

Efeitos da dieta low carb no Diabetes mellitus tipo 2. Uma Revisão de Literatura

Effects of a low carb diet on Type 2 Diabetes mellitus. A literatura Review

Bruna Onofre Colombo Silva¹, Emily Gimenez Valentim¹, Giovanna Saad Antonelli¹, Isabela Benvenho Romagnoli¹, Isabella Cristina Aleixo^{1*}, Nicole Caroline Meurer¹, Flávio Fontes Pirozzi¹.

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor para correspondência: isaaleixo@live.com]

Data de submissão: 09 de março de 2022

Data de aceite: 26 de abril de 2022

Data de publicação: 17 de maio de 2022

RESUMO

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome heterogênea que resulta de deficiência na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas ou do aumento da resistência à insulina nos tecidos periféricos. Estudos demonstram que a intervenção com dieta low carb (DLC) pode melhorar parâmetros de controle glicêmico. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da DLC sobre controle glicêmico, perda de peso e parâmetros lipídicos, em indivíduos com Diabetes mellitus tipo 2. Foram obtidos artigos publicados nas bases de dados Scielo, Pubmed e Sociedade Brasileira de Diabetes, avaliando a DLC em pacientes com diabetes tipo 2 e seus efeitos sobre controle glicêmico, peso e perfil lipídico. Os estudos demonstraram que a DLC pode ser eficaz na redução da glicemia e dos níveis de triglicérides bem como no aumento do HDL-c. Entretanto, em relação à perda de peso, os resultados são contraditórios, devido a diversos fatores, dentre eles a associação da DLC com outras dietas. Em conclusão, a DLC tem efeito positivo na melhora da HbA1c, o que sugere que essa pode ser efetiva para o manejo do diabetes tipo 2. Além disso, a intervenção com DLC pode ser benéfica quanto à redução de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Palavras Chaves: dieta low carb, diabetes tipo 2, hemoglobina glicada.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a heterogeneous syndrome that results from deficiency in insulin secretion by pancreatic beta cells or from an increase insulin resistance in peripheral tissues. Studies show that intervention with a low carb diet (DLC) can improve parameters of glycemic control. The objective of the present study was to evaluate the effect of DLC on glycemic control, weight loss and lipid parameters in individuals with type 2 diabetes mellitus. Articles published in the Scielo, Pubmed and Sociedade Brasileira de Diabetes databases were obtained, evaluating DLC in patients with type 2 diabetes and its effects on glycemic control, weight and lipid profile. Studies have shown that DLC can be effective in reducing blood glucose and triglyceride levels as well as increasing HDL-c. However, in relation to weight loss, the results are contradictory, due to several factors, including the association of DLC with other diets. In conclusion, DLC has a positive effect on improving HbA1c, which suggests that it can be effective for the management of type 2 diabetes. In addition, intervention with DLC may be beneficial in reducing risk factors for the development of diabetes. cardiovascular diseases.

Keywords: low carb diet, type 2 diabets, gycated hemoglobin.

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome heterogênea que resulta de deficiência na secreção de insulina pelas células beta do pâncreas ou de hiperglicemia por aumento da resistência à insulina nos tecidos periféricos; está associada ao desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares e macrovasculares de elevada morbidade e mortalidade¹.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o Brasil é classificado como o 4º país com o maior número de pessoas entre 20 e 79 anos com Diabetes mellitus, sendo esse, composto por 14,3 milhões de pessoas. Aproximadamente 5,2% das causas de morte no Brasil está relacionada a essa doença crônica².

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental³. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre esses fatores, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco⁴.

Para grande maioria dos indivíduos, a doença é assintomática ou oligossintomática por longo período, sendo o diagnóstico realizado por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). Raramente a cetoacidose diabética

consiste na manifestação inicial do DM2⁴.

