

Gian Pietro Granja Filippo¹
Sophia Guarany de Souza Leão Mateik¹
Anderson Jack Franzen¹

¹Faculdade de Nutrição, Escola da Saúde,
Instituto de Medicina e Reabilitação, Brasil.

✉ **Anderson Jack Franzen**

Av. das Américas, 2603, Barra da Tijuca,
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
CEP: 22631-002
✉ anderson.frazen@imbr.br

Submetido: 07/12/2020
Aceito: 27/07/2021

RESUMO

Introdução: Permanece incerto qual é a melhor estratégia nutricional para indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, pois há um cenário de inabilidade das recomendações atuais em controlar epidemiologicamente o avanço da doença. **Objetivo:** Analisar a eficácia nos marcadores metabólicos e peso corporal das dietas de baixo carboidrato com as dietas de moderado a alto carboidrato no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2. **Material e Métodos:** A metodologia PRISMA foi aplicada para identificar e analisar amostras de ensaios clínicos randomizados, de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, comparando os efeitos de dietas de baixo carboidrato com dietas de moderado a alto carboidrato, em estudos com publicação posterior a janeiro de 1990. **Resultados:** Foram selecionados oito ensaios clínicos randomizados. Ambas as estratégias dietéticas reduziram de forma similar os valores da hemoglobina glicada, com uma tendência a melhora nas dietas de baixo carboidrato. Na maioria dos estudos a perda de peso, a redução nos valores de triglicérides, o aumento nos valores de HDL-c, a queda da glicose plasmática em jejum e as avaliações da ação glicêmica global contínua e da média de amplitude das excursões glicêmicas, foram maiores nos grupos das dietas de baixo carboidrato, demonstrando uma manutenção do perfil de glicose sanguínea mais fisiologicamente estável. Vale ressaltar, ainda, a predominância da diminuição no uso de hipoglicemiantes nos grupos sob uma dieta de baixo carboidrato, apresentada como importante vantagem no manejo do diabetes a longo prazo. **Conclusão:** As dietas de baixo carboidrato são seguras, bem toleradas e podem ser aceitas como opção de terapia nutricional para indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Dieta; Carboidratos; Dieta Cetogênica; Eficácia.

ABSTRACT

Introduction: In a scenario of inability of the current recommendations to epidemiologically control the progress of the disease, it remains uncertain which is the best nutritional strategy for individuals with type 2 diabetes *mellitus*. **Objective:** To analyze the effectiveness of low-carbohydrate diets in the metabolic markers and body weight in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. **Material and Methods:** The PRISMA methodology was applied to identify and analyze a sample of randomized clinical trials, on the comparison of the effects of low carbohydrate diets to moderate-high carbohydrate diets, from patients with type 2 diabetes *mellitus*, in studies with publication after January 1990. **Results:** 8 randomized clinical trials were selected. Both dietary strategies similarly reduced glycated hemoglobin values, with improvement tendency in low-carbohydrate diets. In most studies, weight loss, triglyceride values reduction, HDL-c values increase, a drop in fasting plasma glucose and assessments of continuous global glycemic action and the mean amplitude of excursions glycemic, was better in the low carbohydrate diet groups, demonstrating a maintenance of a more physiologically stable blood glucose profile. It is worth mentioning that the predominance of the hypoglycemic agents decrease in low carbohydrate diet groups is presented as an important advantage in the long term management of diabetes. **Conclusion:** Low-carbohydrate diets are safe, well-tolerated and can be accepted as a nutritional therapy option for individuals with type 2 diabetes *mellitus*.

Key-words: Diabetes Mellitus, Type 2; Diet; Carbohydrates; Diet, Ketogenic; Efficacy.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença multifatorial, tendo a qualidade e quantidade dietética como o cerne de sua patogênese.¹ Apesar de todo o conhecimento sobre o papel da nutrição no desenvolvimento da doença, ainda permanecem dúvidas sobre quais estratégias nutricionais são mais eficientes na melhora dos prejuízos metabólicos causados pela mesma.¹

A redução do carboidrato dietético como terapia para o diabetes não é uma prática recente e possui histórico errático. Esta era aplicada como terapêutica de preferência, antes da descoberta da insulina, no começo dos anos 20, sendo de indubitável essencialidade para pessoas com diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).^{2,3}

A hiperglicemia é a principal característica da diabetes mellitus (DM), e experimentos com redução na ingestão de carboidratos demonstraram melhora neste estado da doença, sem significante exceção.² As diretrizes atuais indicam a redução no consumo de gorduras dietéticas, substituindo-as por carboidratos, em busca de um controle no perfil lipídico a longo prazo, contrastando com as evidências atuais do benefício imediato na glicemia através da supressão de carboidratos.² Skeaff e Miller revisando a literatura, demonstraram não haver significante associação entre o consumo de gorduras totais e ácidos graxos saturados com eventos ou morte por doenças cardiovasculares (DCV).⁴

A American Diabetes Association (ADA) considera não haver uma composição de macronutrientes ideal para indivíduos acometidos pela DMT2 e cita que a redução de carboidratos demonstrou com maior evidência a melhora na glicemia, podendo ser aplicada na individualização da dieta. Contudo, cita a redução de carboidratos como abordagem viável apenas para indivíduos que não conseguem alcançar seu objetivo glicêmico ou necessitam prioritariamente reduzir o uso de medicação hipoglicemiante.⁵

Os benefícios da restrição de carboidratos são imediatos e bem documentados, e as preocupações sobre sua eficácia e segurança a longo prazo são mais conjecturais do que guiadas por evidências.²

Na intenção de buscar por intervenções nutricionais para o tratamento desta grave patologia realizou-se essa revisão sistemática com o objetivo de analisar ensaios clínicos randomizados (ECR) que apresentaram a eficácia de dietas, glicemia de baixo carboidrato em comparação com médio a alto carboidrato na diminuição dos marcadores de DMT2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi feita de acordo com a metodologia preferred reporting items for systematic

reviews and meta-analyses (PRISMA), que serviu como guia para avaliar as evidências científicas, minimizando o risco de falhas e melhorando a transparência da condução desta revisão sistemática.⁶

Os marcadores analisados foram: dieta e atividade física, hemoglobina glicada (HbA1c), peso corporal, triglicerídeos (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c), glicose plasmática em jejum, índices de variabilidade glicêmica pelos métodos de ação glicêmica global contínua (CONGA) e média de amplitude das excursões glicêmicas (MAGE), insulina e homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), corpos cetônicos e uso de fármacos.

Fontes de pesquisa

Os estudos foram identificados a partir de uma pesquisa sistemática nos bancos de dados eletrônicos público/editora MEDLINE (PubMed), The American Journal of Clinical Nutrition (AJCN) e Nutrition & Metabolism, sendo a última busca realizada em 22 de abril de 2020. Usando como descritores os termos Diabetes Mellitus Tipo 2, Dieta, Carboidratos, Dieta Cetogênica, Eficácia, todos na língua inglesa (Diabetes Mellitus, Type 2; Diet; Carbohydrates; Diet, Ketogenic; Efficacy), com data de publicação posterior a janeiro de 1990.

Crerios de elegibilidade

Os estudos foram considerados elegíveis caso fossem (1) ensaios clínicos randomizados; (2) de participantes portadores de DMT2; (3) comparativos do efeito de dietas de baixa ingestão de carboidratos com dietas de moderado a alto teor de carboidrato; (4) com data de publicação posterior a janeiro de 1990.

Não foram aplicadas restrições por língua, tempo de acompanhamento do estudo (follow-up) ou nacionalidade dos artigos.

