Ministério da Educação e Cultura – MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – PPGAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EFEITOS DA DIETA RESTRITIVA E DIETA RICA EM GORDURA NO METABOLISMO TUMORAL, INICIAÇÃO, PROGRESSÃO E METÁSTESE NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLINICOS *IN VIVO* E CLÍNICOS E METANÁLISE

Isabele Frazão Mascarenhas

TERESINA
2022

ISABELE FRAZÃO MASCARENHAS

EFEITOS DA DIETA RESTRITIVA E DIETA RICA EM GORDURA NO METABOLISMO TUMORAL, INICIAÇÃO, PROGRESSÃO E METÁSTASE NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS *IN VIVO* E CLÍNICOS E METANÁLISE

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA ISABELE FRAZÃO MASCARENHAS (NOME) E ORIENTADA PELO FRANCISCO LEONARDO TORRES LEAL.

TERESINA
2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Setorial do CCS

Serviço de Processamento Técnico

M395e Mascarenhas, Isabele Frazão.

Efeitos da dieta restritiva e dieta rica em gordura no metabolismo tumoral, iniciação, progressão e metástase no câncer de mama : uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos *in vivo* e clínicos e metanálise / Isabele Frazão Mascarenhas. – 2022.

108 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal.

Bibliografia

1. Câncer. 2. Dietoterapia. 3. Carga tumoral. 4. Fator de crescimento semelhante a insulina 1. I. Torres-Leal, Francisco Leonardo. II. Título.

CDD 616.994

Elaborada por Fabíola Nunes Brasilino CRB 3/ 1014

ISABELE FRAZÃO MASCARENHAS

EFEITOS DA DIETA RESTRITIVA E DIETA RICA EM GORDURA NO METABOLISMO TUMORAL, INICIAÇÃO, PROGRESSÃO E METÁSTASE NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS *IN VIVO* E CLÍNICOS E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

Área de concentração: Alimentos e Nutrição

DATA DA DEFESA: 21/07/2022

BANCA EXAMINADORA

_____

Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal
Presidente

_____

Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira
(1ª Examinador)

_____

Dr. Marcelo Macedo Rogero
(2ª Examinador)

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANCISCO LEONARDO TORRES LEAL
Data: 08/10/2022 10:43:39-0300
Verifique em https://verificador.iti.br

RESUMO

Mascarenhas IF. **Efeitos da dieta restritiva e dieta rica em gordura no metabolismo tumoral, iniciação, progressão e metástase no câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos *in vivo* e clínicos e metanálise.** 2022. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

O câncer na mama é caracterizado por células anormais que crescem incontrolavelmente; para isso apresentam sinal de proliferação contínuo, evasão de supressores tumorais e resistência à morte celular; características que acabam gerando a imortalidade replicativa. Para o alcance dessas características a célula tumoral passa por processos de reprogramação do metabolismo energético, fornecendo às células cancerosas vantagens seletivas. Com isso a célula tem uma maior demanda de nutrientes como glicose, serina e glutamina. Em nossa revisão objetivamos investigar sistematicamente se intervenções dietéticas restritivas e dieta rica em gordura alteram o metabolismo tumoral e reduzem a iniciação, progressão e metástase do câncer de mama em modelos *in vivo* e em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (nº CRD42021266063; CRD42021266005) e a busca foi realizada em quatro bases de dados eletrônicas (MEDLINE, Embase, Cochrane e Web of Science). Os termos utilizados na busca foram: câncer de mama, dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, jejum, restrição de carboidratos, dieta cetogênicam desenvolvimento, iniciação, promoção, progressão e metástase. Os critérios de elegibilidade foram: mulheres com idade maior ou igual a 19 anos diagnosticadas com câncer de mama ou animais com indução de câncer de mama, ambos em tratamento dietético com dieta rica em gordura ou restrição calórica ou jejum ou dieta cetogênica ou jejum intermitente; contento também um grupo controle, e que avaliaram incidência de câncer, volume tumoral, metástase, glicose, insulina, IGF-1 e BHB; publicados em inglês, português ou espanhol. Estudos elegíveis foram selecionados e revisados de forma independente por dois revisores.

Foram recuperados 1.402 estudos, dos quais 267 duplicados. Foram elegíveis para a revisão sistemática 06 ensaios clínicos randomizados, 02 ensaios clínicos não randomizados e 69 ensaios pré-clínicos. Dos ensaios pré-clínicos 36 investigam restrição calórica, 04 jejum, 04 ração com característica cetogênica e 25 ração rica em gordura; sendo que 48 apresentam desfechos relacionados a inciação do tumor; 45 sobre a progressão tumoral; 14 relatam desfechos da metástase e 29 de parâmetros relacionados com o metabolismo (glicosem insulina, IGF-1 e BHB). Seus achados evidenciam que as rações restritivas apresentam capacidade de diminuir a incidência, progressão e metástase tumoral; enquanto a ração rica em gordura aumentou os mesmos parâmetros. Enquanto nos ensaios clínicos 06 investigam dieta cetogênica e 03 dieta que mimetiza jejum. Os achados dos ensaios clínicos evidenciam que a aplicação da dieta nessas pacientes é segura e capaz de alterar parâmetros metabólicos; porém, os resultados quanto sua influência da qualidade de vida e na progressão do tumor são controversos. Os achados da revisão evidenciam diversos benefícios das dietas restritivas para o câncer de mama, mas para aplicação em humanas torna-se indispensável a realização de mais ensaios clínicos para investigar se efeitos positivos observado nos roedores seriam replicados em humanos. Além disso, outras limitações devem ser levadas em consideração. Primeiramente, foram inclusos na revisão diferentes protocolos de dietas e rações; além disso, as intervenções foram conduzidas por diferentes períodos e não foi adotado um único método de indução do tumor nos ensaios pré-clínicos, esses fatores podem levar a alguma diferença nos resultados. Ademais não foi possível realizar metanálise com os ensaios clínicos, uma vez que os desfechos dos artigos não forneciam dados suficientes. E, apesar do extenso número de ensaios pré-clínicos inclusos, as metanálises analisam um pequeno número de estudos, pois em sua maioria não forneciam dados suficientes.

Palavras-chave: câncer; dietoterapia; carga tumoral; fator de crescimento semelhante a insulina 1.

ABSTRACT

Mascarenhas IF. **Effects of restrictive diet and high-fat diet on tumor metabolism, initiation, progression and metastasis in breast cancer: a systematic review of preclinical in vivo and clinical studies and meta-analysis.** 2022. Dissertation (Master's) – Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

Breast cancer is characterized by abnormal cells that grow uncontrollably; for this, they present a continuous proliferation signal, evasion of tumor suppressors and resistance to cell death; characteristics that end up generating replicative immortality. To achieve these characteristics, the tumor cell undergoes processes of reprogramming of energy metabolism, providing cancer cells with selective advantages. As a result, the cell has a greater demand for nutrients such as glucose, serine and glutamine. In our review we aimed to systematically investigate whether restrictive dietary interventions and high-fat diet alter tumor metabolism and reduce breast cancer initiation, progression and metastasis in in vivo models and in women diagnosed with breast cancer. The systematic review was registered in PROSPERO (nº CRD42021266063; CRD42021266005) and the search was performed in four electronic databases (MEDLINE, Embase, Cochrane and Web of Science). The search terms used were: breast cancer, high-fat diet, calorie restriction, intermittent fasting, fasting, carbohydrate restriction, ketogenic diet, development, initiation, promotion, progression, and metastasis. Eligibility criteria were: women aged 19 years or older diagnosed with breast cancer or animals with breast cancer induction, both on dietary treatment with a high-fat diet or calorie restriction or fasting or ketogenic diet or intermittent fasting; It also contained a control group, which evaluated cancer incidence, tumor volume, metastasis, glucose, insulin, IGF-1 and BHB; published in English, Portuguese or Spanish. Eligible studies were selected and independently reviewed by two reviewers. A total of 1,402 studies were retrieved, of which 267 were duplicates. Six randomized clinical trials, two non-randomized

clinical trials and 69 preclinical trials were eligible for the systematic review. Of the pre-clinical trials, 36 investigated caloric restriction, 04 fasting, 04 diet with ketogenic characteristics and 25 diet rich in fat; of which 48 have outcomes related to tumor initiation; 45 on tumor progression; 14 reported outcomes of metastasis and 29 of parameters related to metabolism (insulin glucose, IGF-1 and BHB). Their findings show that restrictive diets have the ability to reduce tumor incidence, progression and metastasis; while the high-fat diet increased the same parameters. While in clinical trials 06 investigate a ketogenic diet and 03 a diet that mimics fasting. The findings of clinical trials show that the application of the diet in these patients is safe and capable of altering metabolic parameters; however, the results regarding its influence on quality of life and on tumor progression are controversial. The findings of the review show several benefits of restrictive diets for breast cancer, but for application in humans, further clinical trials are essential to investigate whether the positive effects observed in rodents would be replicated in humans. In addition, other limitations must be taken into account. First, different diet and feed protocols were included in the review; in addition, the interventions were conducted for different periods and a single method of tumor induction was not adopted in the preclinical trials, these factors may lead to some difference in the results. Furthermore, it was not possible to perform a meta-analysis with the clinical trials, since the outcomes of the articles did not provide enough data. And, despite the large number of preclinical trials included, the meta-analyses analyzed a small number of studies, as most of them did not provide enough data.

Keywords: cancer; diet therapy; tumor burden; insulin-like growth factor 1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores relacionados com risco de câncer de mama

Figura 2 - Sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama

Figura 3 - Subtipos do câncer de mama

Figura 4 - Alterações no metabolismo energético da célula tumoral

Figura 5 - Parâmetros avaliados nos desfechos dos estudos em relação à iniciação, progressão, metástase e metabolismo do tumor mamário

Figura 6 - Diagrama de fluxo PRISMA

Figura 7 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Figura 8 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I)

Figura 9 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE)

Figura 10 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com jejum (SYRCLE)

Figura 11 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta cetogênica (SYRCLE)

Figura 12 - Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta rica em gordura (SYRCLE)

Figura 13 - Forest plot de incidência do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica

Figura 14 - Forest plot da concentração sérica de IGF-1 do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica

Figura 15 - Forest plot da concentração sérica de glicose do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica

Figura 16 - Forest plot da concentração sérica de BHB do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica

Figura 17 - Forest plot de incidência do câncer de mama em animais submetidos à dieta rica em gordura

Figura 18 - Forest plot do volume do câncer de mama em animais submetidos à dieta rica em gordura

Figura 19 - Jejum na sinalização PI3K-AKT-Mtor

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição das variáveis do desfecho investigado

Quadro 2 - Julgamento de risco de viés para um domínio de viés individual (ROBINS-I)

Quadro 3 - Julgamento geral de risco de viés (ROBINS-I)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

Tabela 2 - Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações cientificas e suas principais finalidades

Tabela 3 - Critérios adotados para classificar o risco de viés

Tabela 4 - Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da restrição calórica no câncer de mama

Tabela 5 - Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos do jejum no câncer de mama

Tabela 6 - Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta cetogênica e restrição de carboidratos no câncer de mama

Tabela 7 - Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta rica em gordura no câncer de mama

Tabela 8 - Características gerais dos ensaios clínicos elegíveis

Tabela 9 - Efeitos da restrição calórica na iniciação do tumor mamário em roedores

Tabela 10 - Efeitos do jejum na iniciação do tumor mamário em roedores

Tabela 11 - Efeitos da dieta rica em gordura na iniciação do tumor mamário em roedores

Tabela 12 - Efeitos da restrição calórica na progressão do tumor mamário em roedores

Tabela 13 - Efeitos do jejum na progressão do tumor mamário em roedores

Tabela 14 - Efeitos da dieta cetogênica ou restrição de carboidratos na progressão do tumor mamário em roedores

Tabela 15 - Efeitos da dieta rica em gordura na progressão do tumor mamário em roedores

Tabela 16 - Efeitos da restrição calórica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama

Tabela 17 - Efeitos do jejum no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama

Tabela 18 - Efeitos da dieta cetogênica e dieta com restrição de carboidratos no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama

Tabela 19 - Efeitos da dieta rica em gordura no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama

Tabela 20 - Efeitos da restrição calórica no metabolismo do tumor mamário em roedores

Tabela 21 - Efeitos do jejum no metabolismo do tumor mamário em roedores

Tabela 22 - Efeitos da dieta cetogênica e da restrição de carboidratos no metabolismo do tumor mamário em roedores

Tabela 23 - Efeitos da dieta rica em gordura no metabolismo do

tumor mamário em roedores

Tabela 24 - Efeitos da intervenção dietética em mulheres com câncer de mama

Tabela 25 - Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Tabela 26 - Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-HG	2-hidroxiglutarato
6PGL	6-fosfogluconolactonase
ACLY	ATP citrato sintase
ADA	Alimentação em dias alternados
Akt	Proteína quinase
AL	Ad libitum
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
AP	Alimentado aos pares
B[a]P	Benzeno [a] pireno
BHB	β-hidroxibutírico
CA	Câncer
Cal	Calorias
CEL	Celecoxibe
CF	Ciclofosfamida
CHO	Carboidrato
CI	Intervalo de confiança
CIS	Cisplatina

CP	Ciclo de peso
CPT-A1	Carnitina palmitoil transferase 1
CT	Controle
DBG	Dieta baixa em gordura
DC	Dieta cetogênica
DIEP	Dieta indutora de excesso de peso
DIO	Dieta obesogênica
DMBA	7-12 dimetilbenzantraceno
DMJ	Dieta que mimetiza jejum
DO	Dieta ocidental
DRG	Dieta rica em gordura
DXD	Doxorrubicina
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
ER	Receptor de estrogênio
EUA	Estados Unidos da América
FASN	Ácido graxo sintase
FULV	Fulvestrant

G6PDH	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GLS1	Glutaminase
GLUT1	Transportador de glicose 1
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HK2	Hexoquinase 2
HOMA-IR	Índice de resistência à insulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGFBP-3	Proteína ligadora de IGF-1 tipo 3
IMC	Índice de massa corporal
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
NMU	N-nitroso-N-metilureia
OM	Óleo de milho
OMS	Organização Mundial da Saúde
PALB	Palbociclib
PHGDH	3-fosfoglicerato desidrogenase
PI3K	Fosfoinositídeo 3-quinase
PLIN1	Perilipina 1

pMAPKS	Proteína quinase mitógeno ativada fosforilada
pP70S6K	Proteína ribossômica S6 quinase
PR	Receptor de progesterona
PRISMA	Declaração de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões sistemáticas
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina
Ptn	Proteína
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
R5P	Ribulose 5-fosfato
RC	Restrição calórica
RCC	Restrição calórica crônica
RCHO	Restrição de carboidratos
RCI	Restrição calórica intermitente
ROB2	*Risk Of Bias In Randomized Trials*, versão 2.0
ROBINS-I	*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*
SLC1A5	Transportador de aminoácidos neutro
TAX	Docetaxel

TM	Tumor mamário
TNBC	Câncer de mama triplo negativo
TR	Radioterapia
VET	Valor energético total
VIN	Vincristina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 21

1.1 CÂNCER 21

1.2 CÂNCER DE MAMA 22

1.3 METABOLISMO DE MACRONUTRIENTES NO CÂNCER DE MAMA ... 25

2 OBJETIVO 31

2.1 OBJETIVO GERAL 31

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 31

3 METODOLOGIA 32

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA 32

3.2 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS 33

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS 34

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS 34

3.5 CATEGORIZAÇÃO: INICIAÇÃO DO TUMOR VS. CRESCIMENTO. 36

3.6 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS 36

3.6.1 Risco de viés de ensaios clínicos não randomizados 36

3.6.2 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados 37

3.6.3 Risco de viés de ensaios pré-clinicos 38

3.7 METANÁLISE 39

4 RESULTADOS 40

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS 40

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS 42

4.3 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA INICIAÇÃO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES 49

4.4 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA PROGRESSÃO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES 55

4.5 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NO DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASE DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES 61
4.6 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NO METABOLISMO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES 64
4.7 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA 67
4.8 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS 69
4.8.1 Risco de viés dos ensaios clínicos 69
4.8.2 Risco de viés dos ensaios pré-clínicos 71
4.9 METANÁLISE 74
5 DISCUSSÃO 78
6 CONCLUSÃO 85
APÊNDICES 86
REFERÊNCIAS 93

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O corpo humano é constituído por células que estão em constante proliferação, diferenciação e morte. Porém, as células podem sofrer mutações no material genético, originando células que se dividem de maneira desordenada e dão origem ao tumor [1-3]. A carcinogênese, formação do câncer, ocorre de forma lenta e progressiva, sendo dividida em três estágios [4]. O primeiro é o estágio de iniciação, no qual as células sofrem ação dos agentes cancerígenos (físicos, químicos ou biológicos) e apresentam transformações em seus genes, conferindo-lhe a capacidade de evadir sinais pró-apoptótico e inibidores de crescimento; assim como tornar-se autossuficiente em sinais de crescimento, devido mutações na produção autócrina de mitógeno normalmente limitante, ativando mutações do receptor tirosina quinase do mitógeno ou transdutores de sinal da proteína G, como Ras, ou mutações que afetam uma das muitas moléculas transdutoras de sinal intermediárias que transmitem informações mitogênicas para seus alvos intracelulares, outra alteração proliferativa frequente que tem o efeito de desregular o ciclo celular é a expressão descontrolada de Myc [5, 6]. Apesar de já estarem geneticamente modificadas, nessa fase as células permanecem quiescentes [4, 7]. O segundo estágio, denominado estágio de promoção, as células geneticamente modificadas adquirem vantagens proliferativas e tornam-se capazes de não responder aos mecanismos de controle do organismo; mas, para que isso ocorra é necessário um contato prolongado e contínuo com o agente [8, 9]. O último estágio é o de progressão, o qual se caracteriza pela multiplicação descontrolada das células malignas, levando eventualmente a uma neoplasia avançada com capacidade de invasão tecidual e metástase [8, 9].

Em geral os diferentes tipos de câncer apresentam características em comum das quais algumas estão relacionadas ao mau funcionamento do ciclo celular e outras com as interações das células cancerosas com as demais células do organismo. Dentre essas características tem-se o sinal de proliferação contínuo, evasão de supressores tumorais e resistência à morte celular; características que

acabam gerando a imortalidade replicativa, ou seja, o crescimento celular fora dos limites naturais [10].

Diante disso, observa-se que o câncer é uma doença complexa e apresenta-se como uma das principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) e a segunda maior causa de óbito na maioria dos países desenvolvidos [11, 12]. No ano 2020 aponta-se o câncer como causa de quase 10 milhões de óbitos (incluindo câncer de pele não melanoma). No mesmo ano ocorreram 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo (incluindo câncer de pele não melanoma) [13]. Devido à alta taxa de incidência e mortalidade, ocasionado por maior exposição a fatores de risco (tabagismo, alcoolismo, exposição ao sol, obesidade, uso crônico de estrógenos e alimentação desequilibrada) o câncer é um problema de saúde pública [11]. Essa elevada incidência ocorre também no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que no triênio 2020-2022 ocorrerão 625 mil novos casos de câncer a cada ano no Brasil, dos quais o câncer de pele não melanoma é o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama e próstata. Entre as mulheres o câncer de mama é o mais frequente, e no mesmo triênio estima-se surgimento de 66.280 novos casos para cada ano, o que corresponde a aproximadamente 61 novos casos a cada 100 mil mulheres.

Como mencionando anteriormente o câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres e apenas 10% dos casos estão relacionados com a hereditariedade, estando, portanto, mais associado com produção de esteroides sexuais, menarca precoce, menopausa e gestação tardias, uso de estrógenos exógenos, sedentarismo, alimentação desequilibrada, obesidade e alcoolismo [14-16].

1.2 CÂNCER DE MAMA

Câncer de mama têm origem predominantemente epitelial, classificado principalmente em invasivo, quando o câncer invade outras camadas e ganha capacidade de se disseminar para outras partes do corpo [17], e *in* situ/ não invasivo, quando as células cancerosas estão somente na camada da qual elas se desenvolveram [18]. Dentre os fatores de risco para o início e progressão do câncer de mama a idade é o principal; porém, outros fatores, modificáveis e não

modificáveis, também se relacionam com a doença (figura 2) [19, 20]. A prevenção baseia-se no controle dos fatores de risco modificáveis, bem como, na promoção de fatores de proteção (pratica de atividade física, peso corporal adequado, alimentação saudável, não fumar e amamentar) [21-23].

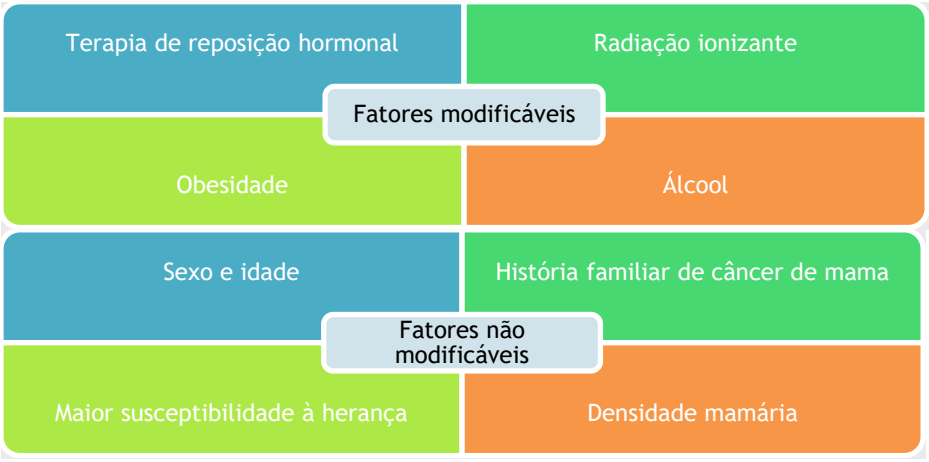


Figura 1. Fatores relacionados com risco de câncer de mama.

A detecção precoce do câncer de mama é fundamental para um melhor prognóstico, sendo incentivado o rastreamento e o diagnóstico precoce, estratégias recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2007). O rastreamento refere-se à aplicação de testes ou exames em uma população sem sinal e sintomas sugestivos para o câncer de mama, objetivando identificar alterações suspeitas e, caso necessário, as encaminharem para investigação diagnóstica [24-26]. No Brasil, o rastreamento é feito através da mamografia e recomenda-se, conforme as Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama, sua realização a cada dois anos em mulheres com idade entre 50 e 69 anos. O diagnóstico precoce, a partir de sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama (figura 3), contribui para a redução do estágio de apresentação do câncer de mama [24-26]; de acordo com o INCA os estágios do câncer de mama são classificados de 0 a 4, dependendo do tamanho, tipo de tumor e da invasividade tumoral; o

estágio 0 descreve tumor não invasivo enquanto o estágio 4 descreve o tipo invasivo [27-29].

Sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama
Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual.
Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade.
Descarga papilar sanguinolenta unilateral.
Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos.
Presença de linfadenopatia axilar.
Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja.
Retração na pele da mama.
Mudança no formato do mamilo.

Figura 2. Sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama

A depender da expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), o câncer de mama é classificado em diferentes subtipos (figura 3) [30-32]. Os subtipos são: luminal A, que apresenta ER e/ou PR positivo e HER2 negativo, com baixa expressão de Ki-67; luminal B com ER e/ou PR positivo, HER2 negativo e maior expressão de Ki-67; enriquecido com HER2 com ER e PR negativo e HER2 positivo; e triplo negativo/ tipo basal (TNBC), sem expressão de ER, PR e HER2 [33-35]. Esses diferentes subtipos apresentam distinta taxa de proliferação, capacidade metastática, fenótipo metabólico e genótipo apresentando relação com o prognóstico [36, 37]. Dentre essas diferenças as enzimas glicolíticas e enzimas da via da pentose fosfato são os principais genes metabólicos com mutação nos cânceres de mama ER negativo, enquanto genes relacionados ao metabolismo de lipídeos são regulados positivamente no subtipo HER2 positivo [38, 39].

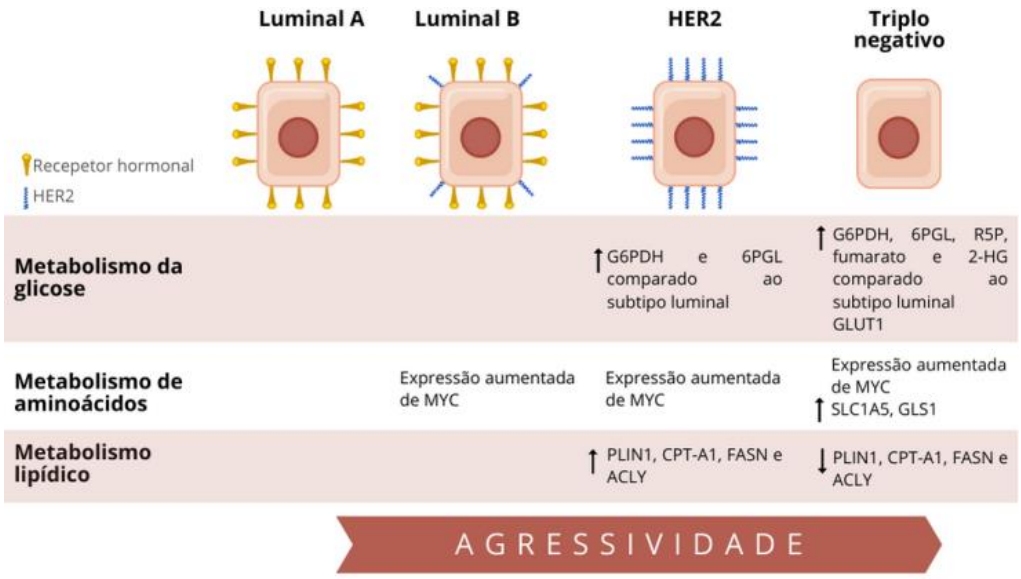


Figura 3. Subtipos do câncer de mama.
Legenda: HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2; G6PDH: glicose-6-fosfato desidrogenase; 6PGL: 6-fosfogluconolactanase; PLIN1: perilipina 1; CPT-A1: carnitina palmitoil transferase 1; FASN: enzima sintase de ácido graxo; ACLY: ATP citrato sintase; R5P: 5-fosfato ribulose; 2-HG: 2-hidroxiglutarato; GLUT1: transportador de glicose 1; SLC1A5: transportador de aminoácidos neutro B; GLS1: enzima glutaminase.

1.3 METABOLISMO DE MACRONUTRIENTES NO CÂNCER DE MAMA

Vários estudos têm mostrado diferenças entre o perfil metabólico do câncer de mama e o tecido mamário saudável, principalmente na glicólise, com ênfase nas mudanças no ciclo celular e no metabolismo de aminoácidos, nucleotídeos e lipídios [40, 41]. Esta reprogramação do metabolismo energético (figura 4) é bem reconhecida como um contribuinte para o desenvolvimento do tumor, fornecendo às células cancerosas vantagens seletivas [10].

Otto Warburg descreveu pela primeira vez que as células tumorais apresentam aumento da glicólise juntamente com alta produção de lactato, mesmo em ambiente aeróbio, resultando em um baixo rendimento energético. Portanto, um maior consumo de glicose é necessário para atender às demandas energéticas. Este fenômeno é denominado efeito Warburg, que confere um aumento na biomassa

celular, uma vez que a glicólise resulta em intermediários metabólicos precursores da síntese de aminoácidos, lipídeos e ácidos nucleicos [42, 43].

