

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA NO PÂNCREAS  
ENDÓCRINO E NO METABOLISMO**

Juliana da Silva Pereira <sup>1</sup>

Ana Paula Gameiro Cappelli <sup>2</sup>

**RESUMO**

O desequilíbrio energético promovido pelo consumo de dietas altamente palatáveis com alto conteúdo calórico e o baixo gasto de energia, contribui diretamente para o desenvolvimento de obesidade e Diabetes Mellitus, representando um grave problema de saúde pública na atualidade. Dessa forma, diferentes abordagens dietéticas têm sido utilizadas para o controle desse agravamento, dentre elas, a dieta cetogênica (DC). Todavia, os estudos ainda são controversos quanto ao tempo e efeito da utilização desta dietoterapia sobre o metabolismo e tecido pancreático. Assim, buscamos avaliar o potencial efeito da DC sobre o pâncreas endócrino e metabolismo em animais com obesidade induzida por dieta de cafeteria (CAF). Para isso, camundongos machos da espécie *Mus musculus* linhagem Swiss foram submetidos a 150 dias de dieta. Após saírem do desmame, os animais foram divididos em 2 grupos: um grupo recebeu dieta controle (CTR) e o segundo grupo recebeu a dieta CAF durante 12 semanas. Após este período, passaram a receber dieta CTR, CAF ou DC por 12 semanas. Durante todo período experimental foram realizadas aferições de peso corporal, ingestão alimentar, níveis glicêmicos e lipídicos, grau de tolerância à glicose e resistência à insulina. Após a eutanásia, foi coletado sangue para dosagens bioquímicas finais e de insulina e o pâncreas para análise histológica. A dieta CAF (grupo CAF/CAF) induziu os animais a obesidade, marcada por dislipidemia, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, hipertrofia e distorção das bordas das ilhotas pancreáticas. A introdução de uma CTR nesse grupo conseguiu reverter a maioria das disfunções induzidas pela dieta de cafeteria. A administração de DC para animais obesos (grupo CAF/DC) não foi capaz de alterar este perfil, apesar da melhora no perfil glicêmico. Da mesma forma, seu consumo em animais controle (grupo CTR/DC) também levou a instauração de desordens metabólicas, todavia, menos severas que as encontradas no grupo CAF. Entre os camundongos que consumiram a DC (CTR/DC; CAF/DC), a histologia pancreática revelou uma leve hipertrofia das ilhotas e bordas definidas. A avaliação quantitativa desse tecido não apresentou alterações significativas. Em conjunto, esses dados sugerem que dietas hipercalóricas estão diretamente relacionadas com o acúmulo de gordura e disfunções metabólicas que comprometem a homeostase lipídica e glicêmica. Após 8 semanas a DC não conseguiu reverter esse quadro, apesar de promover melhoras no perfil glicêmico de animais alimentados com a dieta de cafeteria, além disso, induziu diversas alterações nos animais que antes consumiam uma dieta normal. Vale ressaltar que a maioria das disfunções metabólicas induzidas por dietas hipercalóricas, foram revertidas, quando substituídas por uma dieta controle.

**Palavras-chave:** Obesidade; Dieta hipercalórica; Ilhotas pancreáticas; Metabolismo.

## REFERÊNCIAS

ABBASI, Jennifer. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. **Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 3, p. 215-217, 2018.

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileira de Obesidade**. Mapa da obesidade, 2019. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretriz Diabetes 2022**. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ALARIM, Raghad A. *et al.* Effects of the ketogenic diet on glycemic control in diabetic patients: meta-analysis of clinical trials. **Cureus Journal of Medical Science**, v. 12, n. 10, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7641470/>. Acesso em: 16 mar. 2022.

Associação Brasileira para Estudo da Obesidade (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade**, 4 ed, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 01 maio 2022.

ASRIH, Mohamed; JORNAYVAZ, François R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link?. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 418, p. 55-65. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720715000945?via%3Dihub>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BADMAN, Michael K. *et al.* A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 5, p. E1197-E1204, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738035/#:~:text=Thus%2C%20KD%20feeding%20improved%20ob,the%20absence%20of%20weight%20loss>. Acesso em: 18 mar. 2022.

