

**VIAS METABÓLICAS DURANTE A ADOÇÃO DAS DIETAS LOW CARB:
PERDA DE PESO VS EFEITOS ADVERSOS**Rafael Henrique de Oliveira Nascimento¹, André Vessoni Alexandrino²**RESUMO**

Nas últimas décadas popularizou-se o uso das dietas low carb para perda de peso e para a prevenção e tratamento da obesidade. O ciclo de Krebs é a principal via metabólica para os processos de oxidação que envolvem os macronutrientes no tecido animal. O ciclo de Krebs depende da molécula de Acetil-CoA para ser iniciado, molécula gerada, a princípio, nos processos de glicogenólise e glicólise. Quando ocorre a privação dos carboidratos por conta desses tipos de dietas, a atividade desses dois processos diminui e o organismo é obrigado a adotar dois outros processos metabólicos para geração de Acetil-CoA, a gliconeogênese e a cetogênese. A presente revisão da literatura teve como objetivo descrever esses processos, bem como os efeitos do aumento de sua atividade e sua relação com a atividade do ciclo de Krebs. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca na base de dados PubMed por artigos científicos publicados no período de 2000 a 2022 utilizando termos relacionados ao tema. **Conclusão:** As dietas low carb apresentam efeitos adversos que requerem cautela, além de contrariar as recomendações dietéticas propostas pelas agências especializadas em saúde.

Palavras-chave: Carboidratos. Dieta Cetogênica. Perda de Peso. Ciclo de Krebs. Corpos Cetônicos.

ABSTRACT

Metabolic pathways during the adoption of low carb diets: weight loss vs adverse effects

In the past decades the use of low carb diets for weight loss and for the prevention and treatment of obesity has become popular. The Krebs cycle is the main metabolic pathway for oxidation processes involving macronutrients in animal tissue. The Krebs cycle depends on the Acetyl-CoA molecule to be initiated, a molecule generated, at first, in the processes of glycogenolysis and glycolysis. When carbohydrate deprivation occurs because of these types of diets, the activity of these two processes decreases and the body is forced to adopt two other metabolic processes for the generation of Acetyl-CoA, gluconeogenesis and ketogenesis. The present literature review aimed to describe these processes, as well as the effects of increasing their activity and their relationship with Krebs cycle activity. **Materials and Methods:** A search was performed in the PubMed database for scientific articles published from 2000 to 2022 using terms related to the theme. **Conclusion:** Low carb diets have adverse effects that require caution, in addition to contradicting the dietary recommendations proposed by health agencies.

Key words: Carbohydrates. Ketogenic Diet. Weight Loss. Krebs Cycle. Ketone Bodies.

1 - Graduando do curso de Nutrição do Centro Universitário Central Paulista-UNICEP, São Carlos, São Paulo, Brasil.

2 - Centro Universitário Central Paulista-UNICEP, São Carlos, São Paulo, Brasil.

E-mail dos autores:
rafaelhonascimento@hotmail.com
avalex@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a incidência e a prevalência da obesidade na população mundial cresceram de forma contínua, tornando-se uma pandemia para a humanidade (WHO, 2000; Frigolet, Barragán e González, 2011).

Dados recentes indicam que aproximadamente 30% da população mundial apresenta excesso de peso corporal, incluindo sobrepeso e obesidade (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT) complexa e multifatorial, definida pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e caracterizada por um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m², quando esse índice é o parâmetro a ser considerado (Caballero, 2007; Hinney, Korner e Fischer-Posovszky, 2022).

O excesso de gordura corporal causado pela obesidade pode acarretar outras DCNTs e complicações à saúde, como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, hiperlipidemia, doenças cardiovasculares, distúrbios osteomusculares e alguns tipos de câncer (WHO, 2003).

As complicações causadas pela obesidade, bem como a incidência da própria doença, podem ser evitadas através da perda de peso, principalmente pela redução da gordura subcutânea e visceral (Merlotti e colaboradores, 2017).

Nesse contexto, em 1972 o cardiologista Robert C. Atkins popularizou o uso das dietas com baixo teor de carboidratos ou dietas low carb (LCD, do inglês "Low Carb Diets") para perda e manutenção do peso corporal (Winwood-Smith, Franklin e White, 2017).

Desde então, com o passar dos anos, as LCD e suas variações quanto à distribuição dos macronutrientes tornaram-se estratégias populares para a perda de peso que ultrapassaram os limites da literatura científica, sendo adotadas pelo público geral através de

indicações médicas ou de nutricionistas, livros e discussões em redes sociais (Dansinger e colaboradores, 2005; Bolla e colaboradores, 2019).

A definição de dieta low carb ainda é incerta, pois tanto a expressão quanto a quantidade de carboidratos utilizada variam entre os estudos publicados (Goldenberg e colaboradores, 2021).

Entretanto, as Diretrizes Dietéticas para Americanos (Dietary Guidelines for Americans) recomendam que a ingestão de 45 a 65% das calorias diárias seja oriunda de carboidratos, sendo assim, "baixo carboidrato" ou "low carbohydrate" pode se referir a dietas que possuem até 45% das calorias provenientes desse macronutriente (Mooradian, 2020).

Os mamíferos utilizam carboidratos, especialmente a glicose, como principal fonte de energia para a produção de adenosina trifosfato (ATP), que é alcançada através de três principais vias metabólicas: glicólise, ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs e cadeia transportadora de elétrons (CTE) (McPherson e McEneny, 2012).

O ciclo do ácido cítrico, proposto em 1937 por Hans Adolf Krebs, é a principal via metabólica para todos os processos da respiração aeróbica que envolvem a oxidação de carboidratos, proteínas e lipídeos no tecido animal (Akram, 2014) e inicia-se pela condensação da molécula de Acetil-CoA com oxaloacetato, formando citrato (Figura 1) (Shi e Tu, 2015).

O Acetil-CoA é uma molécula, a princípio, gerada a partir de piruvato nos processos de glicogenólise e glicólise, quando as células necessitam de energia (Rui, 2014).

Essa molécula é extremamente importante no metabolismo dos mamíferos, pois em condições normais, grande parte da produção de ATP e das coenzimas reduzidas NADH e FADH₂ requer a utilização dos dois carbonos do Acetil-CoA pelo ciclo de Krebs (McPherson e McEneny, 2012).