Uma meta-análise detalhou a superexpressão de GLUT1 em cânceres de mama relacionados a resultados clínicos desfavoráveis [44]. Além disso, as enzimas hexoquinase 2 (HK2), fosfofrutoquinase e piruvato-quinase são superexpressas no tecido tumoral [45, 46]. Patra et al. demonstraram que HK2 é necessário para tumorigênese em modelos de camundongos de câncer de mama, enquanto a ablação de HK2 inibiu os fenótipos malignos de cânceres *in vivo* e *in vitro* [46]. Yang et al. também indicam que uma maior expressão de piruvato-quinase está relacionada a um pior prognóstico de pacientes com câncer de mama e correlacionada com metástases linfonodais [47].

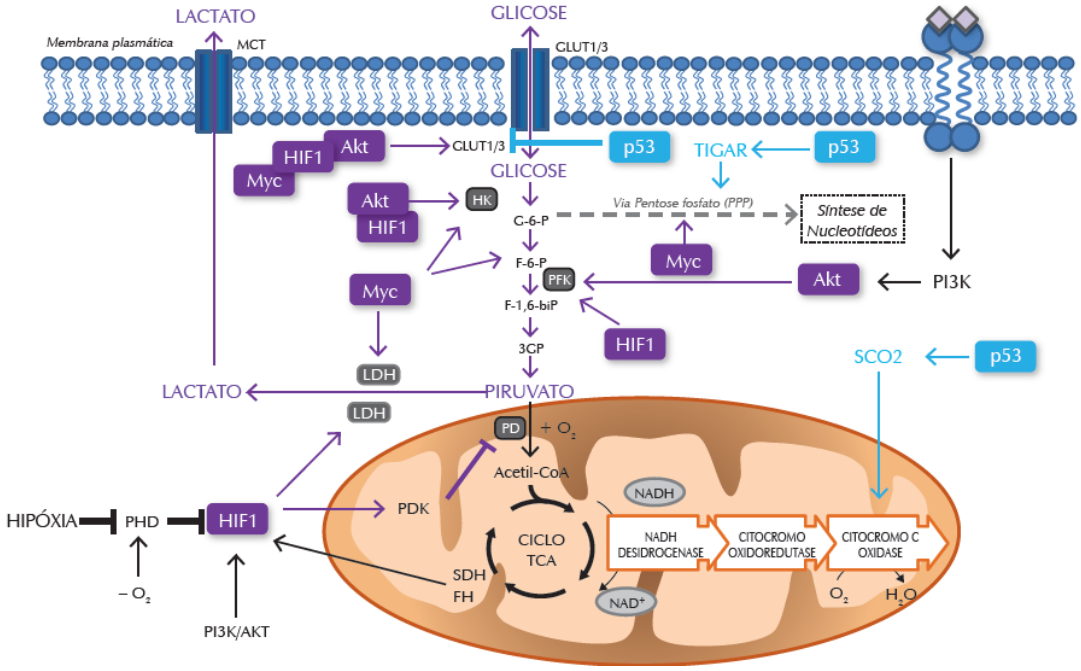


Figura 4. Alterações no metabolismo energético da célula tumoral.
Legenda: MCT: transportador monocarboxilatos; HIF1: fator indutor de hipóxia 1; AKT: proteína quinase B; LDH: lactato desidrogenase; PHD:piruvato desidrogenase; PI3K: fosfoinositídeo 3-quinase; HK: hexoquinase; G-6-P: glicose-6-fosfato; F-6-P: frutose-6-fosfato; F-1,6-biP: frutose-1,6-bifosfato; 3GP: 3-glicose fosfato; TCA:

ciclo dos ácidos tricarboxílico; SCO2: citocromo c oxidase 2; SDH: succinato desidrogenase; FH: fumarato hidratase.

Por outro lado, Eastlack et al. relataram uma redução na expressão da proteína X piruvato desidrogenase, um componente estrutural do complexo piruvato desidrogenase, em tecidos de tumor de mama humano. Tal alteração molecular tem sido correlacionada com a baixa sobrevida do paciente [48]. Além disso, os cânceres de mama HER2 frequentemente apresentaram maior expressão de succinato desidrogenase, enquanto o subtipo luminal A apresentou menor expressão dessa enzima [49].

Essas alterações metabólicas permitem a geração rápida de energia e fornecem intermediários glicolíticos para processos anabólicos em células cancerígenas [10]. Além disso, as células de câncer de mama, nas quais a glutamina é um importante substrato para sua proliferação, apresentam alterações no metabolismo de aminoácidos [40]. A glutamina contribui para o ciclo de Krebs, fornecendo alfa-cetoglutarato; com fornecimento de nitrogênio para a biossíntese de nucleotídeos e aminoácidos não essenciais e ajuda a manter o equilíbrio redox através do glutamato [50]. Vale ressaltar que o glutamato é um precursor crítico para a síntese de alguns aminoácidos, incluindo aspartato, alanina, arginina e prolina [51].

No câncer de mama, a captação de glutamina pode estar aumentada e proporcionar vantagens para a proliferação de células tumorais [52, 53]. Uma vez que a glutamina (1) é um substrato para nitrogênio, que é necessário para a síntese de nucleotídeos e aminoácidos não essenciais [246]; (2) fornece fonte de carbono para o ciclo do ácido cítrico, para a síntese de citrato e ácidos graxos via produção de α-cetoglutarato (α-KG) [247, 248]; (3) está envolvida na síntese de glutationa e mantém o equilíbrio redox[249]; (4) ativa a via mTOR aumentando o influxo de aminoácidos [250]. Além disso, a glutamina intracelular é convertida em glutamato, um precursor de α-KG, pela glutaminase (GLS). O glutamato é um precursor para a maioria dos aminoácidos não essenciais, como aspartato, alanina, arginina e prolina [251]. Altas expressões de enzimas do metabolismo da glutamina – GLS e glutamina desidrogenase (GLUD) – foram relatadas em câncer de mama triplo negativo (TNBC) e câncer

de mama HER2+ [54, 55]. No entanto, os tumores luminais A apresentam concentrações mais baixas dessas enzimas [54].

O aumento da demanda por serina também foi encontrado e apresenta síntese amplificada em células cancerígenas. No câncer de mama, há uma sobrerregulação da enzima 3-fosfoglicerato desidrogenase (PHGDH), que catalisa o primeiro estágio da síntese de serina, e está associada ao crescimento de tumores mamários [56]. Portanto, avanços no estudo sobre reprogramação metabólica permitem a elaboração de novas estratégias para terapias contra o câncer. Além disso, uma célula tumoral tem alta atividade lipogênica; uma vez que, os metabólitos lipídicos são direcionados para biossíntese de membrana, sinalização celular e para modificação pós-traducional de proteínas. Alterações no metabolismo da glicose e da glutamina favorecem diretamente o metabolismo lipídico, pois fornecem substratos, incluindo NADPH e acetil-CoA para a síntese de ácidos graxos [57-60].

Szutowicz et al. observaram superexpressão de ATP citrato liase (ACLY), uma enzima que converte citrato em Acetil-CoA, como uma relação positiva com o crescimento de células tumorais em vários tipos de câncer, especialmente câncer de mama [61]. A enzima ácido graxo sintase (FAS) também está positivamente correlacionada com a progressão do câncer e quimiorresistência. Corominas-Faja et al., ao avaliar o tecido de câncer de mama de 189 pacientes com carcinomas de mama invasivos primários, descobriram que a maioria dos tumores HER2-positivos superexpressa FAS [62]. Além do aumento da síntese de ácidos graxos, as células cancerosas obtêm ácidos graxos através da absorção de lipídios da dieta ou pela absorção de ácidos graxos derivados de adipócitos. Em seu estudo Kuemmerle et al. relatam que a lipoproteína lipase é altamente expressa no câncer de mama triplo negativo [63].

Além disso, nas células cancerosas há um aumento na produção de nucleotídeos devido à demanda de RNA ribossômico que sintetiza o DNA e mantém o transcriptoma durante a rápida proliferação celular. Ele também funciona como um importante precussor das principais vias de nutrientes e um alvo quimioterápico de quase todos os tipos de câncer. Assim, a síntese de nucleotídeos é importante na

rede metabólica das células cancerosas. Portanto, para a proliferação celular, é necessária uma grande demanda por intermediários metabólicos de ácidos nucleicos [64, 65].

Ademais, como exposto no tópico anterior, os subtipos de câncer de mama apresetam diferenças entre si no metabolismo tumoral. Em relação ao metabolismo da glicose, as enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) e 6-fosfogluconolactonase (6PGL) são superreguladas nos subtipos enriquecidos com HER2 e TNBC em relação aos subtipos luminais [66]. Além disso, no subtipo TNBC há aumento de ribulose 5-fosfato (R5P), fumarato, 2-hidroxiglutarato (2-HG), em relação ao subtipo luminal [67] assim como o transportador de glicose 1 (GLUT1) é regulado positivamente no TNBC [68, 69].

O metabolismo de aminoácidos também difere entre os subtipos de câncer de mama; com maior expressão do gene MYC nos subtipos luminais B, enriquecidos com HER2 e TNBC [70]. O MYC induz a expressão de transportadores de glutamina, facilitando a absorção do aminoácido em cânceres de mama [71]. Junto com isso, o transportador de aminoácidos neutro B (SLC1A5) e a enzima glutaminase (GLS1) são regulados positivamente no TNBC [68, 69]. Diferenças entre os subtipos também são observadas no metabolismo lipídico; Kim et al. mostraram que enquanto o subtipo enriquecido com HER2 tem os maiores níveis de expressão de perilipina 1 (PLIN1), carnitina palmitoil transferase 1 (CPT-A1), FAS e ACLY, os tumores do subtipo TNBC têm a menor expressão desses genes [72, 73].

Portanto, acredita-se que os avanços no estudo da reprogramação metabólica permitirão o desenvolvimento de novas estratégias para terapias contra o câncer uma vez que os achados levantam a hipótese de que a dieta desempenha um papel importante na iniciação, promoção e progressão dos cânceres [74]. Durante séculos, a restrição alimentar tem sido amplamente reconhecida com benefícios para a saúde e consistentemente demonstrada por prolongar a vida útil em vários mamíferos [75, 76]. Seus efeitos anticancerígenos foram recentemente identificados através de numerosos experimentos em animais [77]. Entre vários regimes de restrição alimentar, a restrição calórica, o jejum intermitente e a restrição de carboidratos/dieta cetogênica são os métodos mais estudados quanto aos benefícios para

a redução do risco do câncer. Entretanto, como as condições diferem entre os pacientes oncológicos, o plano de tratamento deve ser individualizado, apresentando equilíbrio entre a restrição alimentar e o suporte nutricional e verificando os mecanismos dos regimes alimentares que atuam nos tumores de modo a alcançar o melhor efeito terapêutico. A restrição calórica é uma intervenção nutricional de menor consumo de energia, mas com nutrição adequada, ela reduz risco da tumorigênese diminuindo a taxa metabólica e os danos oxidativos [78-82]. O mecanismo por trás do jejum intermitente é relativamente simples: ele adia o crescimento do tumor por tumores famintos de glicose por um curto período [83]. A dieta cetogênica usada para tratar convulsões refratárias em crianças há décadas é um regime dietético composto por baixa quantidade de carboidratos (geralmente menos de 50 g/dia), gordura alta e proteínas suficientes. Além disso, essa dieta com restrição de carboidratos pode restringir a glicose para produção de ATP e derivação de energia em células cancerosas [83-85]. Com isso, tais padrões alimentares estão emergindo para serem potencialmente eficazes na redução de risco e no tratamento do câncer de mama e aumentar a saúde das mulheres. Entretanto, ensaios clínicos de restrição alimentar em humanos são raros, havendo a necessidade de discutir sobre os estudos mais relevantes e recentes sobre os efeitos das dietas e seu potencial impacto no metabolismo tumoral, iniciação, progressão e metástase do câncer de mama.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar sistematicamente se as intervenções dietéticas restritivas e dieta rica em gordura alteram o metabolismo tumoral e reduzem a iniciação, progressão e metástase do câncer de mama em modelos *in vivo* e em mulheres diagnosticadas com câncer de mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a implementação de dietas restritivas podem alterar a latência do câncer mamário induzido em modelos *in vivo*;
- Verificar se a implementação de dietas restritivas podem alterar a incidência do câncer mamário induzido em modelos *in vivo*;
- Analisar se a implementação de dietas restritivas podem reduzir o tamanho e/ou número de células no câncer de mama;
- Investigar se as dietas restritivas afetam a formação de metástase do câncer de mama;
- Verificar se as dietas restritivas promovem alteração no metabolismo do câncer de mama.

3 METODOLOGIA

Esta revisão está registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões sistemáticas (PROSPERO) mediante os números CRD42021266063 e CRD42021266005 e seguiu as diretrizes da declaração de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). No início deste estudo não foram encontradas outras revisões sistemáticas similares nas bases eletrônicas: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus, Web of Science, e nem no PROSPERO. Trata-se de uma pesquisa sistemática restrita a estudos em inglês, português e espanhol no MEDLINE, Embase, Cochrane e Web of Science realizada em setembro de 2021 para identificar estudos elegíveis publicados.

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

Esta revisão iniciou-se com a seguinte pergunta norteadora: Qual o efeito da dieta rica em gordura, dieta cetogênica, jejum intermitente ou restrição calórica ou glicídica no metabolismo tumoral, iniciação, progressão e metástase no câncer de mama em animais e humanos? Esta pergunta foi baseada na estratégia PICOS, empregada na pratica baseada em evidências e recomendada para elaboração de revisões sistemáticas.

Tabela 1. Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

		Variáveis
P	**Paciente**	Animais e mulheres diagnosticados com câncer de mama
I	**Intervenção**	Intervenções dietéticas (dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, restrição de carboidratos ou dieta cetogênica)
C	**Comparação**	Controle ou placebo/ Dieta padrão
O	**Desfecho**	Desenvolvimento, iniciação, promoção, progressão e/ou metástase tumoral
S	**Estudo**	Estudos experimentais *in vivo* e clínicos

3.2 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE, Embase, Web of Science e Cochrane Library (tabela 2) em setembro de 2021.

Tabela 2. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações cientificas e suas principais finalidades

Base de dados	Endereço	Finalidade
MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	Literatura biomédica e saúde
Embase	http://www.embase.com	Literatura biomédica
Web of Science	http://apps.webofknowledge.com	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)
Cochrane Library	https://www.cochranelibrary.com/	Literatura em medicina e outras especialidades de saúde fornecidos pela Cochrane e outras organizações

Elegemos quatro bases de dados com objetivo de garantir uma cobertura adequada e eficiente. Foram empregados na busca os descritores contidos na lista do *Medical Subject Headings* - MesH Terms, disponível na U*nited States National Library of Medicine*. Foi empregada dentro de cada linha a lógica booleana com o operador "OR", e entre as linhas o operador "AND", com objetivo de delimitar a busca. Os termos usados na busca foram "*Breast cancer"*, para participantes; "*high-fat diet", "calorie restriction", "caloric restriction", "intermitente fasting", "fasting", "carbohydrate restriction", "ketogenic diet",* para intervenção e *"development", "initiation", "promotion", "progression"* e *"metastasis",* para os desfechos.

Os artigos foram exportados para o software EndNote Web que consiste em um programa que auxilia no gerenciamento de referências (Thomson Research Software, Carlsbad, CA, EUA). E então, dois cientistas (IFM e LHSG) avaliaram de forma independente os artigos. As discordâncias entre estes revisores foram resolvidas por consenso, e um terceiro pesquisador (FLTL) foi consultado quando esse

consenso não foi alcançado. Primeiramente, realizou-se leitura dos títulos e resumos dos artigos obtidos na busca; após, os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Busca na literatura cinzenta foi realizada com consulta na base *MedRxiv* (www.medrxiv.org) em março de 2022. Para a consulta foi utilizado a seguinte equação: *breast cancer AND high-fat diet OR calorie restriction OR caloric restriction OR fasting OR carbohydrate restriction.* A busca apresentou 113 resultados, mas nenhum deles tratava do alvo da nossa revisão.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Para serem incluídos, os estudos deveriam apresentar mulheres com idade maior ou igual a 19 anos diagnosticadas com câncer de mama ou animais com indução de câncer de mama, ambos em tratamento dietético com dieta rica em gordura ou restrição calórica ou jejum ou dieta cetogênica ou jejum intermitente; contento também um grupo controle. Para tanto, os critérios de elegibilidade foram definidos de acordo a pergunta da pesquisa, considerando PICOS (P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho e S: tipo de estudo).

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Duas cientistas (IFM e LHSG) extraíram os dados independentemente. Para estudos pré-clínicos *in vivo* os seguintes dados foram coletados: identificação do estudo (autor, ano e país); modelo do roedor; forma de indução do tumor; número de animais; tipo de dieta; composição da dieta; duração da intervenção e resultados relacionados à iniciação, progressão, metástase e metabolismo do tumor mamário pós-intervenção (figura 5). Em caso de dados provenientes de um mesmo estudo que foram publicados em duplicata, ambos os artigos foram mantidos na contagem de artigos inclusos na revisão quando estes analisaram desfechos diferentes. Para os ensaios clínicos foram coletados os seguintes dados: identificação do estudo (autor, ano e país); tipo de tumor; número de participantes; idade média das participantes; protocolo

da dieta; composição da dieta; método de avaliação da adesão ao protocolo dietético; duração da intervenção e desfechos relacionados ao metabolismo, qualidade de vida da participante e progressão do tumor. Qualquer discordância foi resolvida por discussão entre as cientistas; se nenhum acordo pudesse ser alcançado, um terceiro cientista (FLTL) decidiria.

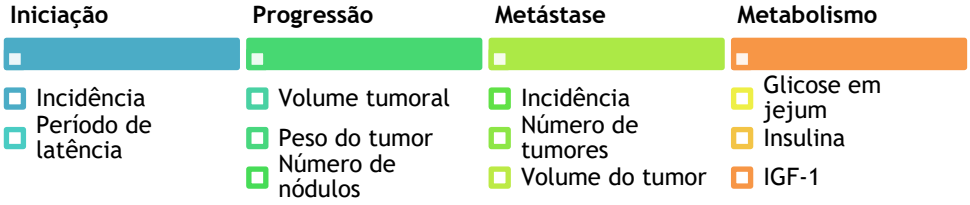


Figura 5. Parâmetros avaliados nos desfechos dos estudos em relação à iniciação, progressão, metástase e metabolismo do tumor mamário.

Embora no câncer o termo iniciação seja definido como o momento no qual os genes sofrem ação dos mutágenos, promovendo alterações genéticas [5, 6], em nossa revisão o termo é utilizado referindo-se ao diagnóstico da doença, sendo apresentados resultados da incidência e período de latência do câncer de mama.

Quadro 1. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

Iniciação	*Incidência*	Número de casos novos em uma população [86]
	Período de latência	Tempo entre indução do tumor e diagnóstico [87]
Progressão	*Volume do tumor*	Diâmetro médio à macroscópica da peça cirúrgica [88]
	Peso do tumor	Peso final do tumor; expresso em gramas
	Número de nódulos	Número de lesões sólidas elevadas com mais de 1 cm de diâmetro
Metástase	*Incidência*	Número de caso de metástase em uma população [86]
	Volume do tumor	Diâmetro médio do tumor metastático [88]
	Número de nódulos	Número de lesões sólidas elevadas com mais de 1 cm de diâmetro

Metabolismo	*Glicemia em jejum*	Quantidade de glicose no sangue [89]
	Insulina	Quantidade sanguínea do hormônio insulina [89]
	IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 [90]

3.5 CATEGORIZAÇÃO: INICIAÇÃO DO TUMOR VS. CRESCIMENTO

Os artigos inclusos na revisão foram classificados pelos seguintes desfechos relatados nos estudos individuais: (1) Iniciação/Incidência (presença ou multiplicidade do tumor); (2) Crescimento (dados sobre crescimento, volume do tumor ou sobrevivência); (3) Metástase (avaliação de tumores distintos do tumor primário) e (4) Metabolismo tumoral (glicose, insulina, IGF-1, β-hidroxibutírico). A categorização do estudo nem sempre foi mutualmente exclusiva. Assim, estudos que incluíam desfechos aplicáveis a mais de uma categorização foram incluídos em ambos.

3.6 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois cientistas (IFM e ICP), utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane *Risk Of Bias In Randomized Trials*, versão 2.0 - ROB2 [92] para ensaios clínicos randomizados; a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) [93] para ensaios clínicos não randomizados e ferramenta de risco de viés do SYRCLE para estudos em animais [94].

3.6.1 Risco de viés de ensaios clínicos não randomizados

Para os ensaios clínicos não randomizados utilizamos o *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I), ferramenta desenvolvida para avaliar risco de viés nas estimativas de eficácia comparativa de intervenções de estudos que não usaram randomização para alocar unidades. A ferramenta avalia os seguintes domínios de viés: viés por confundimento; viés na seleção de participantes para o estudo; viés na classificação das intervenções; viés devido desvios das

intervenções pretendidas; viés devido dados ausentes; viés na medição do resultado e viés na seleção do resultado relatado. Para o julgamento de risco de viés para o domínio de viés individual as cientistas (IFM e ICP) consideraram a interpretação do quadro 2. Para o julgamento geral do risco de viés as cientistas consideraram os critérios exposto no quadro 3 [93].

Quadro 2. Julgamento de risco de viés para um domínio de viés individual (ROBINS-I)

Julgamento de risco de viés	**Interpretação**
Baixo risco de viés	O estudo é comparável a um ensaio randomizado bem realizado no que diz respeito a este domínio
Risco moderado de viés	O estudo é válido para um estudo não randomizado com relação a esse domínio, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem realizado
Grave risco de viés	O estudo tem alguns problemas importantes neste domínio
Risco crítico de viés	O estudo é muito problemático neste domínio para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção
Sem informação	Nenhuma informação sobre a qual basear um julgamento sobre o risco de viés

Fonte: Adaptado de Sterne et al. 2016 [93]

Quadro 3. Julgamento geral de risco de viés (ROBINS-I)

Julgamento de risco de viés	**Critério**
Baixo risco de viés	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios
Risco moderado de viés	O estudo é considerado de baixo ou moderado risco de viés para todos os domínios
Grave risco de viés	O estudo é considerado em risco grave de viés em pelo menos um domínio, mas não em risco crítico de viés em qualquer domínio
Risco crítico de viés	O estudo é considerado em risco crítico de viés em pelo menos um domínio

Fonte: Adaptado de Sterne et al. 2016 [93]

3.6.2 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados

A aplicação do instrumento ROB2 foi realizada utilizando a ferramenta Excel disponível no site

https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2; e tem por objetivo avaliar a validade interna, ou qualidade do estudo, analisando os seguintes domínios: 1) viés decorrente do processo de randomização; 2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 3) viés devido à falta de dados de resultado; 4) viés na medição do resultado; 5) viés na seleção dos resultados relatados. Para avaliação foi considerado efeito da atribuição de intervenção, a qual foi estimada por análise de intenção de tratar (ITT). O julgamento do risco geral de viés foi realizado de acordo com os critérios descritos na Tabela 3. Todas as divergências foram resolvidas por discussão entre as cientistas (IFM e ICP).

Tabela 3. Critérios adotados para classificar o risco de viés.

Classificação	Critérios adotados
Baixo risco	Quando todos os domínios estão em "baixo risco"
Algumas preocupações	Quando um ou mais domínios têm "algumas preocupações"
Alto risco	Quando um ou mais domínios estão em "alto risco de viés", ou vários domínios têm "algumas preocupações"

Fonte: Adaptado de Sterne et al. [92]

3.6.3 Risco de viés de ensaios pré-clinicos

A ferramenta de risco de viés do SYRCLE tem por objetivo avaliar a qualidade metodológica e foi adaptada a aspectos de viés que desempenham um papel em experimentos com animais; analisando os seguintes viés, com seus respectivos domínios: 1) viés de seleção: geração de sequência, características base e ocultação de alocação; 2) viés de desempenho: alojamento aleatório e cegueira; 3) viés de atrito: dados de resultado incompleto; 4) viés de detecção: avaliação de resultado aleatório e cegueira e 5) viés de relatório: relatório de resultado seletivo [94]. As perguntas de sinalização para revisar o julgamento dos autores devem ser respondidos com "sim, "não" ou "incerto". O "Sim" indica baixo risco de viés; "não" indica alto risco de viés; e "incerto" indica um risco pouco claro de viés. Se uma das

perguntas de sinalização relevantes for respondida com “não”, isso indica alto risco de viés para essa entrada específica [94]. O julgamento do risco geral de viés foi realizado de acordo com os critérios descritos na Tabela 3. Todas as divergências foram resolvidas por discussão entre os revisores (IFM e ICP).

3.7 METANÁLISE

A análise estatística foi realizada usando Review Manager (RevMan) Versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). O software foi usado para reunir os dados e derivar o efeito cumulativo da intervenção no resultado de interesse. Os resultados foram avaliados especificamente quanto à presença de heterogeneidade usando estatística *Q (significativa em P* < 0,10). I2 – uma medida quantitativa de heterogeneidade – usada para categorizar estudos em vários níveis de heterogeneidade, sendo classificada de acordo com o recomendando pela *Cochrane* (alto: 75–100%, substancial: 50–90%; moderado: 30–60% e baixo: 0–40%). Os estudos apresentaram alta heterogeneidade, portanto, o modelo de efeito aleatório foi utilizado para medir o impacto da intervenção; uma vez que foi sumarizado dados de estudos realizados independentemente e que não são funcionalmente idênticos, sendo esperado, portanto, que haja diferentes estimativas de efeito entre estudos diferentes. O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção visual usando o gráfico de funil.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

De 1.402 publicações relevantes que foram inicialmente identificadas em nossa pesquisa, 287 publicações duplicadas foram removidas. Os 1.115 registros restantes foram triados por meio de leitura de títulos e resumos, dos quais 975 artigos foram descartados por claramente não atenderem aos critérios de inclusão. Além disso, foi realizado busca manual por artigos que atendessem aos critérios de inclusão e foram identificados três artigos. Portanto, 143 artigos foram selecionados para posterior avaliação dos textos completos. Entre os artigos selecionados para leitura completa 04 não apresentavam publicações disponíveis e outros 62 artigos foram excluídos após leitura completa pelos seguintes motivos: resumos publicados em anais/simpósios/conferências (n= 26); revisão (n=1); tratava-se apenas de registro no *clinical trials* (n=5); apresentavam foco na investigação de alimento/nutriente específico (n=5); dieta com objetivo de induzir obesidade (n=5); sem desfecho desejado (n=6); sem descrição da dieta (n=2); foco na influência da atividade física no tumor (n=3); foco em medicamento ou outra substância (n=4); animais com deficiência de IGF-1 (n=1); ausência de câncer de mama (n=2); ausência de dieta (n=1); ausência de grupo controle (n=1). Um total de 77 artigos foi incluso na revisão; sendo 08 estudos clínicos e 69 pré-clínicos. O fluxograma do processo de seleção do estudo é apresentado na Figura 6.

Os artigos selecionados apresentavam como intervenção dietas restritivas (restrição calórica, jejum, dieta cetogênica, restrição de carboidrato) ou dieta rica em gordura. Dentre os 69 trabalhos pré-clínicos as intervenções utilizadas foram: restrição calórica (RC) (52,2%, n=36); jejum (5,8%, n=4); dieta cetogênica (DC) ou com restrição de carboidratos (RCHO) (5,8%, n=4) e dieta rica em gordura (DRG) (36,2%, n=25). Já os ensaios clínicos 06 apresentam como intervenção a DC e 03 a dieta que mimetiza o jejum (DMJ).