BANDAY, Mujeeb Z.; SAMEER, Aga S.; NISSAR, Saniya. Pathophysiology of diabetes: An overview. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 10, n. 04, p. 174-188, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pathophysiology-of-diabetes#:~:text=The%20pathophysiology%20of%20diabetes%20involves,and%20other%20available%20metabolic%20fuels>. Acesso em: 28 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2021**. Estimativas Sobre Frequência e Distribuição Sociodemográfica de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas nas Capitais dos 26 Estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2021. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/vigitel-brasil-2021.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. **Informe sobre evidências clínicas das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde nº01/2020 Obesidade e Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/sites/3/2020/07/Material-standby-Informe-evid%C3%Aancia\\_obesidade-e-DM\\_v1\\_1.pdf](https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/sites/3/2020/07/Material-standby-Informe-evid%C3%Aancia_obesidade-e-DM_v1_1.pdf). Acesso em: 27/07/2022.

BIELOHUBY, Maximilian *et al.* Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 305, n. 9, p. E1059-E1070, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982154/>. Acesso em: 18 abr. 2022.

BOLLA, Andrea Mario *et al.* Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 962, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566854/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

CAMPOREZ, João Paulo Gabriel. **Efeito in vitro do Deidroepiandrosterona (DHEA) sobre a via IRS/PI3-K/Akt e Secreção de Insulina em Ilhotas Pancreáticas de Ratos**. 75f. 2008. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências – Fisiologia Humana). Universidade de São Paulo, São Paulo. 2008. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03062008-151016/publico/JoaoPauloGabrielCamporez\\_Mestrado.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03062008-151016/publico/JoaoPauloGabrielCamporez_Mestrado.pdf). Acesso em: 20 abr. 2022.

CHAVES, Valéria *et al.* Increased glyceride–glycerol synthesis in liver and brown adipose tissue of rat: in-vivo contribution of glycolysis and glyceroneogenesis. **Lipids**, v. 47, n. 8, p. 773-780, 2012. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002399931>. Acesso em: 05 abr. 2022.

DE MELO BARROS, Dayane *et al.* A influência da transição alimentar e nutricional sobre o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 74647-74664, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/33526>. Acesso em: 04 abr. 2022.

DE SOUSA, Jailson Carmo *et al.* Dieta cetogênica para pacientes com diabetes mellitus tipo II. **Research Society and Development**, v. 9, n. 7, pág. e117973972-e117973972, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/341259959\\_Dieta\\_cetogenica\\_para\\_pacientes\\_com\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_II](https://www.researchgate.net/publication/341259959_Dieta_cetogenica_para_pacientes_com_diabetes_mellitus_tipo_II). Acesso em: 24 abr. 2022.

DE SOUSA NETO, Benedito Pereira *et al.* Animais como modelos experimentais nos cursos de graduação na área da saúde: revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 50, p. e2878-e2878, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2878>. Acesso em: 06 abr. 2022.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **Diabetes care**, v. 35, n. 4, p. 731-737, 2012. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00848634/full>. Acesso em: 18 abr. 2022.

ELLENBROEK, Johanne H. *et al.* Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced  $\beta$ - and  $\alpha$ -cell mass but no weight loss in mice. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 2014. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00453.2013>. Acesso em: 04 abr. 2022.

FLISTER, Karla Frida *et al.* Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice. **J Nutr Biochem**, v. 62, n., p. 155-166, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300835/>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FUCHS, Taíse *et al.* Modelos animais na síndrome metabólica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/8tvzR7Lbj3wqZ6xRCZ3kfrs/?lang=pt>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FUJITA, Yukihiro *et al.* A Low-Carbohydrate Diet Improves Glucose Metabolism in Lean Insulinopenic Akita Mice Along With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 601594, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/8tvzR7Lbj3wqZ6xRCZ3kfrs/?lang=pt>. Acesso em: 07 abr. 2022.

GRANDL, Gerald *et al.* Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. **The Journal of Psychology**, v. 596, n. 19, p. 4597-4609, 2018.

GUPTA, Lovely. *et al.* Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. **Journal of postgraduate medicine**, v. 63, n. 4, p. 242, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664869/#:~:text=KD%20has%20beneficial%20effects%20on,supplementations%20are%20recommended%20with%20KD>. Acesso em: 15 abr. 2022.

HER, T. K *et al.* Dietary carbohydrates modulate metabolic and  $\beta$ -cell adaptation to high-fat diet-induced obesity. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 318, n. 6, p. E856-e865, 2020.