Em relação a esse tipo de diabetes, pode-se dizer que o ganho de peso é o principal fator de risco ambiental para o desenvolvimento da doença², devido ao grande potencial de desenvolver resistência à insulina⁵. O diagnóstico de obesidade leva em consideração o índice de massa corporal (IMC), porém não apenas esse fator deve ser considerado no diagnóstico e tratamento de um indivíduo com excesso de peso, mas também a composição corporal, a distribuição de gordura e exames laboratoriais⁶.

A incidência traduz um risco médio da população em adquirir a doença, além de servir como avaliador do impacto produzido pelas medidas de prevenção. A prevalência é o indicador da magnitude da carga atual que a doença representa para os serviços de saúde e para a sociedade, e também um preditor da futura carga que as complicações crônicas do diabetes representarão. O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional, e também à maior sobrevivência de indivíduos com diabetes. Para obter sucesso no controle do diabetes é necessário mudanças nos hábitos de vida, principalmente em relação ao padrão alimentar⁴.

A DLC é um programa em que a ingestão de carboidrato deve ser menor do que 130g por dia ou 26% da energia diária deve ser fornecida pelo carboidrato. Estudos indicam que a DLC pode reduzir a glicemia e a obesidade, melhorando a sensibilidade à insulina, e diminuindo os níveis

de triglicérides em pacientes diabéticos. Em estudo randomizado controlado, com intervenção com DLC, foi verificada a redução de peso, da hemoglobina glicada (HbA1c) e do nível de insulina rápida⁷. Além disso, a Sociedade Americana de Diabetes (ADA) considera que a DLC tem um efeito significativo na perda de peso, comparado com a dieta restrita em calorias com baixo teor de gordura.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito de dietas baixas em carboidratos sobre o controle glicêmico, a perda de peso e a melhora de parâmetros lipídicos, em indivíduos com Diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram considerados para esta revisão, estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com e sem metanálise, que avaliassem em indivíduos com Diabetes mellitus tipo 2, os efeitos da dieta low carb sobre perfil glicêmico, peso e níveis séricos de lipídios.

Foram excluídos estudos cuja população envolvesse indivíduos com DM1, diabetes gestacional, em tratamento farmacológico para perda de peso ou em alimentação enteral.

Uma busca sistemática foi realizada nas bases PubMed, Scielo e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), usando os descritores “low carbohydrate diet” AND “diabetes type 2” AND “glycated hemoglobina”, no período de 1998 a 2018. Foram encontrados 95 artigos que preenchiam os critérios no total. Após a retirada dos duplicados restaram 63 artigos, sendo que após a avaliação dos artigos, foram selecionados para essa revisão 24 textos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É fundamental considerar aspectos sociais, econômicos, políticos e demográficos que possam dificultar o manejo, em especial relacionado à dieta do paciente. Os alvos glicêmicos são importantes metas estabelecidas de forma a controlar o diabetes ao longo do tempo e diminuir os riscos de desenvolver doenças cardiovasculares relacionadas ao descontrole do DM2. A hipoglicemia também deve ser cuidadosamente monitorada. É importante salientar que a automonitoração da glicemia estimula a responsabilidade por parte dos pacientes em aderir ao tratamento⁸.

Os principais exames de controle glicêmico são hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia basal, peso corporal e níveis de lipídios séricos (colesterol total e triglicerídeos)⁵. Além de ser um marcador de controle glicêmico, a HbA1C passou a ser utilizada como teste de rastreio ou mesmo de diagnóstico para o diabetes, adicionalmente ao teste de glicemia basal e do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Foi demonstrado, que manter o nível de HbA1c abaixo de 7% reduz significativamente o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares da doença⁹.

Os consagrados fatores de risco para DM2 são: história familiar da doença, aumento da idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou Diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia. É mandatório para indivíduos com sinais e sintomas, a coleta de exames para confirmação diagnóstica de DM2. Ainda que assintomáticos, a presença de fatores de risco já impõe rastreamento para diagnóstico precoce.