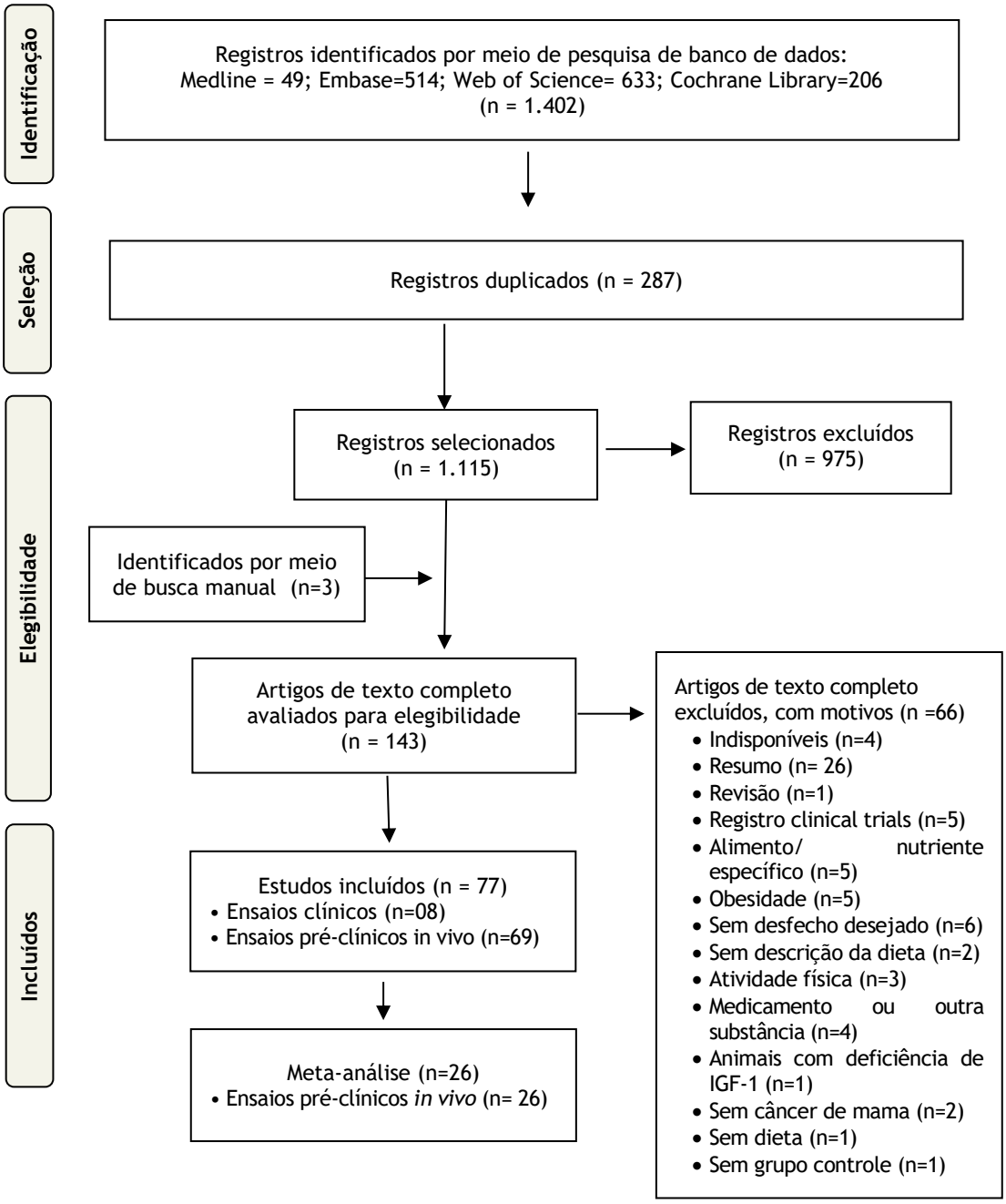


Figura 6. Diagrama de fluxo PRISMA.

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características gerais dos ensaios pré-clínicos foram categorizadas de acordo com a intervenção a qual os animais foram submetidos. Para aqueles que envolviam a RC como intervenção (tabela 4) o tamanho da amostra variou de 14 a 360 animais, totalizando 3.546 roedores entre os estudos; dois estudos não informaram o tamanho da amostra [95, 96]. Os trabalhos foram publicados entre 1984 e 2021 e conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), Grécia e Turquia. A indução do tumor mamário ocorreu por injeção de 7-12 dimetilbenzantraceno (DMBA) ou N-nitroso-N-metilureia (NMU); inoculação de célula (4T1, MMTV-Wnt-1, M-Wnt, E-Wnt); indução genética ou implante hormonal. A duração dos estudos variou de 5 a 95 semanas; entre os 36 artigos, 09 não relatam a duração do estudo [96-104]. Entre os artigos com aplicação de RC, um foi associado ao tratamento de quimioterapia (QT) [104] e 02 com a radioterapia [102, 103].

Quatro ensaios pré-clínicos apresentaram o jejum como intervenção (tabela 5); quatro deles investigam a associação da QT com jejum. Dois foram conduzidos na Itália em 1997 e 2012 [105, 106] e dois nos EUA em 2016 e 2020 [107, 108]. A indução do tumor mamário ocorreu por meio de injeção de NMU ou inoculação de células 4T1, MDA-MB-231, MCF7, T47D e ZR-75-1. O estudo de Tessitore et al. teve tamanho amostral de 30 animais e intervenção com duração de aproximadamente 31 semanas; nos seus desfechos foi investigado a influência do jejum na iniciação e progressão tumoral. Por outro lado, a publicação de Lee et al. não informou o tamanho amostral nem a duração da intervenção; enquanto aos desfechos investigados, foram: a influência do jejum combinado ou não à QT na progressão e metástase do tumor mamário. Biase et al., investigou os efeitos da DMJ na progressão do tumor mamário em 58 animais, porém, não informou a duração da intervenção [107]. Caffa et al. (2020) relata os efeitos da DMJ no metabolismo e progressão tumoral [108].

A tabela 6 apresenta as características gerais dos estudos pré-clinicos *in vivo* com aplicação de DC [109-111] e RCHO [112] no câncer de mama. Os estudos foram conduzidos em Israel, Canadá e EUA, dois em 2014 e dois em 2020. A indução do tumor mamário ocorreu por indução genética ou injeção de células cancerosas (4T1,

EMT6/P; EMT6/ CPR ou EMT6/ VCR/R). O número de animais nos estudos variou entre 24 e 165 animais, totalizando 223 animais. Um artigo não informou o tamanho amostral [109]. Quanto à duração da intervenção dois ensaios pré-clínicos determinaram a duração da intervenção em semanas (02 e 12 semanas) [109, 110]; enquanto dois apresentaram apenas o momento escolhido para a eutanásia [111, 112]. Gluschnaider et al. investigou a influência da DC na progressão do tumor mamário; Talib et al. na progressão e metabolismo tumoral; Zou et al. na progressão, metástase e metabolismo tumoral e Ho et al. investigou a influência da dieta restrita em carboidratos na progressão, metástase e metabolismo do tumor mamário.

Por fim, as características gerais dos 25 estudos que apresentam em sua intervenção DRG são demostrados na tabela 7. As induções do tumor mamário nos animais se deram por indução genética, aplicação de DMBA, benzeno [a] pireno(B[a]P) ou NMU; injeção de células cancerosas (MDA-MB-435 e 4T1) ou por vírus MMTV. Maior parte dos estudos foi conduzido nos EUA (64%), seguido do Canadá (13%), Alemanha (8%), Japão (8%), China (4%) e Coreia do Sul (4%). Nos estudos com DRG o tamanho amostral variou de 10 a 615 animais, totalizando 2.796 animais nos estudos incluídos; porém dois artigos [113, 114] não informaram o número de animais envolvidos no estudo com duração de intervenção variando entre 3 e 68 semanas. Davidson, Carrol (1982), Zhao et al. (2013) e Clark-Knowles et al. (2014) não informaram a duração do estudo. Os desfechos investigados em cada estudo são mostrados na tabela 9. Cowen et al. (2015) e Sundaram et al. (2018) investigaram todos os desfechos de interesse da presente revisão sistemática.

A tabela 8 descreve as características gerais dos ensaios clínicos. Os estudos conduzidos na Alemanha, EUA e Irã foram publicados em 2019, 2020 e 2021. Todos eram compostos por mulheres com câncer de mama; e um estudo também avalia outros cânceres, como câncer no endométrio e ovário [115]. O tamanho amostral variou entre 22 e 152, totalizando 422 mulheres com câncer de mama (três estudos não contabilizaram devido apresentarem amostra já contabilizada em outro estudo incluso [116-118]), com idade média variando entre 44,8 a 54 anos. A dieta cetogênica foi utilizada em seis trabalhos [115-117, 119-121], enquanto Kammerer et al (2021) investigou juntamente com a

DC a dieta com RCHO e Zorn et al (2020) a DMJ. Além disso, três estudos tinham como intervenção a DMJ [108, 118, 122]. As intervenções duraram de 5 a 20 semanas, quatro estudos não relataram a duração da intervenção [108, 115, 118, 122]; e a adesão a dieta foi avaliada por meio de diário alimentar, níveis de ácido β-hidroxibutírico (BHB), concentração urinária de acetoacetato e concentração sanguínea de cetonas e glicose, apenas um estudo não relata a forma de avaliação da adesão ao protocolo dietético [108].

Nos tópicos seguintes será descrito os efeitos das intervenções dietéticas na iniciação, progressão, metástase e metabolismo no tumor mamário. As tabelas foram categorizadas por intervenção dietética (RC, jejum, DC/RCHO e DRG) e por desfecho investigado (iniciação, progressão, metástase e metabolismo), portanto, um mesmo estudo aparecerá em diferentes tabelas quando o mesmo investigar mais de um desfecho de interesse da revisão.

Tabela 4. Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da restrição calórica no câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados			
								I	*P*	*M*	*Met*
Kritchevsk et al., 1984	[123]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	168	~17 e 19	●			
Klurfeld et al., 1987	[124]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	40	20	●	●		
Klurfeld et al., 1989 (a)	[125]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	100	20	●	●		●
Klurfeld et al., 1989 (b)	[126]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	100	20	●	●		●
Ruggeri et al., 1989	[127]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	110	20	●			●
Kritchevsk et al., 1989	[128]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	120	~17	●			
Li et al., 1994	[129]	EUA	RIII / As	Genético	N/A	120	72	●			
Bagga et al., 1995	[130]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	76	19	●	●		
Tagliaferro et al., 1996	[131]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	N/A	159	18	●	●		
Zhu et al., 1997	[132]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	N/A	147	5	●			
Zhu et al., 1999	[133]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	N/A	75	5		●		
Harvell et al., 2001	[97]	EUA	ACI	Silastic com E2	N/A	42	N/I	●			
Cleary et al., 2002	[134]	EUA	Cruzamento heterozigotos Leo+ Lepob não transgênico com heterozigoto TGF-α/ Lep+ Lepob ou TGF-α/ LepobLepob homozigoto	Genético	N/A	93	~70	●	●		●
Harvell et al., 2002	[135]	EUA	ACI	Silastic com E2	N/A	42	12	●	●		
Zhu et al., 2002	[136]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	N/A	174	6	●			●
Thompson et al., 2004	[137]	EUA	Sprague Dawley	NMU	N/A	78	~11	●			
Cleary et al., 2007	[98]	EUA	Lepr + Lepr db	Genético	N/A	100	N/I	●	●		●
Jiang; Zhu e Thompson, 2008	[138]	EUA	Sprague Dawley	NMU	N/A	90	~7	●	●		●
Miliaras et al., 2009	[139]	Grécia	Sprague-Dawley	DMBA	N/A	360	~12	●			
Rogozina et al., 2009	[140]	EUA	MMTV-TGF-α	Genético	N/A	225	~69 (CCR) e ~72 (ICR)	●	●		●
Dogan et al., 2010	[99]	EUA	MMTV-TGF-α (C57/BL6)	Genético	N/A	136	N/I	●			●
Phoenix et al., 2010	[100]	EUA	Balb/c	66c14	N/A	N/I	N/I		●	●	●
De Lorenzo et al., 2011	[101]	EUA	BALB/c	4T1	N/A	14	N/I		●	●	●

Dogan et al., 2011	[96]	EUA	MMTV-TGF- α (C57BL6)	Genético	N/A	N/I	N/I				●
Dunlap et al., 2012	[141]	EUA	C57BL/6 OVX	M-Wnt ou E-Wnt	N/A	120	14		●	●	●
Nogueira et al., 2012 (a)	[87]	EUA	C57BL/6 ovariectomizados	MMTV-Wnt-1	N/A	105	18	●	●		●
Nogueira et al., 2012 (b)	[142]	EUA	C57BL/6NCr	MMTV-Wnt-1	N/A	15	5		●		●
De Angel et al., 2013	[143]	EUA	C57BL/6 OVX	MMTV-Wnt-1	N/A	70	28		●		●
Mizuno et al., 2013	[144]	EUA	MMTV-Her2	Genético	N/A	178	~52	●			
Saleh et al., 2013	[102]	EUA	Balb/c	4T1	TR (6)	20	N/I		●		
Simone et al., 2016	[103]	EUA	BALB/c	4T1	TR (8 Gy).	40	N/I		●	●	●
Rossi et al., 2017	[145]	EUA	MMTV-neu	Genético	N/A	45	~95	●			
Ma et al., 2018	[146]	EUA	FVB/ N-Tg (MMTV-neu/ ErbB2)	Genético	N/A	40	52	●			
Simone et al., 2018	[104]	EUA	BALB/c	4T1	TAX, CIS	60	N/I		●	●	●
Yildirim; Balkaya; 2021	[147]	Turquia	Sprague-Dawley	NMU	N/A	29	12	●	●		●
Dogan et al., 2021	[148]	Turquia	MMTV-TGF-α (C57BL / 6)	Genético	N/A	255	~82	●			

Legenda: Ref.: referência; EUA: Estados Unidos da América; DMBA: 7,12- dimetilbenzantraceno; NMU: N-nitroso-N-metilureia; N/A: não se aplica; TR: terapia de radiação; DXD: doxorrubicina; CF: ciclofosfamida; TAX: docetaxel; CIS: cisplatina; TM: tumor mamário; RCC: restrição calórica crônica; RCI: restrição calórica intermitente; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; Met.: metabolismo; N/I: não informado.

Tabela 5. Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos do jejum no câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados			
								I	*P*	*M*	*Met*
Tessitore et al., 1997	[105]	Itália	Sprague Dawley	NMU	N/A	30	~31	●	●		
Lee et al., 2012	[106]	Itália	C57BL	4T1 e MDA-MB-231	DXR; CF e cisplatina	N/I	N/I		●	●	
Biase et al., 2016	[107]	EUA	BALB/c selvagem e c-nus	4T1	DXD e CF	58	N/I		●		
Caffa et al., 2020	[108]	EUA	Nude-FoxN1 e NOD/ SCIDγ	MCF7, T47D e ZR-75-1	TAX, FULV	N/I	~14		●		●

Legenda: Ref.: referência; NMU: N-nitroso-N-metilureia; N/A: não se aplica; DXD: doxorrubicina; CF: ciclofosfamida; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; Met.: metabolismo; TAX: tamoxifeno; FULV: fulvestrant; PALB: palbociclib; N/I: não informado.

Tabela 6. Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta cetogênica e restrição de carboidratos no câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados			
								I	*P*	*M*	*Met.*
Gluschnaider et al., 2014	[109]	Israel	FVB selvagem	Genético	N/A	N/I	12		●		
Ho et al., 2014	[112]	Canadá	BALB	4T1	N/A	24	N/I		●	●	●
Talib et al., 2020	[110]	EUA	Balb/c	EMT6/P; EMT6/ CPR; EMT6/ VCR/R	CIS; DXD; VIN.	165	2		●		●
Zou et al., 2020	[111]	EUA	FVB/N-Tg (MMTV-PyVT)	Genético	N/A	34	N/I		●	●	●

Legenda: Ref.: referência; EUA: Estados Unidos da América; N/A: não se aplica; DXD: doxorrubicina; CIS: cisplatina; VIN: vincristina; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; Met.: metabolismo; N/I: não informado.

Tabela 7. Características gerais dos ensaios pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta rica em gordura no câncer de mama.

Referência	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados			
							I	*P*	*M*	*Met.*
Clement, 1980	[149]	EUA	Sprague-Dawbeyrats	DMBA	97	24	●			
Cohen et al., 1981	[150]	EUA	Sprague-Dawley OVX	DMBA	50	40	●	●		
Davidson; Carrd, 1982	[151]	Canadá	Sprague-Dawley	DMBA	60	N/I		●		
Thompson et al., 1985	[152]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	40	32	●			
Beth et al., 1987	[153]	Alemanha	Sprague-Dawley	NMU	270	~26	●	●		
Jacobson et al., 1988	[154]	Canadá	Sprague-Dawley	DMBA	300	57	●	●		
Rose et al., 1991	[155]	EUA	NCr-nu / nu	MDA-MB-435	58	15	●	●	●	
Bunk et al., 1992	[156]	Alemanha	Sprague-Dawley	NMU	194	~18		●		
Meschter et al., 1992	[157]	EUA	NCr-nu / nu	MDA-MB-435	120	15	●	●	●	
Noguchi et al., 1992	[158]	Japão	Sprague-Dawley	DMBA	60	48	●	●		
Rose; Connolly, 1992	[159]	EUA	NCr-ww / nw	MDA-MB-435	120	18		●		
Jackson et al., 1998	[160]	EUA	Sprague-Dawley	DMBA	300	26	●	●		
Wang et al., 1999	[161]	EUA	Sprague-Dawley	NMU	30	7	●	●		●
Leung et al., 2002	[162]	China	Noble	Testosterona e 17b-estradiol	72	~52	●	●		
Gordon et al., 2008	[163]	EUA	F 2	Espontâneo	615	11	●	●	●	

Continuação

Kim et al., 2011	[113]	Coreia do Sul	Balb/c	4T1	N/I	6 ou ~3		●	●	●
Zhao et al., 2013	[164]	EUA	BALB/c	DMBA	182	N/I	●	●		●
Clark-Knowles et al., 2014	[114]	Canadá	MMTV-PyMT	Genético	N/I	Endpoint	●	●	●	
Cowen et al., 2015	[165]	EUA	Camundongos transgênicos	MMTV	40	8	●	●	●	●
Cozzo et al., 2016	[166]	EUA	C3 (1) -Tag	Genético	46	N/I	●			
Zhu et al., 2016	[167]	EUA	BALB/c	Transplante mamário nulos para Trp53	126	68	●			●
Magaki et al., 2017	[168]	Japão	Hras128 e Sprague-Dawley	B[a]P	46	12	●	●		
Zhu et al., 2017	[169]	EUA	Ratos FVB femeas	DMBA	140	49	●			●
Sundaram; Yan, 2018	[170]	EUA	MMTV-PyMT (FVB)	Genético	120	4	●	●	●	●
Mustafi et al., 2020	[171]	EUA	FVB / N	Genético	10	~8	●	●		

Legenda: Ref.: referência; EUA: estados unidos da américa; DMBA: 7,12- dimetilbenzantraceno; NMU: N-nitroso-N-metilureia; B[a]P: benzeno [a] pireno; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; Met.: metabolismo; N/I: não informado.

Tabela 8. Características gerais dos ensaios clínicos elegíveis.

				Participantes			Intervenção		
Autor/ Ano	**Ref.**	**Design do estudo**	**País**	*Tipo de tumor*	*N*	*Idade média (anos)*	*Intervenção dietética*	*Avaliação da adesão dieta*	*Duração (semanas)*
De Groot et al., 2020	[122]	ECR	EUA	CA de mama	129	49,0	DMJ	Insulina, glicose e IGF-1	-
Khodabakhshi et al., 2020 (a)	[119]	ECR	Irã	CA de mama	60	44,8	DC	BHB e ingestão alimentar	~13
Khodabakhshi et al., 2020 (b)	[116]	ECR	Irã	CA de mama	60	44,8	DC	BHB e ingestão alimentar	12
Khodabakhshi et al., 2020 (c)	[117]	ECR	Irã	CA de mama	60	44,8	DC	BHB e ingestão alimentar	12
Klement et al., 2020	[120]	ECNR	Alemanha	CA de mama	59	52,0	DC	Acetoacetato; diário alimentar; cetonas e glicose	5
Zorn et al., 2020	[115]	ECR, *crossover*	Alemanha	CA de mama	22	54	DC e DMJ	Cetose urinária	-
Kammerer et al., 2021	[121]	ECNR	Alemanha	CA de mama	152	51,7	DC e RCHO	Diário alimentar	20
Lugtenberg et al., 2021	[118]	ECR	EUA	CA de mama	129	49,0	DMJ	Insulina, glicose e IGF-1	-

Legenda: Ref.: referência; ECR: ensaio clínico randomizado; CA: câncer; DC: dieta cetogênica; DMJ: dieta que mimetiza o jejum; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1;RCHO: restrição de carboidratos; BHB: ácido ß-hidroxibutírico; ECNR: ensaio clínico não randomizado.

4.3 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA INICIAÇÃO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES

Dos 69 artigos pré-clínicos *in vivo* inclusos 48 apresentam resultados relacionados à iniciação do tumor mamário, investigando a incidência e/ou latência do tumor nos animais. Entre os quais 26 apresentam a RC como intervenção, um o jejum e 21 a DRG. Os efeitos observados da dieta de RC na iniciação do tumor mamário são descritos na tabela 9. Os estudos incluídos na revisão apresentam diferentes percentuais de RC; sendo mais observada a redução de 40% do consumo de calorias (n=10) [97, 124, 126, 127, 130, 132, 135-138]; entre os quais 04 estudos continham outros grupos com diferente percentuais de RC [126, 127, 132, 138]. Seis artigos apresentaram RC de 50%; apresentando principalmente intervenção de restrição calórica intermitente (RCI) versus restrição calórica crônica (RCC) de 25% das calorias [98, 99, 140, 144]. Além disso, houve RC de 10% (n=6); 15% (n=1); 20% (n=3); 25% (n=6); 30% (n=4) e 60% (n=2).

A incidência do câncer de mama foi investigada em 88,4% dos estudos (n=23) e em todos a RC contribuiu para a redução na incidência do tumor mamário. Klurfeld et al. (1989) (b) interviu com diferentes percentuais de redução calórica (RC10; RC20, RC30 e RC40), sendo que a RC a partir de 20% promoveu redução na incidência do câncer em comparação ao grupo controle e RC10; por outro lado a RC30 e RC40 resultou em menor número de tumores que controle, RC10 e RC20. Esse maior efeito na redução da incidência diante de RC com maior percentual de restrição foi semelhante a de outros estudos. Ruggeri et al. (1989) ao comparar RC25 e RC40 obteve a seguinte incidência de tumor mamário: 61% e 20%, respectivamente. Jiang; Zhu e Thompson (2006) apresentaram incidência de 60% para RC20, contra incidência de 23% para RC40, ambas menores que a incidência do grupo controle (96%). Miliaras et al. (2009) não descreveram as calorias fornecidas para os grupos de intervenção, mas seus resultados revelam que dieta com baixa caloria levam a uma menor incidência de câncer de mama, enquanto uma dieta rica em calorias aumenta a incidência em comparação ao grupo controle.

Como mencionado anteriormente, RC versus RCI foi investigada em cinco artigos inclusos. Ambas as intervenções se mostraram

potencialmente benéfica, uma vez que reduziram a incidência do câncer de mama em comparação ao grupo controle, com exceção da publicação de Dogan et al. (2021), a qual RCI (20,5%) apresentou incidência semelhante ao controle (21,1%) [148]. Apesar de ambas reduzirem a incidência em comparação ao controle, as intervenções apresentaram respostas divergentes; com menor incidência no grupo RCI em comparação ao RC [98, 99, 140] ou menor incidência no grupo RC que no RCI [144, 148].

Apenas um estudo não obteve diferença significativa na incidência do câncer de mama. Tagliaferro et al. (1996) onde a restrição alimentar por uma semana seguido de alimentação igual ao controle por 3 semanas não resultou em diferença na incidência do câncer.

No que se refere à latência, período entre a exposição ao cancerígeno e o diagnóstico do câncer, nove estudos (34,6%) realizaram sua avaliação. A RC aumentou o tempo de latência em 4 semanas [99], 5 semanas [146] e 9 semanas [134] em comparação ao CT. No trabalho de Dogan et al. (2010) a RCI acarretou em um maior tempo de latência (56 semanas), enquanto RC e controle tiveram latência de 37 e 33 semanas, respectivamente. Porém, os estudos trazem resultados controversos, nos quais não houve diferença na latência do tumor entre grupo intervenção e controle [131, 148].

Apenas um estudo investigou a influência do jejum na iniciação do tumor mamário (tabela 10). O jejum prolongado antes ou após administração de carcinógeno não provocou diferença significativa na incidência e latência do tumor mamário. Nos artigos selecionados com DRG com investigação da iniciação tumoral (tabela 11) tem-se protocolo de DRG com os seguintes percentuais de gordura em sua composição: 20% (n=5) [149, 150, 152, 154, 158]; 23% (n=2) [155, 157]; 25% (n=3) [153, 160, 161]; 45% (n=3) e 60% (n=7)[114, 164-169, 171]; e um estudo no qual está descrito a oferta de gorduras em gramas, onde DRG recebeu 245g e DBG apenas 45g [162]. A incidência foi relatada por 68,2% (n=15) dos artigos os quais indicam que a dieta rica em gordura aumenta a incidência do câncer de mama com diferença estatística significante [149, 150, 153, 158, 167-169] ou não significante [162, 164]. A oferta de 60% de gordura em comparação a 10% aumentou a incidência [164, 167, 169]. Beth et al (1987), ao ofertar dietas com diversos percentuais de calorias derivadas da gordura para roedores por aproximadamente 26 semanas, descreve aumento na incidência de câncer

de mama à medida que a gordura dietética aumenta, porém, a incidência foi máxima em um nível de 35% de energia proveniente de gordura. No que se refere à latência, DRG propiciou sua redução [114, 149, 158, 163, 164, 166, 169, 171]; com três exceções, nas quais não houve diferença na latência entre grupo DRG e DBG [161, 165, 167], justificado pelos autores pela característica mais agressiva no fenótipo MMTV-PyMT e pelo acompanhamento semanal; ou houve aumento no tempo de latência no DRG (7,0 semenas) em comparação ao controle (5,9 semanas) [170]. Estudos experimentais demonstram que os ácidos graxos poli-insaturados da DRG promovem tumorigênese mamária e a proliferação tumoral, as dietas adotadas nos estudos contém mais de 50% de ácido linoleico, ácido graxo pró-inflamatório que pode inibir a resposta imune [149, 172-174].

Clement et al investigou efeitos da DRG e DBG na incidência do câncer de mama em quatro grupos de roedores; dois grupos receberam uma mesma dieta durante toda intervenção, enquanto dois grupos tiveram suas dietas alteradas durante a intervenção. Aqueles animais que receberam apenas DBG apresentou incidência de 20,8% enquanto os que receberam apenas DRG apresentou 84% de incidência de câncer de mama. Por outro lado animais que inicialmente consumiram DBG e teve dieta alterada para DRG (DBG-BRG) apresentaram 60,9% de incidência de câncer de mama; já os que receberam primeiramente DRG e mudaram para DBG (DRG-DBG) teve 36% de incidência de câncer de mama [149]. Ademais, ao fazer um período de RC, mesmo com maior oferta de gordura, não houve diferença significativa na incidência do câncer de mama entre os grupos (DBG, 20% e DRG, 25%) [152]. Porém, uma alimentação *ad libitum* a incidência no grupo DRG aumentou para 70% e no grupo DBG para 40%, apresentando diferença significativa [152]; indicando que a oferta de calorias influência na incidência do câncer mesmo com alto consumo de gordura.