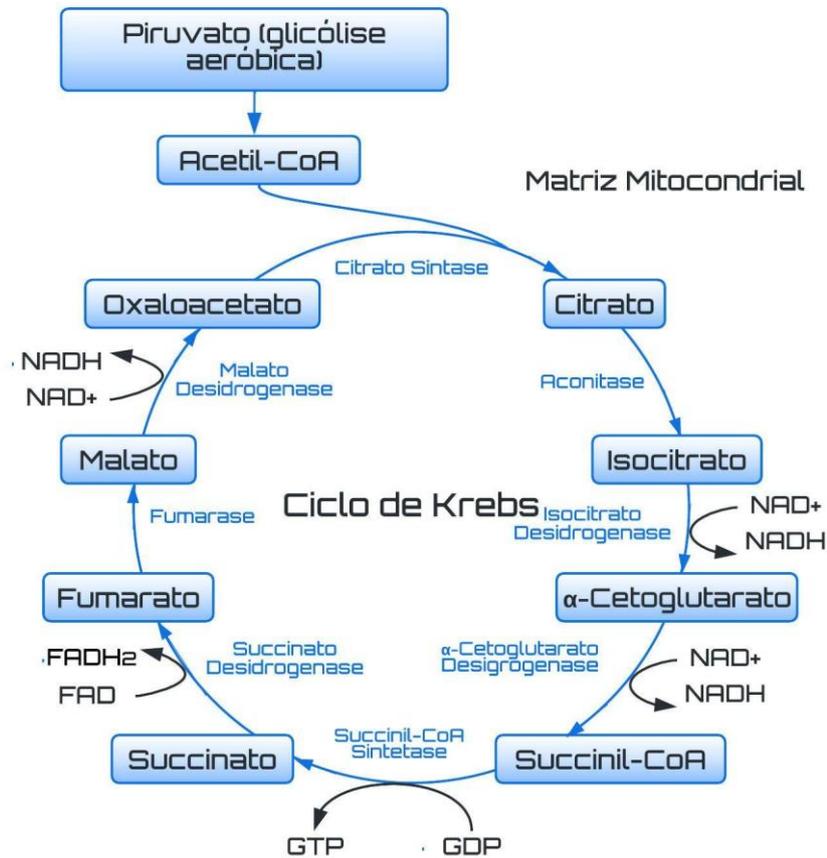


Figura 1 - Representação esquemática das reações do ciclo de Krebs.
Fonte: Próprio autor, baseado em Ryan e colaboradores, 2019.

Na ausência de substratos energéticos advindos da alimentação, especialmente de carboidratos, o sistema nervoso central (SNC) age causando a sensação de fome, afim de manter os níveis de glicose no sangue estáveis, já que o carboidrato não pode ser gerado a partir da gordura armazenada e o SNC e outros tecidos utilizam preferencialmente a glicose como fonte de energia (Feinman, 2020).

A redução do suprimento de glicose para os músculos, cérebro e fígado causada pela adoção das LCD resulta na queda dos processos de glicogênese e glicólise, colimando na predominância de dois principais processos metabólicos - gliconeogênese e cetogênese (Brouns, 2018; Barber e colaboradores, 2021).

Na fase inicial da privação de carboidratos, as reservas hepáticas e musculares de glicogênio são acionadas, liberando glicose para a circulação (McPherson e McEneny, 2012).

Após um período de tempo significativo, os ácidos graxos estocados no tecido adiposo são mobilizados para o fígado, onde irão sofrer a β -oxidação, afim de produzir Acetil-CoA, que será encaminhado para o ciclo de Krebs, permitindo a geração de ATP pelo mesmo e pela CTE (Longo e colaboradores, 2019).

Em paralelo, também no fígado, ocorre a ativação da gliconeogênese, um processo que consiste na síntese de glicose a partir de esqueletos de outras moléculas, como a alanina, lactato e o glicerol (Rui, 2014).

Entretanto, a grande quantidade de Acetil-CoA advinda da β -oxidação excede a disponibilidade de oxaloacetato e/ou a atividade do ciclo de Krebs (Longo e colaboradores, 2019; Arsyad e colaboradores, 2020).

Ainda, devido a limitação de substratos, a gliconeogênese não é capaz de suprir as

necessidades de glicose pelas células por muito tempo (Barber e colaboradores, 2021).

Também por conta da privação de carboidratos, o oxaloacetato é desviado para a gliconeogênese, não estando mais disponível para se condensar com o Acetil-CoA para dar início ao ciclo de Krebs e, portanto, o excesso de Acetil-CoA juntamente com a ação dos hormônios contrarregulatórios (glucagon, cortisol, epinefrina e norepinefrina) desencadeiam o processo de cetogênese na mitocôndria hepática, gerando acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato (Dhatariya e colaboradores, 2020; Bashir e colaboradores, 2021).

Ambas as vias metabólicas induzidas pela adoção das LCD parecem ter efeitos benéficos no que se diz respeito a perda de peso e tratamento da obesidade.

Os corpos cetônicos, principalmente o β -hidroxibutirato, estão relacionados à redução do apetite, o que pode explicar o efeito saciante da dieta cetogênica (Westerterp-Plantenga, Lemmens e Westerterp, 2012).

As LCD também promovem um aumento do gasto energético, devido a gliconeogênese ser uma via metabólica energeticamente exigente (Westerterp-Plantenga, Lemmens e Westerterp, 2012; Feinman, 2020).

A presente revisão da literatura teve como objetivo descrever os mecanismos de regulação do ciclo de Krebs envolvidos no processo de perda de peso em indivíduos praticantes das dietas low carb, descrever a gliconeogênese, bem como as moléculas precursoras para geração de glicose, descrever a lipólise e a β -oxidação, assim como a cetogênese, a cetólise, o estado de cetose e a cetoacidose metabólica e apresentar as justificativas da adoção das LCD para a perda de peso, bem como descrever seus efeitos adversos ao longo prazo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, com amostragem de artigos científicos do período de 2000 a 2022, selecionados na base de dados PubMed.

Foram utilizados, na língua inglesa, os seguintes descritores: dieta low carb, perda de peso, carboidratos, metabolismo, ciclo do ácido cítrico, ciclo de Krebs, ciclo do ácido tricarbóxico, restrição, obesidade, dieta cetogênica, cetoacidose, cetose,

gliconeogênese, glicogênio, oxaloacetato e glicose.

Gliconeogênese

Quando o consumo de carboidratos é inferior a 50 gramas por dia, ocorre a diminuição do suprimento de glicose para os tecidos, resultando na mobilização das reservas de glicogênio (Brouns, 2018).

Entretanto, devido à limitação das reservas desse polissacarídeo e ao aumento dos níveis de glucagon circulantes, predominam dois processos metabólicos: a lipólise no tecido adiposo e a gliconeogênese no fígado (Wasserman, 2009).

A gliconeogênese é o processo por meio do qual os esqueletos carbônicos de moléculas como piruvato, lactato, glicerol, alanina e glutamina são convertidos em glicose no fígado e em tecidos que utilizam a glicose como único ou principal substrato energético, como os da medula renal, do SNC, das gônadas e dos eritrócitos (Frigolet, Barragán e González, 2011; Dashty, 2013).

