

Artigo de Revisão

A RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATO NO AUXÍLIO AO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS 2

THE CARBOHYDRATE RESTRICTION IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 2

Marcela Augusta Rodrigues Guimarães¹, Michele Ferro de Amorim Cruz¹, Dayanne da Costa Maynard¹

1. Curso de Nutrição. Centro Universitário de Brasília. Brasília – DF – Brasil.

RESUMO

Diversos estudos têm mostrado uma relação entre a restrição de carboidrato e a melhora dos biomarcadores relacionados ao Diabetes Mellitus 2. O presente artigo trata de uma revisão bibliográfica sobre a restrição de carboidrato no auxílio ao tratamento de Diabetes Mellitus 2 com o objetivo de analisar os impactos de uma dieta restrita em carboidrato no controle da patologia e suas complicações. Para a coleta de dados, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos em periódicos nacionais e internacionais, publicados entre 2009 e 2019 em três idiomas e em quatro bases de dados eletrônicos científicos. Como resultado, notou-se que uma pequena redução do consumo de carboidratos na dieta é uma estratégia eficaz para a melhoria dos biomarcadores relacionados ao Diabetes Mellitus 2 e suas complicações, bem como para redução significativa do uso de medicamentos antidiabéticos. Concluiu-se, portanto, que a restrição de carboidrato pode ser uma possível estratégia a ser utilizada como terapia coadjuvante para o tratamento do Diabetes Mellitus 2, embora essa temática deva ser melhor avaliada por estudos prospectivos, randomizados e de longo prazo.

Palavras-chave: diabetes mellitus; insulina; glicemia; carboidrato; dieta.

ABSTRACT

Several studies have been shown a relationship between carbohydrate restriction and the improvement of biomarkers related to Diabetes Mellitus 2. This article deals with a reflective review on carbohydrate restriction in the treatment of Diabetes Mellitus 2 to analyze the impacts of a carbohydrate-restricted diet on disease control and its complications. For data collection, it was performed a bibliographic search of articles in national and international journals, published between 2009 and 2019 in three languages and four electronic scientific databases. As result, it was noted that a small reduction in carbohydrate intake in the diet is an effective strategy to improve the biomarkers related to Diabetes Mellitus 2 and their complications and to significantly reduce the use of antidiabetic drugs. It was concluded, therefore, that carbohydrate restriction may be a possible strategy to be used as adjunctive therapy for the treatment of Diabetes Mellitus 2, although this theme should be better evaluated by prospective, randomized, and long-term studies.

Keywords: diabetes mellitus; insulin; glucose; carbohydrate; diet.

Contato: Marcela Augusta Rodrigues Guimarães, nutrimarcelaguimaraes@gmail.com

Enviado:	Set/2019
Revisado:	Dez/2019
Aceito:	Jan/2020

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) é uma doença crônica oriunda do uso ineficaz de insulina pelo corpo que acarreta um quadro de concentrações elevadas de glicose no sangue, isto é, hiperglicemia¹.

De acordo com os últimos dados do Vigitel, 7,7% da população adulta brasileira foi diagnosticada com diabetes em 2018. Quando comparado ao ano de 2006, obteve-se um aumento significativo em relação ao ano de 2006, com 5,5%².

Esse aumento significativo pode ser atribuído ao crescimento e envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como a mudanças nos

padrões alimentares que incluem aumento no consumo de alimentos e bebidas açucarados^{3,4}.

O tratamento do DM2 objetiva manter a glicose sanguínea em uma escala saudável e tem como ferramentas a adaptação alimentar, o aumento da atividade física e, em alguns casos, a utilização de medicamentos⁵. Quando a medicação é necessária, opta-se por agentes farmacológicos como metformina, sulfonilureias e agonistas de GLP-1 e, frequentemente, opta-se também pela reposição de insulina⁶.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes⁷, sulfonilureias são medicamentos que agem no aumento da secreção pancreática de insulina,

desenvolvendo ação hipoglicemiante prolongada ao longo do dia e consequente queda da hemoglobina glicada (HbA_{1c}).

Em se tratando de adaptação alimentar, a restrição da ingestão de carboidrato (CHO) se apresenta como uma estratégia eficaz para o tratamento do DM2, pois, além de garantir melhor controle da glicemia, possui maior adesão pelos indivíduos acometidos pela doença se comparada a dietas com restrição de gordura, já que essa estratégia reduz o apetite e garante maior saciedade^{8,9}.

Tal restrição é caracterizada pela ingestão de, no máximo, 45% de CHO da energia diária do indivíduo além de uma reduzida ingestão de alimentos processados e bebidas açucaradas, como sugerem revisões e recomendações baseadas em evidências sobre a temática¹⁰⁻¹².

Recentes ensaios clínicos randomizados e controlados a curto e longo prazo – considerados o padrão-ouro da pesquisa – demonstraram que dietas com restrição de carboidrato (DRC) funcionam melhor do que dietas com restrição de gordura (DRG) para a perda de peso e para a resposta à glicose e à insulina. Esses estudos utilizaram tanto indivíduos normais quanto indivíduos com síndromes metabólicas e outras desordens relacionadas à saúde¹³⁻¹⁶.

