

RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATOS NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO CRÍTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

CARBOHYDRATE RESTRICTION IN THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2: CRITICAL REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TESTS

RESUMO

Talles Moraes de Sousa,^{1,2}
Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma^{2,3}

1. Instituto de Ciências Biomédicas - USP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Centro Universitário São Camilo, Curso de Nutrição. São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Saúde Pública - USP. Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma. Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo. Avenida Nazaré, 1501, CEP: 04263-200 marcus.santos.nutri@gmail.com

Recebido em 09/05/2019,
Aceito em 30/07/2019

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é considerado um dos principais distúrbios metabólicos relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras comorbidades, com elevada incidência e prevalência no Brasil e no mundo. Apesar dos avanços em seu tratamento, a projeção mundial é de aumento no número de diagnósticos. No Brasil, o total de pessoas com a doença cresceu mais de 60% em 10 anos. Como o manejo dietético é um dos pilares no tratamento do DM2, este trabalho objetivou analisar os estudos que compararam as dietas restritas em carboidratos com outras abordagens dietéticas a fim de elucidar se esta seria a opção mais adequada para os pacientes com DM2. Assim, fez-se uma revisão de ensaios clínicos randomizados por meio das plataformas de pesquisa PubMed e Cochrane Library em outubro de 2018, selecionando os estudos segundo a estratégia PICO de pesquisa. Dos 398 artigos encontrados, 19 atenderam os critérios de elegibilidade. Após a análise, demonstrou-se que as dietas restritas em carboidratos favorecem o controle glicêmico, melhora do perfil lipídico e redução dos medicamentos para DM2 em relação às outras opções dietéticas, no entanto, os trabalhos apresentam vieses metodológicos e são, em geral, de curto prazo. Sendo assim, é precipitado afirmar que essas dietas são mais efetivas para o tratamento do DM.

Descritores: Diabetes *Mellitus* tipo 2; Dieta; Dieta com Restrição de Carboidratos; Índice Glicêmico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered one of the primary metabolic disorders related to the development of cardiovascular diseases and other comorbidities, with high incidence and prevalence in Brazil and in the world. Despite advances in its treatment, an increase in the number of diagnoses is estimated worldwide. In Brazil, the total number of people with the disease has grown more than 60% in 10 years. As dietary management is one of the mainstays in the treatment of T2DM, this study aimed to analyze the studies that compared carbohydrate-restricted diets with other dietary approaches to elucidate if this would be the most appropriate option for patients with T2DM. Thus, randomized clinical trials were reviewed through the PubMed and Cochrane Library research platforms in October 2018, selecting the studies according to the PICO research strategy. Of the 398 articles found, 19 met the eligibility criteria and had their data collected. After the analysis, it was demonstrated that carbohydrate-restricted diets support glycemic control, loss of body mass, improvement of lipid profile and reduction of medications for T2DM compared to other dietary options. However, a significant part of the studies has methodological biases and is generally short-term. Therefore, the level of evidence supporting dietary restriction of carbohydrates in the management of T2DM is considered moderate. Thus, according to the principle of the null hypothesis, it is unwise to affirm that these diets are superior in the treatment of DM2.

Keywords: Diabetes *Mellitus* type 2; Diet; Diet, Carbohydrate Restricted; Glycemic Index.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia crônica, a qual é resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina e está associada a complicações micro e macrovasculares, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de morbidade e mortalidade.¹ Trata-se de uma doença poligênica com etiologia complexa e multifatorial, cuja ocorrência tem contribuições significativas de componentes genéticos, ambientais e de estilo de vida.² Estimativas mundiais indicam que o número de pessoas vivendo com diabetes aumentou cerca de quatro vezes entre os períodos de 1980 e 2014.³ No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde,⁴ o total de pessoas diagnosticadas com a doença cresceu mais de 60% em 10 anos.

Mais de 90% de todos os casos de diabetes correspondem ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tendo o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica e crônica de baixo grau como os principais mediadores da redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos.⁵

Além disso, o aumento do sobrepeso e da obesidade contribui de forma significativa para o desenvolvimento dos diferentes distúrbios associados e constitui um dos principais fatores de risco para o DM2.

Estima-se que aproximadamente 85% dos adultos com DM apresentem algum grau de excesso de massa corporal.⁶ Nesse sentido, diversos mecanismos já foram propostos na perspectiva de relacionar a obesidade ao DM2, incluindo o aumento da produção de diferentes adipocinas e citocinas, deposição de gordura ectópica principalmente no fígado e disfunção mitocondrial.⁷

Outras alterações fisiológicas podem potencialmente causar ou exacerbar o DM2, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia combinada, síndrome metabólica, pancreatite crônica, síndrome de Cushing, acromegalia, câncer entre outras.⁸

Devido a amplitude do problema, diversas intervenções têm sido propostas para prevenir ou retardar a progressão da doença, incluindo o uso de drogas hipoglicemiantes e mudanças de estilo de vida. Nesse sentido, a ingestão alimentar adequada aliada ao exercício físico, além de melhorar a saúde geral e o bem-estar, pode promover a redução da gordura corporal e controle glicêmico. Portanto, a intervenção inicial deve se concentrar nessas mudanças.⁹

No entanto, apesar da relevância dos fatores dietéticos na prevenção e tratamento do DM2, a composição ideal de macronutrientes permanece controversa. De forma alternativa, padrões alimentares com quantidades reduzidas em carboidratos alcançaram notoriedade sobre as recomendações dietéticas habituais, as quais aconselham basicamente a restrição de carboidratos, principalmente os de rápida resposta glicêmica, para controle da glicemia e da massa corporal.²