Sendo a investigação laboratorial normal, sugere-se repetição do rastreamento a intervalos de 3 anos ou mais frequentemente, se indicado ³. Na presença de pré-diabetes, recomenda-se reavaliação anual⁸.

A obesidade é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal. Existem vários métodos utilizados para a avaliação, sendo mais usado o índice de massa corpórea (IMC). A obesidade é definida como IMC igual ou maior a 30kg/m² e caracteriza-se pelo excesso de gordura corporal em relação à massa magra, sendo apontada como um dos principais fatores de risco para o diabetes tipo 2. Estima-se que entre 80 e 90% dos indivíduos acometidos pelo diabetes sejam obesos, com risco diretamente associado ao aumento do índice de massa corporal¹⁰.

A obesidade, principalmente a visceral, é o mais grave fator de risco cardiovascular e de distúrbio na homeostase glicose-insulina, devido a diversas alterações fisiopatológicas como menor extração de insulina pelo fígado, aumento da produção hepática de glicose e diminuição da captação de glicose pelo tecido muscular¹¹. Esses eventos podem resultar em diferentes graus de intolerância à glicose e, nos indivíduos com DM2, irão influenciar o controle glicêmico, refletido por maiores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c). Esse fato deve ser analisado no contexto dos recentes estudos, os quais demonstraram que nesses pacientes o controle glicêmico é fundamental para a redução do risco de evolução para complicações microvasculares¹².

O perfil lipídico pode também ser solicitado para avaliar o efeito de alterações no estilo de vida, como dieta e exercícios, com o objetivo de

reduzir os níveis de lipídios ou para determinar a eficácia de medicamentos, como as estatinas. As estatinas são drogas de primeira linha no tratamento das dislipidemias, sendo que sua associação com fibratos mostrou benefícios adicionais; como alternativas, podem ser citados niacina, colestiramina, ezetimiba e orlistate¹³.

As lipoproteínas são macromoléculas que facilitam o metabolismo lipídico e o transporte de lipídios na circulação. Essas lipoproteínas são classificadas como: de alta densidade (HDL-high-density lipoprotein), de baixa densidade (LD-low-density lipoprotein), de densidade intermediária (IDL-intermediate-density lipoprotein), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-very low-density lipoprotein) e os quilomícrons¹⁴. A dislipidemia é a alteração do metabolismo de lipoproteínas circulantes no sangue que, nos pacientes com DM2, é devido à resistência insulínica e à obesidade. Pode ser caracterizada pela hiperglicemia, hipertrigliceridemia (triglicerídeos acima de 175-440 mg/dl) e VLDL, associando-se a redução de HDL (abaixo de 40 mg/dl) e elevação de LDL (acima de 160 mg/dl). Isso acontece devido à produção excessiva de ácidos graxos circulantes, derivados do tecido adiposo encontrado no fígado, levando à redução da sensibilidade à insulina no tecido muscular e à produção de interleucinas, fatores de crescimento e outras citocinas pelo próprio tecido adiposo. Pode ocorrer também a hiperinsulinemia o que aumenta a reabsorção de sódio e a atividade simpática ocasionando o aumento da pressão arterial. Adiels *et al.*¹⁵ afirmam que o DM2 e a resistência à insulina estão associados ao excesso de produção hepática de VLDL.

No estudo de Vasques *et al.*¹⁶, cujo objetivo

foi investigar a habilidade de indicadores bioquímicos do perfil lipídico plasmático em identificar resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance), foram avaliados 138 homens saudáveis com idade 20-59 anos. Os indicadores bioquímicos do perfil lipídico avaliados foram triglicérides, colesterol total, HDL, LDL, e as relações colesterol total /HDL e triglicerídeos/HDL. Os autores observaram que a relação triglicerídeos/HDL apresentou a correlação maior e mais forte, devido à já constatada habilidade em identificar a resistência à insulina na prática clínica. Entretanto, colesterol total e LDL não apresentaram resultados estatísticos significantes.