Nossos achados indicam que a composição das dietas lipídicas influencia na carcinogênese. Embora o consumo de lipídios possa representar um risco para a doença, dependendo do tipo de gordura consumida, pode também ser considerado um fator de proteção contra o câncer de mama, o que evidencia a necessidade de se avaliar não apenas a quantidade de lipídios ofertadas, mas também a qualidade desse lipídio [234,235]. A ingestão de gordura saturada foi associada

a maior mortalidade por câncer em um estudo de coorte prospectivo de 521.120 participantes, com 16 anos de acompanhamento [236]. A alta ingestão de gordura saturada também foi associada ao aumento do risco de câncer de mama em um estudo prospectivo multicêntrico europeu [237] e também em um estudo prospectivo francês recente; o qual também vinculou a gordura saturada ao aumento do risco geral de câncer [238]. Em contrapartida, pacientes cujo consumo de Ômega 3 (ω-3) é elevado, observa-se uma tendência à redução das taxas de incidência de neoplasia mamária, o que demonstra o papel protetor acerca de determinados ácidos graxos [239]. O ácido docosahexaenóico (DHA), principal ácido graxo poli-insaturado ω-3, diminuiu a viabilidade das células de câncer colorretal HT-29 e CaCo-2 e aumentou o efeito da irradiação [240]. Os ω-3 também modulam a angiogênese via metilação de miR-126 e expressão de VEGF em células HCT-116 e Caco-2 [241]. O DHA inibiu a proliferação e progressão de células de câncer de pulmão de células não pequenas A549 através da inativação mediada por ROS da via PI3K/Akt [242], e também através da via miR-138-5p/FOXC1 em linhas celulares de câncer de pulmão humano A549 e H1299 e células de câncer de pulmão murino LLC [243]. Os efeitos benéficos do consumo de ômega-3 provavelmente estão relacionados aos seus efeitos anti-inflamatórios, principalmente devido à inibição do fator nuclear kappa B (NF-κB), e pró-resolução, com inibição de mediadores pró-resolução, como as resolvinas, protectinas e maresinas [244, 245].

Tabela 9. Efeitos da restrição calórica na iniciação do tumor mamário em roedores.

Autor/Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Kritchevsk et al., 1984	[123]	**RC:** ↓60% das cal.	RC ↓ incidência
Klurfeld et al., 1987	[124]	**RC:** ↓40% das cal.	RC ↓ incidência
Klurfeld et al., 1989 (a)	[125]	**G4:** 20% de OM; ↓25% das cal. **G5:** 26,7% de OM; ↓25% das cal	RC ↓ incidência
Klurfeld et al., 1989 (b)	[126]	**RC10:** ↓10% das cal. **RC20:** ↓20% das cal. **RC30:** ↓30% das cal. **RC40:** ↓40% das cal.	RC ↓ incidência
Ruggeri et al., 1989	[127]	**RC25:** ↓25% das cal. **RC40:** ↓40% das cal.	RC ↓ incidência
Kritchevsk et al., 1989	[128]	**B:** ↓25% das cal por todo o estudo. **C:** ↓25% das cal no 1º mês e retornou a AL. **D:** ↓25% das cal por 2 meses e retornou a AL. **E:** ↓25% das cal no 2º e 3º mês. **F:** ↓25% das cal nos últimos 2 meses.	RC ↓ incidência
Li et al., 1994	[129]	**Hipercalórica:** 16kcal/dia; 5% OM. **Hipocalórica:** 10 kcal/dia; 5% OM	RC ↓ incidência
Bagga et al., 1995	[130]	**Redução cal DRG:** ↓40% cal do HFD; **Redução calorias DBG:** ↓40% cal do DBG	RC ↓ incidência.
Tagliaferro et al., 1996	[131]	**CT-R**: 2 refeições de 3 h com a mesma quantidade do CT-AL. **ME-R**: 2 refeições de 3h; por 1 semana +3 semanas com mesma quantidade consumida pelo CT-AL	Não houve diferenças na incidência e latência
Zhu et al., 1997	[132]	**CT; RC10:** ↓10% das cal; **RC20:** ↓20% das cal;**RC40:** ↓40% das cal	RC ↑ latência
Harvell et al., 2001	[97]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↑latência; ↓incidência
Cleary et al., 2002	[134]	**CP:** ↓50% das cal por 3 semanas + 3 semanas AL	↑ latência
Harvell et al., 2002	[135]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓incidência e ↑latência
Zhu et al., 2002	[136]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓ incidência
Thompson et al., 2004	[137]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓ incidência
Cleary et al., 2007	[98]	**RCC:** ↓25% das cal. **RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL	RCI e RCC ↓ incidência
Jiang; Zhu, 2008	[138]	**RC20:** ↓ 20% das cal**; RC40:** ↓40% das cal	RC ↓ incidência
Rogozina et al., 2009	[140]	**RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL. **RCC:** ↓25% das cal	RCC e RCI↓ incidência
Miliaras et al., 2009	[139]	Hipocalórica; hipercalórica; CT	RC↓ incidência
Dogan et al., 2010	[99]	**RCC:** ↓25% das cal. **RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL	RCI e RCC ↓ incidência e ↑ latência
Nogueira et al., 2012 (a)	[87]	**RC:** ↓30% das calorias	RC ↑ latência
Mizuno et al., 2013	[144]	**RCI:** 50% do consumo AL por 3 semanas; + 3 semanas AL **RCC:** consumo de 75% do AL	RCC e RCI ↓ incidência
Rossi et al., 2017	[145]	**RC:** ↓30% das calorias. **DIO:** 5,2kcal/g. **DIEP:** 3,8kcal/g	RC ↓ incidência
Ma et al., 2018	[146]	**RC:** ↓30% das calorias	RC ↓ incidência
Yildirim; Balkaya; 2020	[147]	**ADA:** alimentação em dias alternados. **RC:** RC de 50% do consumo do grupo CT	ADA e RC ↓ incidência
Dogan et al., 2021	[148]	**AL. RCC:** ↓15% das calorias. **RCI:** RC de 60% por uma semana + 3 semanas AL (cíclico)	RCI e RCC ↓ incidência. Não houve diferença na latência

Legenda: Ref.: referência; AL: ad libitum; RC: restrição calórica; OM: óleo de milho; cal: calorias; gord: gordura; DRG: dieta rica em gordura; DBG: dieta baixa em gordura; CP: ciclo de peso; AP: alimentado aos pares; RCC: restrição calórica crônica; RCI: restrição calórica intermitente; DIO: dieta obesogênica ; DIEP: dieta indutora de excesso de peso; ADA: alimentação em dias alternados.

Tabela 10. Efeitos do jejum na iniciação do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Tessitore et al., 1997	[105]	**G1:** CT. **G2:** jejuou por 4 dias e foi realimentado 24 h antes da administração do carcinógeno. **G3:** Jejuou por 3 dias sucessivos em 10, começando 1 semana após carcinógeno por um total de três ciclos de jejum intermitente	Não houve diferença na incidência e latência média

Legenda: Ref.: referência; CT: controle.

Tabela 11. Efeitos da dieta rica em gordura na iniciação do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção (*Composição da dieta)*	Efeitos observados
Clement, 1980	[149]	**DRG:** 20% gord. **DBG:** 0,5% gord. Dietas trocadas durante o curso do estudo	DRG ↑ incidência; ↓ latência
Cohen et al., 1981	[150]	**DRG:** 20% gord.; 4,45 kcal/g. **DBG:** 0,5% gord.; 3,52 kcal/g	DRG ↑ incidência
Thompson et al., 1985	[152]	**DRG:** 20% de gord. **DBG:** 5% de gord.	DRG ↑ incidência
Beth et al., 1987	[153]	**DN25:** 25% gord. **DN35:** 35% gord. **DN45:** 45% gord. **DR35:** 35% gord. **DN:** 35 ou 50 kcal/dia	↑% de gord ↑ incidência
Jacobson et al., 1988	[154]	DRG: 20% gord. DBG: 3% gord	DRG ↑ incidência
Rose et al., 1991	[155]	**DRG:** 23% OM; 12% ácido linoleico. **DBG:** 5% de OM; 2,7% de ácido linoleico	DRG↑ incidência
Meschter et al., 1992	[157]	**DRG:** 23% de gord. **DBG:** 5% de gord	DRG↑ incidência
Noguchi et al., 1992	[158]	**DRG:** 20% de gord. **DBG:** 0,5% de gord.	DRG ↑ incidência; ↓ latência
Jackson et al., 1998	[160]	**G1:** 5% gord388kcal/100g. **G2:** 5% gord.; 318kcal/ 100g. **G3:** 4,8% gord; 349kcal/ 100g. **G4:** 4,7% gord392kcal/ 100g. **G5:** 16,7% gord.; 377kcal/ 100g. **G6:** 16%gord.; 404kcal/ 100g. **G7:** 15,6% gord.; 444kcal/ 100g. **G8:** 27,2% gord; 431 kcal/100g. **G9:** 26,2% gord.; 455kcal/ 100g. **G10:** 25,5% gord.; 490 kcal/ 100g	Incidência- G1: 70%; G2: 56,7%; G3: 50%; G4: 56,7%; G5: 80%; G6: 70%; G7: 76,7%; G8: 60%; G9: 76,6%; G10: 86,7%
Wang et al., 1999	[161]	**DRG:** 25% OM. **DBG**	Não houve diferença na latência
Leung et al., 2002	[162]	**DRG:** 245g de gordura/ kg de ração. **DBG:** 45g de gordura/ kg de ração	DRG ↑ incidência
Gordon et al., 2008	[163]	**DRG:** 45% gord. **DBG:** 10% gord	DRG ↓ latência
Zhao et al., 2013	[164]	**DRG:** 60% gord. AL. **DBG:** 10% gord. CR	DRG↓ latência; ↑ incidência
Clark-Knowles et al., 2014	[114]	DRG: 60% gord. CT: 18% gord.	DRG ↓ latência
Cowen et al., 2015	[165]	**DRG:** 60% gord. **DBG:** 16% gord	A latência e a incidência não diferiu entre os grupos
Cozzo et al., 2016	[166]	**DRG:** 60% gord. AL. **DBG:** 10% gord. CT	DRG ↓ latência do tumor
Zhu et al., 2016	[167]	**DRG:** 60% de gord. **DBG:** 10% de gord	DRG ↑ incidência. Não houve diferença na latência entre os grupos
Magaki et al., 2017	[168]	**DRG:** 45% de gord. **DBG:** 10% de gord. CT	DRG ↑ incidência
Zhu et al., 2017	[169]	**DRG:** 60% gord. **DBG:** 10% gord.CR	DRG↑ incidência; ↓ latência
Sundaram; Yan, 2018	[170]	**DRG:** 45% gord. **CT:** 16% gord	DRG ↑ latência
Mustafi et al., 2020	[171]	**DRGA:** 60 % kcal de banha. **DBG:** 17,2% kcal de óleo vegetal	DRG ↓ latência

Legenda: Ref.: referência; DRG: dieta rica em gordura; DBG: dieta baixa em gordura; DN: dieta normal; DR: dieta recomendada; OM: óleo de milho; CHO: carboidrato; DRGA: dieta rica em gordura animal.

4.4 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA PROGRESSÃO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES

Dos 69 artigos pré-clinicos inclusos 45 apresentam resultados relacionados à progressão do tumor mamário, investigando o volume/tamanho tumoral; número de tumores e peso do tumor. Entre os quais 21 apresentam a RC como intervenção; 03 o jejum; 04 DC/RCHO e 17 a DRG.

Na tabela 12 estão descritos os efeitos observados da RC na progressão do câncer de mama em roedores. Os 21 artigos inclusos apresentam RC de 10% (n=1) [133]; 20% (n=3) [126, 133, 138]; 25% (n=2) [125, 140]; 30% (n=9) [95, 102-104, 126, 141-143]; 40% (n=8) [101, 124, 126, 130, 131, 133, 135, 138] e 50% (n=3) [98, 134, 147]. Entre eles três apresentavam intervenção com diferente grau de RC [126, 133, 138] e dois RCI versus RCC [98, 140].

A RC ocasionou mudanças na progressão do câncer de mama; entre elas, redução do tamanho/volume/crescimento do tumor [95, 101-104, 107, 124, 125, 133-135, 141, 143, 147]; menor peso tumoral [98, 101, 125, 126, 142] e menor número de tumores [125, 130] em comparação ao controle. Zhu et al (1999) ao intervir com RC de 10, 20 e 40%, relatam que o volume do tumor mamário reduz significativamente com o aumento do grau de RC, sendo que RC de 40% o volume do tumor diminuiu 20x em comparação ao controle [133]. O mesmo ocorre com o peso médio do tumor diante da RC de 20, 30 e 40%. Embora não estatisticamente significativo, houve uma tendência de redução do peso médio do tumor mamário com o grau crescente de RC [126]. Além disso, em estudo conduzido por Cleary et al (2007) a RCC apontou melhor resposta no controle do peso do tumor que a RCI com restrição de 50% das calorias durante 3 semanas, seguindo de alimentação *ad libitum* por mais 3 semanas; embora ambas intervenções tenham reduzido o peso médio do tumor mamário em comparação ao controle. Apesar dos resultados estimulantes, estudos com RC na progressão do câncer apresentam divergências. Tagliaferro et al (1996) em sua pesquisa não obteve diferença entre os grupos no volume nem no número de tumores, enquanto Rogozina et al (2009) não encontrou diferença significativa no peso no tumor entre os grupos.

Tabela 12. Efeitos da restrição calórica na progressão do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Klurfeld et al., 1987	[124]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓volume do tumor
Klurfeld et al., 1989 (a)	[125]	**G4:** 20% de OM; 25% de RC. **G5:** 26,7% de OM; 25% de RC.	RC ↓volume; ↓número de tumores; ↓peso médio do TM
Klurfeld et al., 1989 (b)	[126]	**RC10:** ↓10% das cal. **RC20:** ↓20% das cal. **RC30:** ↓30% **RC40:** ↓40% das cal	Sem mudança no peso médio do TM
Bagga et al., 1995	[130]	Restrição DRG: RC de 40% da DRG. Restrição DBG: RC de 40% daDBG	DRG e DBG com RC tiveram menor número de tumores
Tagliaferro et al., 1996	[131]	**CT-R**: 2 refeições de 3 h com a mesma quantidade do CT-AL. **ME-R**: 2 refeições de 3h; por 1 semana +3 semanas com mesma quantidade consumida pelo CT-AL + 1/21 da comida que foi retida durante restrição. **CT-AL**	Não houve diferença no número e volume do tumor
Zhu et al., 1999	[133]	**RC90:** ↓10% das cal; **RC80:** ↓20% das cal; **RC60:** ↓40% das cal	RC ↓ volume do TM
Cleary et al., 2002	[134]	**CP**: ↓50% das cal por 3 semanas + 3 semanas AL. **AP**: mistura de dieta de 2:1	AP e CP ↓volume do tumor
Harvell et al., 2002	[135]	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓volume tumoral
Cleary et al., 2007	[98]	**RCC:** mistura de 2: 1 **RCI:** ↓50% das cal por 3 semana + 03 semanas AL	RCC teve menor peso tumoral
Jang; Zhu e Thompson, 2008	[138]	**RC20:** ↓20% das cal. **RC40:** ↓40% das cal	RC ↓ número de tumor
Rogozina et al., 2009	[140]	**RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL. **RCC:** ↓25% das cal	Não houve diferença no peso dos TM entre os grupos
Phoenix et al., 2010	[100]	**RC:** ↓30% das cal	RC ↓taxa de crescimento tumoral
De Lorenzo et al., 2011	[101]	**RC:** ↓40% das cal. **CT:** 12,4% ptn; 3,9% gord.; 69,2% cho; 3,8% fibra.	RC ↓ volume; ↓peso médio do tumor
Dunlap et al., 2012	[141]	**RC:** ↓30% das cal	RC ↓ volume do TM
Nogueira et al., 2012 (a)	[87]	**RC:** ↓30% das cal	RC ↓ peso médio do tumor
Nogueira et al., 2012 (b)	[142]	**RC:** ↓30% das cal**; RC; RC+IGF-1.**	RC ↓ peso do tumor. RC+IGF-1: não alterou o peso em comparação ao CT e RC
De Angel et al., 2013	[143]	**RC:** ↓30% das cal	RC ↓ volume do tumor
Saleh et al., 2013	[102]	**RC:** ↓30% das cal. **AL; TR; ADA; ADA+TR; RC; RC+ADA.**	↓taxa de crescimento do TM: ADF ↓30%; ADF+TR ↓45%; RC ↓56% e RC+TR ↓85%
Simone et al., 2016	[103]	**RC:** ↓30% das cal. **AL; AL + TR; RC; RC + TR**	RC ↓ volume do tumor
Simone et al., 2018	[104]	**RC:** ↓30% das cal. **AL; RC; CIS; TAX; RC+CIS; RC+TAX.**	QT+RC: efeito aditivo no retardo do crescimento tumoral.
Yildirim; Balkaya; 2020	[147]	**RC:** RC de 50% do consumo do grupo CT. **CT:** AL.	RC ↓ volume total de tumores.

Legenda: Ref.: referência; RC: restrição calórica; AL: ad libitum; TM: tumor mamário; OM: óleo de milho; DRG: dieta rica em gordura; DBG: dieta com baixo teor de gordura; CP: ciclo de peso; AP: alimentado aos pares; RCC: restrição calórica crônica; RCI: restrição calórica intermitente; DP: dieta padrão; DIO: dieta obesogênica; CT: controle; ADA: alimentação em dias alternados; DMJ: dieta mimetizando jejum; TR: terapia de radiação; CIS: cisplatina; TAX: docetaxel; QT: quimioterapia.

Tabela 13. Efeitos do jejum na progressão do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção	Efeitos observados
Tessitore et al., 1997	[105]	N/A	**G2:** jejuou por 4 dias e foi realimentado 24 horas antes da administração do carcinógeno. **G3:** Jejuou por 3 dias sucessivos, começando 1 semana após carcinógeno	G3 ↑ número de tumor; G2 não teve efeito na progressão do TM. Não houve diferença no tamanho médio no tumor
Lee et al., 2012	[106]	DXR; CP e cisplatina	**Jejum:** privação completa de comida de 48 a 60 horas.	Jejum ↓ crescimento tumoral
Biase et al., 2016	[107]	DXD; CP	**DMJ:** 4 dias de dieta. Dia 1: 1,88kcal/g. ↓50% do CT. Dia 2-4: 0,36kcal/g. **CT; DMJ; CP; DMJ+CP; DXD; DMJ+DXD**	DMJ: ↓crescimento do TM. DMJ+QT: efeito aditivo na supressão do tumor, com redução 3x no volume do tumor
Caffa et al, 2020	[108]	TAX, FULV	DMJ: 48- 96h toda semana	DMJ: ↓ crescimento do tumor

Legenda: Ref.: referência; N/A: não se aplica; CT: controle; DXR: doxorrubicina; CP: ciclofosfamida; DMJ: dieta que mimetiza jejum; QT: quimioterapia.

Tabela 14. Efeitos da dieta cetogênica ou restrição de carboidratos na progressão do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Gluschnaider et al., 2014	[109]	**DC:** 0,4% cho; 90,5% gord; 9,1% ptn. **DRG:** 24% cho; 54,8% gord; 21,2% ptn. **CT:** 54% cho; 18% gord; 24% ptn.	DC ↓ volume do tumor.
Ho et al., 2014	[112]	**RCHO:** rica em ptn; 15% de CHO, suplementada ou não com CEL. RCHO. RCHO+CEL. **CT:** DO. DO + CEL.	RCHO ↓ taxa de crescimento. Adição de CEL: ↓ taxa de crescimento em ambas as dietas. RCHO+CEL teve menor taxa de crescimento do tumor
Talib et al., 2020	[110]	**DC:** 72% gord; 15% ptn; 3% cho.	DC ↓ tamanha do tumor
Zou et al., 2020	[111]	**DC:** 0,1%CHO; 89,9% gord; 10,0% ptn.**CT:** 80% CHO; 10% gord; 10% ptn.	DC ↓ volume tumoral

Legenda: Ref.: referência; DC: dieta cetogênica; cho: carboidrato; gord: gordura; ptn: proteína; DRG: dieta rica em gordura; CT: controle; RCHO: restrição de carboidratos; CEL: celecoxibe; DO: dieta ocidental.

O jejum foi a intervenção utilizada por quatro autores (tabela 13) [105-107]. Tessitore et al (1997) em um grupo controlou o jejum por 04 dias antes da administração de NMU nos roedores com realimentação 24 horas antes da administração do cancerígeno; em outro grupo o jejum de três dias foi conduzido uma semana após administração do NMU. Lee et al (2012) os animais foram privados da alimentação por 48-60 horas, e estavam em tratamento com doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina. O jejum antes ou após administração do carcinógeno não resultou em alteração do crescimento do câncer; sendo que o jejum de três dias após carcinógeno aumentou o número de tumores em comparação ao controle [105]. Por outro lado, a privação de alimentos por 48-60 horas juntamente com a QT retardou o crescimento tumoral [106]. Biase et al (2016) ao investigar a DMJ descreve que a intervenção foi capaz de retardar o crescimento do tumor mamário nos animais e sua associação à QT apresentou efeito aditivo, com redução de 3x no volume tumoral [107].

Três estudos avaliam os efeitos da DC na progressão tumoral, enquanto um avaliou os efeitos da RCHO (tabela 14). Na DC os carboidratos representam 0,1% [111]; 0,4% [109] e 3% [110] das calorias ofertadas; enquanto na dieta RCHO representam 15% das calorias [112]. RCHO promoveu ligeira redução da taxa de proliferação, mas sem diferença significativa entre os grupos. Porém a associação das dietas com celecoxibe, agente analgésico e anti-inflamatório não esteroidal, diminuiu significativamente a taxa de crescimento tanto na RCHO como no controle; porém, o grupo RCHO com celecoxibe apresentou menor taxa de crescimento tumoral. Os autores relatam redução no volume tumoral diante oferta de DC [109-111]. Talib et al (2020) observou que a DC em EMT6/P reduziu aproximadamente 74% no tamanho do tumor em comparação ao controle; e Gluschnaider et al (2014) obteve uma diminuição de 65% da massa do tumor; além disso, em sua pesquisa os animais submetidos a DC exibiram aumento da latência tumoral.

Nos artigos selecionados com DRG e efeitos na progressão do tumor (tabela 15) tem-se protocolo de DRG com percentual de gordura a 20% (n=4) [150, 151, 154, 158]; 23% (n=2) [157, 159]; 25% (n=3) [153, 156, 160]; 35% (n=3) [153, 156, 159]; 45% (n=6) [113, 153, 156, 163, 168, 170] e 60% (n=4)[113, 164, 165, 171]; entre

os quais 03 apresentavam como intervenção grupos com diferentes concentrações de gordura [153, 156, 160]. Entre os artigos, 29,4% descrevem efeito da DRG no número de tumores. DRG exibiu número de tumores mais elevados [150, 151, 154, 158, 168]; 64,7% apresentam resultados do volume/crescimento tumoral, e a DRG promoveu maior volume tumoral [113, 151, 155, 158, 159, 164, 165, 170, 171], com exceção dos experimentos de Bunk et al (1992), no qual a oferta calórica influenciou mais na progressão do tumor que o percentual de gordura, e de Jackson et al (1998), o qual prevê uma redução no desenvolvimento do tumor quando há níveis muito alto de gordura e níveis baixos de carboidratos. Quanto ao peso médio do tumor, apenas três estudos relatam desfecho desse parâmetro, os quais apresentam resultados divergentes; em sua publicação Gordon et al. (2008) relata que grupo DBG (10% de gordura) tiveram peso tumoral mais baixos em comparação com DRG (45% de gordura); com diminuição de 31,1% no peso total do tumor; por outro lado, Rose et al (1991) e Meschter et al (1992) descrevem não haver diferença no peso final dos tumores mamários entre grupo DRG com 23% de gordura e grupo DBG com 5% de gordura.

Tabela 15. Efeitos da dieta rica em gordura na progressão do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Cohen et al., 1981	[150]	**DRG:** 20% gord.; 4,45 kcal/g. **DBG:** 0,5% gord.; 3,52 kcal/g.	DRG ↑ números de tumores
Davidson; Carrol, 1982	[151]	**DRG:** 20% de gord. **DBG:** livre de gordura.	DRG ↑ número de tumores; ↑ volume tumoral
Beth et al., 1987	[153]	**ND25:** 25% gord. **ND35:** 35% gord. **ND45:** 45% gord. **RD35:** 35% gord. **ND:** 35 ou 50 kcal/dia	DRG ↑ volume tumoral
Jacobson et al., 1988	[154]	**DRG:** 20% gord. **DBG:** 3% gord.	DRG ↑ número de nódulos mamários
Rose et al., 1991	[155]	**DRG:** 23% de OM; 12% ácido linoleico. **DBG:** 5% de OM; 2,7% de ácido linoleico.	DRG ↑ velocidade de crescimento. Não houve diferença no peso do tumor
Bunk et al., 1992	[156]	**ND25:** 25% gord. **ND35:** 35% gord. **ND45:** 45% gord. **ND:** 35 ou 50 kcal/dia	ND45, ND35 e ND25 em 50 kcal ↑volume tumoral
Meschter et al., 1992	[157]	**DRG:** 23% de gord. **DBG:** 5% de gord.	Não houve diferença no peso final dos TM entre os grupos
Noguchi et al., 1992	[158]	**DRG:** 20% de gord. **DBG:** 0,5% de gord.	DRG ↑ número de tumores; ↑volume tumoral
Rose; Connolly, 1992	[159]	**DRG:** 23% de gord.; AL. **DBG:** 5% de gord.; AL.	DRG ↑ taxas de crescimento
Jackson et al., 1998	[160]	**G1:** 5% gord388kcal/100g. **G2:** 5% gord.; 318kcal/ 100g. **G3:** 4,8% gord; 349kcal/ 100g. **G4:** 4,7% gord392kcal/ 100g. **G5:** 16,7% gord.; 377kcal/ 100g. **G6:** 16%gord.; 404kcal/ 100g. **G7:** 15,6% gord.; 444kcal/ 100g. **G8:** 27,2% gord; 431 kcal/100g. **G9:** 26,2% gord.; 455kcal/ 100g. **G10:** 25,5% gord.; 490 kcal/ 100g	↓no desenvolvimento do tumor em níveis muito ↑de gordura e ↓ CHO
Gordon et al., 2008	[163]	**DRG:** 45% gord; 20% ptn e 35% CHO. **DBG:** 10% gord; 20% ptn e 70% CHO.	DRG ↑ peso tumoral
Kim et al., 2011	[113]	**DRG:** 45 ou 60% de gord. **CT:** 10% de gord.	DRG ↑ volume tumoral
Zhao et al., 2013	[164]	**DRG:** 60% gord. AL. **DBG:** 10% gord. AL.	DRG ↑ proliferação de células epiteliais
Cowen et al., 2015	[165]	**DRG:** 60% gord; 5.49 kcal/g. **DBG:** 16% gord.; 3,93 kcal/g	DRG ↑ volume tumoral
Magaki et al., 2017	[168]	**DRG:** 45% de gord. AL. **DBG:** 10% de gord. AL.	DRG ↑ número de tumores
Sundaram; Yan, 2018	[170]	**DRG:** 45% gord.; 35% CHO; 20% ptn. **CT:** 16% gord.; 64% CHO; 20% ptn.	DRG↑ progressão do tumor; ↑ volume tumoral
Mustafi et al., 2020	[171]	**DRGA:** 5,3 kcal / g; 60 % kcal de banha. **DBG:** 3,7 kcal / g; 17,2% kcal de óleo vegetal	DRGA ↑ volume tumoral

Legenda: Ref.: referência; DRG: dieta rica em gordura; gord.: gordura; DBG: dieta com baixo teor de gordura; ND: dieta normal; RD: dieta recomendada; ptn: proteína; CHO: carboidrato; DRGA: dieta rica em gordura animal.