Seleção dos estudos

Dois autores desse estudo recorreram, independentemente, à títulos e resumos dos ensaios identificados nas pesquisas e, se necessário, obtiveram e revisaram as versões integrais dos artigos para estabelecer se estes encaixavam-se nos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Eventuais discordâncias quanto à seleção foram solucionadas consensualmente entre os autores. Os estudos que não se enquadraram dentre as restrições impostas foram excluídos. Os critérios de exclusão, o número de artigos incluídos e excluídos estão apresentados na figura 1.

Os dados foram coletados por ambos os revisores, individualmente, e seus achados foram discutidos e apresentados de forma consensual.

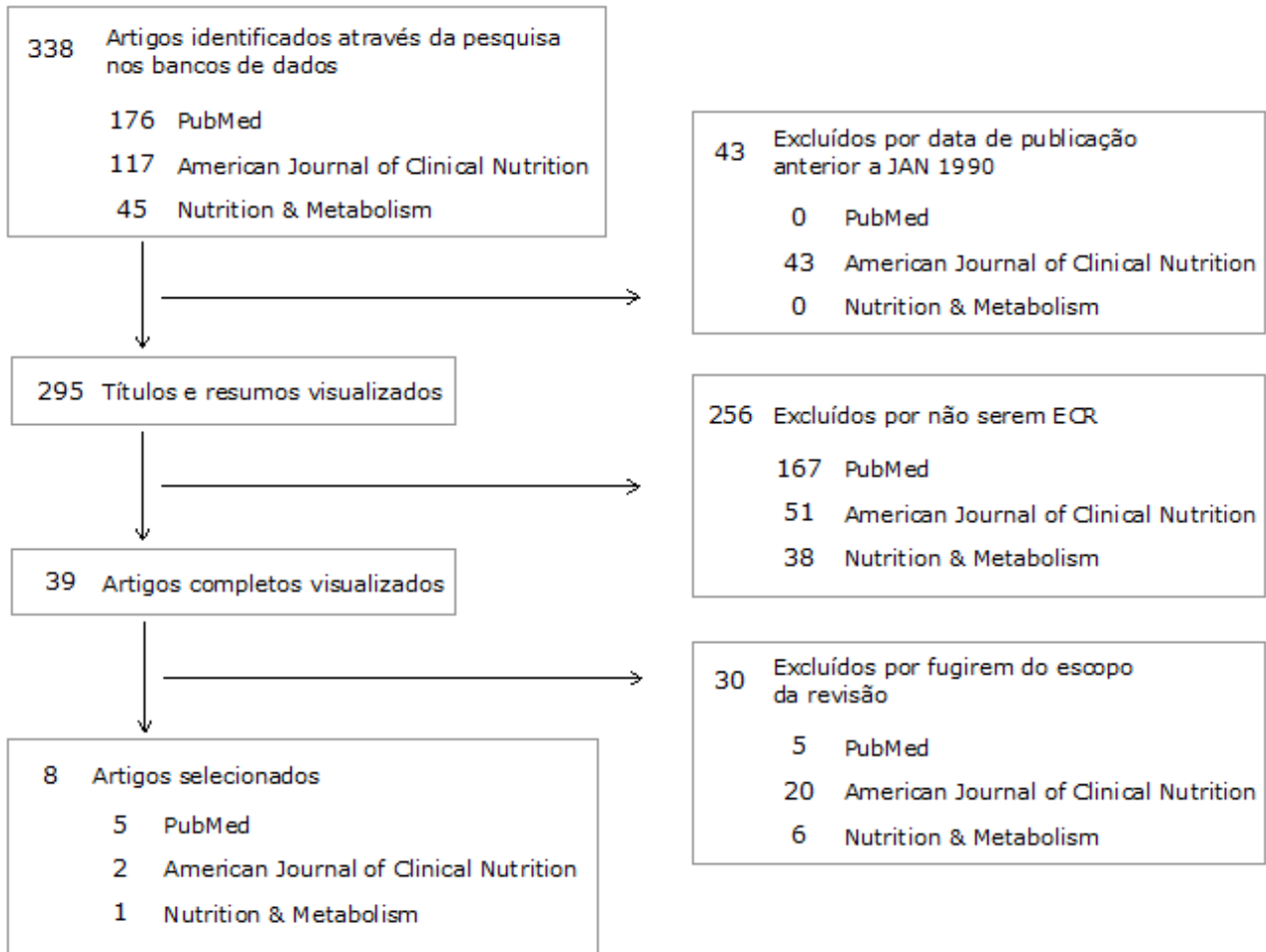


Figura 1: Diagrama do processo de seleção dos artigos.

RESULTADOS

Foram identificados um total de 338 artigos, seus títulos e resumos foram cuidadosamente examinados, de forma que 329 artigos foram excluídos. Destes, 43 foram excluídos por terem sua data de publicação anterior a janeiro de 1990, 256 por não serem ensaios clínicos randomizados e 30 por fugirem do escopo da pesquisa. Isto é, os participantes do estudo não apresentarem DMT2, a ingestão de carboidrato ser maior do que a almejada nos critérios de inclusão deste artigo e outros artigos que, apesar da correlação, possuíam maior enfoque em obesidade, câncer, doenças neurodegenerativas ou outras patologias.

Na tabela 1 é apresentada as principais características destes estudos: dieta e atividade física, HbA1c, peso corporal, TG, HDL-c, LDL-c, glicose plasmática em jejum, CONGA e MAGE, insulina e HOMA-IR, corpos cetônicos e uso de fármacos.

Dieta e atividade física

A pesquisa sistemática composta por três

artigos no formato crossover e cinco com grupos paralelos apresentou como resultado oito ECR, avaliando um total de 394 indivíduos. Na tabela 1 as principais características destes estudos foram apresentadas de forma resumida. Dentre os estudos analisados, cinco apresentam amostras razoavelmente pequenas, menores que 35 indivíduos,^{7,8,9,12,13} enquanto somente três apresentam amostras acima de 80 indivíduos.^{10, 11,14} A duração dos estudos variou de quatro a 365 dias e dois artigos foram conduzidos antes de 2010,^{7,14} sendo os seis restantes conduzidos após este ano.⁸⁻¹³ Indivíduos de ambos os sexos foram incluídos em sete estudos, em proporção variada,⁸⁻¹⁴ e um estudo não informou o sexo dos participantes.⁶ Todos os estudos selecionados incluíram somente participantes adultos e/ou idosos.

Na revisão em questão, optou-se por agrupar as diferentes composições das dietas dos artigos selecionados, de forma a facilitar sua redação. As dietas de baixo carboidrato (DBC) sempre que citadas foram referenciadas as estratégias que podem ser ou não cetogênicas, que apresentaram valor $\leq 20\%$ das calorias em forma de carboidratos ou que tiveram sua quantidade de carboidrato ao dia limitada a $\leq 50g$,^{7,9,11-13} com exceção de Westman, que indicou somente $\leq 20g$ de carboidrato