No tocante à relevância do DM2, estima-se que o gasto com sua prevenção e tratamento pode chegar até 15% do orçamento anual da saúde de um país¹⁷. Esse gasto se mostra relevante se considerado que a doença pode gerar complicações das mais diversas ordens, tais como neuropatias, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, perda de visão, doença renal, lesão nervosa e gangrena de membros inferiores que poderiam levar à amputação¹⁸. Além disso, a doença está associada à morte prematura por vários tipos de câncer, doenças infecciosas, causas externas e distúrbios degenerativos¹⁹.

Considerando a gravidade da doença e o ônus financeiro que o DM2 acarreta, estratégias eficazes de prevenção e controle dessa patologia tornam-se imprescindíveis. Além disso, os estudos sugerem que a adesão à prescrição alimentar com restrição em CHO pelos indivíduos acometidos pode ser uma relevante estratégia de combate à doença. Por ainda existir poucos estudos sobre a temática, faz-se necessário uma revisão aprofundada para entender a relevância da associação de uma DRC como auxílio ao tratamento da DM2 por ter grande potencial na redução dos biomarcadores do DM2 como HbA_{1c}, glicemia, além de grande potencial na redução de biomarcadores indiretos ao DM2 como HDL-c, LDL-c, peso corporal e circunferência da cintura. Nota-se, portanto, que a DRC é uma alternativa de baixíssimo custo, porém, de

altíssima competência para a melhoria do quadro desta doença.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar os impactos de uma dieta restrita em carboidrato no controle do DM2 e suas complicações.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica. Para a coleta de dados, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos em periódicos nacionais e internacionais, publicados entre 2009 e 2019 nos idiomas inglês, espanhol e português. A busca foi realizada em quatro bases de dados eletrônicos científicos – Scielo, LILACS, PubMed e Medline.

Foram utilizados os descritores: Diabetes Mellitus, Insulin/Insulina, Blood Glucose/Glucemia/Glicemia, Carbohydrate/Carboidratos/Carboidrato e Low-carbohydrate Diet/Dieta Baja em Carboidratos/Dieta com Restrição de Carboidratos para realizar a busca nas bases de dados. Essas terminologias estão cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde.

Análise de dados

Após as pesquisas em cada base de dados, foram encontrados 553 artigos no total. Após a exclusão das referências duplicadas e dos artigos de revisão, a análise dos artigos coletados foi realizada mediante a leitura dos títulos e dos resumos com o intuito de excluir estudos que não atendessem ao escopo da pesquisa, tais como: pesquisas realizadas com animais, células in vitro e estudos que tinham como público alvo gestantes, participantes com outras patologias sem o DM2 ou crianças em sua amostra. Além disso, foram excluídos artigos com classificação inferior a B3, segundo a Classificação de Periódicos Qualis 2015. Restaram, portanto, 10 artigos que foram utilizados nesta revisão.

Vale ressaltar que foram incluídos somente artigos com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados ou não) e foram avaliados os desfechos gerais encontrados nos estudos com a utilização das dietas, ou seja, tanto variáveis relacionadas aos biomarcadores para o DM2 e suas complicações, quanto variáveis associadas à estrutura corporal como peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura.

Em seguida, realizou-se uma leitura minuciosa e crítica dos artigos na íntegra para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e

posterior agrupamento de subtemas que sintetizassem as produções.

REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia do DM2

Segundo Alberti e Zimmet²⁰, o DM2 pode ser caracterizado por quatro desequilíbrios metabólicos – obesidade, ação da insulina, disfunção secretora de insulina e aumento da produção de glicose endógena, podendo os três primeiros desequilíbrios estar presentes antes mesmo do início da patologia.

A Sociedade Brasileira de Diabetes²¹ caracteriza o DM2 pela combinação de duas anormalidades: resistência à ação da insulina e incapacidade da célula beta em manter adequada a secreção de insulina; anormalidades semelhantes às citadas por Alberti e Zimmet²⁰ quando se refere à ação e à disfunção secretora desse hormônio.

O pâncreas produz dois hormônios essenciais para a regulação da glicemia, especificamente nas ilhotas de *Langerhans*: a insulina, produzida pelas células β , e o glucagon, produzido pelas células α . Fisiologicamente, o glucagon é responsável por estimular a produção de glicose pelo fígado e a insulina é responsável por bloquear essa produção e aumentar a captação da glicose pelos tecidos periféricos²²⁻²⁴.

Após a refeição de um indivíduo saudável, a glicemia tende a aumentar dentro dos limites normais, caracterizando a hiperglicemia pós-prandial²². Esse aumento da glicemia suprime a produção de glucagon e eleva a produção de insulina. Porém, em indivíduos portadores de DM2, ocorre uma disfunção das células da ilhota pancreática, ocasionando uma liberação inadequada de insulina pelas células β e, conseqüentemente, uma falta de resposta pelas células α à supressão fisiológica do glucagon, intensificando a hiperglicemia²⁴.

A hiperglicemia prolongada aumenta a prevalência de complicações crônicas do DM2, como doença cardiovascular, nefropatia, pé diabético e retinopatia²².

A hemoglobina glicada é um biomarcador que reflete a concentração dos níveis de glicose sanguínea nos últimos 3 meses uma vez que a glicose sanguínea se liga à hemoglobina e esta possui um período de vida de 90 dias em média.