Com cerca de 2 a 3 dias de baixo consumo de carboidratos, a lipólise libera ácidos graxos não esterificados e glicerol, permitindo que os ácidos graxos se tornem a principal fonte de energia para as células, diminuindo a conversão de piruvato para Acetil-CoA e gerando lactato (McPherson e McEneny, 2012; Rui, 2014; Steinhauser e colaboradores 2018).

No entanto, à medida que os dias vão passando, devido também à degradação dos estoques de glicogênio, ocorre a quebra de proteínas no músculo esquelético (proteólise), liberando alguns aminoácidos que, juntamente ao glicerol, piruvato e lactato, são encaminhados até o fígado, onde serão usados como precursores na síntese de glicose pela gliconeogênese (Rui, 2014; Judge e Dodd, 2020).

Etapas da Gliconeogênese

A gliconeogênese pode ser considerada um processo reverso à glicólise, ocorrendo principalmente no citosol dos hepatócitos, através da utilização dos substratos gliconeogênicos, que podem ser gerados ou adquiridos dos tecidos extra-hepáticos por meio da circulação (Dashty, 2013; Rui, 2014).

Entretanto, a gliconeogênese, através da utilização de enzimas adicionais, supera as etapas irreversíveis presentes na via glicolítica, mostrando-se um processo mais complexo que a glicólise (Figura 2) (Judge e Dodd, 2020).

O início da gliconeogênese ocorre na mitocôndria, quando o piruvato é convertido em oxaloacetato pela ação da enzima piruvato carboxilase (PC) (Figura 2) (Rui, 2014).

O oxaloacetato então é reduzido à malato pela malato desidrogenase (MD), permitindo sua passagem até o citosol pela membrana mitocondrial (Judge e Dodd, 2020).

O oxaloacetato também pode ser transferido ao citosol por outras duas maneiras: conversão para fosfoenolpiruvato ou transaminação para aspartato (Dashty, 2013).

No citosol, o malato exportado sofre oxidação pela ação da MD, sendo assim reconvertido em oxaloacetato. O oxaloacetato então é convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela ação da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), concluindo uma etapa fundamental da gliconeogênese.

Após diversas reações bioquímicas, o PEP é convertido em frutose-1,6-bifosfato (F1,6BP), que então sofrerá desfosforilação pela ação da frutose-1,6-bifosfatase (F1,6BPase), gerando a frutose-6-fosfato (F6P). A F6P é então convertida em glicose-6-fosfato (G6P) pela ação da glicose-6-fosfato isomerase.

A molécula de G6P pode ser utilizada para síntese de glicogênio ou pode ser desfosforilada pela ação da glicose-6-fosfatase (G6Pase) liberando moléculas de glicose livres (Figura 2) (Rui, 2014; Judge e Dodd, 2020).

Intermediários e Ciclo de Cori

O glicerol, liberado pela lipólise, também pode adentrar a membrana plasmática dos hepatócitos, onde sofrerá fosforilação pela ação a glicerol quinase, gerando a molécula de glicerol-3-fosfato, um intermediário da gliconeogênese.

Com exceção da leucina e da lisina, os aminoácidos podem ser convertidos em α -cetoácidos por reações de desaminação, catalisadas por enzimas, como a glutaminase e a glutamato desidrogenase e, posteriormente, podem ser degradados em intermediários do ciclo de Krebs, como oxaloacetato, piruvato, fumarato, succinil-CoA e α -cetogluturato, que servirão de precursores para a gliconeogênese (Figura 2) (Dashty, 2013; Rui, 2014).

O lactato também é utilizado pela gliconeogênese, sendo derivado principalmente das células do músculo esquelético, quando elas realizam a glicólise de maneira anaeróbia (Zangari e colaboradores, 2020).

Nos hepatócitos, o lactato é convertido em piruvato pela ação da lactato desidrogenase, permitindo sua utilização pela gliconeogênese (Figura 2) (Rui, 2014).

A glicose produzida pelo fígado pode então ser enviada de volta aos miócitos para o processo de glicólise, formando assim um ciclo contínuo, conhecido como ciclo de Cori (Zangari e colaboradores, 2020).

O ciclo de Cori consiste em uma gliconeogênese hepática que utiliza lactato como seu substrato, sendo responsável por até 40% do turnover da glicose plasmática.

Além dos miócitos, os osteócitos e os eritrócitos também utilizam a glicose para produção de lactato, contribuindo com o ciclo (Dashty, 2013; Zangari e colaboradores, 2020).