Naheed *et al.*¹⁷ avaliando o padrão de dislipidemia entre indivíduos com DM2, observaram que o colesterol total e o LDL estavam elevados e concluíram que os pacientes devem ser instruídos a verificar regularmente os lipídios, para que seja feito o controle da glicemia e dos lipídeos de maneira eficaz. Os autores afirmaram ainda, que a dislipidemia nos pacientes com DM2 é importante causa de mortalidade e pode aumentar o risco de doença coronária. Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, pacientes com aterosclerose e DM2 estão sujeitos a um risco de doenças cardiovasculares (DCV) duas a quatro vezes maior, quando comparados a pacientes não diabéticos¹. Por outro lado, indivíduos com hipertensão arterial e Diabetes mellitus apresentaram maior prevalência de dislipidemias

Quando dieta, exercícios físicos e, eventualmente, perda de peso não forem suficientes para a normalização da glicemia,

utilizam-se medicamentos por via oral. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), a metformina foi o único desses fármacos que levou à diminuição expressiva da incidência de complicações macrovasculares em pacientes obesos ou com sobrepeso, os quais representam a maioria absoluta dos indivíduos com DM2, a ponto de os últimos consensos (ADA e ESDA) a indicarem como terapia inicial junto com as mudanças de estilo de vida¹⁸.

Um estudo com delineamento transversal, em que foram avaliados dados laboratoriais de perfil lipídico e hemoglobina glicada (HbA1c) de 105 pacientes portadores de Diabetes mellitus tipo 2 em uso de insulina, na área adstrita à Unidade de Saúde São Paulo do Programa de Saúde da Família, buscou identificar possíveis variações nestes parâmetros quando associada a metformina ao tratamento. Do total, 44 pacientes estavam em tratamento combinado de metformina e insulina. Foi verificado que estes apresentavam níveis de HbA1c e triglicerídeos significativamente inferiores ao grupo controle em tratamento isolado com insulina (n=28). Entretanto, em relação ao HDL-c não foram verificadas diferenças significantes. Os autores concluíram que indivíduos portadores de DM2, em tratamento com insulina associada à metformina, apresentaram níveis séricos significativamente inferiores de HbA1c e triglicerídeos, os quais estão relacionados a menor risco cardiovascular e maior sobrevida, quando comparados aos tratados apenas insulina¹.

Meng *et al.*⁷, em revisão sistemática com metanálise, avaliaram a eficácia da dieta low carb (DLC) no manejo do DM2, em 734 participantes. Os achados sugerem um efeito positivo da DLC na

redução da HbA1c e triglicerídeos e aumento da concentração de HDL-c. Entretanto, não foi verificada redução significativa dos níveis de colesterol total e LDL-c. O resultado também indicou que a intervenção com DLC levou à redução do peso corporal a curto prazo, porém sem efeito significativo a longo prazo.

Para pacientes com sobrepeso e obesidade, a pequena redução do peso já é considerada positiva para a melhora da resistência à insulina²⁰. Por meio de metanálise, a dieta low carb foi comparada à dieta cetogênica quanto à redução do peso corporal, em pacientes com sobrepeso ou obesidade, demonstrando maiores reduções com a dieta low carb no período de um ano de acompanhamento²¹. Entretanto, em pacientes com DM2 com sobrepeso, os efeitos da DLC sobre a redução do peso e da HbA1c mostraram resultados similares aos encontrados com a dieta com redução de gorduras (low fat)²², como apresentado na Tabela 1. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo com indivíduos DM2 obesos, na comparação da dieta cetogênica com a dieta low carb, não sendo verificadas diferenças significantes entre as dietas para perda de peso e controle glicêmico²³. Os resultados dos estudos citados demonstram que, em relação à perda de peso, a presença de diabetes e/ou obesidade e sobrepeso pode modificar os resultados alcançados.