O resultado se dá em porcentagem de hemoglobina ligada à glicose sanguínea. Quanto maior a concentração de glicose no sangue, maior será a ligação da glicose com a hemoglobina e, conseqüentemente, maior será o valor da hemoglobina glicada. Portanto, os valores da hemoglobina glicada indicarão se o indivíduo se

encontra em quadro de hiperglicemia, colaborando para o diagnóstico positivo ou negativo de diabetes.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes²⁵, valores abaixo de 5,7% de Hb_{1c} indicam ausência de diabetes; de 5,7 a 6,4% indica quadro de pré-diabetes e acima ou igual a 6,5%, quadro de diabetes mal controlado.

A hemoglobina glicada é um importante parâmetro a ser utilizado também para o controle glicêmico em pessoas diabéticas. Ainda de acordo com a SBD, indivíduo diabetes devem apresentar Hb_{1c} numa faixa de 4 a 6%. De 6 a 7% entende-se que elas se encontram em um quadro de diabetes moderadamente controlado e acima de 7% em um quadro de diabetes mal controlado.

A obesidade é caracterizada pelo peso corporal excessivo, definido através do Índice de Massa Corporal (IMC) sendo igual ou maior que 30kg/m^2 , enquanto o peso normal é caracterizado quando o cálculo do IMC se encontra entre 18,5 e 25kg/m^2 ^{26,27}. Uma das complicações do quadro de obesidade é a resistência à insulina, hormônio que auxilia na entrada da glicose nas células. O acúmulo excessivo de gordura induz o pâncreas a aumentar a produção de insulina, e conseqüentemente a desenvolver um quadro de resistência ao hormônio.

Ainda relacionado ao peso, a circunferência da cintura é considerada fator preditor para o desenvolvimento de DM2, pois é a região que se concentra a gordura visceral, gordura que está diretamente relacionada a risco de diabetes, pressão arterial e colesterol alto. Segundo a OMS, a circunferência da cintura dos homens e das mulheres devem estar abaixo de 94cm e 80cm, respectivamente.

Portanto, a perda de peso e a circunferência da cintura são importantes parâmetros para analisar o quadro do DM2 agravado pela obesidade e pela gordura visceral.²⁸

A resistência à insulina, quadro que sabidamente é causado pelo DM2, ocorre por diversos fatores, como o aumento na produção de glicose e a hipertrigliceridemia (triglicerídeos elevados no sangue), associados à redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL).²⁹

Tanto o HDL, quanto o LDL são responsáveis por transportar o colesterol e triglicerídeos no plasma sanguíneo pela natureza insolúvel em água do colesterol. Porém, enquanto o LDL-c transporta o colesterol do fígado às células, o HDL-c possui efeito antiaterogênico, ou seja, realiza o transporte reverso retirando o excesso do colesterol, levando-o de volta ao fígado.^{29,30}

De acordo com as Diretrizes de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia³¹, os valores de referência do HDL-c considerados dentro do padrão são acima de 40mg/dL para adultos acima de 20 anos. Já os de LDL-c classificam o indivíduo em categorias de risco de doenças cardiovasculares com o valor que já é o alvo terapêutico: abaixo de 130mg/dL (risco baixo), abaixo de 100mg/dL (risco intermediário), abaixo de 70mg/dL (risco alto) e abaixo de 50mg/dL (risco muito alto).

Recomendações de Ingestão de CHO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a terapia nutricional tradicional para portadores de DM2 consiste em um consumo de 45% a 60% de CHO relacionado ao valor energético total, não devendo ser inferior a 130g por dia, embora o máximo dependa dos biomarcadores do indivíduo, além de uma análise detalhada da anamnese clínica do indivíduo.³¹

Segundo a Ingestão Diária Recomendada²¹, a recomendação de CHO para um indivíduo saudável varia de 45% a 65% do total da alimentação diária. Portanto, um consumo abaixo de 45% do total da alimentação poderia se caracterizar como uma dieta com baixo teor de CHO. Quanto à caracterização de uma DRC, essa ainda não é bem elucidada.

Porém, alguns estudos sugerem o uso de quantidades mais baixas deste macronutriente para esse tipo de dieta. De acordo com estudo realizado por Davis et al.³², os participantes com DRC deveriam consumir no máximo 25g de CHO por dia. Já Dashti et al.³³ utilizou 20g de CHO para caracterizar uma dieta cetogênica, subtipo da dieta restritiva em carboidrato. A dieta cetogênica é composta por alto teor de gorduras, teor moderado de proteínas e baixo teor de carboidratos, conferindo prioridade no metabolismo das gorduras para produção de energia ao invés do metabolismo da glicose. Essa preferência metabólica garante energia por maiores períodos de tempo, além de reduzir a demanda do corpo por insulina.^{34,35,36}

Autores de dietas famosas com baixo teor de CHO como "Dr. Atkins' New Diet Revolution"³⁷, "Protein Power"³⁸ e "The South Beach Diet"³⁹ preconizam o consumo de até 26% de CHO do total diário de caloria.

Portanto, nota-se que ainda não há um consenso sobre a caracterização da quantidade deste macronutriente em DRC. No entanto, pode-se inferir que o valor referencial não deve ultrapassar o limite de 45% de CHO do total da alimentação.

Estudos experimentais acerca da utilização de DRC no tratamento de DM2.

Pesquisas utilizando DRC têm sido amplamente realizadas, inclusive com intuito de observar seus efeitos terapêuticos em patologias como o DM2.