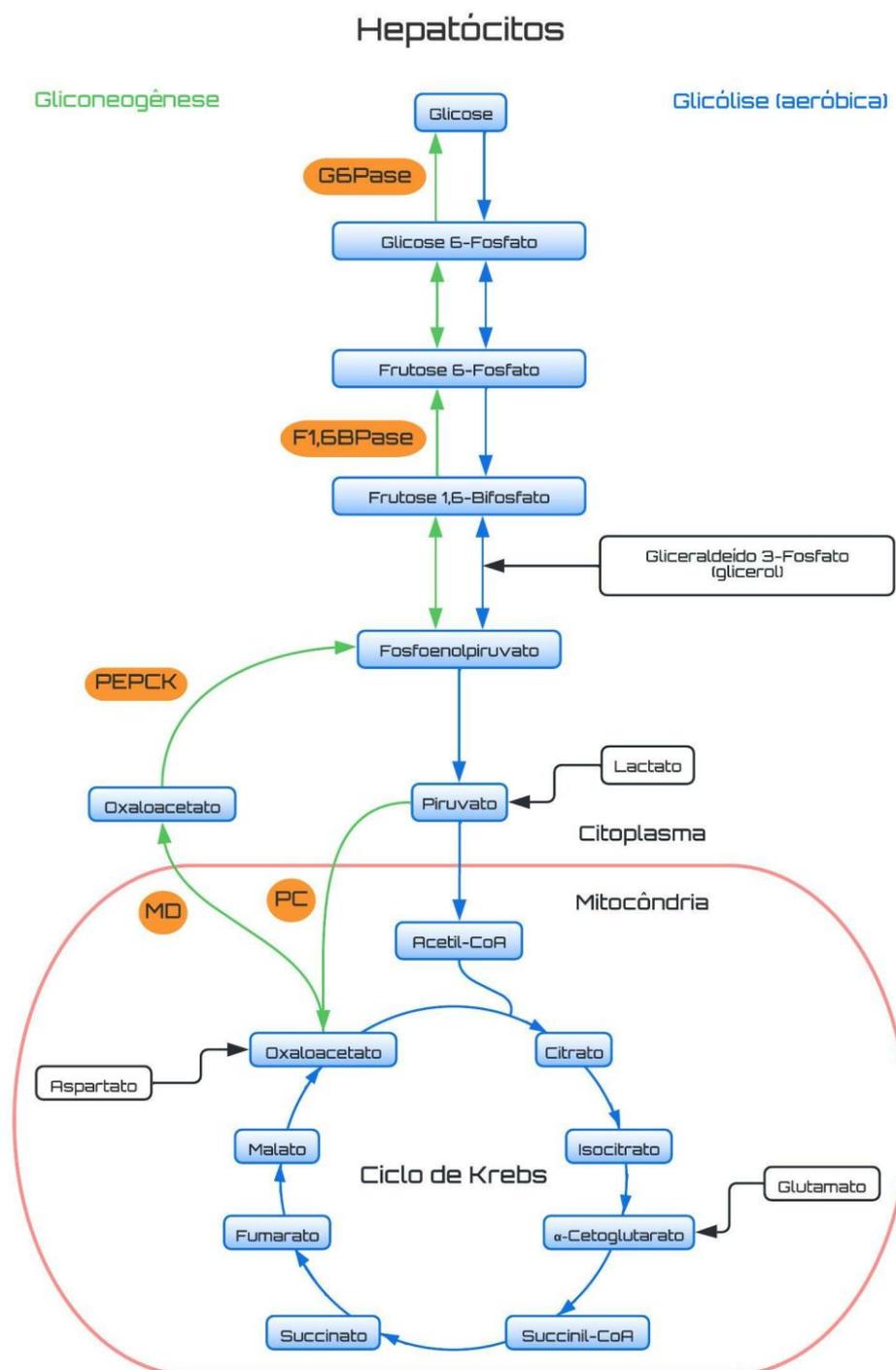


Figura 2 - Representação das etapas da glicólise e da gliconeogênese. Na figura, estão as enzimas presentes na gliconeogênese que superam as etapas irreversíveis da glicose, bem como os intermediários dela. Fonte: Próprio autor, baseado em Wang e Dong, 2019.

Cetogênese

Em condições nas quais a produção endógena de glicose pela gliconeogênese não é capaz de suprir as necessidades das células que utilizam preferencialmente a glicose como fonte de energia, corpos cetônicos são produzidos como fonte de energia alternativa à glicose (Brouns, 2018).

Esse processo, denominado cetogênese, ocorre pela síntese de acetoacetato, o β -hidroxibutirato e acetona a partir do Acetil-CoA derivado da β -oxidação dos ácidos graxos, quando as mitocôndrias não conseguem fornecer uma quantidade suficiente de oxaloacetato para se condensarem com essas moléculas, o que impede sua utilização pelo ciclo de Krebs (Ruan e Crawford, 2018; Arsyad e colaboradores, 2020; Dabek e colaboradores, 2020).

Embora os ácidos graxos sejam a principal fonte de Acetil-CoA para geração de corpos cetônicos, a cetogênese também pode ocorrer a partir da utilização de Acetil-CoA derivado do catabolismo de aminoácidos cetogênicos, como a lisina, fenilalanina, tirosina, triptofano, isoleucina e leucina.

A biossíntese dos corpos cetônicos ocorre principalmente na mitocôndria dos hepatócitos, embora pequena parte dessa produção também possa ocorrer em outras células, como as dos epitélios renais, os astrócitos e os enterócitos (Grabacka e colaboradores, 2016).

Após sua produção, os corpos cetônicos são transportados para outras células, principalmente para os miócitos e neurônios, onde serão transformados de volta em Acetil-CoA e utilizados para geração de energia (Feinman, 2020).

Lipólise e β -oxidação

Quando há uma queda nos níveis plasmáticos de insulina e o aumento nos níveis de glucagon devido à baixa ingestão de carboidratos ou quando há uma resposta hormonal de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) ao estado de "luta e fuga", o organismo recebe estímulos para a ativação da lipólise, promovendo o aumento da concentração sérica de ácidos graxos não esterificados (NEFAs) (Frigolet, Barragán e González, 2011; Wang e colaboradores, 2014).

Tanto a insulina quanto as catecolaminas alteram a fosforilação de

enzimas fundamentais no processo de lipólise, como a lipase hormônio sensível (HSL) e a proteína associada às gotículas de lipídeos ou perilipina (PLIN) que, ao ser fosforilada, ativa a lipase triglicéridica adiposa (ATGL) (Wang e colaboradores, 2014).

Os NEFAs são liberados a partir das hidrólises de triacilglicerol em diacilglicerol pela ação da ATGL, diacilglicerol em monoacilglicerol pela ação da HSL e monoacilglicerol em glicerol pela ação da monoacilglicerol lipase (MGL) que, posteriormente, serão mobilizados do tecido adiposo até os hepatócitos para sofrerem β -oxidação (Rui, 2014; Wang e colaboradores, 2014; Longo e colaboradores, 2019).

No citosol, os ácidos graxos de cadeia longa precisam ser ativados, pois não conseguem adentrar diretamente na mitocôndria como os ácidos graxos de cadeia média (Wang e colaboradores, 2014; Grabacka e colaboradores, 2016).

A ativação envolve a ligação de uma coenzima A (CoA) na molécula de ácido graxo, formando uma molécula de acil-CoA graxo, o que ocorre por uma reação mediada pela enzima Acil-CoA sintase (Rui, 2014; Wang e colaboradores, 2014).

No entanto, para adentrar à matriz mitocondrial, o acil-CoA libera sua CoA e se esterifica com o aminoácido carnitina pela ação da enzima carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1) (Figura 3), formando a molécula de acilcarnitina, que é transportada à matriz pela proteína carnitina-acilcarnitina translocase (CACT) (McPherson e McEneany, 2012; Wang e colaboradores, 2014; Ma e colaboradores, 2018).

Uma vez dentro da matriz mitocondrial, a acilcarnitina é convertida novamente em acil-CoA graxo pela ação da carnitina palmitoiltransferase 2 (CPT2) (Figura 3) (Wang e colaboradores, 2014).

O acil-CoA graxo então sofre β -oxidação, um ciclo repetido de quatro etapas enzimáticas que encurtam o acil-CoA graxo de dois em dois carbonos, gerando uma molécula de Acetil-CoA a cada ciclo (Wang e colaboradores, 2014; Ma e colaboradores, 2018).

As enzimas presentes na β -oxidação são a acil-CoA desidrogenase, enoil-CoA hidratase, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase e a 3-cetoacil-CoA tiolase, que convertem, respectivamente, o acil-CoA graxo em 2,3-enoil-CoA, 3-hidroxiacil-CoA, 3-cetoacil-CoA e

um acil-CoA graxo dois carbonos mais curto, além de uma molécula de Acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs para geração de ATP, NADH e FADH₂ (Rogers e colaboradores, 2014; Ma e colaboradores, 2018).