4.5 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NO DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASE DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES

Entre os 69 artigos pré-clinicos inclusos 14 descrevem em seus resultados efeitos das dietas no desenvolvimento de metástase no tumor mamário. Entre os estudos 05 apresentam a RC como intervenção; um o jejum; 02 DC/RCHO e 06 a DRG. Os efeitos observados da RC na metástase do câncer de mama são descritos na tabela 16. O grau de restrição utilizado por 80% (n=4) dos estudos foi de redução de 30% das calorias. Em experimento de Phoenix et al (2010) apenas 38% dos animais em RC apresentaram lesão pulmonar metastática, contra 100% dos animais do CT; além disso a RC reduziu 87% o número médio de nódulos metastáticos por pulmão em comparação ao CT. Um estudo com RC fez associação com a radioterapia (TR) e obteve melhora no tempo para metástase visível (CT, 19 dias; RC, 28 dias e RC+TR, 29 dias); número de metástase por seção de tecido (CT, 4; CT+TR, 3,5; RC, 1,67; RC+TR, 0,67) e no tamanho do tumor metastático (CT, 1.360mm^3; CT+TR, 820mm^3; RC, 150mm^3; RC+TR, 160mm^3). Ou seja, o tamanho médio dos nódulos pulmonares foi menor nos grupos com RC; e animais em controle tiveram maior número de metástases com nódulos maiores quando comparado aos grupos com RC. O mesmo foi observado com associação à QT; RC juntamente com a QT diminuiu significativamente a metástase e melhorou o tempo de desenvolvimento (CT, 20 dias; RC, 28 dias; Tax, 30 dias; Cis, 38 dias; Tax+RC, 32 dias; Cis+RC, 40 dias) [104]. RC de 40% das calorias retardou significativamente o desenvolvimento de metástase espontânea no fígado ou pulmão [101].

O jejum de 48 a 60 horas combinado ou não com DXD ocasionou redução de 40% nas metástases em comparação ao controle (tabela 17) [106]. Enquanto a RCHO (tabela 18), com oferta de 15% de CHO, não causou impacto na metástase; por outro lado a combinação da dieta com celecoxibe diminuiu significativamente o número de animais com metástase [112]. E a DC (tabela 18) não reduziu o tamanho da metástase; os autores explicam que o poder estatístico foi limitado devido o tamanho pequeno da amostra e grande desvio-padrão. DRG levou a uma maior incidência de metástase [113, 155, 157, 163]; aumentou o número [113] e volume dos nódulos [113] (tabela 19). Cowen et al (2015) [175], ao intervir com DRG (60% de gordura) e DBG (16% de gordura) descreve que não houve diferença na carga

metastática para o pulmão entre os grupos; assim como também no número total de metástase e volume do tumor. Sundaram et al (2018) também não obteve diferença significativa no número e tamanho das metástases pulmonares entre os grupos DRG (45% de gordura) e controle (16% de gordura).

Tabela 16. Efeitos da restrição calórica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção *Composição da dieta*	Efeitos observados
Phoenix et al., 2009	[95]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	RC ↓ incidência de metástase; ↓ número de nódulos metastáticos
De Lorenzo et al., 2011	[101]	N/A	**RC:** ↓40% das cal	RC atrasou o desenvolvimento de metástase
Dunlap et al., 2012	[141]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	Não houve evidências nos grupos de doença metastática
Simone et al., 2016	[103]	Radiação	**RC:** ↓30% das cal	RC atrasou o desenvolvimento de metástase; ↓ número de nódulos metastáticos; ↓ volume do tumor metastático
Simone et al., 2018	[104]	Tax; Cis	**RC:** ↓30% das cal	QT+RC: ↓ metástase. RC e RC+QT atrasou desenvolvimento da metástase

Legenda: Ref.: referência; N/A: não se aplica; RC: restrição calórica; ptn: proteína; gord.: gordura; cho: carboidrato; CT: controle; DIO: dieta obesogênica; Tax: docetaxel; Cis: cisplatina.

Tabela 17. Efeitos do jejum no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção *(Composição da dieta)*	Desfechos observados
Lee et al., 2012	[106]	DXD; CP e cisplatina	Jejum: privação completa de comida de 48 a 60 horas	Jejum + DXR ↓ 40% as metástases

Legenda: Ref.: referência; DXD: doxorrubicina; CP: ciclofosfamida; CT: controle; QT: quimioterapia.

Tabela 18. Efeitos da dieta cetogênica e dieta com restrição de carboidratos no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Desfechos observados
Ho et al., 2014	[112]	**RCHO:** rica em ptn; 15% de CHO, suplementada ou não com CEL.	RCHO não teve impacto na metástase. RCHO+CEL ↓ número de animais com metástase.
Zou et al., 2020	[111]	**DC:** 0,1%CHO; 89,9% gord; 10,0% ptn	DC ↓ tamanho do tumor metastático.

Legenda: Ref.: referência; RCHO: restrição de carboidratos; CHO: carboidrato; CEL: celecoxibe; CT: controle; DO: dieta ocidental; DC: dieta cetogênica; gor.: gordura; ptn: proteína.

Tabela 19. Efeitos da dieta rica em gordura no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Desfechos observados
Rose et al., 1991	[155]	**DRG:** 23% de OM; 12% ácido linoleico. **DBG:** 5% de OM; 2,7% de ácido linoleico	DRG↑ incidência metástase
Meschter et al., 1992	[157]	**DRG:** 23% de gord. **DBG:** 5% de gord	DRG ↑ incidência metástase
Gordon et al., 2008	[163]	**DRG:** 45% gord; 20% ptn e 35% CHO. **DBG:** 10% gord; 20% ptn e 70% CHO	DRG ↑ número de metástase
Kim et al., 2011	[113]	**DRG:** 45 ou 60% de gord. **CT:** 10% de gord	DRG ↑ metástase ;↑número e volume de nódulos tumorais no pulmão
Cowen et al., 2015	[165]	**DRG:** 60% gord.; 5.49 kcal/g. **DBG:** 16% gord; 3,93 kcal/g	Ausência de efeito sobre o número total de metástases
Sundaram; Yan, 2018	[170]	**DRG:** 45% gord.; 35% CHO; 20% ptn. **CT:** 16% gord.; 64% CHO; 20% ptn	Não houve diferenças no número e tamanho das metástases

Legenda: Ref.: referência; DRG: dieta rica em gordura; OM: óleo de milho; DBG: dieta com baixo teor de gordura; gord: gordura; ptn: proteína; CHO: carboidrato; CT: controle.

4.6 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NO METABOLISMO DO TUMOR MAMÁRIO EM ROEDORES

A influência das dietas no metabolismo tumoral foi alvo de investigação em 42,65% (n=29) dos estudos pré-clínicos inclusos na revisão; os parâmetros considerados foram: glicose, insulina, leptina e IGF-1. A RC foi a intervenção aplicada em 65,5% (n=19), com restrição de 10%[126], 20% [126, 138], 25% [96, 99, 125, 127, 140], 30% [87, 95, 103, 104, 126, 141-143], 40% [101, 126, 127, 136] e 50% [96, 98, 99, 140, 147] das calorias; enquanto 10,4% (n=3) fizeram uso da DC/ RCHO e 24,1% (n=7) da DRG. RC de 30% reduziu significativamente a glicose de jejum [87, 95, 126, 141]; o mesmo foi obtido diante RC de 40% das calorias [126]. Por outro lado a RC de 25% não afetou os níveis de glicose e BHB, embora tenha reduzido significativamente a insulina [125]. RC de 10 e 20% também não foi suficiente para reduzir a glicose sanguínea [126]. Além disso, a RC promoveu redução nas concentrações de insulina [87, 101, 104, 125, 127, 141]; leptina [87, 141-143] e IGF-1 [96, 103, 104, 136, 142, 143]. Além disso, alguns estudos relatam redução significativa na ativação do mTOR fosforilado, Akt fosforilado e PI3K [103, 104, 138].

RCHO com ou sem celecoxibe não alterou significativamente os níveis de insulina; mas reduziu os níveis de glicerol-3-fosfato e dos aminoácidos glutamina, tirosina, alanina, serina, glicina e ácido glutâmico nos tumores [112], enquanto DC reduziu glicose, aumentou BHB [110, 111] e diminuiu a insulina em comparação aos grupos controle [111] (tabela 21). DRG (tabela 22) aumentou leptina [165, 170], pMAPKs [161], ciclinas [113] e citocinas [165]. De acordo com Zhao et al (2013) e Zhu et al (2016) não houve diferença nas concentrações de insulina e de glicose entre os grupos DRG e DBG. Já em Zhu et al (2017) a dieta DRG não teve efeito nos níveis de glicose e insulina em 10 semanas de dieta, mas na semana 16 observou-se aumento glicose, sem alteração na insulina.

Tabela 20. Efeitos da restrição calórica no metabolismo do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Klurfeld et al., 1989 (a)	[125]	N/A	**G4:** 20% de OM; 25% de RC. **G5:** 26,7% de OM; 25% de RC.	RC não alterou glicose e BHB; ↓ insulina
Klurfeld et al., 1989 (b)	[126]	N/A	**RC10:** ↓10% das cal. **RC20:** :↓20% das cal. **RC30:** ↓30% ; **RC40:** ↓40% das cal	RC10 e RC20: ↑ glicose. RC30 e RC40: ↓ glicose; ↓ insulina. RC10: ↑ insulina
Ruggeri et al., 1989	[127]	N/A	**RC25:** :↓25% das cal. **RC40:** :↓40% das cal	RC40: ↓ insulina a partir de 3 semanas. RC25 não alterou insulina
Cleary et al., 2002	[134]	N/A	**CP:** ↓50% das cal por 3 semanas + 3 semanas AL. **AP:** mistura de dieta de 2:1	Não houve diferença nos níveis de IGF-1 entre os grupos
Zhu et al., 2002	[136]	N/A	**RC:** ↓40% das cal. 6 semanas, trocadas por AL. **RCC:** RC de 40%	RCC: ↓ IGF-1.RC: na fase inicial ↓IGF-1
Cleary et al., 2007	[98]	N/A	**RCC:** mistura de 2:1. **RCI:** ↓50% das cal por 03 semana, seguido de 03 semanas AL	RCI e RCC: ↓ IGF-1
Jang; Zhu e Thompson, 2008	[138]	N/A	**RC20:** ↓20% das cal. **RC40:** ↓40% das cal	RC: ↑ AMPK fosforilada; ↓ proporção mTOR fosforilado; pP70S6K; Akt fosforilado
Phoenix et al., 2009	[95]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	RC: ↓glicose sérica
Rogozina et al., 2009	[140]	N/A	**RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL. **RCC:** ↓25% das cal	RCI ↓ IGF-1 e IGF-1/IGFBP-3 mais que RCC. RCC: teve maior expressão de IGFBP-3
Dogan et al., 2010	[99]	N/A	**RCC:** ↓25% das cal. **RCI:** ↓50% das cal por 3 semanas; + 3 semanas AL	↑leptina
De Lorenzo et al., 2011	[101]	N/A	**RC:** ↓40% das cal	RC ↓insulina; ↓leptina; ↓IGF-1
Dogan et al., 2011	[96]	N/A	**RCC:** 75% kcal da AL. **RCI:** RC de 50% por 3 semanas; + 3 semanas AL	RCC e RCI ↓ IGF-1
Dunlap et al., 2012	[141]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	RC: ↓leptina; ↓insulina; ↓glicose em jejum e ↑adiponectina
Nogueira et al., 2012 (b)	[142]	N/A	**RC:** ↓30% das cal**; RC; RC+IGF-1**	RC e RC+IGF-1: ↓ leptina. Sem diferença nos níveis de insulina e adiponectina. RC: ↓ IGF-1
Nogueira et al., 2012 (a)	[87]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	RC: ↓insulina; ↓glicose em jejum; ↓leptina; ↑adiponectina
De Angel et al., 2013	[143]	N/A	**RC:** ↓30% das cal	RC: ↓leptina; ↓IGF-1; ↓expressão da ptn fosforilada Akt; mTOR e p70S6K
Simone et al., 2016	[103]	Radiação	**RC:** ↓30% das cal	RC: ↓ IGF-1R e PI3K; ↓pAkt
Simone et al., 2018	[104]	Tax e Cis	**RC:** ↓30% das cal	QT+RC: ↓ adicional no IGF-1; PI3K; pAkt/ Akt e insulina
Yildirim; Balkaya; 2020	[147]	N/A	**RC:** ↓50% das cal	Não houve diferença nas concentrações de insulina, IGF-1

Legenda: Ref.: referência; N/A: não se aplica; OM: óleo de milho; AL: ad libitum; gord.: gordura; RC: restrição calórica; BHB: beta-hidroxibutirato; CP: ciclo de peso; AP: alimentado aos pares; RCC: restrição calórica crônica; RCI: restrição calórica intermitente; IGF-1: fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1; CT: controle; AMPK: Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina; mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos; pP70S6K: proteína ribossômica S6 quinase; Akt: proteína quinase; IGFBP-3: proteína ligadora de IGF-1 tipo 3;Tax: docetaxel; Cis: cisplatina PIK3: fosfoinositídeo 3-quinase; ADA: alimentação em dias alternados.

Tabela 21. Efeitos do jejum no metabolismo do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Caffa et al., 2020	[108]	TAX, FULV	DMJ: 48- 96h toda semana	↓glicose; ↑BHB; ↓IGF-1em comparação a CT

Tabela 22. Efeitos da dieta cetogênica e da restrição de carboidratos no metabolismo do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Ho et al., 2014	[112]	N/A	**RCHO:** rica em ptn; 15% de CHO.	RCHO não alterou os níveis de insulina; ↓ níveis de glicerol-3-fosfato; ↓aminoácidos
Talib et al., 2020	[110]	Cis; DXD; Vin.	**DC:** 72% gord; 15% ptn; 3% cho	DC: ↓ glicose e ↑βHB
Zou et al., 2020	[111]	N/A	**DC:** 0,1%CHO; 89,9% gord; 10,0% ptn	KDDC: ↓glicose; ↑BHB; ↓insulina em comparação a CT

Legenda: Ref: referência; N/A não se aplica; RCHO: restrição de carboidratos; CHO: carboidrato; CEL: celecoxibe; CT: controle; DO: dieta ocidental; DXD: doxorrubicina; CP: ciclofosfamida; DC: dieta cetogênica; gord: gordura; ptn: proteína; BHB: beta-hidroxibutirato.

Tabela 23. Efeitos da dieta rica em gordura no metabolismo do tumor mamário em roedores.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção *(Composição da dieta)*	Efeitos observados
Wang et al., 1999	[161]	DRG: 25% de OM. DBG	DRG ↑ níveis de pMAPKs
Kim et al., 2011	[113]	DRG: 45 ou 60% de gord. CT: 10% de gord	DRG: ↑Ki67; ↑CDK2; ↑ciclina D1; ↑ciclina A; ↓p27
Zhao et al., 2013	[164]	DRG: 60% gord. AL. DBG: 10% gord	Não houve diferença na insulina e glicose entre os grupos
Cowen et al., 2015	[165]	DRG: 60% gord. DBG: 16% gord.	DRG ↑ leptina.
Zhu et al., 2016	[167]	DRG: 60% de gord. DBG: 10% de gord.	A medida que os animais envelheciam, houve tendência de ↑glicose, mas não nos níveis de insulina
Zhu et al., 2017	[169]	DRG: 60% gord. AL. DBG: 10% gord	DRG: ↑ glicose, sem alteração na insulina
Sundaram; Yan, 2018	[170]	DRG: 45% gord. CT: 16% gord.	DRG ↑ leptina

Legenda: Ref: referência; DRG: dieta rica em gordura; DBG: dieta com baixo teor de gordura; pMAPKs: Proteína quinase mitógeno ativada fosforilada; gord: gordura; CT: controle; CDK2: quinase 2 dependente de ciclina; AL: ad libitum.

4.7 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Foram inclusos na revisão 08 artigos que investigam efeitos da DC, RCHO e DMJ em mulheres com câncer de mama. Seis artigos apresentam DC na sua intervenção e seguem um dos seguintes protocolos dietéticos: 1) 6% do valor energético total (VET) de carboidrato; 19% de proteína e 55% de gordura [116, 117, 119] ou 2) oferta de até 50g de carboidratos com aproximadamente 75% do VET de gordura [115, 120, 121]. Juntamente com a DC, Kammerer et al (2021) investigou dieta RCHO, com oferta de 120g de CHO; 20% de proteína e rica em gordura; e Zorn et al (2020) investigou a DMJ, com consumo de 400-600kcal/dia por cinco dias consecutivos (96h), iniciando três dias antes da QT. Três estudos apresentam DMJ como intervenção e seguem um dos seguintes protocolos dietéticos: 1) consumo de 1.099kcal/dia no dia 1 de dieta, seguido de 4 dias consecutivos de consumo de 700kcal/dia ou 2) consumo de 1.200kcal/dia no dia 1, seguido de 4 dias consecutivos de consumo de 200kcal/dia. Os autores investigam a influência das dietas citadas nos parâmetros relacionados ao metabolismo e qualidade de vida das pacientes, assim como também na progressão do tumor (tabela 24).

As dietas resultaram na redução dos níveis séricos de glicose [108, 119, 121], insulina [115, 117, 120, 121], IGF-1 [108, 115, 117, 120] e lactato [116], com exceção de um ensaio clínico não randomizado, no qual a DC não alterou glicose e insulina; e a RCHO não alterou os níveis séricos de IGF-1 [121]. As intervenções ocasionaram também o aumento sérico dos corpos cetônicos [108, 116, 119, 122]. Quanto à qualidade de vida os resultados dos ensaios clínicos divergem; Khodabakh et al (2020) (b) em seu ensaio clínico randomizado relata que a DC por 6 semanas melhorou a qualidade de vida em comparação ao CT; porém com 12 semanas não houve diferença entre os grupos. Além disso, em outros ensaios clínicos randomizados [115, 118] e não randomizados [120, 121] inclusos na pesquisa a qualidade de vida não alterou entre os grupos [115, 118, 120] ou melhorou significativamente em todos os grupos [121]. Por fim, a progressão do tumor foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados e observou-se maior taxa de sobrevida [119]; porém, não houve diferença entre os grupos na taxa de resposta em pacientes metastáticos [117].

Tabela 24. Efeitos da intervenção dietética em mulheres com câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref	Dieta	Descrição da intervenção dietética	Efeitos observados		
				Metabolismo	Qualidade de vida	Progressão
De Groot et al., 2020	[122]	DMJ; CT	DMJ: dia 1: 1.200kcal. Dia 2-4: 200kcal	↑ cetonas	-	-
Khodabakhshi et al., 2020 (a)	[119]	DC; CT	DC: 6% CHO, 19% ptn, 20% de MCT, 55% de gordura	↓glicose; ↑cetonas	-	↑ taxa de sobrevida
Khodabakhshi et al., 2020 (b)	[116]	DC; CT	DC: 6% de CHO; 19% de ptn; 20% de MCT e 55% de gordura	↑cetona sérica; ↓lactato	6 semanas: KD teve melhor QV em comparação ao CT. 12 semanas: Não houve diferença na QV entre os grupos	-
Khodabakhshi et al., 2020 (c)	[117]	DC; CT	DC: 6% de CHO; 19% de ptn; 20% de MCT e 55% de gordura	KD: ↓insulina; ↓IGF-1	-	Não houve diferença na taxa de resposta em pacientes metastáticos
Klement et al., 2020	[120]	DC; CT	DC: 75-80% de gordura; 50g/dia de CHO	↓Insulina; ↓IGF-1 em ambos os grupos	KD melhorou QV, mas não foi estatisticamente significativo	-
Zorn et al., 2020	[115]	DC; DMJ	DMJ: 400-600kcal/dia; 75% gordura; 15% ptn e 10% CHO. Ocorria em 5 dias consecutivos (96h); começa 3 dias antes da QT. DC: normocalórico; 20-40g de CHO; 75% de gordura	DMJ: ↓insulina; ↓IGF-1	Não houve mudança na QV e fadiga entre DMJ sozinho ou com DC e NC	-
Kammerer et al., 2021	[121]	DC; RCHO; CT	DC: 75% de gord.; 1,0-1,4g/kg de ptn; 20-50g de CHO. RCHO: 120g de CHO; 20% de ptn; rico em gord.	DC: ↑ ligeiramente lactato; não alterou glicose e insulina RCHO: ↓glicose; ↓insulina; ↓HOMA-IR; IGF-1 não alterou	QV melhorou em todos os grupos	-
Lugtenberg et al., 2021	[118]	DMJ; CT	DMJ: dia 1: 1.200kcal. Dia 2-4: 200kcal	-	Não houve diferença entre os grupos	-

Legenda: ref.: referência; DC: dieta cetogênica; CHO: carboidrato; ptn: proteína; CT: controle; RCHO: dieta restrita em carboidrato; QV: qualidade de vida; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; DMJ: dieta que mimetiza jejum; NC: normocalórica; HOMA-IR: índice de resistência à insulina.

4.8 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

4.8.1 Risco de viés dos ensaios clínicos

Dentre os ensaios clínicos selecionados para a revisão, seis tratam-se de ensaio clínico randomizado, sendo que um apresenta design *crossover* e foram avaliados de acordo com seu design de ensaio clínico. Para o ensaio clínico crossover é acrescentado à avaliação do domínio S (DS), o qual aborda duas questões específicas para ensaios cruzados: efeitos de período e transição*.

Tabela 25. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Autor, ano	Ref.	D1	DS*	D2	D3	D4	D5	Risco Global de viés
De Groot et al., 2020	[122]	●		●	●	●	●	●
Khodabakhshi et al., 2020 (a)	[119]	●		●	●	●	●	●
Khodabakhshi et al., 2020 (b)	[116]	●		●	●	●	●	●
Khodabakhshi et al., 2020 (c)	[117]	●		●	●	●	●	●
Zorn et al., 2020	[115]	●	●	●	●	●	●	●
Lugtenberg et al., 2021	[118]	●		●	●	●	●	●

Legenda: D1:Viés decorrente do processo de randomização; DS: Viés decorrente de efeitos de período e transição; D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Viés devido à falta de dados de resultado; D4: Viés na medição do resultado; D5: Viés na seleção dos resultados relatados. ● Baixo risco de viés; ● Algumas preocupações de viés; ● Alto risco de viés

O risco de viés nos estudos individuais é mostrado na tabela 25. Todos os ensaios clínicos randomizados descreveram adequadamente o método de randomização dos participantes; relatam não haver desvios das intervenções pretendidas; apresentam baixo risco de viés devido falta de dados de resultados e baixo risco de viés na seleção dos resultados relatados. Apenas um ensaio clínico [115], o único crossover presente na revisão sistemática, apresenta algumas preocupações de risco de viés no DS, viés decorrente de efeitos de período e transição, e no D4, viés na medição do resultado. Em relação à avaliação geral do risco de viés, é possível observar que os domínios D1, D2, D3 e D5 apresentam 100% baixo risco de viés; e apenas o domínio D4 (viés de medição de resultado) apresenta alguma preocupação de viés (12,5%) (figura 7).

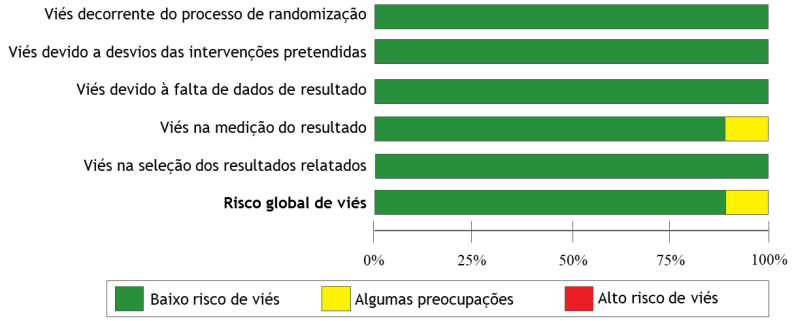


Figura 7. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2).

A tabela 26 apresenta avaliação individual do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados. Os dois ensaios inclusos apresentam baixo risco de viés para os sete domínios avaliados na ferramenta ROBINS-I. Diante avaliação global do risco de viés, os ensaios clínicos não randomizados apresentam 100% baixo risco de viés (figura 8).

Tabela 26. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I)

Autor, ano	Ref.	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Risco Global de viés
Klement et al., 2020	[120]	●	●	●	●	●	●	●	●
Kammerer et al., 2021	[121]	●	●	●	●	●	●	●	●

Legenda: ● Baixo risco de viés; ● Risco moderado de viés; ● Grave risco de viés; ● Risco crítico de viés

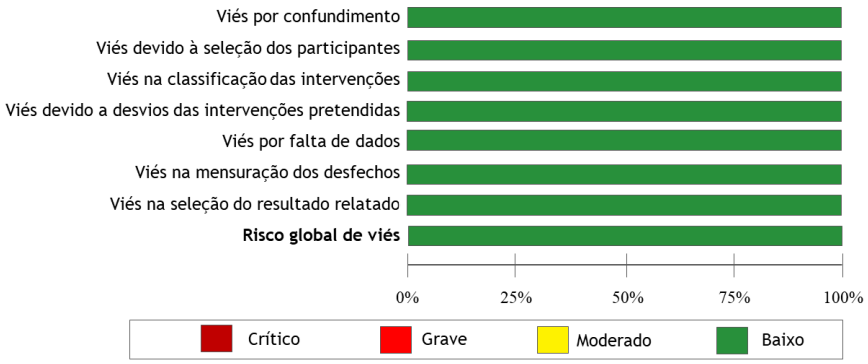


Figura 8. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I).

4.8.2 Risco de viés dos ensaios pré-clínicos

Para os ensaios pré-clínicos, a qualidade foi avaliada usando a ferramenta SYRCLE para revisões sistemáticas de estudos em animais. Para a avaliação de viés dos artigos foi considerado a categorização por intervenção dietética.

Para os artigos com RC (n= 36) 72,2% relataram geração de sequenciamento; 33,3% relataram características basais semelhantes; 19,4% relatam ocultação de alocação; 38,9% relatam alojamento aleatório; nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho; 25,0% relatam avaliação aleatória do resultado; apenas um estudo apresentou cegamento de detecção; 36,1% apresentam baixo risco de resultado de dados incompletos; 94,4% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 94,4% apresentam baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés (figura 9; apêncide A).

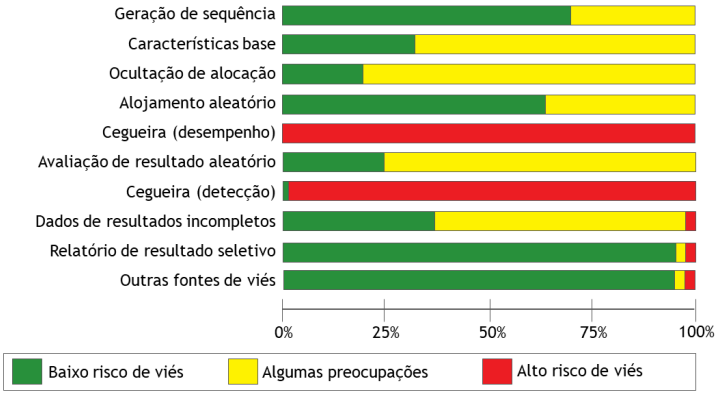


Figura 9. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).