Recente estudo realizado por Huhmann et al.⁴⁰ analisou o impacto de duas fórmulas enterais com diferentes composições de macronutriente em pacientes com DM2. Observou-se o impacto através da concentração de glicose como desfecho primário e insulina como desfecho secundário. Por meio de um ensaio clínico randomizado, foram realizadas duas visitas para 12 adultos com DM2. Na primeira visita, uma parte dos participantes recebeu uma fórmula experimental contendo 37% de calorias de proteína de soro hidrolisada e 29% de calorias de carboidratos e a outra parte recebeu uma fórmula controle isocalórica contendo 35% de calorias de proteína e 45% das calorias de carboidrato. Após um período de 5 a 7 dias, os participantes foram cruzados para receber a fórmula alternativa.

Como resultado, percebeu-se que a concentração média de glicose foi significativamente menor com a fórmula experimental em comparação à fórmula controle. Esse resultado foi determinado após a medição em oito pontos de tempo (entre 10 a 180 min) pós-infusão dessas fórmulas nos dois grupos, sendo $p = 0,48$ para a linha de base e $p < 0,05$ após os 180 min. Além disso, a área sob a curva também foi significativamente menor com a fórmula experimental em comparação à fórmula controle ($71,991 \pm 595,18$ e $452,62 \pm 351,38$, respectivamente; $p = 0,025$), embora sem diferença significativa na concentração de insulina. A área sob a curva é uma forma de medir a concentração de uma substância no plasma sanguíneo em comparação ao tempo que essa substância é absorvida.

Já a pesquisa realizada por Guldbbrand et al.⁴¹ comparou os efeitos de 2 anos de intervenção com DRC e com DRG. Foi realizado um ensaio clínico randomizado envolvendo 61 adultos com DM2 (usando ou não medicação oral hipoglicemiante, incretina ou insulina), analisando-se variáveis como peso, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), HDL-c e LDL-c. O grupo com DRC foi composto por 30 participantes, sendo 14 homens e 16 mulheres com idade média de 61.2 ± 9.5 anos. Esse grupo consumiu uma dieta com as seguintes proporções: 50% de gordura, 30% de proteína e 20% de CHO. Já o grupo com DRG possuiu 31 participantes, sendo 13 homens e 18 mulheres com idade média de 62.7 ± 11 anos, e consumiu uma dieta contendo 30% de gordura (sendo menos de 10% de gordura saturada), 10 a 15% de proteína e 55 a 60% de CHO, quantitativo recomendado para o tratamento de DM2 na Suécia.

Os autores observaram uma redução estatisticamente significativa de HbA_{1c} no grupo com DRC após 6 meses (mês 0: DRG 55,6 ± 8,0 mmol/mol) e DRC 58,5 ± 10,2 mmol/mol); mês 6: DRG 58,5 ± 10,2 mmol/mol e DRC 53,7 ± 10,3 mmol/mol); p = 0,56 para DRG e p = 0,004 para DRC), embora essa significância estatística não tenha se mantido após 24 meses (p = 0,29 para DRG e p = 0,098 para DRC). As doses de insulina não foram reduzidas de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (0 meses, DRC 42 ± 65 E, DRG 39 ± 51 E; 6 meses DRC 30 ± 47 E, DRG 38 ± 48 E, p = 0,046), embora o HDL-c tenha aumentado de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (de 1,13 ± 0,33 mmol/l para 1,25 ± 0,047 mmol/l, p = 0,018). O LDL-c e a perda de peso não foram significativamente diferentes entre eles (perda de peso: grupo com DRC -4,31 ± 3,6kg versus -3,99 ± 4,1kg para o grupo com DRG; LDL-c: grupo com DRC 2,4mmol/l versus 2,1mmol/l para o grupo com DRG; p < 0,001). Embora o grupo com DRC tenha apresentado 58,4 mmol/l no final dos 24 meses e o grupo com DRG tenha apresentado 57,6 mmol/l, ambos estiveram dentro do valor normal de referência da HbA_{1c} pelo método IFCC mmol/l (53 a 64 mmol/l). Indo além, como o LDL-c apresentou-se também dentro do valor normal de referência (< 100mg/dL), sugere-se que a DRC pode ser uma alternativa segura para o tratamento de DM2 e para os possíveis riscos cardiovasculares.

Analisando os efeitos de uma DRC em relação a uma dieta moderada em CHO, Saslow et al.⁴² apontam diferenças consideráveis. A partir de um ensaio clínico randomizado, com 34 participantes com IMC maior que 25kg/m² pré-diabéticos ou já diagnosticados com DM2, foram analisados o peso e a HbA_{1c} por um período de 3 meses. O grupo com dieta moderada em CHO (DMC) foi composto por 18 participantes com idade média de 55,1 ± 13,5 anos. Eles deveriam ingerir 45 a 55% de CHO, manter o consumo de proteína e reduzir a gordura. Já o grupo com DRC constituiu-se por 16 participantes com idade média de 64,8 ± 7,7 anos e consumiram uma dieta cetogênica com 20 a 25g de CHO por dia (desconsideradas as fibras), mantendo a quantidade de proteína e consumindo as demais calorias na forma de gordura.

Dos participantes inicialmente selecionados, excluíram-se aqueles que utilizavam insulina ou que tomavam mais de três medicamentos hipoglicemiantes orais. Restaram então 34 participantes já citados, cujas medicações foram mantidas ao longo do estudo.