Tabela 1: Resumo das características dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano	Título do artigo	Tipo de artigo	Participantes	Intervenções	Avaliações
Gumbiner, 1996 ⁷	Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very-low-energy-diet therapy in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus	ECR, cruzado	13 participantes, com histórico de diabetes tipo 2 não insulino dependentes, não usuários de qualquer tratamento dietético nos últimos 2 meses anteriores ao ensaio	2 intervenções de 3 semanas; A: <i>High ketogenic</i> VLED, 55% de proteína (32 - 104g), 20% CHO (12 - 40g), 25% LIP (13 - 47g), 10kcal/kg de peso (455 - 800kcal); B: <i>Low ketogenic</i> VLED, 78% CHO (65 - 156g), 71% PTN (32-97 g), 4g LIP, 10kcal/kg de peso (500-800 kcal), as dietas em formato de pó, fornecidas pelo estudo e complementadas com óleo de cártamo, ≥ 2 litros de água e fibras não calóricas; medicamentos que poderiam alterar o resultado foram suspensos	Peso corporal; glicose em jejum; glicose; insulina; glucagon; peptídeo C; BOHB; acetoacetato; HGO; OGTT; corpos cetônicos
Chang, 2019 ⁸	Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability	ECR, cruzado	23 participantes; idade 30 - 90 anos; DMT2; medicação e massa corporal estáveis nos 3 meses precedentes a intervenção; não insulino dependentes	2 intervenções de 24h (crossover), com <i>washout</i> de 24 - 48h; A: LCBF; B: GLBF; A: desjejum de < 10% CHO / ~85% LIP / ~15% PTN, almoço e jantar de ~55% CHO / ~30% LIP / ~15% PTN; B: desjejum, almoço e jantar ~55% CHO / ~30% LIP / ~15% PTN; A e B são dietas isocalóricas; foram fornecidos todos os alimentos para preparo no domicílio; recomendação a manterem seus hábitos de atividade física	iAUC; média da glicose sanguínea em 24h; variação glicêmica em 24h; glicose pós prandial; MAGE; avaliação de fome e saciedade
Myette-Côté, 2018 ⁹	The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial	ECR, cruzado	11 participantes; idade 48 - 72 anos; DMT2; HbA1c > 6.5% ou glicose plasmática em jejum > 7.0mmol/L ou OGTT > 11.1mmol/L; onívoros; atividade física > 2x semana; não seguiam uma dieta cetogênica; não insulino dependentes; sem complicações diagnosticadas relacionadas a diabetes	3 intervenções de 4 dias com <i>washout</i> de 9 - 14 dias; A: GL, B: LC; C: LC+Ex; A: 55% CHO (alto teor de fibras e baixo índice glicêmico) / 20% LIP (> 7% ac. graxos saturados) / 25% PTN (carnes magras); B: 10% CHO / 25% proteínas / 65% LIP; C: 10% CHO / 25% PTN / 65% LIP, seguido de caminhada pós prandial de 15 minutos; A, B e C são dietas isocalóricas e isoproteicas; todos os alimentos foram fornecidos, consistindo de alimentos integrais, minimamente processados com baixo açúcar e carboidratos refinados	Triglicerídeos; glicose; insulina plasmática; proinsulina ativa; peptídeo-C plasmático; TNF-alfa; MCP-1; IL-6; IL-10; IL-8; TLR2; TLR4; CD14+; CD45+; peso corporal; altura; IMC; circunferência de cintura; MAGE; CONGA; acelerômetro (nível de atividade física praticado); p-JNK; CGM

Goday, 2016 ¹⁰	Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus	ECR	89 participantes; idade 30 - 65 anos; DMT2; IMC 30 - 35 kg/m ²	4 meses; A: VLCKD (n = 45), B: LCD (n = 44); A: método Pronokal, composto por 3 estágios (1o cetogênico: 600-800kcal/dia, < 50g CHO, 0.8-1.2g/kg peso de PTN, com preparações proteicas, alimentos e suplementação mineral/vitaminica; 2o estabilização, fim da fase cetogênica; 3o manutenção: macros balanceados, 1500-2250kcal/dia); B: redução 500-1000kcal/dia, < 30% LIP / 10-20% PTN / 45-60% CHO. A e B receberam orientações para mudanças comportamentais, estilo de vida e de atividade física	Peso corporal; IMC; circ. de cintura; glicose em jejum; HbA1c; insulina; HOMA-IR; triglicerídeos plasmáticos em jejum; HLD-c; LDL total; LDL-c; aderência a dieta; satisfação do paciente; creatinina plasmática; ureia nitrogenada sanguínea; proporção albumina/creatinina; tx. filtração glomerular estimada; alanina aminotransferase; aspartato aminotransferase; bilirrubina total; ac. úrico plasmático; sódio; potássio; beta-hidroxitirato capilar
Tay, 2015 ¹¹	Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized controlled trial	ECR	115 participantes; idade 35 - 68 anos; DMT2 (HbA1c ≥ 7.0%); IMC 26 - 45 kg/m ²	52 semanas; A: LC (n = 58), B: HC (n = 57); A: 14% CHO (< 50g/dia) / 28% PTN / 58% LIP (35% mono + 13% poli + < 10% saturados, ac. graxos); B: 53% CHO (ênfase em baixo IG) / 17% PTN / < 30% LIP (15% mono + 9% poli + < 10% saturados, ácidos graxos); A e B são dietas isocalóricas, ambas com moderada restrição energética (~30%); foram fornecidos alguns alimentos chaves; foram ministradas aulas de exercício supervisionado 3 vezes semanais e orientação nutricional	HbA1c; variação glicêmica; glicose sanguínea em jejum; insulina plasmática; medicação para diabetes; peso corporal; lipídeos plasmáticos; pressão arterial; HOMA-2IR; HOMA2-%B; PCR; beta-hidroxitirato; MAGE; CONGA
Saslow, 2017a ¹²	Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes	ECR	34 participantes; idade ≥ 18 anos; DMT2 ou pré-diabetes; HbA1c > 6.0%; IMC > 25 kg/m ² ; ≤ 3 agentes hipoglicemiantes; não insulino dependentes	12 meses (braços A e B); A: LCK (n = 16) por 12 meses, B: MCCR (n = 18) por 12 meses; ; A: 20 - 50g CHO, excluindo fibras, como objetivo atingir valor de beta-hidroxitirato sanguíneo entre 0.5 e 3.0mmol/L; B: 45 - 50% CHO, redução de 500kcal/dia do cálculo de gasto energético basal; A e B são dietas isocalóricas; 10 pacientes usavam inibidores sulfonilureas ou dipeptidil peptidase-4 e 22 usavam metformina	Perfil lipídico (HDL, LDL e triglicerídeos); PCR; pressão arterial; peso corporal; HOMA2-IR; glicose em jejum; insulina; HbA1c; ASA24

Saslow, 2017b ¹³	An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial	ECR	25 participantes; idade ≥ 18 anos; DMT2 ≥ 5 anos; HbA1c 6.5 - 9%; IMC > 25 kg/m ² ; uso exclusivo de metformina ou nenhuma droga; aptos a fazer mudanças comportamentais; sem compulsão ou adicção alimentar; com acesso regular a internet	32 semanas (braços A e B); A: VLCKD (n = 12) por 16 semanas, B: CYP (n = 13) por 16 semanas; com follow-up, A: VLCKD (n = 11) por mais 16 semanas, B: CYP(7) (n = 8) por mais 16 semanas; A: 20 - 50g CHO, excluindo as fibras; B: dieta baseada em um prato de 22,86cm composto por: 1/2 vegetais pobres em amido, 1/4 de carboidratos e 1/4 proteínas magras; A e B receberam dietas isocalóricas e disponibilidade de suporte telefônico feito por autores; 18 pacientes usavam metformina	Colesterol; triglicerídeos; peso corporal; HbA1c; autoretrato psicológico, físico e dietético
Westman, 2008 ¹⁴	The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus	ECR	84 participantes; idade 18 - 65 anos; DMT2 > 1 ano (HbA1c > 6.0%); IMC 27 - 50 kg/m ² ; sem histórico de cetoacidose; desejo de perder peso	24 semanas; A: LCKD (n = 38), B: LGID (n = 46); A: < 20g/dia CHO, consumo irrestrito de fontes proteicas animais e de calorias; B: ~55% CHO de baixo índice glicêmico, redução energética de 500kcal/dia; A e B receberam suplementos nutricionais, orientações sobre as dietas e recomendações para exercícios 3 vezes por semana	HbA1c; perfil lipídico; glicose em jejum; insulina plasmática; registro alimentar; peso corporal; IMC; pressão arterial; taxa de filtração glomerular; efeitos adversos; medicamentos; aderência a recomendação dietética e de exercícios; corpos cetônicos urinários