O resultado indica que a DLC exerce um efeito benéfico sobre a HbA1c, a qual representa uma variação da glicose no sangue. A possível explicação para o achado positivo pode ser atribuída às melhorias da glicose no metabolismo e à sensibilidade à insulina. A DLC também causa uma redução na insulina, o que pode promover

perda de peso. Além disso, pode haver o efeito sobre a produção de glicose hepática e a utilização de glicose através da produção de corpos cetônicos²⁵.

Efeitos benéficos sobre triglicérides e HDL-c foram consistentemente verificados em alguns estudos prévios²⁵⁻²⁷, visto que os níveis desses dois indicadores refletem em um importante risco de doença coronária²⁸. Outros estudos em indivíduos não-DM e DM2 demonstraram que a redução do carboidrato da dieta pode levar à redução de triglicérides e/ou aumento do HDL^{28, 29, 30}. A faixa de peso dos pacientes incluídos não foi limitada, sendo que em alguns estudos os indivíduos com peso normal também foram incluídos^{29, 30}. Assim, os resultados dos estudos acima citados demonstram que os benefícios da DLC podem ser independentes da perda de peso. Tal efeito pode ser evidenciado em estudo com homens normolipidêmicos com peso normal, o qual demonstrou que a dieta cetogênica com redução de carboidratos (low carb) levou à redução de triglicérides e dos níveis de insulina em jejum, com tendência também ao aumento do HDL. Além disso, os autores ressaltam que houve aumento de partículas de LDL menores. Tradicionalmente, a alta ingestão de gordura saturada está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e como indicador primário deste risco está o aumento da concentração de LDL-c²⁴. No entanto, os resultados indicaram que a dieta cetogênica com redução de carboidratos pode ser segura quanto a riscos cardiovasculares quando realizada em curtos períodos de tempo³⁰.

Tabela 1 - Comparação entre as dietas low carb e low fat, quanto ao peso e controle glicêmico.

Tipo de dieta	População	“N” da população	Tempo de dieta	Resultado do peso (kg)	Resultado do controle glicêmico (A1c)
Dieta low carb	DM2, maiores de 18 anos, IMC ≥ 25 kg/m ²	55 indivíduos	0 a 3 meses	Perderam 1,7 kg/mês	Diminuição de 0,12/mês
			3 a 12 meses	Ganharam 0,23 kg/mês	Aumento de 0,06/mês
Dieta com redução de gordura (low fat)	DM2, maiores de 18 anos, IMC ≥ 25 kg/m ²	50 indivíduos	0 a 3 meses	Perderam 1,2 kg/mês	Diminuição de 0,12/mês
			3 a 12 meses	Ganharam <0,01 kg/mês	Aumento de 0,06/mês

Fonte: Davis *et al.* (2009)²²

Considerando a atual aplicação da dieta low carb, associada ou não à dieta cetogênica, entende-se que diversas questões ainda precisam ser esclarecidas. Entre os estudos incluídos nesta metanálise, a duração de tempo variou de 3 a 24 meses. Alguns estudos demonstraram que, para a perda de peso e aderência à dieta, os efeitos de curto prazo tendem a ser melhores do que a longo prazo^{22, 23}.

CONCLUSÃO

Diante da presente revisão, conclui-se que a aplicação da dieta low carb (DLC) em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) tem ação na diminuição dos níveis glicêmicos associada ao uso regular de terapia medicamentosa e pode auxiliar na perda de peso a curto prazo, principalmente em pacientes com sobrepeso. Quanto aos riscos cardiovasculares, a DLC a curto prazo é segura. Portanto, a aplicação de

dietas com redução de ingesta de carboidratos e com baixo teor de gordura podem trazer melhores benefícios a curto prazo do que a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil F, Brasil AMB. Controle glicêmico e lipídico de pacientes com diabetes tipo 2 em tratamento combinado de metformina e insulina. R bras Med Fam e Comun. Jan/dez 2010; 5(17):33-7.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes SBD, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes. Atualização Sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. 2017/2018.
3. Association. AD. Standards of Medical Care in Diabetes. The Journal of Clinical and Applied Research and Education Diabetes Care 2019;42:204.
4. Diabetes. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo.2017. p. 383.