Como resultado foi observado que a HbA_{1c} não diminuiu no grupo com DMC, enquanto que no grupo com DRC reduziu em 0,6% (p = 0,04). Já a perda

de peso no grupo com DRC foi de 5,5kg versus 2,6kg no grupo com DMC (p = 0,09). Além disso, 44% dos participantes do grupo com DRC retiraram um ou mais medicamentos para a DM2, comparado com 11% dos participantes do grupo com DMC (p = 0,03). O uso de sulfonilureias reduziu em 31% no grupo com DRC e apenas 5% no grupo com DMC (p = 0,05). Portanto, nenhum resultado foi estatisticamente significativo, embora os autores evidenciem uma possibilidade da restrição de CHO para a melhora do controle glicêmico nos pacientes com DM2 além de permitir uma diminuição no uso dos medicamentos para a doença.

Para Hussain et al.⁴³, em um estudo realizado com 373 participantes maiores de 18 anos, a redução da ingestão de CHO implicou em melhora na glicemia e perda de peso quando comparada a uma redução de calorias totais em indivíduos diabéticos obesos. Os 373 participantes apresentavam sobrepeso ou obesidade e 102 deles eram portadores de DM2. Os voluntários poderiam escolher o tipo de dieta conforme sua preferência. Dessa amostra, 143 participantes, 27 homens e 116 mulheres, escolheram a dieta com redução nas calorias (DRCL), contendo 2.200kcal, e os demais, 59 homens e 121 mulheres, escolheram a DRC, especificamente a dieta cetogênica com recomendação de 20g de CHO por dia. Avaliou-se peso, HbA_{1c}, níveis de glicose, IMC e circunferência da cintura.

Os participantes do grupo com DRCL que usavam medicamentos antidiabéticos tiveram a dosagem inicial reduzida pela metade e os participantes do grupo com DRC tiveram a medicação interrompida já no início do programa alimentar.

Das variáveis avaliadas, o peso (de DRCL 95,71 ± 9,56 e DRC 104 ± 18,89 para DRCL 89,02 ± 5,97 e DRC 91,56 ± 17,45; p < 0,001), o IMC (de DRCL 36,31 ± 2,63 e DRC 39,84 ± 6,40 para DRCL 33,87 ± 2,75 e DRC 35,05 ± 5,90; p < 0,001) e a circunferência da cintura (de DRCL 113,92 ± 8,43 e DRC 115,27 ± 10,45 para DRCL 109,94 ± 9,07 e DRC 106,81 ± 9,36; p < 0,001) diminuíram de forma estatisticamente significativa em ambos os grupos, embora o grupo com DRC tenha obtido um resultado ainda mais expressivo. Já os níveis de glicose e de HbA_{1c} reduziram de forma estatisticamente significativa nos diabéticos de ambos os grupos, embora o resultado também tenha sido mais expressivo no grupo com DRC (semana 0: DRCL 8,2 ± 0,3 e DRC 7,8 ± 0,1; semana 24: DRCL 7,9 ± 0,3 e DRC 6,7 ± 0,3; p < 0,0001). Sabe-se que, de acordo com os valores de referência citados em fisiopatologia do DM2, os valores apresentados como resultado neste estudo ainda não se encontram dentro dos valores normais, porém, a duração do estudo foi apenas de 24

semanas, podendo ter reduzido mais se o estudo perdurasse.

Davis et al.³² compararam os efeitos da DRC e da DRG em 1 ano de intervenção, analisando perda de peso e HbA_{1c}. A amostra continha 105 adultos com sobrepeso e DM2, sendo 82 mulheres e 23 homens. Os indivíduos que consumiram DRC ingeriram 20 a 25g deste nutriente por dia, dependendo do peso de cada um (como alguns perderam peso já de início, foi permitido um acréscimo de 5g de carboidrato por semana). Os voluntários que ficaram com DRG reduziram o consumo de gordura para 25% das necessidades energéticas baseadas no peso inicial.

Quanto aos medicamentos, para o grupo com DRC, a sulfonilureia foi retirada e a insulina foi reduzida em 50% no início da intervenção, e, para o grupo com DRG, a sulfonilureia e a insulina foram reduzidas em 50% e 25%, respectivamente.

Os autores observaram que nos 3 primeiros meses a perda de peso ocorreu mais rapidamente no grupo com DRC (1,7kg/mês – IC95% 1,4-2,0) do que no grupo com DRG (1,2kg/mês – IC95% 0,86-1,5), mas, em 1 ano, observou-se uma redução semelhante de 3,4% nos dois grupos dietéticos, em decorrência do ganho de peso de 0,23kg/mês (IC95% 0,09-0,35) do grupo com DRC em comparação a um efeito platô com ganho de peso médio de 0,01kg/mês (IC95% 0,13-0,14) do grupo com DRG. A redução do peso foi estatisticamente significativa em ambos os grupos (p=0,005). Portanto, é importante analisar não somente o efeito inicial do tratamento para perda de peso, mas também a manutenção desse peso após o processo de emagrecimento. Quanto à HbA_{1c}, não houve alteração estatisticamente significativa em nenhum dos grupos no período de 1 ano, sendo explicada pela redução conservadora de medicamentos durante a intervenção. Os autores concluem, portanto, que as diferenças nos efeitos da dieta com DRC a curto prazo não foram sustentados.