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; BOHB - *beta-hidroxibutirato*; HGO - *hepatic glucose output*; OGTT - *oral-glucose-tolerance test*; iAUC - *24h-increment area under the ROC curve*; MAGE - *mean amplitude of glycemic excursion*; TNF-alfa - *tumor necrosis factor-α*; MCP-1 - *monocyte chemoattractant protein-1*; IL-6 - *interleucina-6*; IL-10 - *interleucina-10*; IL-8 - *interleucina-8*; TLR2 - *toll-like receptor 2*; TLR4 - *toll-like receptor 4*; CD14+ - tipo de monócito; CD45+ - tipo de monócito; IMC - índice de massa corporal; CONGA - *continuous overall net glycemic action*; p-JNK - *c-Jun NH₂-terminal kinase*; CGM - *continuous glucose monitoring*; HbA1C - hemoglobina glicada; HOMA-IR - *homeostasis model assessment for insulin resistance*; HDL-c - lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-c - lipoproteína de baixa densidade colesterol; HOMA-2IR - *homeostasis model assessment of insulin resistance index 2*; HOMA2-%B - *homeostasis model assessment index 2 to assess β cell function*; PCR - *polymerase chain reaction*; ASA24 - *Automated Self-Administered 24-h Dietary Recall*.

diária.¹⁴ Contudo, Chang, analisou somente o efeito glicêmico na alteração de uma refeição, com o valor < 10% de carboidratos.⁷ Nas intervenções controle da maioria dos estudos, denominadas dietas de moderado a alto carboidrato (DMAC), o valor dos carboidratos foi \geq 45% das calorias diárias,^{7-12,14} com exceção de Saslow, onde não foram estipulados os valores de carboidratos diários, apenas uma orientação de como montar o prato a partir de grupos alimentares.¹³

Em relação às refeições, três estudos forneceram as mesmas de forma integral, prontas ou para preparo em residência.⁷⁻⁹ Dois outros estudos forneceram uma parte da dieta apenas, em Goday, composta por uma preparação proteica¹⁰ e em Tay por alimentos chave.¹¹

Três estudos não informaram claramente sobre o fornecimento dos alimentos.¹²⁻¹⁴ Em todos os estudos os participantes receberam orientações nutricionais prévias,⁸⁻¹⁴ exceto por Gambiner, que não apresentou esta informação.⁷

Sobre a atividade física, dois estudos instruíram aos participantes a manterem seus hábitos regulares de exercícios e não praticar atividade física estruturada.^{7,8} Em outros quatro estudos, a prática de atividade física aos participantes foi encorajada.^{10, 12-14} Myette-Côté, selecionou dois grupos, com e sem atividade física, pois os efeitos foram conjuntamente analisados à dieta.⁹ Tay,

forneceu aos participantes aulas de exercício físico supervisionado.¹¹

Planos de aconselhamento para suporte do estilo de vida e modificação comportamental durante a intervenção foi fornecida em cinco estudos, de forma que tornasse ótima a adesão dos participantes aos estudos,¹⁰⁻¹⁴ com exceção de três estudos que não apresentaram esta informação.⁷⁻⁹

Em relação a restrição calórica, Goday, comparou dois grupos, um com restrição e outro iniciando com restrição mas finalizando com uma dieta normocalórica.¹⁰ Quatro estudos apresentaram dietas com a mesma quantidade de calorias para todos os participantes, dietas isocalóricas,⁷⁻¹⁰ enquanto somente em Saslow, foi aconselhado aos participantes uma alimentação ad libitum, sem restrições de quantidade.¹³ Em Tay, ambas as dietas tiveram restrição calórica, com iguais valores calóricos totais.¹⁰ E somente Westman, apresentou uma dieta com restrição calórica.¹⁴

Cinco ensaios tiveram com suas dietas o objetivo de redução de peso,^{7,10-12,14} Myette-Côté, a manutenção de peso,⁹ e Chang,⁸ Saslow não tiveram dietas com qualquer objetivo de alteração de peso.¹³

Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados cruzados, dos quais um não apresentou período de wash-out⁷ e dois apresentaram períodos <15

Tabela 2: Mudanças na HbA1c dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	N/a
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	N/a
Goday, 2016 ₁₀	VLCKD: 6.9 para 6.0%, P< 0.0001; LCD: 6.8 para 6.4%, P= 0.1453. No. de pacientes com HbA1c \geq 7%: VLCKD: 21 (46.7%) para 5 (12.8%), P= 0.0008; LCD: 15 (34.9%) para 9 (25.7%), P= 0.3828
Tay, 2015 ₁₁	LC: -1.0% (-1.2, -0.7%); HC: -1.0% (-1.3, -0.8); entre grupos P= 0.65
Saslow, 2017a ₁₂	Baseline: LCK: 6.6%; MCCR: 6.9% - 6 meses: LCK: 6%; MCCR: 6.7%; P= 0.001 - 12 meses: LCK: 6.1%; MCCR 6.7%; P= 0.007. No. de pacientes com HbA1c < 6.5% HbA1c em 6 meses: LCK: 8/9 (88.9%); MCCR: 5/13 (38.5%); P= 0.03 - 12 meses: LCK: 7/9 (77.8%); MCCR 4/13 (30.8%); P= 0.08
Saslow, 2017b ₁₃	Baseline: VLCKD: 7.1%; CYP: 7.2% - 16 semanas: VLCKD: -0.9%; CYP: -0.5%; P= 0.01 - 32 semanas: VLCKD: - 0.8%; CYP: - 0.3%; P= 0.002. No. de pacientes com HbA1c < 6.5% em 16 semanas: VLCKD: 9/12 (75%); CYP: 1/8 (13%); P= 0.02 - 32 semanas: VLCKD: 6/11 (55%); CYP: 0/8 (0%); P= 0.02
Westman, 2008 ₁₄	LCKD: -1,5% (95% IC: -2.30, -0.71), P< 0.05; LGID: -0.5% (95% IC: -1.04, 0.10); entre grupos P= 0.06. LCKD: 8.8 \pm 1.8% para 7.3 \pm 1.5%, P= 0.009; LGID: 8.3 \pm 1.9% para 7.8 \pm 2.1%, P= NS; entre grupos P= 0.03

Nota: VLCKD - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

Tabela 3: Mudanças no peso corporal dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996, ⁷	Baseline: High Ketogenic VLED (111 ± 7kg), Low Ketogenic VLED (94 ± 4kg), Participantes submetidos a dieta High Ketogenic VLED e depois cruzados para a Low Ketogenic VLED (- I I .6 ± I .0 kg), Participantes submetidos a dieta Low Ketogenic VLED e depois cruzados para a High Ketogenic VLED (- I 0.3 ± I .3 kg)
Chang, 2019 ⁸	N/a
Myette-Côté, 2018 ⁹	GL: -1.9 ± 1.1kg; LC: -2.0 ± 1.0kg; LC+Ex: -2.0 ± 0.8kg; entre grupos P< 0.001
Goday, 2016 ¹⁰	VLCKD: 91.5 para 76.8kg, P< 0.0001; LCD: 90.0 para 84.95kg, P= 0.5960
Tay, 2015 ¹¹	LC: -9.8kg (-11.7, -7.9kg); HC: -10.1kg (-12.0, -8.2kg); IC 95%, P não informado
Saslow, 2017a ¹²	Baseline: LCK: 99.9kg; MCCR: 97.5kg - 6 meses: LCK: 93.8kg; MCCR: 95.8kg; P< 0.001 - 12 meses: LCK: 92kg; MCCR: 95.8kg; P< 0.001
Saslow, 2017b ¹³	Baseline: VLCKD: 109.7kg; CYP: 90.9kg - 16 semanas: VLCKD: - 8.5kg; CYP: - 3.9kg; P= 0.03 - 32 semanas: VLCKD: -12.7kg; CYP: - 3kg; P< 0.001
Westman, 2008 ¹⁴	LCKD: 108.4 ± 20.5kg para 97.3 ± 17.6kg, P< 0.05; LGID: 105.2 ± 19.8kg para 98.3 ± 20.3kg; LCKD: -11.1kg, P< 0.05; LGID: -6.9kg, P< 0.05; entre grupos P= 0.008

