivíduos com esta patologia. Ao alterar a fonte de energia, os tecidos são obrigados a realizar um metabolismo lipídico com enzimas mitocondriais que as células tumorais geralmente não possuem.

### **Análise crítica e Conclusões**

O uso de testes sanguíneos e urinários para avaliar o grau de cetose dos indivíduos tal como a utilização de índices de sensibilidade à insulina, por exemplo, o HOMA-IR, nem sempre foram utilizados nos estudos abordados.

Há evidências de que deve ser dado um foco à qualidade e fonte dos HC como determinantes, ao invés da quantidade destes macronutrientes. Uma série de revisões e meta-análises, apoiadas pela OMS, objetivaram investigar futuramente a relação entre a qualidade dos HC (e não a ingestão total) e a incidência de doenças crônicas não transmissíveis. As recomendações atuais não fazem referência a um padrão alimentar único para indivíduos diabéticos, sugerindo que a distribuição dos macronutrientes e o planejamento das refeições devem ser baseadas numa avaliação individualizada dos indivíduos e fatores metabólicos. Na maioria dos estudos são usadas dietas restritas em HC como um tratamento que promove a perda de peso e reverte as características da RI e DM. No entanto, grande parte dos trabalhos que apoiam esta perspectiva envolvem intervenções alimentares *ad libitum*, hipocalóricas e/ou auto reportadas pelos participantes, o que limita a sua compreensão sobre a importância da perda de peso vs. restrição de HC como o elemento central do controle da RI.

Na literatura tem-se verificado resultados mistos, relativamente à perda de peso e a melhoria da sensibilidade à insulina, em dietas com diferentes distribuições de macronutrientes e sem restrição calórica. Numa condição em que a ingestão energética é mantida constante, o peso corporal não é afetado por mudanças na quantidade ou no tipo de macronutrientes da dieta. Deste modo, à luz das limitações da literatura, comparando dietas ricas e pobres em HC, é necessária uma atualização da evidência de forma a determinar a melhor abordagem no controle da DM.

## **Agradecimentos**

Resta-me agradecer às pessoas que sempre me ajudaram e tornaram possível a concretização deste trabalho.

Aos meus pais, por nunca me deixarem desistir dos meus objetivos, principalmente nos dias mais difíceis. Os que estão sempre na “primeira fila” a aplaudir todas as minhas conquistas, por mais pequenas que sejam.

À minha irmã, pela incessante motivação e força que me foi inculcando ao longo deste enorme desafio, servindo sempre para mim como uma referência.

À minha orientadora, um agradecimento do coração, pela total entrega, disponibilidade, dedicação, pelos conselhos e principalmente por ter acreditado em mim e naquilo que eu era capaz.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Alejandro Santos, pela atenção e disponibilidade dada ao longo de toda a elaboração do meu trabalho complementar. Foi um privilégio poder contar com a sua ajuda.

Às minhas amigas e colegas de curso, a quem eu chamo “família de faculdade”, a maior das sortes, pessoal e profissional.

### Referências Bibliográficas

1. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Current opinion in neurology*. 2017; 30(2):187-92.
2. Walczyk T, Wick JY. The Ketogenic Diet: Making a Comeback. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*. 2017; 32(7):388-96.
3. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet--A metabolism-based therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2015; 63:55-9.
4. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms [Review]. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10(585)
5. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring H-U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature [Review Article]. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12:721.
6. Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Current cardiology reports*. 2016; 18(8):75.
7. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2015; 26(4):193-200.
8. Chester B, Babu JR, Greene MW, Geetha T. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019:e3188.

9. Grandl G, Straub L, Rudigier C, Arnold M, Wueest S, Konrad D, et al. Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. *The Journal of physiology*. 2018; 596(19):4597-609.
10. Nutricia. Manual para o uso da Dieta Cetogénica. 2017.
11. Vasconcelos C. Dieta Cetogénica - Abordagem Nutricional. *Revista Nutricias*. 2014:16-19.
12. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2016; 20(6):798-809.
13. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002; 102(11):1621-30.
14. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical journal*. 2013; 36(1):2-8.
15. Nevin-Folino NL, Group ADAPNP. *Pediatric Manual of Clinical Dietetics*. American Dietetic Association; 2003.
16. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016; 74(10):842-48.
17. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013; 40(2):158-67.
18. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009; 50(2):304-17.



19. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971; 21(11):1097-103.
20. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 8:33-6.
21. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomedical journal*. 2013; 36(1):9-15.
22. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Developmental medicine and child neurology*. 1989; 31(2):145-51.
23. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 8:37-41.
24. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatric annals*. 2016; 45(12):e446-e50.
25. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005; 65(11):1810-2.
26. Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
27. George F. Cahill J. Fuel Metabolism in Starvation. *Annual Review of Nutrition*. 2006; 26(1):1-22.
28. J D McGarry a, Foster DW. Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production. *Annual Review of Biochemistry*. 1980; 49(1):395-420.

29. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*. 2017; 9(5)
30. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell metabolism*. 2017; 25(2):262-84.
31. Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, et al. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation. *Cell metabolism*. 2017; 26(2):394-406.e6.
32. Organization WH. Global report on diabetes. Geneva; 2016.
33. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*. 2016; 126(1):12-22.
34. Individualizing Your Patient's A1C Target. 2018. Disponível em: <http://guidelines.diabetes.ca/reduce-complications/a1ctarget>.
35. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition 2017. 2018.
36. Diabetes. Factos e Números - O ano de 2015. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2016.
37. Melo BF, Sacramento JF, Ribeiro MJ, Prego CS, Correia MC, Coelho JC, et al. Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients*. 2019; 11(6)
38. Bodis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *European journal of clinical investigation*. 2018; 48(11):e13017.

39. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008; 31 Suppl 1:S61-78.
40. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2018; 139:239-52.
41. Rodbard H, Blonde L, Braithwaite S, Brett E, Cobin R, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2007; 13(Supplement 1):1-68.
42. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102(4):780-90.
43. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2013; 110(7):1178-87.
44. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, Garcia-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & diabetes*. 2016; 6(9):e230.

45. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*. 2017; 19(2):e36.
46. Rallis S. Optimizing glycemic control in type 2 diabetic patients through the use of a low-carbohydrate, high-fat, ketogenic diet: a review of two patients in primary care. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019; 12:299.
47. Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 104(2):324-33.
48. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11(5)
49. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management [journal article]. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2(1):16.
50. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal [journal article]. *Nutrition & Metabolism*. 2008; 5(1):9.
51. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*. 2017; 131:124-31.

52. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *The British journal of nutrition*. 2015; 114(10):1656-66.
53. Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M. The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes-Enthusiasm Outpaces Evidence. *JAMA internal medicine*. 2019
54. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018; 9(2):583-612.
55. Oliveira CLP, Mattingly S, Schirmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018; 118(4):668-88.
56. Pop VV, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz CC. IL-6 roles - Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - A systemic review. *Immunology letters*. 2017; 181:45-50.
57. Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. In: *Glucocorticoid Signaling*. Springer; 2015. p. 99-126.
58. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer & metabolism*. 2014; 2:18.