5. Valenzuela Mencia J, Fernandez Castillo R, Martos Cabrera MB, Gomez-Urquiza JL, Albendin Garcia L, Canadas de la Fuente GA. Diets Low in Carbohydrates for Type 2 Diabetics. Systematic review. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):224-34. Epub 2017/03/01. Dietas bajas en hidratos de carbono para diabeticos de tipo 2. Revision sistematica.
6. Diabetes SBD Dia Mundial da Obesidade: a relação entre a obesidade e o diabetes. 2018.
7. Y. Meng HB, S. Wang, Z. Li, Q. Wang, L. Chen,. Efficacy of Low Carbohydrate Diet for Type 2 Diabetes Mellitus Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 Sep;131:124-131.doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.006.
8. Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endocrinologia. 2019-2020.
9. (UKPDS) UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *The Lancet.* 1998;352(9131).
10. Sartorelli DS, Franco LJ Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2003.; 19 (Suppl 1): 29-36. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700004>
11. Martins IS, Marinho SP. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2003; 37 (6):760-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000600011>
12. Corrêa FHS, Taboada GF, M A Jr CA, Faria AM, Clemente ELS et al. Influência da Gordura Corporal no Controle Clínico e Metabólico de Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. Fev. 2003; 47 (1).
13. Grundy SM VG, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95(4):462-8.
14. Harris RH. *Metabolismo de Lipídeos: Vias do metabolismo de lipídeos especiais.* I. São Paulo: Editora Blücher; 2007.
15. Adiels, M, Borén J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A et al. Overproduction of VLDL 1 Driven by Hyperglycemia Is a Dominant Feature of Diabetic Dyslipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25:1697-1703.
16. Vasques, A.C.J., Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro LCL, Franceschini SCC et al. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionado à resistência à insulina. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2009; 55 (3): 342-346.
17. Naheed, T, Khan A, Masood G, Bilal-Bin-Yunus, Chaudry MA. Dyslipidemias in Type II Diabetes Mellitus Patients in a teaching Hospital of Lahore, Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2003; 19(4): 283-286.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(1):193-203. Epub 2008.
19. Escosteguy CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaio Clínicos Controlados Randomizados. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 72(2):139-43.
20. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78. doi: 10.2337/dc08-S061
21. Bueno NB, Melo ISV, Oliveira SL, Ataíde TR Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(7):1178-87.doi: 10.1017/S0007114513000548

22. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ et al. 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 Jul; 32(7): 1147-1152.
23. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I,. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients – A randomized controlled trial, *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2011 Aug; 6(4): e178-e186.
24. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial,. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2909-18.doi: 10.2337/dc14-0845
25. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jul;90(1):23-32. doi: 10.3945/ajcn.2008.27326. Epub 2009 May 13.
26. Nordmann AJ, Nordman A, Briel M, Keller U, Yancy Jr WS et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13;166(3):285- 93. doi: 10.1001/archinte.166.3.285.
27. Park S, Kim DS, Kang S, Daily 3rd JW. A ketogenic diet impairs energy and glucose homeostasis by the attenuation of hypothalamic leptin signaling and hepatic insulin signaling in a rat model of non-obese type 2 diabetes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011 Feb;236(2):194-204.doi: 10.1258/ebm.2010.010186.
28. Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindstrom T, Bachrach-Lindstrom M et al. 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 Aug;55(8):2118-27.doi: 10.1007/s00125-012-2567-4. Epub 2012 May 6.
29. Yamada Y, Uchida J, Izumi H, Tsukamoto Y, Inoue G et al. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Internal Medicine*. 2014; 53(1):13-9.
30. Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, Avery NG, Gomez AL et al. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr*. 2002 Jul;132(7):1879-85.doi: 10.1093/jn/132.7.1879.