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

dias.^{8,9} O período de wash-out é necessário entre dois tratamentos, para permitir que o efeito residual (carry-over) do tratamento anterior não interfira no tratamento seguinte.¹⁸

Mudanças na HbA1c

Esse resultado foi reportado em cinco estudos, sendo avaliado em diversos momentos do estudo,¹¹⁻¹⁴ exceto um no qual, o avaliou somente uma vez.¹⁰ Todos os estudos obtiveram uma melhora na HbA1c quando comparadas estratégias de DBC a DMAC. Westman, e Goday, demonstraram significância somente na DBC (LCKD = Low-calorie-ketogenic diet, VLCKD=Very low-calorie-ketogenic diet), em comparação a DMAC (LGID = Low-glycemic, reduced calorie diet, LCD= Standard low-calorie diet).^{14,10} Segundo Saslow ambas as dietas DBC e DMAC demonstraram reduzir significativamente a hemoglobina glicada. (tabela 2).

Mudanças de peso corporal

Em sete estudos o peso corporal foi aferido como resultado.^{7,9-14} Tay, não informa a significância da redução de peso. Em Goday, a redução foi significativa apenas na DBC e nos demais estudos ambos os grupos apresentaram redução de peso corporal

significativa (tabela 3).

Mudanças nos triglicerídeos

Em seis estudos os participantes tiveram os seus TG avaliados.⁹⁻¹⁴ Entretanto, três estudos não apresentaram mudanças estatísticas significativas,^{8,9,11} enquanto que três estudos demonstraram melhoras nos TG circulantes em ambas as dietas, intervenção e controle, sendo que na dieta de baixo carboidrato ocorreu uma diminuição maior dos TG circulantes quando comparada à dieta de médio a alto carboidrato.^{11,13,14} Todavia, Saslow, apresentou, nas dietas DBC e DMAC medidas de TG intermediárias menores que as iniciais, porém na DMAC a medida final de TG foi maior do que a inicial.¹² Os resultados de Myette-Côté, contendo duas dietas, uma com baixos índice glicêmico e lipídios e a outra de DBC e alto lipídio, não apresentaram impactos significativos nos TG em 4 dias de intervenção, mesmo que a dieta de alto consumo de lipídios estivesse acompanhada por 15 minutos de atividade física leve (caminhada). Neste trabalho uma intervenção dietética era rica em lipídios e baixo carboidrato (tabela 4).

Mudanças no HDL-c e LDL-c

Cinco estudos apresentaram variações no

Tabela 4: Mudanças nos triglicerídeos dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	N/a
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	Baseline: GL: 2mmol/l; LC: 1.9mmol/l; LC+Ex: 1.9mmol/l - 4 dias de intervenção: GL: 1.9mmol/l; LC: 2.1mmol/l; LC+Ex: 1.9mmol/l
Goday, 2016 ₁₀	VLCKD: 150.5 para 114.6mgdl-1, P= 0.0040; LCD: 176.1 para 158.3mgdl-1, P= 0.3308
Tay, 2015 ₁₁	LC: -0.4mmol/L (-0.5, -0.2mmol/L); HC: -0.01mmol/L (-0.2, 0.2mmol/L); entre grupos P= 0.001
Saslow, 2017a ₁₂	Baseline: LCK: 102.6mg/dL, MCCR: 158.9mg/dL - 6 meses: LCK: 86.2mg/dL; MCCR: 143.2mg/dL; P= 0.48 - 12 meses: LCK: 92.7mg/dL; MCCR: 173.4mg/dL; P= 0.08
Saslow, 2017b ₁₃	Baseline: VLCKD: 174.1 mg/dL; CYP: 151.5 mg/dL - 16 semanas: VLCKD: -35.5 mg/dL; CYP: -17,4 mg/dL; P= 0.35 - 32 semanas: VLCKD: -60.1 mg/dL; CYP: -6.2 mg/dL; P= 0.01
Westman, 2008 ₁₄	LCKD: 210.4 ± 10.3mg/dL para 142.9 ± 76.9mg/dL; LGID: 167.1 ± 125.7mg/dL para 147.8 ± 128.5mg/dL. LCKD: -67.5mg/dL, P< 0.05; LGID: -19.3mg/dL

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

HDL-c e LDL-c.¹⁰⁻¹⁴ Goday e Saslow, não apresentaram mudanças significativas no HDL-c e LDL-c, para ambas as dietas.^{10,13} Em Tay e Saslow, os valores de HDL-c aumentaram para ambas as dietas e em Westman,^{11,12} o aumento ocorreu somente nas estratégias de DBC.¹⁴ Em Tay ambas as dietas apresentaram diminuição nos valores de LDL-c,¹¹ e em Westman, essa diminuição foi observada somente no grupo DBC.¹⁴ O aumento do valor de LDL-c ocorreu somente em Westman, incremento de baixo valor absoluto e relativo.¹⁴ Um estudo demonstrou aumento do LDL-c nos indivíduos sob DBC no início da intervenção, seguido por uma queda ao seu final, ocorrendo situação inversa na dieta de médio a alto carboidrato. Vale ressaltar, que o valor de LDL-c da DBC ao final da intervenção ficou mais alto que o inicial. O inverso aconteceu com a DMAC (Tabela 5).¹² Somente o estudo de Westman, teve resultado significativo do ponto de vista estatístico para as duas variáveis em questão. Contudo, o estudo de Tay, houve aumento significativo de HDL-c na DBC frente a DMAC. (Tabela 5)

Mudanças na glicose plasmática em jejum

A glicose em jejum foi avaliada em cinco estudos.^{7,9-12} Gumbiner demonstra somente no gráfico a significativa redução da glicose em jejum em ambas as dietas.⁷ Myette-Côté apresenta os dados da redução

da glicose em jejum de forma significativa em ambas as dietas.⁹ A redução da glicose em jejum em Goday¹⁰ variou significativamente apenas na DBC e em Tay e Westman as variações nas dietas não foram significativas do ponto de vista estatístico (tabela 6).^{11,14}

Mudanças nos índices de variabilidade glicêmica

A variação da glicose foi aferida pelos métodos CONGA e MAGE. Este resultado foi aferido por três estudos.^{8,9,11} Em Myette-Coté e Tay o CONGA foi significativamente mais baixo nas DBC quando comparado às DMAC.^{9,11} Sendo que em Myette-Coté, foi medido o efeito do exercício pós prandial na glicemia, com elevação maior do CONGA.⁹ Em Chang e Myette-Coté o MAGE foi significativamente mais baixo nas DBC quando comparado às DMAC.^{8,9} Vale ressaltar que em Chang, a intervenção de DBC se resumia ao desjejum somente, mantendo idênticas as refeições seguintes em ambos os grupos.⁸ (Tabela 7)

Mudanças na insulina

A variação na insulina foi analisada em cinco estudos.^{7,9,11-13} Gambiner (1996) não demonstrou diferença na redução dos níveis da insulinemia frente as DBC e a de DMAC.⁷ Westman, evidenciou redução significativa da insulinemia em ambas as dietas