Dos artigos com aplicação do jejum (n= 4) um estudo relatou geração de sequenciamento; 50,0% relataram características basais semelhantes; nenhum relatou ocultação de alocação; um relatou alojamento aleatório; nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho; nenhum estudo relatou avaliação aleatória do resultado; um estudo apresentou cegamento de detecção; 50,0% apresentam baixo risco de resultado de dados incompletos; 100% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 100% apresentam baixo

risco de viés decorrente de outras fontes de viés (figura 10; apêndice B). Entre os que apresentaram a DC (n= 4) como intervenção apenas um estudo relatou geração de sequenciamento; 50,0% relataram características basais semelhantes; nenhum relatou ocultação de alocação; nenhum relatou alojamento aleatório; nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho; nenhum estudo relatou avaliação aleatória do resultado; um estudo apresentou cegamento de detecção; 100% apresentam risco incerto de viés de resultado de dados incompletos; 100% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 100% apresentam baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés (figura 11; apêndice C).

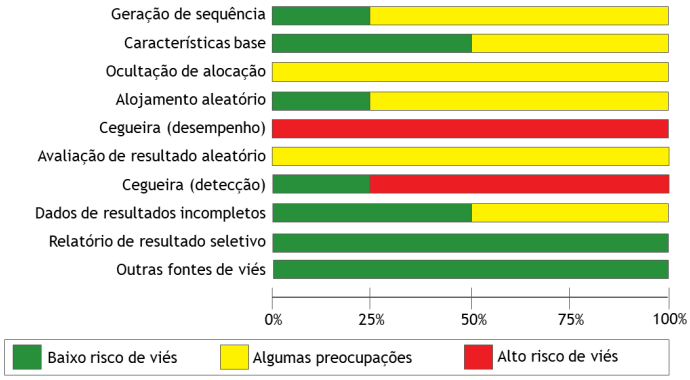


Figura 10. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com jejum (SYRCLE).

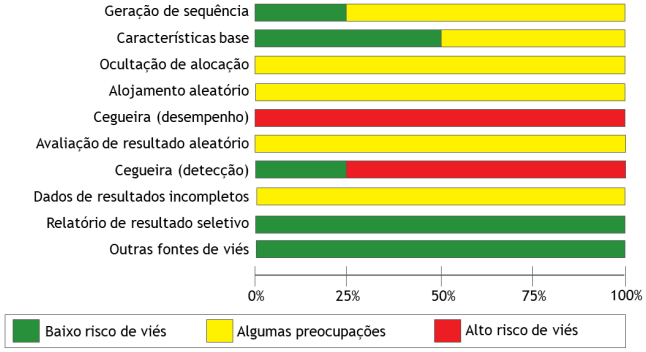


Figura 11. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta cetogênica (SYRCLE).

A figura 12 (apêndice D) apresenta a avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clinicos com DRG (n= 25). 76,0% geração de sequenciamento aleatório; 60,0% relataram características basais semelhantes; 8,0% relataram ocultação de alocação; 16,0% relataram alojamento aleatório; nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho; 24,0% dos estudos relataram avaliação aleatória do resultado; 12,0% dos estudos apresentaram cegamento de detecção; 32,0% apresentam baixo risco de resultado de dados incompletos; 96,0% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 100% apresentam baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés.

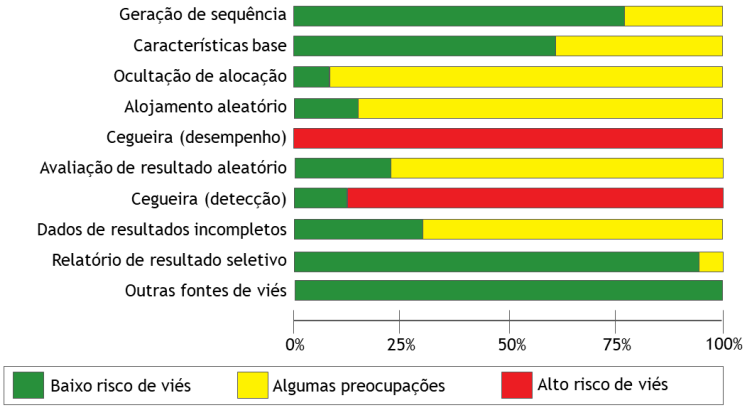


Figura 12. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta rica em gordura (SYRCLE).

4.9 METANÁLISE

O forest plot da figura 13 retrata o risco relativo e o intervalo de confiança (CI) de 95% dos 12 estudos [98, 99, 124, 127, 129, 130, 134, 139, 140, 145, 146, 148] com intervenção de RC selecionados para a metanálise que investigam a influência da RC na incidência do câncer de mama em roedores em comparação ao grupo controle com dieta padrão. Os estudos foram heterogêneos (I^2= 71%), portanto, foi adotado modelo de efeito aleatório; o risco relativo combinado (CI 95%) foi de 0,34 (0,25 – 0,46); portanto a RC revelou efeito protetor na incidência do câncer de mama em roedores. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés; com potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot (apêndice E) assimétrico.

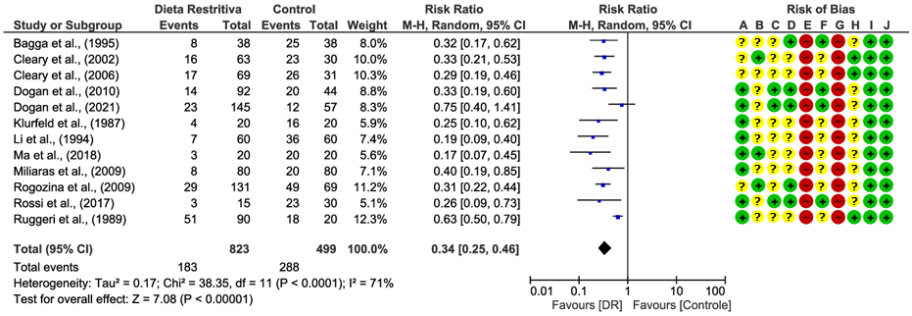


Figura 13. Forest plot de incidência do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica.

Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.

A influência da RC na concentração sérica de IGF-1 em roedores em comparação ao grupo controle com dieta padrão é retratada no forest plot (figura 14) com diferença de média padronizada e o CI de 95%. Foram selecionados para a metanálise três estudos [96, 101, 136], os quais apresentaram heterogeneidade (I^2= 99%), portanto, foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) foi de -3,54 (-10,16 – 3,07); portanto, não houve diferença significativa entre os grupos. O resultado da análise de risco

de viés indica alto risco de viés; com potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot (apêndice F) assimétrico.

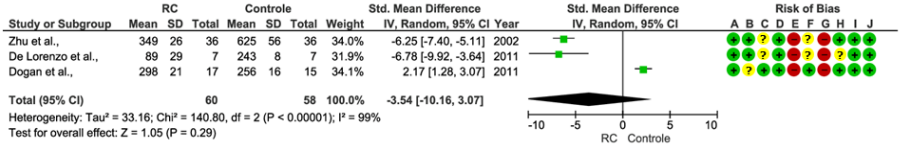


Figura 14. Forest plot da concentração sérica de IGF-1 do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica.
Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.

A figura 15 é o forest plot da influência da RC na concentração sérica de glicose em roedores em comparação ao grupo controle. Foram selecionados para a metanálise três estudos [87, 125, 126], Klurfeld et al (1989)a [125] teve em sua intervenção dois grupos com RC de 25% e diferentes percentuais de gordura, os quais foram inclusos como subgrupos; e Klurfeld et al (1989)b [126] apresentou em sua intervenção quatro grupos de RC (10%, 20%, 30% e 40% de RC), os quais também foram inclusos como subgrupos. Os estudos selecionados para a metanálise apresentaram heterogeneidade (I^2= 98%), sendo adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) foi de -1,21 (-3,92 – 1,49); portanto, não houve diferença significativa entre os grupos. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés. O funnel plot (apêndice G) foi usado para avaliar potencial viés de publicação, e mostrou-se assimétrico, sugerindo viés de publicação.

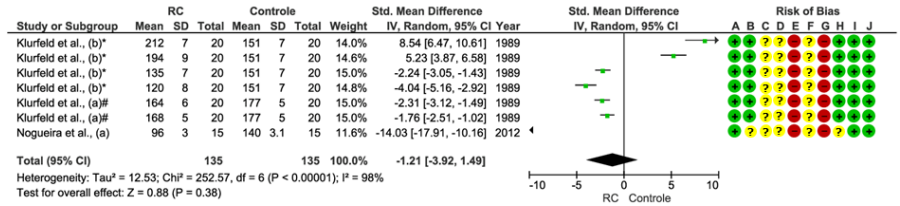


Figura 15. Forest plot da concentração sérica de glicose do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica.
Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.

*Ensaio pré-clínico com intervenção em diferentes percentuais de restrição calórica (10, 20, 30 e 40%); #ensaio pré-clínico com grupo com 25% de restrição e 20% de óleo de milho e grupo com 25% de restrição calórica e 26,7% de óleo de milho.

O forest plot da figura 16 é a análise da influência da RC nas concentrações séricas de BHB em comparação ao CT. Foram inclusos dois estudos com subgrupos de intervenção. Klurfeld et al (1989)a [125] teve em sua intervenção dois grupos com RC de 25% e diferentes percentuais de gordura; e Klurfeld et al (1989)b [126] apresentou em sua intervenção quatro grupos de RC (10%, 20%, 30% e 40% de RC). Os estudos selecionados para a metanálise apresentaram heterogeneidade (I^2= 92%), sendo adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) foi de -2,59 (-3,86 – -1,32); portanto, a RC resultou em efeito positivo nas concentrações séricas de BHB. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés. E o funnel plot (apêndice H) mostrou-se assimétrico, sugerindo viés de publicação

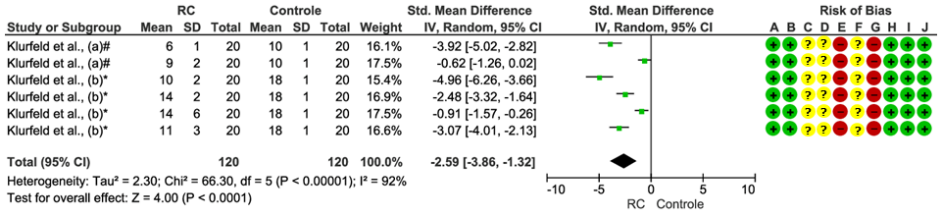


Figura 16. Forest plot da concentração sérica de BHB do câncer de mama em animais submetidos à dieta com restrição calórica.
Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.
*Ensaio pré-clínico com intervenção em diferentes percentuais de restrição calórica (10, 20, 30 e 40%); #ensaio pré-clínico com grupo com 25% de restrição e 20% de óleo de milho e grupo com 25% de restrição calórica e 26,7% de óleo de milho.

O forest plot da figura 17 retrata o risco relativo e o intervalo de confiança (CI) de 95% dos nove estudos [150, 155, 157, 158, 162, 164, 165, 168, 169] selecionados para a metanálise que investiga a influência da DRG na incidência do câncer de mama em roedores foi adotado modelo de efeito aleatório; o risco relativo combinado (CI 95%) foi de 1,56 (1,12 – 2,16); revelando que é mais provável maior

incidência de câncer de mama em roedores expostos a DRG que em roedores em DBG. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés; e o funnel plot apresentou assimetria (Apêndice I).

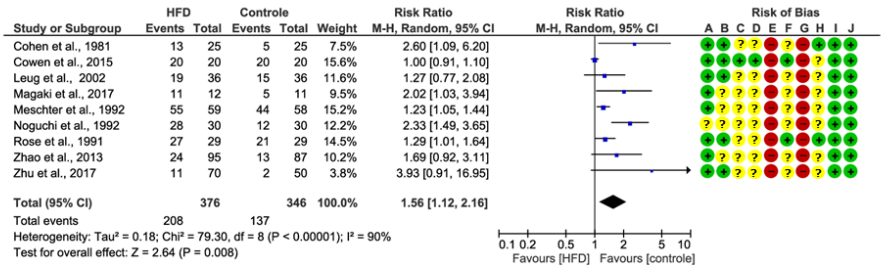


Figura 17. Forest plot de incidência do câncer de mama em animais submetidos à dieta rica em gordura.
Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.

Além disso, em nossa metanálise a DRG resultou em maior volume tumoral. Foram analisados três estudos [155, 157, 159]; os quais foram heterogêneos (I^2= 88%), sendo adotado modelo de efeito aleatório; a diferença de média padrão (CI 95%) foi de 3,07 (1,04 – 5,11); indicando que a DRG ocasiona um maior volume tumoral em roedores com câncer de mama em comparação a roedores em DBG (figura 18). O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés. E o funnel plot (apêndice J) mostrou-se assimétrico, sugerindo viés de publicação

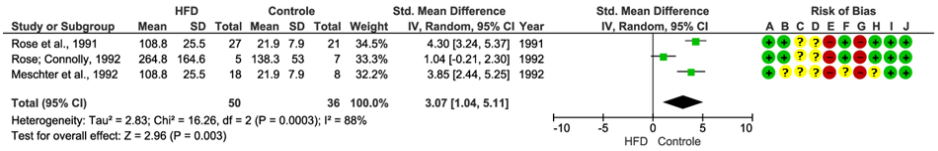


Figura 18. Forest plot do volume do câncer de mama em animais submetidos à dieta rica em gordura.
Legenda: A: geração de sequência; B: características base; C: ocultação da alocação; D: alojamento aleatório; E: cegueira (desempenho); F: avaliação resultado aleatório; G: cegueira (detecção); H: dados de resultados incompletos; I: relatório de resultado seletivo; J: outros.

5 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, analisamos ensaios pré-clínicos e clínicos que relatam o efeito da restrição calórica, jejum, dieta cetogênica, restrição de carboidratos e da dieta rica em gordura no câncer de mama. Esta revisão contribui para compreender e destacar os principais resultados relacionados à influência da dieta na iniciação, progressão, metástase e metabolismo no câncer de mama, motivando uma melhor compreensão da influência dietética no tratamento do câncer e contribuindo para tomada de decisão clínica quanto à alimentação das pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama. Os achados desta revisão indicam que as dietas restritivas (RC, jejum e DC/RCHO) reduzem a incidência e aumentam a latência do câncer de mama, reduzem a taxa de crescimento tumoral e a incidência de metástase. Enquanto isso, o consumo de dieta rica em gordura aumenta a incidência e diminui a latência do câncer de mama, promove um maior volume tumoral e maior incidência de metástase no câncer de mama.

Identificamos que a RC influenciou de forma benéfica, reduzindo a iniciação do câncer de mama, sua incidência e aumentando período de latência. O percentual de restrição calórica influencia na resposta, sendo a redução da incidência proporcional ao grau de RC [126, 132, 138]. Por outro lado o jejum, que foi alvo de investigação de apenas um ensaio pré-clínico [105] não mostrou influência significativa nos mesmos parâmetros. Já a oferta excessiva de gorduras aumentou a incidência e reduziu o tempo de latência do câncer de mama em roedores. Diante esses achados sabe-se que a alimentação saudável e manutenção do peso adequado, assim como manter-se fisicamente ativo e evitar consumo de bebidas alcoólicas, estão entre as formas de prevenir o surgimento do câncer. Em contraste a obesidade é associada ao aumento da incidência do tumor [176, 177]. Uma série de mecanismos podem fundamentar os achados da revisão [178-182].

Engelman et al. [178] relatam níveis mais baixos de expressão de fator de crescimento epidérmico nos tecidos mamários de camundongos C3H/HeOu com restrição calórica crônica em comparação com camundongos alimentados *ad libitum*. Em estudo conduzido por Fernandes et al camundongos transgênicos MMTV / v-

Ha- *ras* restritos caloricamente a 60% dos camundongos alimentados *ad libitum* desenvolveram tumor mamário que expressaram níveis significativamente mais baixos de *HER2*, aumento de *p53* e aumento da atividade da catalase. Em ratos desmamados tratados com NMU com crescimento acelerado do tumor mamário, a RC resultou na diminuição da incidência do tumor mamário que foi correlacionada com uma diminuição na expressão de ciclina D1 e um aumento na expressão de p27 em tecidos tumorais [179].

Por outro lado, o aumento do risco de câncer mediante a obesidade está parcialmente explicado pelos altos níveis de estrogênio circulante em mulheres obesas [180, 181]. Em análise individual de oito estudos prospectivos de mulheres na pós-menopausa, a concentração média de estrogênios em mulheres obesas foi entre 60% e 219% maior que em mulheres com índice de massa corporal (IMC) adequado, havendo uma forte associação positiva entre IMC e estrogênios [180]. O aumento de estrogênio circulante em mulheres obesas pode ser explicado pelo aumento da expressão e atividade da enzima aromatase [183-185], enzima encontrada em diversos tecidos, incluindo as gônadas, cérebro, tecido adiposo, placenta e tecido de câncer de mama, e que catalisa uma das etapas finais da biossíntese de estrogênios [186]. Além disso, as concentrações séricas dos fatores de crescimento (insulina e IGF-1) apresentam importante associação com risco de câncer. Após redução das concentrações séricas de estrogênio o risco relativo foi substancialmente reduzido; porém, redução nos níveis séricos de insulina mostrou-se mais forte na redução do risco de câncer comparado com redução de estrogênio [180, 187].

Ademais, a via de sinalização de IGF-1 foi proposta para desempenhar um papel crucial na tumorigênese mamária, onde níveis aumentados de IGF-I estão associados ao aumento do risco de câncer de mama [182, 188-190]. Em nossa revisão foi demostrado que dietas restritivas, seja a restrição calórica ou dieta cetogênica, reduzem IGF-1, assim como também reduzem glicose e insulina. Por outro lado, a DRG ocasiona aumento desses marcadores podendo haver aumento no nível de estresse oxidativo ocasionado pela hiperinsulinemia [191]. A investigação das concentrações séricas dos fatores de crescimento deve-se ao seu papel regulador da proliferação celular e apoptose, o que corrobora com os

achados da revisão, onde a RC reduz níveis séricos de IGF-1, glicose e insulina e reduz incidência e volume tumoral do câncer de mama.

No câncer frequentemente a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) encontra-se ativada devido perda do seu regulador negativo, o supressor de tumor PTEN [192-194]. A via de sinalização desencadeada por PI3K está envolvida com ativação da via alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), crescimento, sobrevivência celular, apoptose, migração e metabolismo da glicose [195, 196]. A maior expressão proteica da PI3K ativam as quinases Akt, que quando positivamente reguladas, são fatores de sobrevivência com atividade antiapoptótica ao impedir a liberação de citocromo *c* das mitocôndrias [197] e inativar fatores de transcrição *forkhead* conhecidos por induzir a expressão de fatores pró-apoptóticos [198-200]. Atualmente tem-se demostrado que menores concentrações de insulina aumenta a atividade do inibidor da PI3K, PTEN, reduzindo ativação da via PI3K/AKT [108, 138, 201]. Em animais a RC de 20% e 40% reduziu a razão Akt fosforilado/Akt total em 26% e 37%, respectivamente (figura 19) [138]. A redução da ativação do Akt no câncer torna-se interessante, pois esta proteína reduz a inibição do complexo mTOR, levando à ativação do mTORC1, resultando em aumento da síntese proteica e sobrevivência celular por fosforilação direta de seus efetores, como a quinase ribossomal S6, 70 kDa (S6K1 e S6K2) e 4E-BPs (proteínas de ligação do fator de iniciação eucariotico da tradução 4E do elF4E) [202, 203]. Ademais, em camundongos com RC a atividade de mTOR foi inversamente proporcional à RC [138].

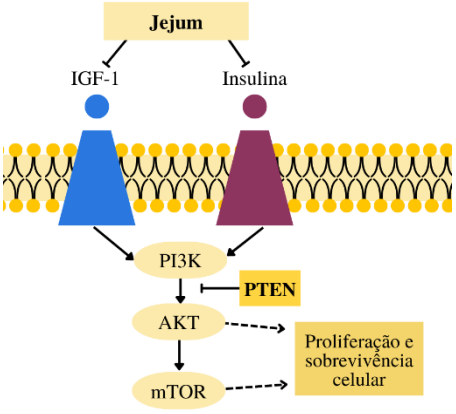


Figura 19. Jejum na sinalização PI3K-AKT-Mtor.

Efeitos aditivos da intervenção dietética são obtidos ao fazerem sua associação à radioterapia [102, 103] ou quimioterapia [104, 106-108, 110]. Saleh et al submeteu animais a RC de 30% e a tratamento de radioterapia. A RC isolada reduziu em 56% a taxa de crescimento do tumor mamário mas quando associada à radioterapia a redução da taxa de crescimento foi para 85% em comparação ao controle [102]. Efeito semelhante é observado ao associar DMJ e QT, reduzindo em três vezes o tamanho do tumor em comparação ao controle [107]. O atraso do crescimento tumoral observado com a terapia combinada é um resultado promissor, uma vez que aponta para RC como uma terapia adjuvante viável para pacientes com câncer de mama que recebem radiação.

Quando expostos ao jejum células tumorais 4T1 parecem tentar compensar a falta de nutrientes e fatores de crescimento aumentando a tradução e, como resultado pode consumir mais energia, eventualmente promovendo estresse oxidativo e morte celular [106]. A tradução está intimamente ligada à progressão do ciclo e crescimento celular [204] e é um processo caro que pode consumir até 75% da energia em células que se dividem rapidamente [205]. Outro fator responsável pelo efeito do jejum na sensibilização das células 4T1 pode ser o aumento das espécies reativas de oxigênio [206, 207]. Essas condições de pró-oxidação causadas pelo jejum podem promover o aumento no dano ao DNA e apoptose [106].

Por outro lado o consumo de DRG (45% e 60% de gordura) aumenta a expressão de CD31 e VEGF em tecidos tumorais, o que indica aumento da angiogênese tumoral [113]. Evidências recentes indicam que, além das interações das células cancerosas e endoteliais, as células inflamatórias também desempenham papel importante na formação dos vasos sanguíneos que nutrem um tumor em crescimento [208]. Foi demonstrado que células imunes associadas a tumor, incluindo macrófagos, granulócitos e mastócitos, estimulam a angiogênese tumoral [209]. Além disso, uma correlação positiva significativa entre o grau de angiogênese e o número de células CD68 + foi demonstrada no carcinoma de mama humano [210]. DRG aumentou número de células CD45+ (leucócitos humanos) e CD68+ (marcador de macrófago, monócitos e células de Langerhans) nos tecidos tumorais, indicando aumento da infiltração dessas células imunes nos tecidos tumorais, o que possivelmente aumenta a angiogênese tumoral [113].

Ademais, os achados da revisão evidenciam efeitos positivos das intervenções dietéticas restritivas na metástase em roedores com tumor mamário. A alteração dietética no momento do tratamento inicial do câncer primário aumenta significativamente o tempo para metástases no câncer de mama triplo negativo, o que leva a um benefício significativo na sobrevida [103]. Para Simone et al (2016) os achados de seu estudo implica a via IGF-1R/Akt como importante na citotoxidade, pois a RC sozinha diminuiu a sinalização IGF/Akt/ PI3K tanto no tumor primário como nas metástases. No entanto, a expressão de IGF-1R foi reduzida em seis vezes nas metástases [103]. Todavia, a oferta de dieta com maior teor de açúcar livre aumentou significativamente o tamanho e número de lesões pulmonares em camundongos com câncer de mama em comparação ao controle [100].

Efeitos positivos dos ensaios pré-clínicos estimulam realizações de ensaios clínicos; os quais também apresentam resultados promissores. Como revelado em nossa revisão, há evidências significativas de que a RC pode ser benéfica na redução de risco do câncer de mama. Mulheres que consomem menos de 80% das calorias esperadas com base na sua atividade física e taxa metabólica basal apresentam menos risco de câncer de mama [211]. Ensaios clínicos têm demonstrado que a RC em humanos favorece adaptações metabólicas e moleculares. Ao investigar 15 indivíduos sob RC, Mercken et al (2013) [212] relatam inibição da via PI3K, na qual a tradução de PI3K e Akt foram reguladas negativamente 1,7 e 2 vezes, respectivamente. Além disso, os autores relatam que FOXO-3A e FOXO-4 foram regulados positivamente [212], genes associado à longevidade [213, 214]; outros estudos demonstram que a superexpressão de FOXO-4 inibe a migração e metástase de células de câncer colorretal [215, 216] e gástrico [217]. Em nossa revisão foram inclusos 08 ensaios clínicos com intervenção de DMJ ou DC. No tratamento do câncer de mama em humanos os estudos se concentram na aplicação da DC ou DMJ devido ao caráter catabólico da RC, que acaba por promover declínio da massa muscular, força e aptidão aeróbica [218-220]. Por outro lado há evidências de que a DC, devido sua composição rica em gordura e moderada em proteínas, é capaz de proteger a massa muscular dos estímulos catabólicos [221-223], e

favorecer a menor expressão proteica da PI3K, devido a baixas concentrações de insulina [221]. Em ensaio clínico randomizado com 24 homens saudáveis, o consumo de DC por oito semanas levou à redução da adiposidade corporal sem alterar a composição muscular [222]. Em nossa revisão evidenciamos que a DC foi capaz de reduzir os níveis séricos dos fatores de crescimento. Nossos achados destacam que a DC e DMJ reduzem níveis séricos de glicose [119, 121], insulina [115, 117, 121] e IGF-1 [115, 117], enquanto promovem aumento dos corpos cetônicos [116, 119, 122].

Em pacientes com câncer, diversos fatores relacionados ao metabolismo, como obesidade [224, 225], sarcopenia [226], níveis séricos de insulina [227, 228] e hiperglicemia crônica [225, 229] demostram possuir papel crucial no prognóstico. Infelizmente, grande parte dos pacientes com câncer de mama recém diagnosticadas apresentam altas concentrações circulantes de glicose, obesidade e baixa massa muscular [226, 230] o que pode ser acentuado durante tratamento de quimioterapia ou radioterapia; desse modo o uso de DC torna-se mais seguro que a RC para essas pacientes. Porém, o uso dessa dieta ainda levanta preocupações quanto aos efeitos colaterais cardiovasculares devido o alto consumo de gordura [231]. Assim como a DC, a DMJ mostra-se segura quanto à perda de peso no paciente com câncer. Zorn et al observou uma leve perda de peso durante a DMJ em mulheres com câncer ginecológico, que permaneceu até o final da intervenção; já em mulheres com câncer de mama e orientadas a praticar treino muscular diariamente, uma média de 8 ciclos de DMJ (cinco dias de duração cada e intervalo de quatro semanas entre os ciclo) aumentou a massa livre de gordura e diminuiu a adiposidade [108]. Essas alterações na composição corporal e de biomarcadores metabólicos, juntamente com a redução de efeitos colaterais promovidos pela DMJ (menores escores de frequência e gravidade de cefaleia; redução da sensação de fraqueza [115]; relato de menos náuseas, vômitos e diarreia [232, 233]), indicam melhor qualidade de vida dessas pacientes. Vale resaltar que as toxicidades induzidas pela quimioterapia frequentemente fazem com que os pacientes adiem a sessão do tratamento.

Os achados da nossa revisão evidenciam diversos benefícios das dietas restritivas para o câncer pela incorporação de estudos publicados recentemente e pela ampla busca de ensaios pré-clínicos e clínicos. No entanto, este estudo apresentou várias limitações. Primeiramente, foram inclusos na revisão diferentes protocolos de dietas, com diferentes percentuais de gordura para as intervenções com DRG e diferentes percentuais de RC. Além disso, as intervenções foram conduzidas por diferentes períodos e não foi adotado um único método de indução do tumor nos ensaios pré-clínicos, sendo esses fatores responsaveis por levar a distintos resultados. Também não foi possível realizar metanálise com os ensaios clínicos, uma vez que os desfechos dos artigos não forneciam dados suficientes para a realização da metánalise. Ademais, apesar do extenso número de pesquisas inclusas na revisão sistemática, as metanálises apresentaram número de estudos pequeno, uma vez que os estudos não forneciam dados suficientes, como por exemplo média de glicose após intervenção, juntamente com seu desvio padrão.