Síntese e Degradação de Corpos Cetônicos

Devido à contínua atividade da lipólise e da β -oxidação em decorrência dos baixos níveis plasmáticos de insulina, a produção de Acetil-CoA pelas células pode exceder a necessidade energética das mesmas (Kanikarla-Marie e Jain, 2016; Longo e colaboradores, 2019).

A abundância de Acetil-CoA excede a capacidade de síntese de citrato pelo citrato sintase e, associada à diminuição da disponibilidade de oxaloacetato para sua condensação, uma vez que ele é desviado para a gliconeogênese, resulta na diminuição da atividade do ciclo de Krebs (Grabacka e colaboradores, 2016; Puchalska e Crawford, 2017; Longo e colaboradores, 2019).

Sendo assim, corpos cetônicos são gerados a partir do excesso de Acetil-CoA, tornando-se o principal combustível para as células (Grabacka e colaboradores, 2016; Kanikarla-Marie e Jain, 2016).

A primeira etapa da cetogênese consiste na condensação de duas moléculas de Acetil-CoA em uma molécula de acetoacetil-CoA, reação mediada pela enzima acetotacetil-CoA tiolase (ACAT1) (Figura 3) (Longo e colaboradores, 2019).

Em seguida, ocorre a adição de mais uma molécula de Acetil-CoA, formando a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) pela

ação da hidroximetil glutaril-CoA sintase mitocondrial (HMGCS2).

O HMG-CoA então é transformado no primeiro corpo cetônico, o acetoacetato pela ação da HMG-CoA liase (HMGCL) (Figura 3), liberando também uma molécula de Acetil-CoA (Grabacka e colaboradores, 2016).

A partir do acetoacetato, ocorre a síntese dos dois outros corpos cetônicos, pela sua redução à β -hidroxiibutirato, catalisada pela hidroxibutirato desidrogenase dependente de NADH (BDH) ou sua descarboxilação espontânea em um produto volátil, a acetona (Longo e colaboradores, 2019).

Uma vez sintetizados, os corpos cetônicos acetoacetato e β -hidroxiibutirato se difundem na circulação e são encaminhados para os tecidos extra-hepáticos, onde são absorvidos através do transportador de monocarboxilato (MCT) (Figura 3) e degradados na mitocôndria desses tecidos por um processo conhecido como cetólise (Ruan e Crawford, 2018; Kanikarla-Marie e Jain, 2016; Longo e colaboradores, 2019).

Ao atingir a mitocôndria das células, o β -hidroxiibutirato é convertido de volta em acetoacetato pela ação da BDH (Dabek e colaboradores, 2020).

O acetoacetato então é convertido em acetoacetil-CoA pela succinil-CoA: 3-cetoácido-CoA transferase (SCOT) (Figura 3).

Na última etapa, o acetoacetil-CoA é clivado em duas moléculas de Acetil-CoA pela ACAT1 (Figura 3), que podem oxidados no ciclo de Krebs ou direcionados para síntese de colesterol e ácidos graxos (Grabacka e colaboradores 2016).

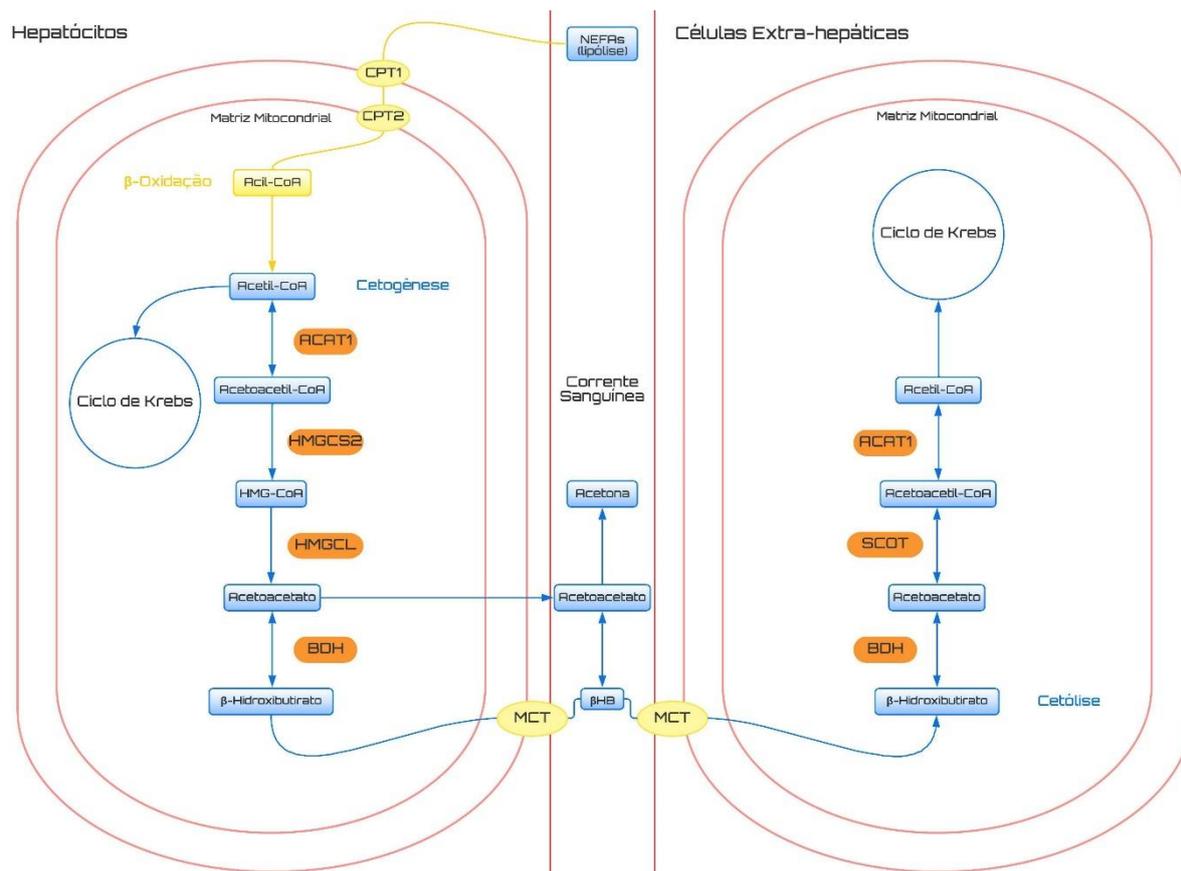


Figura 3 - Representação da cetogênese e da cetólise.
Fonte: Próprio autor, baseado em Wang, Chen e Xiao, 2021.

Dietas low carb e as consequências do aumento da atividade da gliconeogênese e da cetogênese em longo prazo

No estado de fome ou jejum de carboidratos, o organismo prioriza a utilização de fontes de energia que sejam menos importantes para a sobrevivência dos tecidos, como a utilização dos estoques de glicogênio.