HIGA, Thalita S. *et al.* Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 6, n. 1, p. 47, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961101>. Acesso em: 30 jun 2022

HUI, Fuhai *et al.* Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 437-450, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511328/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

JORNAYVAZ, François *et al.* A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 299, n. 5, p. E808-815, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20807839/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

KAHN, Steven E.; HULL, Rebecca L.; UTZSCHNEIDER, Kristina M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167471/>. Acesso em: 05 abr. 2022.

KARPIŃSKA, Monika; CZAUDERNA, Marian. Pancreas – Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. **Frontiers in Physiology**, p. 317, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35431983/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LALANZA, Jaume F.; SNOEREN, Eelke M.S. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 122, p. 92-119, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309818/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

LANG, Philipp *et al.* Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55987-x>. Acesso em: 30 jun 2022.

LE MBALLA, Dorothee *et al.* Cafeteria Diet-Induced Metabolic and Cardiovascular Changes in Rats: The Role of Piper nigrum Leaf Extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/5585650>. Acesso em: 30 jun 2022.

LUDWIG, David S. The ketogenic diet: evidence for optimism but high-quality research needed. **The Journal of Nutrition**, v. 150, n. 6, p. 1354-1359, 2020. International Diabetes Federation (IDF). Atlas de Diabetes [Internet], 10a ed., 2021. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf). Acesso em: 01 maio 2022.

MOREIRA, Marcelo Rasga *et al.* O Brasil Rumo a 2030? Percepções de especialistas brasileiros (as) em saúde sobre o potencial do País cumprir os ODS Brazil rubrica para 2030. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 22-35, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/CNwYxgJZ4kVRHmnDhykMWcz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 jun.2022.

NASCIMENTO, Juliete De Souza. **O Uso Indiscriminado do Cloridrato de Metformina por Indivíduos Obesos como Agente Emagrecedor**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Faculdade Maria Milza Governador Mngabeira. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/741/1/TCC%20JULIE%20TE%20DE%20SOUZA%20DO%20NASCIMENTO.pdf>. Acesso em: 02 maio 2022.

OHIAGU, Franklyn O.; CHIKEZIE, Paul C.; CHIKEZIE, Chinwendu M. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. **Biomedical Research and Therapy**, v. 8, n. 3, p. 4243-4257, 2021. Disponível em: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/663>. Acesso em: 14 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Transformando o nosso mundo: a agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável. Resolução A/RES/70/. Nova Iorque: UN; 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2015/10/agenda2030-pt-br.pdf>. Acesso em: 14 jun.2022.

PILLON, Nicolas J. *et al.* Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1530-1544, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675692/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

REYNÉS, B. *et al.* Reversion to a control balanced diet is able to restore body weight and to recover altered metabolic parameters in adult rats long-term fed on a cafeteria diet. **Food research international**, v. 64, n., p. 839-848, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011723/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

SAISHO Y. *et al.* Cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. **Diabetes Care** vol. 36, n. 1, p. 111–117, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875233/#:~:text=Results%3A%20%CE%B2%2DCell%20mass%20is,with%20obesity%20or%20advanced%20age>. Acesso em: 15 abr. 2022.

SAMPEY, Brante P. *et al.* Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, v. 19, n. 6, p. 1109-1117, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130193/>. Acesso em: 30 jun 2022.

STAFSTROM Carl E., RHO Jong M. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 3, n° 59. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321471/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

VANZELA Emerielle Christine *et al.* Pregnancy restores insulin secretion from pancreatic islets in cafeteria diet-induced obese rats. **American Journal of Physiology**, v. 2. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19907008/>. Acesso em 18 abr. 2022.

WATANABE, Mikiko *et al.* Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 8, p. e13024, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207237/>. Acesso em: 19 abr. 2022.

YUAN, Xiaojie *et al.* Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition & diabetes**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257645/>. Acesso em: 28 abr. 2022.

ZHANG, Qiang *et al.* Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs. **PPAR research**, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743883/#:~:text=Overall%2C%20the%20present%20study%20demonstrated,in%20the%20combat%20of%20diabetes>. Acesso em: 17 abr. 2022.

WHO - World Health Organization. **Obesity and overweight**, 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 15 mar. 2022.

\_\_\_\_\_. **Diabetes**, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ZHU, Huiyuan *et al.* Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 1-21, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00831-w>. Acesso em: 18 mar. 2022.