Ao analisar os efeitos de uma DRC em comparação a uma dieta convencional na DM2, Haimoto et al.¹⁰ descobriram que uma pequena redução do CHO já provoca diferenças significativas. Os autores realizaram uma intervenção de 2 anos em 133 participantes com DM2 e analisaram IMC, HbA_{1c} e a dose de fármacos antidiabéticos. Desses 133 participantes, 57 deles, sendo 23 homens e 34 mulheres, com idade média de 69 ± 11 anos, escolheram a dieta convencional (DCONV) com 55-60% de CHO, até 30% de gordura e as demais contribuições energéticas advindas de proteína. Já os outros 76 participantes, 40 homens e 36 mulheres com idade média de 64 ± 7 anos, escolheram a DRC, eliminando o CHO de uma ou duas refeições principais

e de todos os lanches, mas consumindo proteína e gordura de forma liberada.

Como resultado, o grupo com DRC consumiu 45% de CHO, reduzindo esse macronutriente em 12% quando comparado ao grupo com DCONV. Após 2 anos, os níveis de HbA_{1c} reduziram de forma estatisticamente significativa no grupo com DRC (linha de base - DRC 10,9 ± 1,6%; 6 meses – DRC 7,4 ± 1,4%; p < 0,001), embora o IMC tenha reduzido apenas ligeiramente, sem significância estatística (p = 0,057). Já as doses de sulfonilureias foram reduzidas, (glibenclamida: de 6 a 1, reduzindo de 4mg para 2,5mg no final dos 6 meses; glicemipirida: de 1 a 0, começando com 3mg e retirando o medicamento), embora 1 participante que não ingeria nenhuma sulfonilureia precisou receber tolbutamida de 500mg. Não houve discussão do artigo sobre esse dado controverso, porém, o indivíduo poderia estar tomando outro medicamento antidiabético, tendo sido alterada apenas a classe de medicamento prescrito.

Por outro lado, Westman et al.⁴⁴ buscaram testar a hipótese de que uma DRC levaria a uma melhora no controle glicêmico ao longo de 24 semanas em pacientes com obesidade e DM2, mediante ensaio clínico randomizado. O estudo abrangeu 49 voluntários entre 18 a 65 anos com IMC de 27 a 50kg/m², que foram divididos em dois grupos: aqueles com DRC, especificamente dieta cetogênica com o consumo de até 20g de CHO por dia, e aqueles com DRCL, mediante déficit de 500kcal por dia baseado na dieta de manutenção de peso conforme o peso de cada um. Analisou-se a perda de peso, a HbA_{1c} e a redução dos medicamentos para DM2. Os resultados foram expressivos: o grupo com DRC apresentou maiores melhorias na HbA_{1c} (-1,5% versus -0,5%; p = 0,03) e no peso corporal (-11,1kg versus -6,9kg; p = 0,008) em comparação com o grupo da DRCL, embora apenas a redução do peso corporal tenha sido um valor estatisticamente significativo. Além disso, os medicamentos para DM2 foram reduzidos ou eliminados em 95,2% no grupo com DRC versus 62% no grupo com DRCL.

Por fim, o estudo realizado por Dashti et al.³³ destaca os efeitos benéficos da DRC em indivíduos diabéticos obesos (IDO) em comparação a indivíduos obesos com nível normal de glicose sanguínea (INDO). O estudo foi composto por 64 participantes com IMC superior a 30kg/m² divididos em 2 grupos: um com 30 participantes com altos níveis de glicemia (10.5 ± 3.0 mmol/l) e outro com 33 participantes com níveis normais (5.1 ± 0.4 mmol/l). A intervenção durou 56 semanas e foram analisados peso e nível de glicemia. Todos os participantes foram instruídos a consumir 20g de CHO e 80 a 100g de proteínas.

Ao final dessas 56 semanas, o peso corporal (semana 1 - IDO $108,081 \pm 21,245$ kg e INDO $105,273 \pm 15,377$ kg; semana 56 - IDO $83,536 \pm 18,030$ kg e INDO $74,923 \pm 11,384$ kg; $p < 0,0001$) e o nível de glicemia (semana 1 - IDO $10,481 \pm 3,026$ e INDO $5,127 \pm 0,440$ mmol/l; semana 56 - IDO $4,874 \pm 0,556$ mmol/l e INDO $4,726 \pm 0,529$ mmol/l; $p = 0,0069$) melhoraram de forma estatisticamente significativa em ambos os grupos, embora esses parâmetros tenham sido mais acentuados no IDO, o que aponta maiores benefícios da DRC para esse tipo de grupo. Além do valor terapêutico dessa dieta, o estudo demonstra que essa é uma abordagem segura para se usar por um longo período em indivíduos diabéticos obesos.

Vale ressaltar que, embora a maioria dos estudos não tenha relatado efeitos colaterais das dietas, Westman et al.⁴³ mencionou sintomas durante o estudo sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como cefaleias (DRC: 53,1%, DRCL: 46,3%), constipação (DRC: 53,1%, DRCL: 39,0%), diarreia (DRC: 40,6%, DRCL: 36,6%), insônia (DRC:

31,2%, DRCL: 19,5%) e dor nas costas (DRC: 34,4%, DRCL: 39,0%).