6 CONCLUSÃO

A restrição calórica em roedores submetidos à indução de câncer de mama gerou efeitos benéficos na incidência do tumor. Por outro lado, o jejum prolongado não resultou em alteração da incidência do câncer. Os achados da revisão corroboram que a obesidade está associada à incidência do tumor mamário e que a oferta aumentada de gorduras repercute no aumento do diagnóstico.

Ao tratar da progressão do câncer, a RC promoveu, por meio de menor volume tumoral, menor peso e menor números de nódulos, um efeito positivo da intervenção no câncer de mama. Assim como também o jejum e dieta cetogênica. Em contrapartida, o aumento no consumo de gordura e calorias leva a um aumento na progressão do câncer. Esses achados apoiam a investigação de que as concentrações séricas dos fatores de crescimento apresentam papel regulador na proliferação e apoptose celular. Juntamente com a redução na progressão do tumor primário, nossos achados indicam que as dietas restritivas reduzem a incidência de metástases, assim como reduzem o número de nódulos e o volume no tumor metastático.

Os achados da revisão respaldam a associação dos fatores de crescimentos e o desenvolvimento do câncer, uma vez que dietas restritivas levam a alterações metabólicas que guiaram alterações nas concentrações séricas de insulina, glicose e IGF-1. Destarte, nossos achados evidenciam que durante o tratamento do câncer de mama, a alteração na alimentação da paciente pode apresentar efeito adicional ao tratamento. As investigações feitas até o presente momento em humanos revelam que a DC e DMJ são seguras para pacientes com câncer de mama. Com isso nossas evidências apoiam uma investigação mais aprofundada para confirmar a composição dietética, duração da intervenção e subtipo de câncer mamário ao qual a dieta é indicada.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).

Viés de qualidade individual estudos inclusos com resultados dos efeitos da restrição calórica no câncer de mama											
Autor/ Ano	Ref.	Geração de sequencia	Características base	Ocultação de alocação	Alojamento aleatório	Cegueira (desempenho)	Avaliação resultado aleatório	Cegueira (detecção)	Resultados incompletos	Relatório de resultado seletivo	Outras fontes de viés
Kritchevsky et al, 1984	[123]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Klurfeld et al, 1987	[124]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Klurfeld et al, 1989 (a)	[125]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Klurfeld et al, 1989 (b)	[126]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ruggeri et al 1989	[127]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kritchevsky et al, 1989	[128]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Li et al, 1994	[129]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Bagga et al, 1995	[130]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tagliaferro et al, 1996	[131]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhu et al, 1997	[132]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhu et al 1999	[133]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Harvell et al, 2001	[97]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cleary et al 2002	[134]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Harvell et al 2002	[135]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhu et al, 2002	[136]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Thompson et al 2004	[137]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cleary et al 2007	[98]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jiang; Zhu;;2008	[138]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Miliaras et al, 2009	[139]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rogozina et al, 2009	[140]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dogan et al, 2010	[99]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Phoenix et al, 2010	[100]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
De Lorenzo et al, 2011	[101]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dogan et al, 2011	[96]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dunlap et al, 2012	[141]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nogueira et al, 2012 (a)	[87]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nogueira et al, 2012 (b)	[142]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

De Angel et al, 2013	[143]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mizuno et al, 2013	[144]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Saleh et al, 2013	[102]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Simone et al, 2016	[103]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rossi et al, 2017	[145]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ma et al, 2018	[146]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Simone et al, 2018	[104]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Yildirim; Balkaya, 2021	[147]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dogan et al, 2021	[148]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

APÊNDICE B. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com jejum (SYRCLE).

Viés de qualidade individual dos estudos com desfechos dos efeitos do jejum no câncer de mama

Autor/ Ano	Ref.	Geração de sequencia	Características base	Ocultação de alocação	Alojamento aleatório	Cegueira (desempenho)	Av. resultado aleatório	Cegueira (detecção)	Resultados incompletos	Resultado seletivo	Outras fontes de viés
Tessitore et al., 1997	[105]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lee et al., 2012	[106]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Base et al., 2016	[107]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Caffa et al., 2020	[108]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

APÊNDICE C. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta cetogênica ou restrição de carboidratos (SYRCLE).

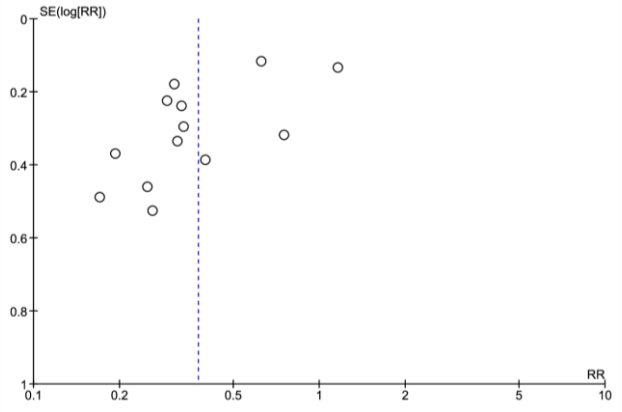
Viés de qualidade individual dos estudos com desfechos da dieta cetogênica ou dieta com restrição de carboidratos no câncer de mama.

Autor/ Ano	Ref.	Geração sequencia	Características base	Ocultação alocação	Alojamento aleatório	Cegueira (desempenho)	Resultado aleatório	Cegueira (detecção)	Resultados incompletos	Resultado seletivo	Outras fontes de viés
Gluschmaider et al, 2014	[109]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ho et al., 2014	[112]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Talib et al., 2020	[110]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zou et al., 2020	[111]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

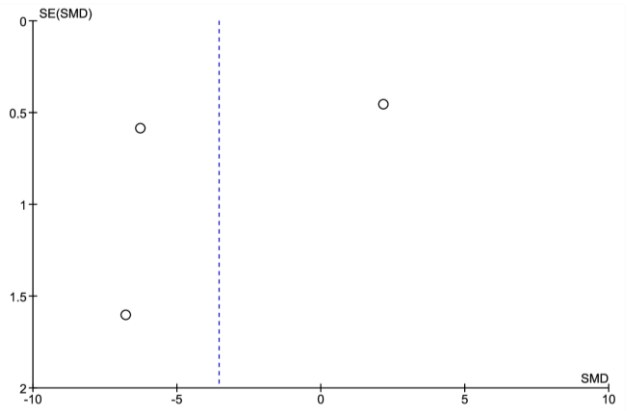
APÊNDICE D. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta rica em gordura (SYRCLE).

Viés de qualidade individual dos estudos com desfechos dos efeitos da dieta rica em gordura no câncer de mama											
Autor/ Ano	Ref.	Geração de sequencia	Características base	Ocultação de alocação	Alojamento aleatório	Cegueira (desempenho)	Avaliação resultado aleatório	Cegueira (detecção)	Dados de resultados incompletos	Relatório de resultado seletivo	Outras fontes de viés
Clement, 1980	[149]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cohen et al., 1981	[150]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Davidson; Carrol, 1982	[151]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Thompson et al., 1985	[152]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Beth et al., 1987	[153]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jacobson et al., 1988	[154]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rose et al., 1991	[155]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Bunk et al., 1992	[156]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Meschter et al., 1992	[157]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Noguchi et al., 1992	[158]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rose; Connolly, 1992	[159]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Jackson et al., 1998	[160]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Wang et al., 1999	[161]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Leung et al., 2002	[162]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gordon et al., 2008	[163]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kim et al., 2011	[113]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhao et al., 2013	[164]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Clark Knowles et al, 2014	[114]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cowen et al., 2015	[165]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cozzo et al., 2016	[166]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhu et al., 2016	[167]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Magkos et al., 2017	[168]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhu et al., 2017	[169]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sundaram; Yan, 2018	[170]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mustafi et al., 2020	[171]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

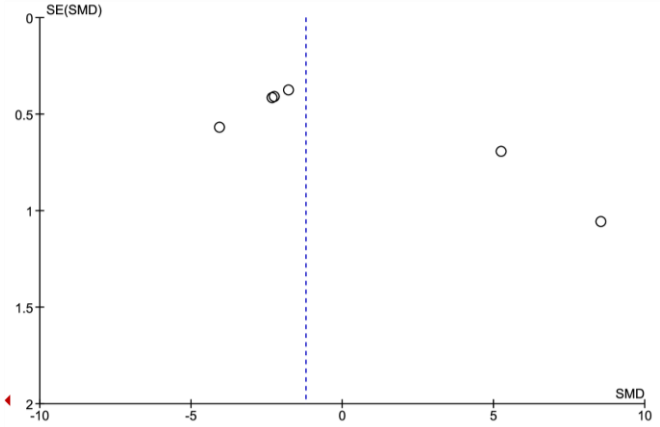
APÊNDICE E. Funnel plot incidência de câncer de mama em animais em dieta com restrição calórica.



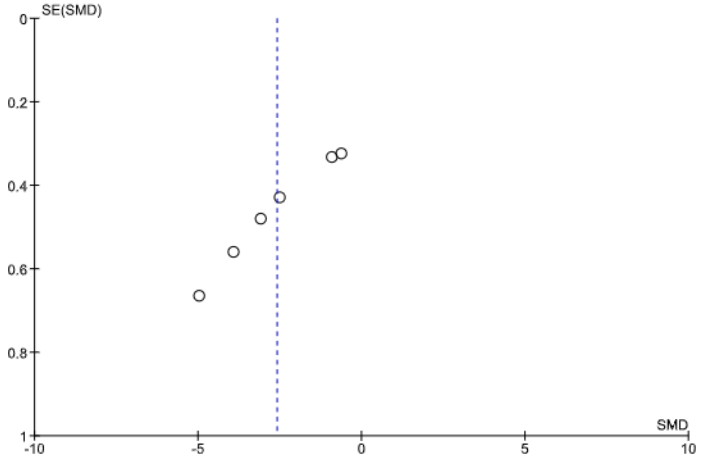
APÊNDICE F. Funnel plot concentrações séricas de IGF-1 em animais com câncer de mama em dieta com restrição calórica.



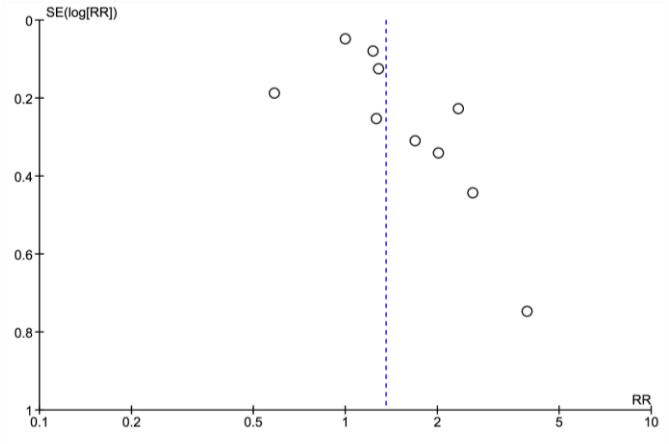
APÊNDICE G. Funnel plot concentrações séricas de glicose em animais com câncer de mama em dieta com restrição calórica.



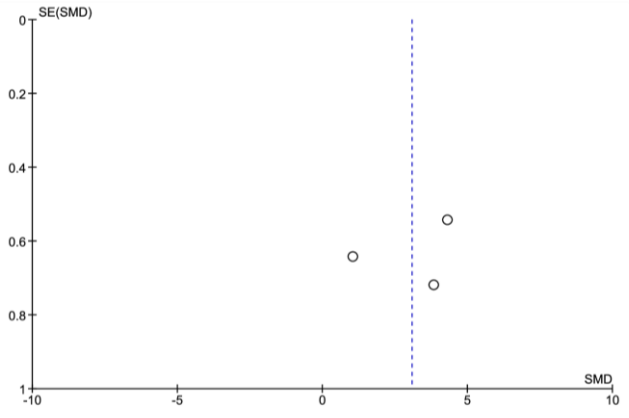
APÊNDICE H. Funnel plot concentrações séricas de BHB em animais com câncer de mama em dieta com restrição calórica.



APÊNDICE I. Funnel plot incidência de câncer de mama em animais com dieta rica em gordura.



APÊNDICE J. Funnel plot volume tumoral do câncer de mama em animais com dieta rica em gordura.



REFERÊNCIAS

1 Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends Genet 1993, 9: 138-141

2 Nowell PC. Diagnostic and prognostic value of chromosome studies in cancer. Ann Clin Lab Sci 1974, 4: 234-240

3 Villadsen R, Fridriksdottir AJ, Rønnov-Jessen L, Gudjonsson T, Rank F, LaBarge MA, Bissell MJ, *et al.* Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. J Cell Biol 2007, 177: 87-101

4 Pitot HC. Pathways of progression in hepatocarcinogenesis. Lancet 2001, 358: 859-860

5 Graña X, Reddy EP. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). Oncogene 1995, 11: 211-219

6 Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. Nature 2001, 411: 342-348

7 Bajaj J, Diaz E, Reya T. Stem cells in cancer initiation and progression. J Cell Biol 2020, 219

8 Sugimura T. Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. Science 1992, 258: 603-607

9 Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. J Mol Med (Berl) 1997, 75: 429-439

10 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144: 646-674

11 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018, 68: 394-424

12 Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q 1971, 49: 509-538

13 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021, 71: 209-249

14 Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003, 362: 419-427

15 Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, *et al.* Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. N Engl J Med 2002, 347: 886-894

16 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer--epidemiology, risk factors and genetics. Bmj 1994, 309: 1003-1006

17 Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res 2017, 50: 33

18 Nakhlis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am 2003, 83: 821-839

19 Aguiar e Silva MA, Vechetti-Junior IJ, Nascimento AF, Furtado KS, Azevedo L, Ribeiro DA, Barbisan LF. Effects of swim training on liver carcinogenesis in male Wistar rats fed a low-fat or high-fat diet. Appl Physiol Nutr Metab 2012, 37: 1101-1109

20 Song M, Lee KM, Kang D. Breast cancer prevention based on gene-environment interaction. Mol Carcinog 2011, 50: 280-290
21 Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. Maturitas 2005, 51: 83-97
22 Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, Hunter DJ. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. Cancer Causes Control 2000, 11: 477-488
23 Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015: e66-73
24 Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002, 225: 165-175
25 Gürsoy AA, Hindistan S, Nural N, Kahriman I, Yilmaz F, Yigitbas C, Erdöl H, *et al.* Comparison of three educational interventions on breast self-examination knowledge and health beliefs. Asian Pac J Cancer Prev 2009, 10: 765-772
26 Taha H, Halabi Y, Berggren V, Jaouni S, Nyström L, Al-Qutob R, Wahlström R. Educational intervention to improve breast health knowledge among women in Jordan. Asian Pac J Cancer Prev 2010, 11: 1167-1173
27 Heim E, Valach L, Schaffner L. Coping and psychosocial adaptation: longitudinal effects over time and stages in breast cancer. Psychosom Med 1997, 59: 408-418
28 Bednarek AK, Sahin A, Brenner AJ, Johnston DA, Aldaz CM. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage. Clin Cancer Res 1997, 3: 11-16
29 Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Woodard S, *et al.* Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001, 19: 657-665
30 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes–dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011, 22: 1736-1747
31 Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer England 2004: 2667-2675
32 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000, 406: 747-752
33 Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care (Basel) 2013, 8: 149-154
34 Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 2013, 502: 333-339
35 Mishra P, Ambs S. Metabolic Signatures of Human Breast Cancer. Mol Cell Oncol 2015, 2
36 Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005, 353: 1784-1792

37 Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, *et al.* Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. Cancer 2008, 113: 2221-2243

38 Terunuma A, Putluri N, Mishra P, Mathé EA, Dorsey TH, Yi M, Wallace TA, *et al.* MYC-driven accumulation of 2-hydroxyglutarate is associated with breast cancer prognosis. J Clin Invest 2014, 124: 398-412

39 Harami-Papp H, Pongor LS, Munkácsy G, Horváth G, Nagy Á M, Ambrus A, Hauser P, *et al.* TP53 mutation hits energy metabolism and increases glycolysis in breast cancer. Oncotarget 2016, 7: 67183-67195

40 Budczies J, Denkert C, Müller BM, Brockmöller SF, Klauschen F, Györffy B, Dietel M, *et al.* Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue - a GC-TOFMS based metabolomics study. BMC Genomics 2012, 13: 334

41 Tayyari F, Gowda GAN, Olopade OF, Berg R, Yang HH, Lee MP, Ngwa WF, *et al.* Metabolic profiles of triple-negative and luminal A breast cancer subtypes in African-American identify key metabolic differences. Oncotarget 2018, 9: 11677-11690

42 Warburg O. On the origin of cancer cells. Science 1956, 123: 309-314

43 Dias AS, Almeida CR, Helguero LA, Duarte IF. Metabolic crosstalk in the breast cancer microenvironment. Eur J Cancer 2019, 121: 154-171

44 Wang YP, Lei QY. Perspectives of Reprogramming Breast Cancer Metabolism. Adv Exp Med Biol 2017, 1026: 217-232

45 Pedersen PL, Mathupala S, Rempel A, Geschwind JF, Ko YH. Mitochondrial bound type II hexokinase: a key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention. Biochim Biophys Acta 2002, 1555: 14-20

46 Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, Miller L, Wang Z, Wheaton W, Chandel N, *et al.* Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer. Cancer Cell 2013, 24: 213-228

47 Yang Y, Wu K, Liu Y, Shi L, Tao K, Wang G. Prognostic significance of metabolic enzyme pyruvate kinase M2 in breast cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017, 96: e8690

48 Eastlack SC, Dong S, Ivan C, Alahari SK. Suppression of PDHX by microRNA-27b deregulates cell metabolism and promotes growth in breast cancer. Mol Cancer 2018, 17: 100

49 Kim S, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Succinate dehydrogenase expression in breast cancer. Springerplus 2013, 2: 299

50 Lampa M, Arlt H, He T, Ospina B, Reeves J, Zhang B, Murtie J, *et al.* Glutaminase is essential for the growth of triple-negative breast cancer cells with a deregulated glutamine metabolism pathway and its suppression synergizes with mTOR inhibition. PLoS One 2017, 12: e0185092

51 DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. Oncogene 2010, 29: 313-324

52 DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, Thompson CB. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2007, 104: 19345-19350

53 Smith B, Schafer XL, Ambeskovic A, Spencer CM, Land H, Munger J. Addiction to Coupling of the Warburg Effect with Glutamine Catabolism in Cancer Cells. Cell Rep 2016, 17: 821-836
54 Kim S, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Expression of glutamine metabolism-related proteins according to molecular subtype of breast cancer. Endocr Relat Cancer 2013, 20: 339-348
55 van Geldermalsen M, Wang Q, Nagarajah R, Marshall AD, Thoeng A, Gao D, Ritchie W, *et al.* ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer. Oncogene 2016, 35: 3201-3208
56 Possemato R, Marks KM, Shaul YD, Pacold ME, Kim D, Birsoy K, Sethumadhavan S, *et al.* Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. Nature 2011, 476: 346-350
57 Jackowski S. Coordination of membrane phospholipid synthesis with the cell cycle. J Biol Chem United States 1994: 3858-3867
58 Kuhajda FP. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. Nutrition United States 2000: 202-208
59 Costello LC, Franklin RB. 'Why do tumour cells glycolyse?': from glycolysis through citrate to lipogenesis. Mol Cell Biochem 2005, 280: 1-8
60 Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, Kinlaw WB, Swinnen JV, Smans K. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. Prog Lipid Res 2013, 52: 585-589
61 Szutowicz A, Kwiatkowski J, Angielski S. Lipogenetic and glycolytic enzyme activities in carcinoma and nonmalignant diseases of the human breast. Br J Cancer 1979, 39: 681-687
62 Corominas-Faja B, Vellon L, Cuyàs E, Buxó M, Martin-Castillo B, Serra D, García J, *et al.* Clinical and therapeutic relevance of the metabolic oncogene fatty acid synthase in HER2+ breast cancer. Histol Histopathol 2017, 32: 687-698
63 Kuemmerle NB, Rysman E, Lombardo PS, Flanagan AJ, Lipe BC, Wells WA, Pettus JR, *et al.* Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation. Mol Cancer Ther 2011, 10: 427-436
64 Lunt SY, Muralidhar V, Hosios AM, Israelsen WJ, Gui DY, Newhouse L, Ogrodzinski M, *et al.* Pyruvate kinase isoform expression alters nucleotide synthesis to impact cell proliferation. Mol Cell 2015, 57: 95-107
65 Lv Y, Wang X, Li X, Xu G, Bai Y, Wu J, Piao Y, *et al.* Nucleotide de novo synthesis increases breast cancer stemness and metastasis via cGMP-PKG-MAPK signaling pathway. PLoS Biol 2020, 18: e3000872
66 Choi J, Kim ES, Koo JS. Expression of Pentose Phosphate Pathway-Related Proteins in Breast Cancer. Dis Markers 2018, 2018: 9369358
67 Peng X, Chen Z, Farshidfar F, Xu X, Lorenzi PL, Wang Y, Cheng F, *et al.* Molecular Characterization and Clinical Relevance of Metabolic Expression Subtypes in Human Cancers. Cell Rep 2018, 23: 255-269 e254
68 Kim SK, Jung WH, Koo JS. Differential expression of enzymes associated with serine/glycine metabolism in different breast cancer subtypes. PLoS One 2014, 9: e101004
69 Budczies J, Pfitzner BM, Györffy B, Winzer KJ, Radke C, Dietel M, Fiehn O, *et al.* Glutamate enrichment as new diagnostic opportunity in breast cancer. Int J Cancer 2015, 136: 1619-1628
70 Craze ML, Cheung H, Jewa N, Coimbra NDM, Soria D, El-Ansari R, Aleskandarany MA, *et al.* MYC regulation of glutamine-proline regulatory axis is key in luminal B breast cancer. Br J Cancer 2018, 118: 258-265

71 Yue M, Jiang J, Gao P, Liu H, Qing G. Oncogenic MYC Activates a Feedforward Regulatory Loop Promoting Essential Amino Acid Metabolism and Tumorigenesis. Cell Rep United States: © 2017 The Author(s). Published by Elsevier Inc 2017: 3819-3832
72 Kim J, Lee YH, Park JHY, Sung MK. Estrogen deprivation and excess energy supply accelerate 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor growth in C3H/HeN mice. Nutrition Research and Practice 2015, 9: 628-636
73 Monaco ME. Fatty acid metabolism in breast cancer subtypes. Oncotarget 2017, 8: 29487-29500
74 Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, *et al.* American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 2006, 56: 254-281; quiz 313-254
75 Cava E, Fontana L. Will calorie restriction work in humans? Aging (Albany NY) 2013, 5: 507-514
76 Coffer PJ. When less is more: the PI3K pathway as a determinant of tumor response to dietary restriction. Cell Res 2009, 19: 797-799
77 Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014, 9: e115147
78 Heyman MB, Young VR, Fuss P, Tsay R, Joseph L, Roberts SB. Underfeeding and body weight regulation in normal-weight young men. Am J Physiol 1992, 263: R250-257
79 Webb P, Abrams T. Loss of fat stores and reduction in sedentary energy expenditure from undereating. Hum Nutr Clin Nutr 1983, 37: 271-282
80 Velthuis-te Wierik EJ, Westerterp KR, van den Berg H. Impact of a moderately energy-restricted diet on energy metabolism and body composition in non-obese men. Int J Obes Relat Metab Disord 1995, 19: 318-324
81 Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, Smith SR, *et al.* Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. PLoS Med 2007, 4: e76
82 Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, *et al.* Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. Jama 2006, 295: 1539-1548
83 Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, Simone NL. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. Future Oncol 2013, 9: 959-976
84 Maroon J, Bost J, Amos A, Zuccoli G. Restricted calorie ketogenic diet for the treatment of glioblastoma multiforme. J Child Neurol 2013, 28: 1002-1008
85 Seyfried BT, Kiebish M, Marsh J, Mukherjee P. Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. J Cancer Res Ther 2009, 5 Suppl 1: S7-15
86 Elandt-Johnson RC. Definition of rates: some remarks on their use and misuse. Am J Epidemiol 1975, 102: 267-271
87 Nogueira LM, Dunlap SM, Ford NA, Hursting SD. Calorie restriction and rapamycin inhibit MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in a mouse model of postmenopausal obesity. Endocrine-Related Cancer 2012, 19: 57-68

88 Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Tröger J, Abel U, Graf N, *et al.* Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. Ann Oncol 2001, 12: 311-319
89 Gerich JE. Control of glycaemia. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993, 7: 551-586
90 Brzozowski AM, Dodson EJ, Dodson GG, Murshudov GN, Verma C, Turkenburg JP, de Bree FM, *et al.* Structural origins of the functional divergence of human insulin-like growth factor-I and insulin. Biochemistry 2002, 41: 9389-9397
91 Zhang Y, Chua S, Jr. Leptin Function and Regulation. Compr Physiol 2017, 8: 351-369
92 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019, 366: l4898
93 Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. Bmj 2016, 355: i4919
94 Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol 2014, 14: 43
95 Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Effective metabolic intervention of breast cancer progression and metastasis. Cancer Research 2009, 69
96 Dogan S, Johannsen AC, Grande JP, Cleary MP. Effects of Intermittent and Chronic Calorie Restriction on Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and IGF-I Signaling Pathways in Mammary Fat Pad Tissues and Mammary Tumors. Nutrition and Cancer-an International Journal 2011, 63: 389-401
97 Harvell DME, Strecker TE, Xie B, Buckles LK, Tochacek M, McComb RD, Shull JD. Diet-gene interactions in estrogen-induced mammary carcinogenesis in the ACI rat. Journal of Nutrition 2001, 131: 3087S-3091S
98 Cleary MP, Hu X, Grossmann ME, Juneja SC, Dogan S, Grande JP, Maihle NJ. Prevention of mammary tumorigenesis by intermittent caloric restriction: Does caloric intake during refeeding modulate the response? Experimental Biology and Medicine 2007, 232: 70-80
99 Dogan S, Rogozina OP, Lokshin AE, Grande JP, Cleary MP. Effects of chronic vs. intermittent calorie restriction on mammary tumor incidence and serum adiponectin and leptin levels in MMTV-TGF-α mice at different ages. Oncol Lett 2010, 1: 167-176
100 Phoenix KN, Vumbaca F, Fox MM, Evans R, Claffey KP. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy. Breast Cancer Res Treat 2010, 123: 333-344
101 De Lorenzo MS, Baljinnyam E, Vatner DE, Abarzua P, Vatner SF, Rabson AB. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. Carcinogenesis 2011, 32: 1381-1387
102 Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, Savage JE, Sano Y, Dan T, Jin LJ, *et al.* Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. Cell Cycle 2013, 12: 1955-1963
103 Simone B, Dan T, Palagani A, Jin L, Han S, Wright C, Savage J, *et al.* Caloric restriction coupled with radiation decreases metastatic burden in triple negative breast cancer. Cell Cycle 2016, 15: 2265-2274
104 Simone BA, Palagani A, Strickland K, Ko K, Jin L, Lim MK, Dan TD, *et al.* Caloric restriction counteracts chemotherapy-induced inflammation and increases response to therapy in a triple negative breast cancer model. Cell Cycle 2018, 17: 1536-1544

105 Tessitore L, Chiara M, Sesca E, Premoselli F, Binasco V, Dianzani MU. Fasting during promotion, but not during initiation, enhances the growth of methylnitrosourea-induced mammary tumours. Carcinogenesis 1997, 18: 1679-1681

106 Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, *et al.* Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. Science Translational Medicine 2012, 4

107 Di Biase S, Lee C, Brandhorst S, Manes B, Buono R, Cheng CW, Cacciottolo M, *et al.* Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity. Cancer Cell 2016, 30: 136-146