Porém, devido à limitação desses estoques, após 2 dias de privação de carboidratos, a principal fonte de glicose será advinda da gliconeogênese (Judge e Dodd, 2020).

Alguns tecidos, com o intuito de poupar a glicose, priorizam a utilização de ácidos graxos como principal fonte de energia, mas eles próprios não podem ser convertidos diretamente em glicose, e o cérebro necessita de 100 a 120 g/dia de glicose para manter suas funções normais (Wang e colaboradores, 2014; Judge e Dodd, 2020).

Além disso, o oxaloacetato é utilizado preferencialmente pela gliconeogênese e,

portanto, o excesso de Acetil-CoA advindo da β -oxidação não pode ser utilizado pelo ciclo de Krebs, reduzindo sua atividade (McPherson e McEneny, 2012).

O principal substrato para a gliconeogênese são os aminoácidos, que podem ser adquiridos a partir da degradação de proteínas “dispensáveis” para os tecidos.

No entanto, a degradação dessas proteínas é seguida pela degradação de proteínas essenciais aos tecidos, levando ao comprometimento da massa muscular e, conseqüentemente, à diminuição das funções fisiológicas, podendo, em situações severas, causar até a morte (Feinman, 2020; Judge e Dodd, 2020).

A dieta cetogênica, por possuir uma baixa quantidade de carboidratos, leva ao aumento da β -oxidação e, conseqüentemente, ao aumento da produção de corpos cetônicos (Newman e Verdin, 2014).

No entanto, a síntese dos corpos cetônicos é mais rápida do que sua utilização ou eliminação pela urina, o que resulta no

aumento dos níveis plasmáticos dessas cetonas, uma condição conhecida como cetose (Newman e Verdin, 2014; Fedorovich, Voronina e Waseem, 2018).

Por sua vez, quando há uma restrição intencional na ingestão de carboidratos afim de aumentar a atividade da cetogênese, seja para o tratamento de uma patologia ou não, esse estado é conhecido como cetose nutricional (Gershuni, Yan e Medici, 2018).

Entretanto, os corpos cetônicos possuem natureza ácida e sua contínua produção aumenta o risco de um quadro de acidose (Feinman, 2020).

As cetonas são ácidos orgânicos que, uma vez presentes no plasma, liberam íons de hidrogênio que se ligam às moléculas de bicarbonato, impactando na sua ação de tamponamento no sangue, o que resulta na queda do pH sanguíneo e em uma condição conhecida como cetoacidose.

Em indivíduos portadores de diabetes, essa condição é nomeada de cetoacidose diabética (Kanikarla-Marie e Jain, 2016).

Na cetoacidose diabética, a queda do pH altera o equilíbrio eletrolítico devido à excreção dos corpos cetônicos pela urina, causando danos celulares que podem levar o indivíduo à morte (Dabek e colaboradores, 2020).

Dietas low carb na perda de peso e nas síndromes metabólicas

A adoção de uma estratégia dietética contendo uma baixa quantidade de carboidratos causa a redução dos níveis plasmáticos de insulina, o que reduz o armazenamento de gordura no tecido adiposo e a conversão do excesso de carboidratos em ácidos graxos, aumentando a atividade da lipólise e, conseqüentemente, causando a perda progressiva de peso corporal (Barber e colaboradores, 2021).

Estudos mostram que as LCD são tão eficazes quanto as dietas com baixo teor de gorduras ou dietas low fat (LFD, do inglês "Low Fat Diets") na perda de peso, além de favorecerem o controle da glicemia e reduzirem os níveis séricos de hemoglobina glicada (HgbA1c), triglicerídeos e LDL em indivíduos diabéticos e obesos (Frigolet, Barragán e González, 2011).

No entanto, a maioria dos estudos referem-se a grupos relativamente pequenos de indivíduos, uma vez que estratégias

dietéticas no geral possuem baixa adesão e alta taxa de abandono, e as LCD não são uma exceção (Brouns, 2018; Monnier e colaboradores, 2021).

Mecanismos de Indução à Perda de Peso

A depleção dos estoques de glicogênio devido a adoção das LCD resulta no aumento da diurese, uma vez que o armazenamento de 1 g de glicogênio necessita de 3 g de água e, como há uma quantidade reduzida de glicogênio disponível para armazenamento, ocorre a eliminação de água que, em alguns casos, pode estar associada à cetonúria, devido à produção de corpos cetônicos.

Além disso, o elevado consumo de proteínas nesses tipos de dietas leva ao aumento da termogênese, além de provocar maior saciedade, sendo dois fatores que também contribuem para a perda de peso.

A insulina também é outro fator importante para essa perda, uma vez que a queda de seus níveis plasmáticos leva ao aumento da lipólise e da β -oxidação (Frigolet, Barragán e González, 2011).

Dietas Low Carb: Perda de Peso vs Efeitos Adversos

A perda de peso corporal de forma rápida e dentro de um curto período, ou seja, de 3 a 6 meses é uma consequência da adoção das LCD, sendo que grande parte dessa perda é de gordura corporal, representando um efeito metabólico justificável para a sua adoção (Frigolet, Barragán e González, 2011; Barber e colaboradores, 2021).

Uma meta-análise de 2016 que incluiu 14 estudos clínicos randomizados com 1416 indivíduos obesos mostrou que as LCD causaram uma perda de 0.89 kg a mais de gordura corporal em estudos com menos de 12 meses de duração quando comparadas com as LFD, e uma perda de 0.57 kg a mais em estudos com duração maior que 12 meses (Hashimoto e colaboradores, 2016).

Outra meta-análise que incluiu 1369 indivíduos obesos em 11 estudos clínicos randomizados com duração maior que 6 meses também mostrou que as LCD causaram uma maior perda de peso corporal em relação as LFD (Mansoor e colaboradores, 2016).

Além disso, em estudos de curto prazo, as LCD aparentam reduzir os níveis séricos de TAG e aumentam os de HDL, enquanto as LFD

parecem aumentar os níveis de LDL (Frigolet, Barragán e González, 2011).

Entretanto, nem sempre é possível atingir a manutenção do peso corporal após essa perda rápida causada pelas LCD no curto prazo, e diversas meta-análises compararam a perda de peso a longo prazo entre as LCD e as LFD, concluindo que as LCD provocam uma maior perda de peso nos primeiros 12 meses de adoção, porém essa perda diminui após esse período (Frigolet, Barragán e González, 2011; Barber e colaboradores, 2021).

Uma explicação para a diminuição na perda de peso após esse tempo é a provável redução dos níveis de atividade física causada pelo esgotamento dos estoques de glicogênio que, conseqüentemente, causaria uma diminuição no gasto energético total diário (Barber e colaboradores, 2021).