No entanto, Saslow et al.⁴² observaram que o grupo com DRC relatou maior redução da azia (mês 0: DRC 1,8 (1,0) e DMC 1,4 (0,6); mês 3: DRC 1,1 (0,3) e DMC 1,4 (0,7)), do humor negativo entre as refeições (mês 0: DRC 1,8 (0,6) e DMC 1,8 (0,7); mês 3: DRC 1,3 (0,5) e DMC 1,6 (0,7)) e do sofrimento do DM2 (mês 0: DRC 1,8 (0,5) e DMC 2,3 (0,9); mês 3: DRC 1,3 (0,6) e DMC 2,1 (0,8)) em comparação com o grupo de DMC, embora apenas a redução da azia tenha apresentado diferença estatisticamente significativa. Além disso, dentro do grupo com DRC, os participantes tiveram um aumento da constipação. Faz-se necessário, portanto, um acompanhamento contínuo por profissional qualificado caso surja sintomatologia específica que exija ajuste ou alteração completa da estratégia.

Para uma melhor compreensão dos resultados apresentados neste artigo, o quadro 1 aponta se os biomarcadores analisados obtiveram significância estatística como resultado dos estudos.

Quadro 1 - Resultados dos estudos conforme a significância estatística dos biomarcadores analisados nos grupos-controle e nos grupos-impacto, com dieta restritiva em CHO

ESTUDO	BIOMARCADORES	GRUPO CONTROLE	GRUPO IMPACTO
Huhmann et al.	Glicemia Insulina	↓ ↓	↓↓ ↓
Guldbrand et. al	Peso IMC HbA _{1c} HDL-c LDL-c Insulina	↓ ↓ ↓ ↑ ↓ ↓	↓ ↓ ↓↓ ↑↑ ↓ ↓
Saslow et. al	IMC HbA _{1c} Peso	↓ - ↓	↓ ↓ ↓
Hussain et al.	HbA _{1c} Glicemia IMC CC	↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓
Davis et. al	Peso HbA _{1c}	↓↓ ↓	↓↓ ↓
Haimoto et. al	IMC HbA _{1c}	↓ ↓	↓ ↓↓
Westman et al.	IMC HbA _{1c}	↓↓ ↓	↓↓ ↓↓
Dashti et. al	Peso Glicemia	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓

CC: circunferência da cintura; ↓: reduziu, porém, sem significância estatística; ↓↓: reduziu de forma estatisticamente significante; -: não houve redução alguma.

Nota-se que os biomarcadores, em sua maioria, reduziram em ambos os grupos – controle e com dietas restritivas em CHO – demonstrando que ambas as estratégias sejam válidas para o controle dos biomarcadores referentes ao DM2. Porém, alguns

pontos são difíceis de serem analisados uma vez que o tempo dos estudos foi curto, sendo 2 anos o estudo de maior tempo e a redução de carboidrato tenha sido diferente entre as metodologias apresentadas.

Outro ponto importante a destacar é a significância estatística. Em nenhum dos estudos os biomarcadores considerados tiveram essa significância no grupo controle sem ter havido, concomitantemente no grupo com dieta restritiva em CHO. Isso demonstra que, nada obstante ambas as estratégias serem válidas, alguns pontos ainda sobressaem na dieta com restrição de CHO.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ainda não exista consenso sobre a caracterização da DRC quanto à distribuição dos macronutrientes, uma pequena redução do consumo de CHO na dieta já tem se mostrado como uma estratégia eficaz para a melhoria dos biomarcadores relacionados ao DM2 e suas complicações.

A significativa redução ou até mesmo a retirada dos medicamentos antidiabéticos nos indivíduos que reduziram o consumo de CHO sugere que esta é uma possível estratégia a ser utilizada como terapia coadjuvante do DM2.

Necessário ressaltar que, apesar dos resultados positivos apresentados com o uso de DRC em diabéticos, deve-se sempre levar em consideração a individualidade do paciente e sua tolerância a este tipo de intervenção nutricional, uma vez que a não adaptação pode dificultar a adesão do paciente ao plano alimentar e consequentemente o controle da patologia.

Além disso, é de extrema importância o acompanhamento com um profissional nutricionista para a elaboração de uma DRC tendo em vista a diferença qualitativa dos CHOs, os percentuais dos outros macronutrientes a serem distribuídos nessa dieta e o grau de resistência insulínica ou de deficiência na secreção desse hormônio.

Embora não tenha sido tema de inclusão nesta revisão, vários artigos foram encontrados associando a DRC com a prática de exercício físico⁴⁵⁻⁴⁷, sendo um ponto de suma importância ao analisar a glicemia com a DRC e a prática de exercício físico, tanto para possível melhora do parâmetro associado quanto para o cuidado ao se restringir CHO quando o indivíduo é praticante de atividade física.

Por fim, os artigos que compuseram esta revisão apresentaram alguns resultados adversos a nível de HbA_{1c}, mostrando-se necessária a realização de mais estudos randomizados de longo prazo sobre a temática para que seja possível elucidar e aprofundar a compreensão do real efeito da DRC em portadores de DM2.

REFERÊNCIAS

¹ World Health Organization [homepage na internet]. Diabetes [acesso em 28 ago 2019]. Disponível em: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/va

² VIGITEL Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>

³ Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2016;350(8):496-504.

⁴ World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/whr/2002/en/>

⁵ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015) [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>

⁶ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*, 2012;35(6):1364-1379.

⁷ Sociedade Brasileira de Diabetes. Medicamentos orais no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/006-Diretrizes-SBD-Medicamentos-Orais-pg48.pdf>

⁸ Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS Jr, Brinkworth GD. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *The Am J Clin Nutr*, 2015;102(4):780-790.

⁹ Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Accurso A, Frassetto L, Gower BA, McFarlane SI, Nielsen JV, Krarup T, Saslow L, Roth KS, Vernon MC, Volek JS, Wilshire GB, Dahlqvist A, Sundberg R, Childers A, Morrison K, Manninen AH, Dashti HM, Wood RJ, Wortman J, Worm N. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13.