108 Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, Valdemarin F, Becherini P, Wei M, Brandhorst S, *et al.* Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. Nature 2020, 583: 620-624

109 Gluschnaider U, Hertz R, Ohayon S, Smeir E, Smets M, Pikarsky E, Bar-Tana J. Long-Chain Fatty Acid Analogues Suppress Breast Tumorigenesis and Progression. Cancer Research 2014, 74: 6991-7002

110 Talib WH. A ketogenic diet combined with melatonin overcomes cisplatin and vincristine drug resistance in breast carcinoma syngraft. Nutrition 2020, 72

111 Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. PLoS ONE 2020, 15

112 Ho VW, J.Hamilton M, Dang NHT, E.Hsu B, H.Adomat H, S.Guns E, Weljie A, *et al.* A low carbohydrate, high protein diet combined with celecoxib markedly reduces metastasis. Carcinogenesis 2014, 35: 2291-2299

113 Kim EJ, Choi MR, Park H, Kim M, Hong JE, Lee JY, Chun HS, *et al.* Dietary fat increases solid tumor growth and metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells and mortality in obesity-resistant BALB/c mice. Breast Cancer Research 2011, 13

114 Clark-Knowles KV, Dewar-Darch D, Jardine KE, McBurney MW. Modulation of Tumorigenesis by Dietary Intervention Is Not Mediated by SIRT1 Catalytic Activity. Plos One 2014, 9

115 Zorn S, Ehret J, Schäuble R, Rautenberg B, Ihorst G, Bertz H, Urbain P, *et al.* Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients - A controlled cross-over pilot study. BMC Cancer 2020, 20

116 Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Nutrition Journal 2020, 19

117 Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Clinical Nutrition 2020,

118 Lugtenberg RT, de Groot S, Kaptein AA, Fischer MJ, Kranenbarg EM, Carpentier MD, Cohen D, *et al.* Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. Breast Cancer Res Treat 2021, 185: 741-758

119 Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: a Randomized Controlled Trial Study. 2020, 72: 627-634 C623 - CINAHL 142124123

120 Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, Koebrunner PS, Krage K, Schäfer G, Weigel M, *et al.* Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. Breast Cancer Res 2020, 22: 94
121 Kämmerer U, Klement RJ, Joos FT, Sütterlin M, Reuss-Borst M. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. Nutrients 2021, 13
122 de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, Welters MJP, Ehsan I, Vreeswijk MPG, Smit V, *et al.* Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. Nat Commun 2020, 11: 3083
123 Kritchevsky D, Weber MM, Klurfeld DM. Dietary fat versus caloric content in initiation and promotion of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. Cancer Res 1984, 44: 3174-3177
124 Klurfeld DM, Weber MM, Kritchevsky D. Inhibition of chemically induced mammary and colon tumor promotion by caloric restriction in rats fed increased dietary fat. Cancer Res 1987, 47: 2759-2762
125 Klurfeld DM, Welch CB, Lloyd LM, Kritchevsky D. Inhibition of DMBA-induced mammary tumorigenesis by caloric restriction in rats fed high-fat diets. Int J Cancer 1989, 43: 922-925
126 Klurfeld DM, Welch CB, Davis MJ, Kritchevsky D. Determination of degree of energy restriction necessary to reduce DMBA-induced mammary tumorigenesis in rats during the promotion phase. J Nutr 1989, 119: 286-291
127 Ruggeri BA, Klurfeld DM, Kritchevsky D, Furlanetto RW. Caloric restriction and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor growth in rats: alterations in circulating insulin, insulin-like growth factors I and II, and epidermal growth factor. Cancer Res 1989, 49: 4130-4134
128 Kritchevsky D, Welch CB, Klurfeld DM. Response of mammary tumors to caloric restriction for different time periods during the promotion phase. Nutr Cancer 1989, 12: 259-269
129 Li HW, Zhao W, Sarkar NH. Dietary regulation of mammary tumorigenesis in RIII/Sa mice: Investigation of a possible mechanism. Cancer Letters 1994, 79: 199-211
130 Bagga D, Byerley LO, Koziol BJ, Glick Z, Ashley JM, Heber D. ADIPOSE-TISSUE AND THE EFFECTS OF FAT AND CALORIES ON BREAST TUMORIGENESIS IN RATS. Journal of Nutritional Biochemistry 1995, 6: 667-672
131 Tagliaferro A, Ronan A, Meeker L, Thompson H, Scott A, Sinha D. Cyclic food restriction alters substrate utilization and abolishes protection from mammary carcinogenesis in female rats. Journal of Nutrition 1996, 126: 1398-1405
132 Zhu Z, Haegele AD, Thompson HJ. Effect of caloric restriction on pre-malignant and malignant stages of mammary carcinogenesis. Carcinogenesis 1997, 18: 1007-1012
133 Zhu ZJ, Jiang WQ, Thompson HJ. Effect of energy restriction on tissue size regulation during chemically induced mammary carcinogenesis. Carcinogenesis 1999, 20: 1721-1726
134 Cleary MP, Jacobson MK, Phillips FC, Getzin SC, Grande JP, Maihle NJ. Weight-cycling decreases incidence and increases latency of mammary tumors to a greater extent than does chronic caloric restriction in mouse mammary tumor virus-transforming growth factor-alpha female mice. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2002, 11: 836-843

135 Harvell DME, Strecker TE, Xie B, Pennington KL, McComb RD, Shull JD. Dietary energy restriction inhibits estrogen-induced mammary, but not pituitary, tumorigenesis in the ACI rat. Carcinogenesis 2002, 23: 161-169
136 Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. An experimental paradigm for studying the cellular and molecular mechanisms of cancer inhibition by energy restriction. Mol Carcinog 2002, 35: 51-56
137 Thompson HJ, McGinley JN, Spoelstra NS, Jiang W, Zhu Z, Wolfe P. Effect of dietary energy restriction on vascular density during mammary carcinogenesis. Cancer Research 2004, 64: 5643-5650
138 Jiang W, Zhu Z, Thompson HJ. Dietary energy restriction modulates the activity of AMP-activated protein kinase, Akt, and mammalian target of rapamycin in mammary carcinomas, mammary gland, and liver. Cancer Res 2008, 68: 5492-5499
139 Miliaras S, Anogeianaki A, Meditskou S, Kefala V, Koutsonikolas D, Liangouris J, Anogianakis G, *et al.* Effects of Rich-in-Fat Diets and Highly Selective Cox-2 Inhibitors on 7,12-Dimethylbenz-(a)-Anthracene -Induced Tumor Growth. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2009, 22: 323-332
140 Rogozina OP, Bonorden MJL, Grande JP, Cleary MP. Serum Insulin-like Growth Factor-I and Mammary Tumor Development in Ad libitum-Fed, Chronic Calorie-Restricted, and Intermittent Calorie-Restricted MMTV-TGF-alpha Mice. Cancer Prevention Research 2009, 2: 712-719
141 Dunlap SM, Chiao LJ, Nogueira L, Usary J, Perou CM, Varticovski L, Hursting SD. Dietary Energy Balance Modulates Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Tumor Progression in Murine Claudin-Low and Basal-like Mammary Tumor Models. Cancer Prevention Research 2012, 5: 930-942
142 Nogueira LM, Lavigne JA, Chandramouli GVR, Lui H, Barrett JC, Hursting SD. Dose-dependent effects of calorie restriction on gene expression, metabolism, and tumor progression are partially mediated by insulin-like growth factor-1. Cancer Medicine 2012, 1: 275-288
143 De Angel RE, Conti CJ, Wheatley KE, Brenner AJ, Otto G, deGraffenried LA, Hursting SD. The enhancing effects of obesity on mammary tumor growth and Akt/mTOR pathway activation persist after weight loss and are reversed by RAD001. Molecular Carcinogenesis 2013, 52: 446-458
144 Mizuno NK, Rogozina OP, Seppanen CM, Liao DJ, Cleary MP, Grossmann ME. Combination of Intermittent Calorie Restriction and Eicosapentaenoic Acid for Inhibition of Mammary Tumors. Cancer Prevention Research 2013, 6: 540-547
145 Rossi EL, Dunlap SM, Bowers LW, Khatib SA, Doerstling SS, Smith LA, Ford NA, *et al.* Energy Balance Modulation Impacts Epigenetic Reprogramming, ER alpha and ER beta Expression, and Mammary Tumor Development in MMTV-neu Transgenic Mice. Cancer Research 2017, 77: 2500-2511
146 Ma ZK, Parris AB, Howard EW, Shi YJ, Yang SH, Jiang YB, Kong LF, *et al.* Caloric restriction inhibits mammary tumorigenesis in MMTV-ErbB2 transgenic mice through the suppression of ER and ErbB2 pathways and inhibition of epithelial cell sternness in premalignant mammary tissues. Carcinogenesis 2018, 39: 1264-1273
147 Koc Yildirim E, Balkaya M. Dynamics of breast tumor incidence, tumor volume and serum metabolic hormones in calorie restricted rats. Biotech Histochem 2021, 96: 339-346

148 Dogan S, Cicekdal MB, Ozorhan U, Karabiyik G, Kazan BT, Ekici ID, Yilmaz B, *et al.* Roles of adiponectin and leptin signaling-related microRNAs in the preventive effects of calorie restriction in mammary tumor development. Applied Physiology Nutrition and Metabolism 2021, 46: 866-876
149 Ip C. Ability of dietary fat to overcome the resistance of mature female rats to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis. Cancer Res 1980, 40: 2785-2789
150 Cohen LA, Chan PC, Wynder EL. The role of a high-fat diet in enhancing the development of mammary tumors in ovariectomized rats. Cancer 1981, 47: 66-71
151 Davidson M, Carroll K. Inhibitory effect of a fat-free diet on mammary carcinogenesis in rats. Nutrition and Cancer 1982, 3: 207-215
152 Thompson HJ, Meeker LD, Tagliaferro AR, Roberts JS. Effect of energy intake on the promotion of mammary carcinogenesis by dietary fat. Nutrition and Cancer 1985, 7: 37-41
153 Beth M, Berger MR, Aksoy M, Schmähl D. Comparison between the effects of dietary fat level and of calorie intake on methylnitrosourea-induced mammary carcinogenesis in female SD rats. Int J Cancer 1987, 39: 737-744
154 Jacobson EA, James KA, Frei JV, Carroll KK. Effects of dietary fat on long-term growth and mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats given a low dose of DMBA. Nutrition and Cancer 1988, 11: 221-227
155 Rose DP, Connolly JM, Meschter CL. Effect of dietary fat on human breast cancer growth and lung metastasis in nude mice. Journal of the National Cancer Institute 1991, 83: 1491-1495
156 Bunk B, Zhu P, Klinga K, Berger MR, Schmähl D. Influence of reducing luxury calories in the treatment of experimental mammary carcinoma. Br J Cancer 1992, 65: 845-851
157 Meschter CL, Connolly JM, Rose DP. Influence of Regional Location of the Inoculation Site and Dietary-Fat on the Pathology of Mda-Mb-435 Human Breast-Cancer Cell-Derived Tumors Grown in Nude-Mice. Clinical & Experimental Metastasis 1992, 10: 167-173
158 Noguchi M, Ohta N, Kitagawa H, Earashi M, Thomas M, Miyazaki I, Mizukami Y. EFFECTS OF SWITCHING FROM A HIGH-FAT DIET TO A LOW-FAT DIET ON TUMOR PROLIFERATION AND CELL-KINETICS OF 7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE-INDUCED MAMMARY-CARCINOMA IN RATS. Oncology 1992, 49: 246-252
159 Rose DP, Connolly JM. Influence of dietary fat intake on local recurrence and progression of metastases arising from MDA-MB-435 human breast cancer cells in nude mice after excision of the primary tumor. Nutrition and Cancer 1992, 18: 113-122
160 Jackson CD, Weis C, Chen JJ, Bechtel DH, Poirier LA. Relative contribution of calories from dietary fat, carbohydrate, and fiber in the promotion of DMBA-induced mammary tumors in Sprague-Dawley rats. Nutrition and Cancer-an International Journal 1998, 30: 194-200
161 Wang ZS, Pei HY, Kaeck M, Lu JX. Mammary cancer promotion and MAPK activation associated with consumption of a corn oil-based high-fat diet. Nutrition and Cancer-an International Journal 1999, 34: 140-146
162 Leung G, Benzie IFF, Cheung A, Tsao SW, Wong YC. No effect of a high-fat diet on promotion of sex hormone-induced prostate and mammary carcinogenesis in the Noble rat model. British Journal of Nutrition 2002, 88: 399-409

163 Gordon RR, Hunter KW, La Merrill M, Sorensen P, Threadgill DW, Pomp D. Genotype x diet interactions in mice predisposed to mammary cancer: II. Tumors and metastasis. Mammalian Genome 2008, 19: 179-189

164 Zhao Y, Tan YS, Aupperlee MD, Langohr IM, Kirk EL, Troester MA, Schwartz RC, *et al.* Pubertal high fat diet: effects on mammary cancer development. Breast Cancer Research 2013, 15

165 Cowen S, McLaughlin SL, Hobbs G, Coad J, Martin KH, Olfert IM, Vona-Davis L. High-Fat, High-Calorie Diet Enhances Mammary Carcinogenesis and Local Inflammation in MMTV-PyMT Mouse Model of Breast Cancer. Cancers 2015, 7: 1125-1142

166 Cozzo AJ, Sundaram S, Zattra O, Qin YY, Freemerman AJ, Essaid L, Darr DB, *et al.* cMET inhibitor crizotinib impairs angiogenesis and reduces tumor burden in the C3(1)-Tag model of basal-like breast cancer. Springerplus 2016, 5

167 Zhu Y, Aupperlee MD, Zhao Y, Tan YS, Kirk EL, Sun X, Troester MA, *et al.* Pubertal and adult windows of susceptibility to a high animal fat diet in Trp53-null mammary tumorigenesis. Oncotarget 2016, 7: 83409-83423

168 Magaki M, Ishii H, Yamasaki A, Kitai Y, Kametani S, Nakai R, Dabid A, *et al.* A high-fat diet increases the incidence of mammary cancer in c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats. Journal of Toxicologic Pathology 2017, 30: 145-152

169 Zhu Y, Aupperlee MD, Haslam SZ, Schwartz RC. Pubertally Initiated High-Fat Diet Promotes Mammary Tumorigenesis in Obesity-Prone FVB Mice Similarly to Obesity-Resistant BALB/c Mice. Translational Oncology 2017, 10: 928-935

170 Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding mitigates high-fat diet–enhanced mammary tumorigenesis in MMTV-PyMT mice. Nutrition Research 2018, 59: 72-79

171 Mustafi D, Valek R, Fitch M, Werner V, Fan XB, Markiewicz E, Fernandez S, *et al.* Magnetic resonance angiography reveals increased arterial blood supply and tumorigenesis following high fat feeding in a mouse model of triple-negative breast cancer. Nmr in Biomedicine 2020, 33

172 Carroll KK, Khor HT. Effects of dietary fat and dose level of 7,12-dimethylbenz(alpha)-anthracene on mammary tumor incidence in rats. Cancer Res 1970, 30: 2260-2264

173 Hopkins GJ, West CE, Hard GC. Effect of dietary fats on the incidence of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced tumors in rats. Lipids 1976, 11: 328-333

174 Aylsworth CF, Jone C, Trosko JE, Meites J, Welsch CW. Promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumorigenesis by high dietary fat in the rat: possible role of intercellular communication. J Natl Cancer Inst 1984, 72: 637-645

175 Cowen S, McLaughlin SL, Hobbs G, Coad J, Martin KH, Olfert MI, Vona-Davis L. High-fat, high-calorie diet enhances mammary carcinogenesis and local inflammation in mmtv-pymt mouse model of breast cancer. Cancers 2015, 7: 1125-1142

176 van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, *et al.* Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000, 152: 514-527

177 Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, *et al.* Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control 2002, 13: 741-751

178 Engelman RW, Owens UE, Bradley WG, Day NK, Good RA. Mammary and submandibular gland epidermal growth factor expression is reduced by calorie restriction. Cancer Res 1995, 55: 1289-1295

179 Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Effect of energy restriction on the expression of cyclin D1 and p27 during premalignant and malignant stages of chemically induced mammary carcinogenesis. Mol Carcinog 1999, 24: 241-245

180 Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2003, 95: 1218-1226

181 Rinaldi S, Key TJ, Peeters PH, Lahmann PH, Lukanova A, Dossus L, Biessy C, *et al.* Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. Int J Cancer 2006, 118: 2832-2839

182 Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, *et al.* Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet 1998, 351: 1393-1396

183 Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, *et al.* Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2011, 4: 1021-1029

184 Bulun SE, Simpson ER. Competitive reverse transcription-polymerase chain reaction analysis indicates that levels of aromatase cytochrome P450 transcripts in adipose tissue of buttocks, thighs, and abdomen of women increase with advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994, 78: 428-432

185 Simpson ER, Mahendroo MS, Nichols JE, Bulun SE. Aromatase gene expression in adipose tissue: relationship to breast cancer. Int J Fertil Menopausal Stud 1994, 39 Suppl 2: 75-83

186 Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, Brown KA. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. J Steroid Biochem Mol Biol 2019, 189: 161-170

187 Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst 2002, 94: 606-616

188 Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F, Dossus L, Biessy C, Olsen A, Tjonneland A, *et al.* IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Endocr Relat Cancer 2006, 13: 593-605

189 Baglietto L, English DR, Hopper JL, Morris HA, Tilley WD, Giles GG. Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007, 16: 763-768

190 Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, Ram M, *et al.* Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002, 11: 1361-1368

191 Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 3574-3578

192 Haas-Kogan D, Shalev N, Wong M, Mills G, Yount G, Stokoe D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. Curr Biol 1998, 8: 1195-1198

193 Myers MP, Pass I, Batty IH, Van der Kaay J, Stolarov JP, Hemmings BA, Wigler MH, *et al.* The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor supressor function. Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95: 13513-13518

194 Wu X, Senechal K, Neshat MS, Whang YE, Sawyers CL. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 1998, 95: 15587-15591

195 Yao R, Cooper GM. Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. Science 1995, 267: 2003-2006

196 Nishida K, Kaziro Y, Satoh T. Anti-apoptotic function of Rac in hematopoietic cells. Oncogene 1999, 18: 407-415

197 Kennedy SG, Kandel ES, Cross TK, Hay N. Akt/Protein kinase B inhibits cell death by preventing the release of cytochrome c from mitochondria. Mol Cell Biol 1999, 19: 5800-5810

198 Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, *et al.* Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. Cell 1999, 96: 857-868

199 Kandasamy K, Srivastava RK. Role of the phosphatidylinositol 3'-kinase/PTEN/Akt kinase pathway in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells. Cancer Res 2002, 62: 4929-4937

200 Chen X, Thakkar H, Tyan F, Gim S, Robinson H, Lee C, Pandey SK, *et al.* Constitutively active Akt is an important regulator of TRAIL sensitivity in prostate cancer. Oncogene 2001, 20: 6073-6083

201 Hopkins BD, Pauli C, Du X, Wang DG, Li X, Wu D, Amadiume SC, *et al.* Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. Nature 2018, 560: 499-503

202 Navé BT, Ouwens M, Withers DJ, Alessi DR, Shepherd PR. Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: identification of a convergence point for opposing effects of insulin and amino-acid deficiency on protein translation. Biochem J 1999, 344 Pt 2: 427-431

203 Aoki M, Blazek E, Vogt PK. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the oncoproteins P3k and Akt. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98: 136-141

204 Meric F, Hunt KK. Translation initiation in cancer: a novel target for therapy. Mol Cancer Ther 2002, 1: 971-979

205 Princiotta MF, Finzi D, Qian SB, Gibbs J, Schuchmann S, Buttgereit F, Bennink JR, *et al.* Quantitating protein synthesis, degradation, and endogenous antigen processing. Immunity 2003, 18: 343-354

206 Fabrizio P, Pozza F, Pletcher SD, Gendron CM, Longo VD. Regulation of longevity and stress resistance by Sch9 in yeast. Science 2001, 292: 288-290

207 Nogueira V, Park Y, Chen CC, Xu PZ, Chen ML, Tonic I, Unterman T, *et al.* Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis. Cancer Cell 2008, 14: 458-470

208 Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. Nat Rev Cancer England 2007: 139-147

209 Albini A, Tosetti F, Benelli R, Noonan DM. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. Cancer Res 2005, 65: 10637-10641
210 Lewis CE, Leek R, Harris A, McGee JO. Cytokine regulation of angiogenesis in breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. J Leukoc Biol 1995, 57: 747-751
211 Lope V, Martín M, Castelló A, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Antolín S, *et al.* Overeating, caloric restriction and breast cancer risk by pathologic subtype: the EPIGEICAM study. Sci Rep 2019, 9: 3904
212 Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, JeBailey L, Krzysik-Walker S, Villareal DT, Capri M, *et al.* Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. Aging Cell 2013, 12: 645-651
213 Pawlikowska L, Hu D, Huntsman S, Sung A, Chu C, Chen J, Joyner AH, *et al.* Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. Aging Cell 2009, 8: 460-472
214 Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, Masaki KH, *et al.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. Proc Natl Acad Sci U S A 2008, 105: 13987-13992
215 Sun Y, Wang L, Xu X, Han P, Wu J, Tian X, Li M. FOXO4 Inhibits the Migration and Metastasis of Colorectal Cancer by Regulating the APC2/β-Catenin Axis. Front Cell Dev Biol 2021, 9: 659731
216 Bai J, Zhang X, Shi D, Xiang Z, Wang S, Yang C, Liu Q, *et al.* Exosomal miR-128-3p Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer Cells by Targeting FOXO4 via TGF-β/SMAD and JAK/STAT3 Signaling. Front Cell Dev Biol 2021, 9: 568738
217 Su L, Liu X, Chai N, Lv L, Wang R, Li X, Nie Y, *et al.* The transcription factor FOXO4 is down-regulated and inhibits tumor proliferation and metastasis in gastric cancer. BMC Cancer 2014, 14: 378
218 Larson-Meyer DE, Redman L, Heilbronn LK, Martin CK, Ravussin E. Caloric restriction with or without exercise: the fitness versus fatness debate. Med Sci Sports Exerc 2010, 42: 152-159
219 Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, *et al.* Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss. J Appl Physiol (1985) 2007, 102: 634-640
220 Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. Diabetes Care 2002, 25: 431-438
221 Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. Am J Clin Nutr 1988, 47: 42-48
222 Vargas S, Romance R, Petro JL, Bonilla DA, Galancho I, Espinar S, Kreider RB, *et al.* Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr 2018, 15: 31
223 Kephart WC, Pledge CD, Roberson PA, Mumford PW, Romero MA, Mobley CB, Martin JS, *et al.* The Three-Month Effects of a Ketogenic Diet on Body Composition, Blood Parameters, and Performance Metrics in CrossFit Trainees: A Pilot Study. Sports (Basel) 2018, 6
224 Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, Arik Z, *et al.* The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. J buon 2013, 18: 335-341

225 Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F, Falcini F, Vattiato R, Cioccoloni F, Calagreti G, *et al.* High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. Eur J Cancer 2013, 49: 3881-3888
226 Cespedes Feliciano E, Chen WY. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early-stage breast and colorectal cancer. Proc Nutr Soc 2018, 77: 382-387
227 Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, *et al.* Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 2002, 20: 42-51
228 Ferroni P, Riondino S, Laudisi A, Portarena I, Formica V, Alessandroni J, D'Alessandro R, *et al.* Pretreatment Insulin Levels as a Prognostic Factor for Breast Cancer Progression. Oncologist 2016, 21: 1041-1049
229 Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L, Aguila C, *et al.* Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. Exp Diabetes Res 2012, 2012: 732027
230 Cespedes Feliciano EM, Popuri K, Cobzas D, Baracos VE, Beg MF, Khan AD, Ma C, *et al.* Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020, 11: 1258-1269
231 Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. Med Oncol 2017, 34: 72
232 Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, Cohen P, *et al.* Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. Aging (Albany NY) 2009, 1: 988-1007
233 Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, Cheng CW, *et al.* Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. BMC Cancer 2016, 16: 360
234 Cohen LA, Thompson DO, Maeura Y, Choi K, Blank ME, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. I. Promoting effects of different dietary fats on N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumorigenesis. J Natl Cancer Inst, 1986, 77: 33-42
235 Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. Br J Cancer, 2003, 89: 1672-85
236 Zhuang P, Zhang Y, He W, Chen X, Chen J, He L, Mao L, Wu F, Jiao J. Dietary Fats in Relation to Total and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of 521 120 Individuals With 16 Years of Follow-Up. Circ Res, 2019, 124: 757-768
237 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Eur J Cancer, 2010, 46: 2555-62
238 Sellem L, Srour B, Guéraud F, Pierre F, Kesse-Guyot E, Fiolet T, Lavalette C, Egnell M, Latino-Martel P, Fassier P, Hercberg S, Galan P, Deschasaux M, Touvier M. Saturated, mono- and polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk: results from the French prospective cohort NutriNet-Santé. Eur J Nutr, 2019, 58: 1515-1527
239 Bojková B, Winklewski PJ, Wszedybyl-Winklewska M. Dietary Fat and Cancer-Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence. Int J Mol Sci, 2020, 21

240 Murad LB, da Silva Nogueira P, de Araújo WM, Sousa-Squiavinato ACM, Rocha MR, de Souza WF, de-Freitas-Junior J, Barcellos-de-Souza P, Bastos LG, Morgado-Díaz JA. Docosahexaenoic acid promotes cell cycle arrest and decreases proliferation through WNT/β-catenin modulation in colorectal cancer cells exposed to γ-radiation. Biofactors, 2019, 45: 24-34
241 Moradi Sarabi M, Zahedi AS, Pajouhi N, Khosrav P, Bagheri S, Ahmadvand H, Shahryarhesami S. The effects of dietary polyunsaturated fatty acids on miR-126 promoter DNA methylation status and VEGF protein expression in the colorectal cancer cells. Genes Nutr, 2018, 13: 32
242 Yin Y, Sui C, Meng F, Ma P, Jiang Y. The omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid inhibits proliferation and progression of non-small cell lung cancer cells through the reactive oxygen species-mediated inactivation of the PI3K/Akt pathway. Lipids Health Dis, 2017, 16: 87
243 Bai X, Shao J, Zhou S, Zhao Z, Li F, Xiang R, Zhao AZ, Pan J. Inhibition of lung cancer growth and metastasis by DHA and its metabolite, RvD1, through miR-138-5p/FOXC1 pathway. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38: 479
244 Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, Berry D, Steward W, Dennison A. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. Eur J Cancer, 2009, 45: 2077-86
245 Fang X, Ge K, Song C, Ge Y, Zhang J. Effects of n-3PUFAs on autophagy and inflammation of hypothalamus and body weight in mice. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501: 927-932
246 Cory JG, Cory AH. Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leucemia. In Vivo, 2006, 20: 587-9
247 DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, Thompson CB. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104: 19345-50
248 Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, Mattaini KR, Yang J, Hiller K, Jewell CM, Johnson ZR, Irvine DJ, Guarente L, Kelleher JK, Vander Heiden MG, Iliopoulos O, Stephanopoulos G. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. Nature, 2011, 481: 380-4
249 Yudkoff M, Pleasure D, Cregar L, Lin ZP, Nissim I, Stern J. Glutathione turnover in cultured astrocytes: studies with [15N]glutamate. J Neurochem, 1990, 55: 137-45
250 Yanagida O, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Segawa H, Nii T, Cha SH, Matsuo H, Fukushima J, Fukasawa Y, Tani Y, Taketani Y, Uchino H, Kim JY, Inatomi J, Okayasu I, Miyamoto K, Takeda E, Goya T, Endou H. Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. Biochim Biophys Acta, 2001, 1514: 291-302
251 DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and câncer. Oncogene, 2010, 29: 313-24