Além disso, o uso de uma estratégia dietética LCD por um longo período pode causar uma redução na síntese de serotonina, uma vez que os carboidratos contribuem para a disponibilidade de triptofano, provocando alterações no humor (Frigolet, Barragán e González, 2011).

A maioria dos alimentos ricos em carboidratos, geralmente são ricos em micronutrientes e fibras, o que sugere que o uso crônico das LCD, por restringir o consumo de pães e cereais, pode levar à deficiência de vitaminas do complexo B e de minerais, como fósforo, ferro, manganês, cobre e cromo, provocando cefaleia, diarreia, câibras, fraqueza e erupções cutâneas (Frigolet, Barragán e González, 2011; Brouns, 2018).

Complementarmente, a baixa ingestão de fibras e cálcio também pode ser uma consequência da adoção das LCD no longo prazo, causando constipação intestinal e alterações no metabolismo ósseo.

O uso das LCD também pode levar a alterações no metabolismo da insulina, fadiga e hipotensão ortostática devido a alterações no equilíbrio hidroeletrolítico. O consumo excessivo de proteínas também pode ocorrer, podendo prejudicar a função renal (Frigolet, Barragán e González, 2011).

Em controvérsia, dietas contendo carboidratos de índice glicêmico baixo e médio não necessariamente ajustadas para a perda de peso também reduzem os níveis séricos de HgbA1c, ajudando no controle da diabetes (Frigolet, Barragán e González, 2011).

Embora as LCD mostrem-se eficazes no tratamento da DHGNA, um estudo feito em

camundongos mostrou que a utilização da dieta cetogênica por um longo período estimulou o desenvolvimento da DHGNA (Schugar e Crawford, 2012; Barber e colaboradores, 2021).

O elevado consumo de carboidratos tem sido relacionado a um hábito alimentar não saudável, com argumentos que se baseiam na forma como nossos ancestrais se alimentavam antes das revoluções agrícola e industrial, algo que se mimetiza hoje na dieta paleolítica, ou seja, uma dieta rica em proteínas e gorduras.

Entretanto, dados disponíveis mostram que a dieta do homem de cerca de 50 mil anos atrás era relativamente rica em carboidratos e, pelos alimentos fontes serem a base de plantas, o consumo de fibras era de aproximadamente 100 gramas por dia (Brouns, 2018).

Os painéis de agências especializadas em saúde sugerem que dietas ricas em frutas, vegetais, cereais integrais, leguminosas e com uma ingestão moderada de gorduras e calorias, aliadas a uma quantidade moderada de atividade física diária, constituem o melhor cenário para prevenção das DCNTs e manutenção do peso corporal (Brouns, 2018).

Embora haja obstáculos para os indivíduos que se encontram num quadro de sobrepeso ou obesidade adquirirem hábitos alimentares saudáveis por conta própria, o papel do profissional nutricionista é fundamental na adesão de novos comportamentos e hábitos alimentares, mostrando-se um profissional capacitado no que se diz respeito à perda de peso e prevenção e tratamento da obesidade e outras doenças (Imanaka e colaboradores, 2016).

CONCLUSÃO

Dada as informações apresentadas nesse artigo, a adoção de uma estratégia dietética LCD parece promover a perda de peso de forma rápida e em um curto período.

No entanto, boa parte dessa perda não é de gordura corporal, mostrando-se uma estratégia muito volátil nesse quesito.

Além disso, essa desproporção de macronutrientes, que contraria as recomendações das agências especializadas em saúde e que, na maioria das vezes, é adotada sem a orientação de um profissional capacitado, aparenta causar muitos efeitos adversos, que superam seu benefício da perda de peso.

Apesar das conclusões, mais estudos envolvendo as LCD precisam ser desenvolvidos, principalmente a longo prazo, pois seus efeitos na saúde ainda são parcialmente desconhecidos.

REFERÊNCIAS

- 1-Akram, M. Citric Acid Cycle and Role of its Intermediates in Metabolism. *Cell Biochemistry and Biophysics*. Vol. 68. Num. 3. 2014. p. 475-478.
- 2-Arsyad, A.; Idris, I.; Rasyid, A. A.; Usman, R. A. Faradillah, K. R.; Latif, W. O. U.; Lubis, Z. I.; Aminuddin, A.; Yustisia, I.; Djibir, Y. Y. Long-Term Ketogenic Diet Induces Metabolic Acidosis, Anemia, and Oxidative Stress in Healthy Wistar Rats. *Journal of Nutrition and Metabolism*. Vol. 2020. 2020. p. 1-7.
- 3-Barber, T. M.; Hanson, P.; Kabisch, S.; Pfeiffer, A. F. H.; Weickert, M. O. The Low-Carbohydrate Diet: Short-Term Metabolic Efficacy Versus Longer-Term Limitations. *Nutrients*. Vol. 13. Num. 4. 2021. p. 1187.
- 4-Bashir, B.; Fahmy, A. A.; Raza, F.; Banerjee, M. Non-diabetic ketoacidosis: a case series and literature review. *Postgrad Med J*. Vol. 97. Num. 1152. 2021. p. 667-671.
- 5-Bolla, A. M.; Caretto, A.; Laurenzi, A.; Scavini, M.; Piemonti, L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. Vol. 11. Num. 5. 2019. p. 962.
- 6-Brouns, F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *European Journal of Nutrition*. Vol. 57. Num. 4. 2018. p. 1301-1312.
- 7-Caballero, B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiologic Reviews*. Vol. 29. Num. 1. 2007. p. 1-5.
- 8-Dabek, A.; Wojtala, M.; Pirola, L.; Balcerczyk, A. Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients*. Vol. 12. Num. 3. 2020. p. 788.
- 9-Dansinger, M. L.; Gleason, J. A.; Griffith, J. L.; Selker, H. P.; Schaefer, E. J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction. *JAMA*. Vol. 293. Num. 1. 2005. p. 43.
- 10-Dhatariya, K. K.; Glaser, N. S.; Codner, E.; Umpierrez, G. E. Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*. Vol. 6. Num. 1. 2020. p. 40.
- 11-Dashty, M. A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clinical Biochemistry*. Vol. 46. Num. 15. 2013. p. 1339-1352.
- 12-Fedorovich, S.; Voronina, P.; Waseem, T. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural Regeneration Research*. Vol. 13. Num. 12. 2018. p. 2060.
- 13-Feinman, R. D. The biochemistry of low-carbohydrate and ketogenic diets. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. Vol. 27. Num. 5. 2020. p. 261-268.
- 14-Frigolet, M. E.; Barragán, V. E. R.; González, M. T. Low-Carbohydrate Diets: A Matter of Love or Hate. *Annals of Nutrition and Metabolism*. Vol. 5. Num. 4. 2011. p. 320-334.
- 15-GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*. Vol. 377. Num. 1. 2017. p. 13-27.
- 16-Gershuni, V. M.; Yan, S. L.; Medici, V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Current nutrition reports*. Vol. 7. Num. 3. 2018. p. 97-106.
- 17-Goldenberg, J. Z.; Day, A.; Brinkworth, G. D.; Sato, J.; Yamada, S.; Jonsson, T.; Beardsley, J.; Johnson, J. A.; Thabane, L.; Johnston, B. C. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ*. Vol. 372. 2021. p. m4743.
- 18-Grabacka, M.; Pierzchalska, M.; Dean, M.; Reiss, K. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPARα. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 17. Num. 12. 2016. p. 2093.