Tabela 5: Mudanças no HDL-c e LDL-c dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	N/a
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	N/a
Goday, 2016 ₁₀	HDL-c: VLCKD: 55.9 para 54.5mgdl-1, P= 0.5728; LCD: 55.1 para 52.4mgdl-1, P= 0.3017. LDL-c: VLCKD: 112.7 para 110.6mgdl-1, P= 0.7892; LCD: 109.8 para 107.1mgdl-1, P= 0.7629
Tay, 2015 ₁₁	HDL-c: LC: 0.1mmol/L (0.1, 0.2mmol/L); HC: 0.06mmol/L (-0.01, 0.1mmol/L); entre grupos P= 0.002. LDL-c: LC: -0.1mmol/L (-0.3, 0.1mmol/L); HC: -0.2mmol/L (-0.4, 0.03mmol/L); entre grupos P= 0.76
Saslow, 2017a ₁₂	HDL: <i>Baseline</i> : LCK: 48.4mg/dL, MCCR: 45.8mg/dL - 6 meses: LCK: 51.9mg/dL; MCCR: 48.1mg/dL; P= 0.58 - 12 meses LCK: 53.3mg/dL; MCCR: 48.9mg/dL; P= 0.45. LDL: <i>Baseline</i> : LCK: 88.7mg/dL; MCCR: 98.1mg/dL - 6 meses: LCK: 97.9mg/dL; MCCR: 88.1mg/dL; P= 0.003 - 12 meses: LCK: 95.6mg/dL; MCCR: 96.1mg/dL; P= 0.2
Saslow, 2017b ₁₃	HDL: <i>Baseline</i> : VLCKD: 45.7mg/dL; CYP: 53.9mg/dL - 16 semanas: VLCKD: 1.4mg/dL; CYP: - 0.3mg/dL; P= 0.52 - 32 semanas: VLCKD: 4.8mg/dL; CYP: 0.6mg/dL; P= 0.13. LDL: <i>Baseline</i> : VLCKD: 96.9mg/dL; CYP: 90.5mg/dL - 16 semanas: VLCKD: - 0.8mg/dL; CYP: 1.5mg/dL; P= 0.74 - 32 semanas: VLCKD: - 0.3mg/dL; CYP: - 6.1mg/dL; P= 0.4
Westman, 2008 ₁₄	HDL-c: LCKD: 44.0 ± 8.7mg/dL para 49.6 ± 11.7mg/dL; LGID: 48.7 ± 11.8mg/dL para 48.7 ± 10.1mg/dL; LCKD: +5.6mg/dL, P< 0.05; LGID: -0mg/dL; entre grupos P< 0.05. LDL-c: LCKD: 105.8 ± 25.7mg/dL para 107.1 ± 26.3mg/dL; LGID: 113.8 ± 40.9mg/dL para 111.0 ± 42.2mg/dL; LCKD: +1.3mg/dL; LGID: -2.8mg/dL

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

DBC e DMAC, mas quando comparadas entre si não apresentaram diferença estatística.¹⁴ Os resultados de Tay não foram significativos em ambas as dietas na redução da insulina.¹¹

Myette-Côté, demonstrou maior redução da insulinemia na DBC associada a exercícios pós-prandiais. Contudo, o grupo de participantes sob esta dieta, sem a associação de exercícios, teve redução abaixo na insulinemia que o grupo sob a DMAC.⁹ Em Saslow, os valores da insulina aumentaram em seis e doze meses sem significância estatística em ambas as intervenções.¹² (Tabela 8)

Mudanças no HOMA-IR

O HOMA-IR é um índice de estimativa do grau de resistência insulínica e foi analisado em três estudos.¹⁰⁻¹² Saslow, nos dados de 6 e 12 meses não demonstra variações significativas do HOMA-IR.¹² Em Goday houve redução significativa em ambas as dietas

DBC e DMAC, porém com maior redução na dieta de baixo carboidrato, mas em Tay as reduções de HOMA-IR não foram significativas (tabela 9).^{10,11}

Mudanças nos corpos cetônicos

Em quatro estudos foram mensurados os corpos cetônicos com aumentos deste índice nos participantes sob a DBC e foram reduzidos na DMAC, indicando que os pacientes aderiram à dieta sugerida (Tabela 10).^{7,10,11,14}

Mudanças no uso de fármacos

Saslow, em seus dois estudos demonstra a redução no uso da metformina no grupo da DBC e em um destes estudos, o uso dos hipoglicemiantes (sulfoniluréia) e dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 diminuíram neste mesmo grupo.^{12,13} Westman, a redução do uso de fármacos também foi maior no grupo de DBC, apresentando inclusive uma maior taxa de encerramento

Tabela 6: Mudanças na glicose em jejum dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996,	A quantidade glicose em jejum foi significativamente mais baixo quando os participantes estavam seguindo a <i>high ketogenic</i> VLED do que quando eles estavam seguindo a <i>low ketogenic diet</i>
Chang, 2019₈	N/a
Myette-Côté, 2018₉	Baseline: GL: 8.3mmol/l; LC: 8.4mmol/l; LC+Ex: 7.8mmol/l - 4 dias de intervenção: GL: 8.1mmol/l; LC: 7.6mmol/l; LC+Ex: 7mmol/l
Goday, 2016₁₀	VLCKD: 136.9 para 108.9mgdl-1, P< 0.0001; LCD: 140.5 para 123.3mgdl-1, P= 0.1821
Tay, 2015₁₁	LC: -0.7mmol/L (-1.3, -0.1mmol/L); HC: -1.5mmol/L (-2.1,-0.8mmol/L); entre grupos P= 0.10
Saslow, 2017₁₂	N/a
Saslow, 2017₁₃	N/a
Westman, 2008₁₄	LCKD: 178.1 ± 72.9mg/dL para 158.2 ± 50.0mg/dL, P< 0.05; LGID: 166.8 ± 63.7mg/dL para 150.8 ± 47.4mg/dL. LCKD: -19.9mg/dL, P< 0.05; LGID: -16.0mg/dL, P< 0.05; entre grupos P= 0.67

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

no uso da insulina (valor inicial >20 unidades).¹⁴

Tay, utilizou o critério MES (pontuação do efeito da medicação anti-glicêmica) para avaliação do uso de fármacos, apresentando uma maior redução de hipoglicemiantes e anti-hipertensivos no grupo de baixo carboidrato. Os efeitos da redução de carboidratos sobre o uso de medicamentos foram sustentados pelo período de 1 ano, indicando a durabilidade dos achados a longo prazo.¹¹ Em Westman, a redução do uso de fármacos também foi maior no grupo de DBC, apresentando inclusive uma maior taxa de encerramento no uso da insulina (valor inicial >20 unidades) (Tabela 11).¹⁴

DISCUSSÃO

Em nossa análise nos oito ECR, a HbA1c e o peso corporal demonstraram resultados benéficos com o uso de DBC para o controle e melhora da qualidade de vida de pacientes com DMT2. Contudo, devido a diminuição de peso corporal em ambos os grupos, intervenção e controle, foi demonstrado que uma reeducação alimentar e mudanças de hábitos de vida pode ter excelente efeito para estes pacientes. Ainda assim, na maioria dos estudos a perda de peso foi maior em participantes que estavam seguindo a DBC.

Ambas as estratégias dietéticas, DBC e DMAC, reduziram de forma similar os valores de HbA1c, com uma tendência a melhora nas DBC. Goday et al¹⁰

destacam uma maior redução no número de indivíduos com HbA1c ≥ 7% e Saslow et al^{12,13} em dois estudos relatam que um maior número de indivíduos alcançou valores de HbA1c < 6.5%, ambos sob uma DBC, considerando que um dos critérios para diagnóstico de diabetes é a HbA1c ≥ 6.5%. Somente os estudos de Saslow e Westman tiveram resultados estatisticamente significantes na redução de HbA1c. Westman et al.¹⁴ reportaram, através de uma matriz de probabilidade teórica, maior probabilidade de se obter uma melhora na HbA1c no grupo de DBC (0.683), em comparação ao grupo controle (0.300).