¹⁰ Ben-Avraham S, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Shai I. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary

Intervention Randomized Controlled Trial. *Diabetes Res and Clin Pract*, 2009;86(1):41-48.

¹¹ Haimoto H, Sasakabe T, Wakai K, Umegaki H. Effects of a low-carbohydrate diet on glycemic control in outpatients with severe type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6(1):21.

¹² Wylie-Rosett J, Aebersold K, Conlon B, Isasi CR, Ostrovsky NW. Health effects of low-carbohydrate diets: where should new research go? *Curr Diab Rep*, 2013; 13(2):271-278.

¹³ Forouhi NG, Sharp SJ, Du H, van der A DL, Halkjaer J, Schulze MB, Tjønneland A, Overvad K, Jakobsen MU, Boeing H, Buijsse B, Palli D, Masala G, Feskens EJ, Sørensen TI, Wareham NJ. Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition cohorts. *The Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1632-1641.

¹⁴ Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetelaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Graneek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006 ;295(6) :655-666.

¹⁵ Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, Rodabough RJ, Snetelaar L, Thomson C, Tinker L, Vitolins M, Prentice R. Low-fat dietary and weight change over 7 years: the women's health initiative dietary modification trial. *JAMA*. 2006;295(1):39-49.

¹⁶ Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Treated Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1500-1511

¹⁷ Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MPS, Ramos AJS, Forte AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli D, Franco LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5):137-140.

¹⁸ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Health Information [acesso em 29 ago 2019]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/all-content>

¹⁹ Seshasai RKS, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum

RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841.

²⁰ Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med*. 1998;15(7):539-553.

²¹ Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [acesso em 02 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>

²² Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP: nutrição. 3 ed. São Paulo: Manole; 2014.

²³ Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Elsevier; 2013.

²⁴ Lyra R, Cavalcanti N. Diabetes Mellitus. 3. ed. São Paulo: Ac Farmacêutica; 2013.

²⁵ Sociedade Brasileira de Diabetes. O teste de hemoglobina glicada (A1C): o que é e para que serve. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/ultimas/656-o-teste-de-hemoglobina-glicada-a1c-o-que-e-e-para-que-serve>

²⁶ Manual MDS [homepage na internet]. Obesidade [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/obesidade-e-s%C3%ADndrome-metab%C3%B3lica/obesidade>

²⁷ Ministério da Saúde. IMC em adultos. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos>

²⁸ Ministério da Saúde. Só o IMC não diz como você está. [acesso em 22 dez de 2019] Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40508-so-o-imc-nao-diz-como-voce-esta>

²⁹ Pereira, R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. *Cadernos UniFOA*. v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.

³⁰ Lima, ES; Couto, RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2006;42(3), p. 169-179. v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.

³¹ Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção d Aterosclerose – 2017. [acesso em 22 dez 2019]. Disponível

em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DI RETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf

³² Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1147-1152.

³³ Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI, Al-Zaid NS. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem*. 2007; 302(1-2):249-256.

³⁴ NORDLI JR, Douglas R.; DE VIVO, Darryl C. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia*. 1997;38(7):743-749., v. 38, n. 7, p. 743-749, 1997.

³⁵ Liga Brasileira de Epilepsia. ABC da epilepsia. [acesso em: 22 dex 2019]. Disponível em: <http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2019/06/ABC-Dieta-JUL-04.pdf>

³⁶ Gomes, TK DC., Oliveira, SLD., Ataíde, TDR., & Trindade Filho, EM. O papel da dieta cetogênica no estresse oxidativo presente na epilepsia experimental. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 2011;17(2): 54-64.

³⁷ Atkins, RDC. Dr. Atkins' new diet revolution. Government Institutes; 2002.

³⁸ Eades MR, Eades MD. Protein power: the high-protein/low carbohydrate way to lose weight, feel fit, and boost your health-in just weeks. Nova York: Bantam; 2009.3.

³⁹ Agatston A. The south beach diet: the delicious, doctor-designed, foolproof plan for fast and healthy weight loss. Nova York: Macmillan; 2005.

⁴⁰ Huhmann MB, Yamamoto S, Neutel JM, Cohen SS, Ochoa Gautier JB. Very high-protein and low-carbohydrate enteral nutrition formula and plasma glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover trial. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):45.

⁴¹ Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, Ostgren CJ, Nystrom FH. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia*. 2012;55(8):2118-2227.

⁴² Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, Murphy EJ, Cox RM, Moran P, Hecht FM. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS one* [periódico online], 2014, Abr [capturado 2014 Abr 09; 9(4)]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>

⁴³ Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 2012;28(10):1016-1021.

⁴⁴ Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5(1):36.

⁴⁵ Zadeh, MAM, Kargarfard, M, Marandi, SM, & Habibi, A. Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2018; 17(2): 253.

⁴⁶ Dastbarhagh, H., Kargarfard, M., Abedi, H., Bambaiechi, E., & Nazarali, P. (2019). Effects of food restriction and/or aerobic exercise on the GLUT₄ in type 2 diabetic male rats. *International journal of preventive medicine*. 2019; 10: 139.

⁴⁷ Zdrodowska, B., Leszczyńska, K., & Leszczyński, R. The influence of exercises on rehabilitation and reconditioning tables on carbohydrate management in type 2 diabetic patients. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2018; 45(270), 242-247.