- 19-Hashimoto, Y.; Fukuda, T.; Oyabu, C.; Tanaka, M.; Asano, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: Meta-analysis of randomized controlled studies. *Obesity Reviews*. Vol. 17. Num. 6. 2016. p. 499-509.
- 20-Hinney, A.; Korner, A.; Fischer-Posovszky, P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nature Reviews Endocrinology*. Vol. 18. Num. 10. 2022. p. 623-637.
- 21-Imanaka, M.; Ando, M.; Kitamura, T.; Kawamura, T. Impact of registered dietitian expertise in health guidance for weight loss. *PLoS ONE*. Vol. 11. Num. 3. 2016. p. 1-8.
- 22-Judge, A.; Dodd, M. S. *Metabolism. Essays in Biochemistry*. Vol. 64. Num. 4. 2020. p. 607-647.
- 23-Longo, R.; Peri, C.; Cricri, D.; Caruso, D.; Mitro, N.; Fabiani, E.; Crestani, M. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. Vol. 11. Num. 10. 2019. p. 2497.
- 24-Kanikarla-Marie, P.; Jain, S. K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol. 95. 2016. p. 268-277.
- 25-Ma, Y.; Temkin, S. M.; Hawkridge, A. M.; Guo, C.; Wang, W.; Wang, X. Y.; Fang, X. Fatty acid oxidation: An emerging facet of metabolic transformation in cancer. *Cancer Letters*. Vol. 435. 2018. p. 92-100.
- 26-Mansoor, N.; Vinknes, K. J.; Veierod, M. B.; Retterstol, K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. Vol. 115. Num. 3. 2016. p. 466-479.
- 27-McPherson, P. A. C.; McEneny, J. The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *Journal of Physiology and Biochemistry*. Vol. 68. Num. 1. 2012. p. 141-151.
- 28-Merlotti, C.; Ceriani, V.; Morabito, A.; Pontiroli, A. E. Subcutaneous fat loss is greater than visceral fat loss with diet and exercise, weight-loss promoting drugs and bariatric surgery: a critical review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. Vol. 41. Num. 5. 2017. p. 672-682.
- 29-Monnier, L.; Schlienger, J. L.; Colette, C.; Bonnet, F. The obesity treatment dilemma: Why dieting is both the answer and the problem? A mechanistic overview. *Diabetes & Metabolism*. Vol. 47. Num. 3. 2021. p. 101192.
- 30-Mooradian, A. D. The Merits and the Pitfalls of Low Carbohydrate Diet: A Concise Review. *The journal of nutrition, health & aging*. Vol. 24. Num. 7. 2020. p. 805-808.
- 31-Newman, J. C.; Verdin, E. β -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol. 106. Num. 2. 2014. p. 173-181.
- 32-Puchalska, P.; Crawford, P. A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metabolism*. Vol. 25. Num. 2. 2017. p. 262-284.
- 33-Rogers, G. W.; Nadanaciva, S.; Swiss, R.; Divakaruni, A. S.; Will, Y. Assessment of Fatty Acid Beta Oxidation in Cells and Isolated Mitochondria. *Current Protocols in Toxicology*. Vol. 60. Num. 1. 2014. p. 25.3.1-25.3.19.
- 34-Ruan, H. B.; Crawford, P. A. Ketone bodies as epigenetic modifiers. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. Vol. 21. Num. 4. 2018. p. 260-266.
- 35-Rui, L. Energy Metabolism in the Liver. In: *Comprehensive Physiology*. Vol. 176. Num. 10. 2014. p. 177-197.
- 36-Ryan, D. G.; Murphy, M. P.; Frezza, C.; Prag, H. A.; Chouchani, E. T.; O'Neil, L. A.; Mills, E. L. Coupling Krebs cycle metabolites to signalling in immunity and cancer. *Nature Metabolism*. Vol. 1. Num. 1. 2019. p. 16-33.
- 37-Schugar, R. C.; Crawford, P. A. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Vol. 15. Num. 4. 2012. p. 374-380.

38-Shi, L.; Tu, B. P. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Cell Biology*. Vol. 33. 2015. p. 125-131.

39-Steinhauser, M. L.; Olenchock, B. A.; O'Keefe, J.; Luan, M.; Pierce, K. A.; Lee, H.; Pantano, L.; Klibanski, A.; Shulman, G. I.; Clish, C. B.; Fazeli, O. K. The circulating metabolome of human starvation. *JCI Insight*. Vol. 3. Num. 16. 2018. p. 1-16.

40-Wang, S. P.; Yang, H.; Wu, J. W.; Gauthier, N.; Fukao, T.; Mitchell, G. A. Metabolism as a tool for understanding human brain evolution: Lipid energy metabolism as an example. *Journal of Human Evolution*. Vol. 77. 2014. p. 41-49.

41-Wang, Z.; Dong, C. Gluconeogenesis in Cancer: Function and Regulation of PEPCK, FBPase, and G6Pase. *Trends in Cancer*. Vol. 5. Num. 1. 2019. p. 30-45.

42-Wang, L.; Chen, P.; Xiao, W. β -hydroxybutyrate as an Anti-Aging Metabolite. *Nutrients*. Vol. 13. Num. 10. 2021. p. 3420.

43-Wasserman, D. H. Four grams of glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 296. Num. 1. 2009. p. E11-E21.

44-Westerterp-Plantenga, M. S.; Lemmens, S. G.; Westerterp, K. R. Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health. *British Journal of Nutrition*. Vol. 108. Num. S2. 2012. p. S105-S112.

45-Winwood-Smith, H. S.; Franklin, C. E.; White, C. R. Low-carbohydrate diet induces metabolic depression: a possible mechanism to conserve glycogen. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. Vol. 313. Num. 4. 2017. p. R347-R356.

46-WHO. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Vol. 894. 2000. p. 1-253.

47-WHO. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert

consultation. WHO Technical Report Series. Vol. 916. 2003.

48-Zangari, J.; Petrelli, F.; Maillot, B.; Martinou, J. C. The Multifaceted Pyruvate Metabolism: Role of the Mitochondrial Pyruvate Carrier. *Biomolecules*. Vol. 10. Num. 7. 2020. p. 1068.

Recebido para publicação em 08/12/2022
Aceito em 27/02/2023