Na maioria dos estudos foi demonstrada uma maior redução nos valores de TG nos participantes sob uma DBC. A redução de TG se alinha ao melhor controle glicêmico, visto que níveis plasmáticos de TG são um biomarcador de disfunção da sensibilidade à insulina.¹⁰ Estes resultados sugerem que uma DBC é mais efetiva na melhora de anormalidades lipídicas associadas à resistência insulínica.¹¹ Assim como nos TG, a maior parte dos estudos apresentou um maior aumento nos valores de HDL-c nas DBC. Somente o estudo de Westman, teve resultado significativo do ponto de vista estatístico para HDL-c e LDL-c. No estudo de Tay, houve redução significativa de HDL-c. Contudo, em relação aos valores de LDL-c, ambas as dietas apresentaram redução dos níveis sanguíneos, o que em alguns estudos pode ser atribuído a substituição dos carboidratos por ácidos

Tabela 7: Mudanças nos índices de variabilidade glicêmica dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996, ⁷	N/a
Chang, 2019 ⁸	24-h MAGE: LCBF: 2.9 ± 0.8mmol/L; GLBF: 3.3 ± 1.2; entre grupos P= 0.03. Média da glicose 24-h: LCBF: 7,2 ± 1.1mmol/L; GLBF: 7.5 ± 1.5mmol/L (95% IC). Pico glicose sanguínea reduzida no grupo LCBF em 1.0mmol/L (95% IC: -1.8, -0.17mmol/L; P= 0.02
Myette-Côté, 2018 ⁹	MAGE: GL: 4.3mmol/l; LC: 2mmol/l; LC+Ex: 1.7mmol/l; P= 0). CONGA: GL: 6.6mmol/l; LC: 6.2mmol/l; LC+Ex: 5.9mmol/l; P = 0.004
Goday, 2016 ¹⁰	N/a
Tay, 2015 ¹¹	MAGE: LC: -1.7mmol/L (-2.3, -1.1mmol/L); HC: -0.8mmol/L (-1.4, -0.2mmol/L); entre grupos P= 0.09. CONGA-1: LC: -0.5mmol/L (-0.6, -0.3mmol/L); HC: -0.05mmol/L (-0.2, 0.1mmol/L); entre grupos P= 0.003. CONGA-4: LC: -1.1mmol/L (-1.4, -0.8mmol/L); HC: -0.5mmol/L (-0.8, -0.2mmol/L); entre grupos P= 0.02
Saslow, 2017a ¹²	N/a
Saslow, 2017b ¹³	N/a
Westman, 2008 ¹⁴	N/a

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

graxos insaturados.¹¹ Além disso, estas flutuações não foram expressivas, sem causar prejuízo nos parâmetros lipídicos plasmáticos.

Ambas as dietas, em todos os estudos, promoveram uma redução da glicose plasmática em jejum. Os dados apresentados por Goday e Tay,^{10,11} não demonstraram variações significativas do ponto de vista estatístico. E no estudo de Westman,¹⁴ a variação da glicemia entre os grupos não foi significativa. Entretanto, na maior parte dos ensaios, as estratégias de DBC apresentaram uma maior redução da glicose plasmática em jejum. As avaliações CONGA e MAGE são consideradas índices independentes de risco para complicações relacionadas a DM, de modo que o MAGE é o padrão ouro para a aferição de variabilidade da glicose sanguínea, enquanto o CONGA se apresenta mais objetivo e válido para medir a variação da glicose interdía e intra-dia.¹⁹ MAGE foi significativa nos estudos de Chang e de Myette-Côté.^{8,9} Desta forma, a maior redução de ambos índices nas estratégias DBC demonstram uma manutenção do perfil de glicose sanguínea mais fisiologicamente estável.

Vale ressaltar que Chang et al⁷ aferiram também a média da glicose em 24 horas, não apresentando diferença significativa entre os grupos, o pico da glicose sanguínea e a 24-h iAUC (cálculo de área incremental sob a curva), pois ambas demonstraram estar reduzidas no grupo de DBC. Contudo, em alguns estudos, essa

melhora pode ter sido associada somente a mudança alimentar dos participantes, comparativamente aos seus hábitos alimentares prévios, visto que todos os grupos receberam diretrizes alimentares, indiferentemente de qual dieta estava sendo seguida, e ainda em alguns estudos foram fornecidos suplementos alimentares, alimentos chaves e até a dieta de uma forma integral.^{7,9-11,14}

Todos os estudos foram unânimes sobre a redução na insulina plasmática dos indivíduos em ambos os grupos, controle e intervenção, porém o HOMA-IR apresentou repercussões diversas. Especula-se que a queda na insulinemia pode ter ocorrido simplesmente devido a perda de peso dos participantes do estudo, sendo assim pode-se desconsiderar o peso das dietas nestes desfechos. Não houve diferença nos níveis de insulina entre os grupos no estudo de Tay¹¹ e no grupo MMCR após 12 meses no estudo de Saslow.¹²

Além disso, por haver resultados diferentes quanto aos efeitos da DBC, em comparação com a DMAC₇, tanto na insulinemia quanto na resistência à insulina, o impacto da DBC nestes controles se mostrou inconclusivo.^{7,9,11-13}

Predomina a diminuição no uso de hipoglicemiantes nos grupos sob uma DBC. Devido à natureza progressiva da DM2, a redução na dependência de fármacos no controle glicêmico se apresenta como importante vantagem no manejo do DM a longo prazo,

Tabela 8: Mudanças na insulina dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	As diferentes dietas não reduziram a concentração plasmática de insulina em jejum
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	<i>Baseline:</i> GL: 63.9pmol/l; LC: 64.8pmol/l; LC+Ex: 59.6pmol/l - 4 dias de intervenção: GL: 58pmol/l; LC: 62.1pmol/l; LC+Ex: 50.1pmol/l; P< 0.05
Godoy, 2016 ₁₀	N/a
Tay, 2015 ₁₁	LC: -5.8mU/L (-7.6, -4.0mU/L); HC: -4.9mU/L (-6.8, -3.1mU/L); entre grupos P= 0.49
Saslow, 2017a ₁₂	<i>Baseline:</i> LCK: 8.7µIU/mL; MCCR: 8.9µIU/mL - 6 meses: LCK: 8.9µIU/mL; MCCR: 11.9µIU/mL; P = 0.09 - 12 meses: LCK: 9.1µIU/mL; MCCR: 10.1µIU/mL; P= 0.66
Saslow, 2017b ₁₃	N/a
Westman, 2008 ₁₄	LCKD: 20.4 ± 9.3µU/mL para 14.4 ± 6.9µU/mL, P< 0.05; LGID: 14.8 ± 6.9µU/mL para 12.6 ± 6.5µU/mL, P< 0.05. LCKD: -6.0µU/mL, P< 0.05; LGID: -2.2µU/mL, P< 0.05; entre grupos P= 0.10

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

Tabela 9: Mudanças no HOMA-IR dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	N/a
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	N/a
Godoy, 2016 ₁₀	VLCKD: 6.9 para 3,5, P< 0.0001; LCD: 5.8 para 4.6, P= 0.001
Tay, 2015 ₁₁	LC: -0.7 (-0.9, -0.5); HC: -0.6 (-0.9, -0.4); entre grupos P= 0.69
Saslow, 2017a ₁₂	<i>Baseline:</i> LCK: 1; MCCR: 1.1 - 6 meses: LCK: 1.2; MCCR: 1.4; P= 0.38 - 12 meses: LCK: 1; MCCR: 1.2; P= 0.51
Saslow, 2017b ₁₃	N/a
Westman, 2008 ₁₄	N/a

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

Tabela 10: Mudanças nos corpos cetônicos dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	Os corpos cetônicos estiveram presentes em ambas as dietas de baixa caloria, com maior grau na dieta de alta cetogênese versus a de baixa cetogênese, mesmo após a inversão das dietas
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	N/a
Goday, 2016 ¹⁰	VLCKD: $\geq 0.3\text{mmol l-1}$ em 91.1% dos indivíduos (cetose positiva), com maior valor obtido de $1.15 \pm 0.96\text{mmol l-1}$; LCD: n/a
Tay, 2015 ₁₁	Concentração de beta hidroxibutirato plasmático aumentou mais no grupo LC após 4 semanas e se manteve alta até a 52a semana (P-tempo por dieta < 0.001)
Saslow, 2017a ₁₂	N/a
Saslow, 2017b ₁₃	N/a
Westman, 2008 ₁₄	N/a (corpos cetônicos urinários como marcador de aderência a dieta de baixo carboidrato e aos exercícios físicos)

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

Tabela 11: Mudanças no uso de fármacos dos estudos selecionados.

Primeiro autor, ano publicação	Resultados
Gumbiner, 1996 ₇	N/a
Chang, 2019 ₈	N/a
Myette-Côté, 2018 ₉	N/a
Goday, 2016 ₁₀	N/a
Tay, 2015 ₁₁	MES hipoglicemiante, redução $\geq 20\%$, no. de pacientes (%): LC: 30 (52%); HC: 12 (21%); entre grupos P= 0.001
Saslow, 2017a ¹²	No. de pacientes. Eliminação do uso dos inibidores sulfonilureia ou dipeptidil peptidase- 4: LCK: 6/6; MCCR: 0/4. Início do uso deste medicamento: MCCR: 2. Eliminação do uso de metformina: LCK 3/10; MCCR: 0/12. Aumento deste medicamento: LCK: 1/10; MCCR: 0/12. Redução deste medicamento: MCCR: 2/12; LCK: 0/10
Saslow, 2017b ₁₃	No. de pacientes. As mudanças na dosagem da metformina foi similar entre os grupos. Aumento da dosagem: VLCKD: 2; CYP: 1. Redução da dosagem: VLCKD: 1; CYP: 2. Manutenção da dosagem: VLCKD: 8; CYP: 4
Westman, 2008 ₁₄	No. de pacientes (%). LCKD: redução ou eliminação de fármacos em n= 20 (95.2%); LGID: redução ou eliminação de fármacos em n= 18 (62.1%); entre grupos P< 0.01

Nota: VLED - *Very low energy diet*; VLCKD - *Very low-calorie-ketogenic diet*; LCD - *Standard low-calorie diet*; LCK - *Very low-carbohydrate ketogenic diet*; MCCR - *Moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet*; LCBF - *Very-low-carbohydrate high-fat breakfast*; GLBF - *Guidelines-recommended nutrient profile breakfast*; LC - *Very-low-carbohydrate, high-unsaturated fat, low-saturated fat diet*; HC - *High-carbohydrate, low-fat diet*; LCKD - *Low-carbohydrate, ketogenic diet*; LGID - *Low-glycemic, reduced calorie diet*; GL - *Low-fat low-GI diet*; LC - *Low-carbohydrate high-fat diet*; LC+Ex - *Low-carbohydrate high-fat diet + with 15-min postmeal walks*; N/a - não avaliado

reduzindo custos e probabilidade efeitos adversos causados pelos medicamentos.¹¹ Vale citar que Chang et al⁸ incluíram participantes insulino dependentes, dos quais cinco indivíduos (DBC n= 4 e dieta controle n= 1) que no início usavam mais de 20 unidades de insulina, foram capazes de eliminar totalmente seu uso ao final do estudo.

Conforme Liberati et al⁶, revisões sistemáticas e meta análises são mecanismos essenciais para a sintetização de evidências de maneira acurada e segura.

A robustez de nossa análise pode ser encontrada em 2 grandes aspectos: na elegibilidade para revisão de somente ECR. "Os ensaios clínicos randomizados são uma arma poderosa de teste de intervenções para a saúde, são estudos analíticos, prospectivos e experimentais e têm por obrigação testar o efeito de uma intervenção".¹⁵ Os ECR considerados, hoje, o padrão ouro para revisões sistemáticas como esta, que analisam a viabilidade de um novo tratamento. Isso ocorre porque, ao serem controlados, consegue-se comparar claramente a nova terapêutica com a atual em indivíduos similares, mostrando evidências mais fortes e não somente entusiásticas.¹⁶ O pesquisador somente planeja e intervém ativamente nos fatores que influenciam os indivíduos da amostra e não nos indivíduos per se.¹⁷

Outro aspecto que traz maior relevância para esta revisão sistemática foi a aplicação da metodologia PRISMA para a organização da pesquisa e definição de diretrizes, fazendo com que a apresentação de evidências tenha sido feita de maneira certa e confiável, garantindo a transparência e completude desta revisão sistemática.⁶

Por outro lado, esta revisão também apresenta algumas limitações, visto que os ensaios clínicos analisados possuem amostras relativamente pequenas e tem curto período de acompanhamento. A escassez de ECR que versam sobre a aplicabilidade da DBC como tratamento de DMT2 é outro fator limitante.

CONCLUSÃO

Segundo as evidências apresentadas, a DBC como parte de uma intervenção para mudanças no estilo de vida, por períodos variados de tempo, é segura, e pode ser aceita como opção de terapia nutricional para indivíduos com DMT2, visto que maiores benefícios metabólicos foram obtidos sem a presença de sérios efeitos adversos.

A ciência é um conhecimento em construção, é um processo onde seus fatores são diversos, logo, apoiar-se somente em um tipo de estudo, o ECR, faz com que importantes evidências sejam párias a nossa visão. A severidade desta doença, contanto, requer continuamente reavaliações sobre as recomendações nos tratamentos, sejam eles farmacológicos ou nutricionais, traçando assim evidências científicas relevantes e que

possam auxiliar na melhoria dos resultados sobre o diabetes.

REFERÊNCIAS

- Zuuren EJV, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 108(2):300-31. DOI: 10.1093/ajcn/nqy096
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC et al. Corrigendum to "dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base". *Nutrition*. 2019; 62:213. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.011.
- Westman EC, Yancy WS, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). *Perspectives in Biology and Medicine*. 2006; 49(1):77-83. DOI: 10.1353/pbm.2006.0017.
- Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2009; 55(1-3):173-201. DOI: 10.1159/000229002.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, Macleod J et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *diabetes care*. 2019; 42(5):731-54. DOI: 10.2337/dci19-0014
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009; 339(jul21 1). DOI: 10.1136/bmj.b2700
- Gumbiner B, Wendel JA, Mcdermott MP. Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very-low-energy-diet therapy in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996; 63(1):110-5. DOI: 10.1093/ajcn/63.1.110.
- Chang CR, Francois ME, Little JP. Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 109(5):1302-9. DOI: 10.1093/ajcn/nqy261
- Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, Bammert TD, Botezelli JD, Johnson JD et al. The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018; 315(6). DOI: 10.1152/ajpregu.00240.2018.

10. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Diabetes*. 2016; 6(9). DOI: 10.1038/nutd.2016.36.
11. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 102(4):780-90. DOI: 10.3945/ajcn.115.112581
12. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition & Diabetes*. 2017; 7(12). DOI:10.1038/s41387-017-0006-9
13. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2017; 19(2). DOI: 10.2196/jmir.5806
14. Westman EC, Yancy WS, 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. *Nutrition & Metabolism*. 2008; 5(1). DOI: 10.2196/jmir.5806
15. João Gustavo Rocha Peixoto Dos Santos, Barbosa FT, Fraga TS. A qualidade dos ensaios clínicos randomizados publicados no *Jornal Vascular Brasileiro*. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2011; 10(1):9-16. DOI: 10.1590/S1677-54492011000100003
16. Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? *Medicina*. 2009; 42(1):3. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v42i1p3-8
17. Oliveira MAP, Velarde LGC, Sá RAM. Ensaos clínicos randomizados: série entendendo a pesquisa clínica 2. *Femina*. 2015; 43(1):8-11.