Segundo a *American Diabetes Association*⁹ as proporções de carboidratos, proteínas e gorduras podem ser amplamente variadas de acordo com a demanda energética individual. Nesse contexto, estudos que propuseram a restrição lipídica não demonstraram vantagens em relação a restrição de carboidratos para redução da massa corporal ou controle de diferentes parâmetros relacionados à saúde.¹⁰

Já a restrição de carboidratos apresentou superioridade nos parâmetros glicêmicos, lipídicos e hormonais,

independente da redução da massa corporal¹¹ o que, por sua vez, pode colaborar diretamente para taxa de sobrevivência de pessoas resistentes à insulina ou diabéticas. Como o DM representa uma espécie de intolerância à glicose, a abordagem intuitiva e historicamente adotada na era pré-insulínica remete às dietas restritas em carboidratos como principal abordagem de tratamento. Entretanto, posteriormente ao desenvolvimento da insulina e hipoglicemiantes orais, o consumo predominante de carboidratos dietéticos foi retomado.¹²

Nesse panorama, apesar do amplo tratamento farmacológico hipoglicemiante utilizado atualmente colaborar para regulação da glicemia, este é considerado insuficiente para um prognóstico positivo ao longo do tempo. Portanto, o manejo dietético é fundamental para o controle glicêmico de pacientes com desordens no metabolismo da glicose. Logo, consideramos que uma avaliação crítica na literatura científica sobre o impacto da restrição de carboidratos, à luz das evidências mais atuais, colaborará para melhor compreensão dessa intervenção. Assim, o objetivo do presente estudo consiste em analisar os Ensaios Clínicos Randomizados que compararam as dietas restritas em carboidratos com outras abordagens dietéticas no tratamento do DM2.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura por meio das bases de dados de pesquisa *PubMed* e *Cochrane Library* em outubro de 2018. Não houve limitação em relação ao período de publicação e idioma. Para a busca e seleção dos artigos foi utilizado o acrônimo PICO, que remete à População (P), Intervenção (I), Comparação (C) e desfechos/*Outcomes* (O). A população estudada foi de indivíduos diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), onde a intervenção foi analisada por meio de ensaios clínicos randomizados que utilizaram dietas com restrição de carboidratos em comparação com outros tipos de dietas, sendo que o desfecho de interesse incluiu a análise do controle glicêmico (HbA1c) e massa corporal (IMC). Foi definido, a priori, que as dietas com restrição de carboidratos deveriam conter $\leq 150\text{g}$ ou $\leq 45\%$ da ingestão energética total proveniente de carboidratos. Após a pesquisa, de acordo com a leitura do título e resumo dos artigos, apenas os trabalhos relevantes para este estudo foram selecionados para leitura completa. Além disso, consultou-se revisões narrativas e diretrizes de interesse na tentativa de encontrar possíveis publicações não contempladas na pesquisa da literatura, porém nenhum estudo precisou ser acrescentado. Os dados foram coletados através de um formulário que incluiu o nome dos autores e ano de publicação, amostra e delineamento do estudo, duração, intervenção, controle, resultados e taxa de abandono. Embora não tenha sido aplicado os critérios da *Cochrane* para análise do risco de viés, consideramos para inclusão nessa revisão, apenas os estudos randomizados que compararam a restrição de carboidratos com outros modelos dietéticos. Portanto, demais estudos, tais como: modelo experimental, que não deixaram claro a forma de intervenção, ou que incluíram suplementos nutricionais, foram excluídos. Ademais, ao longo da leitura dos estudos científicos para inclusão na presente revisão foi feito um esforço para analisar a qualidade metodológica.

As palavras-chave utilizadas foram: "low-carbohydrate diet" OR "low-carbohydrate" OR "very-low carbohydrate" OR "very

low carbohydrate" OR "carbohydrate-restriction" OR "ketogenic diet" OR "high-protein" AND "type 2 diabetes" OR "Diabetic participants" OR diabetic OR diabetics AND "hemoglobina A1c" OR hba1c OR "glycemic control" OR weight loss.

RESULTADOS

Após a busca eletrônica inicial por ensaios clínicos randomizados (ECR) em humanos, foram identificados 398 estudos, dos quais, após leitura do título e do resumo, 29 foram selecionados para leitura completa. Essa exclusão foi feita mediante os critérios de elegibilidade, tais como: pacientes diabéticos, estudos que consideraram como desfecho primário: glicemia, insulinemia, índice HOMA-IR, hemoglobina glicada e desfecho secundário: redução da massa gorda, perfil lipídico e redução de medicamentos hipoglicemiantes. Em seguida, foram eliminados 10 estudos que não atenderam os critérios de inclusão, sendo que 3 não eram ECR, 2 continham participantes não diabéticos e 5 possuíam qualquer desfecho de interesse para este estudo. Por fim, 19 estudos atenderam os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão. (Figura 1)

Ao todo, foram randomizados 1852 indivíduos e completou-se a análise EM 1413 indivíduos. Todos os participantes eram adultos (≥ 18 anos), sendo $\sim 48\%$ homens e $\sim 52\%$ mulheres. A intervenção ocorreu após a randomização em todos os estudos e os grupos não apresentaram diferenças significativas em suas características no primeiro momento. O consumo de carboidratos no grupo intervenção variou de 20 a 130g por dia e representou de ≤ 10 a $\leq 40\%$ da ingestão calórica total, sendo que a redução do consumo de carboidratos foi compensada com aumento de proteínas e/ou gorduras. Ambos os grupos foram orientados, de maneira equivalente, a praticar atividade física na maioria dos estudos. O período mínimo de acompanhamento foi de cinco semanas e o máximo de 24 meses (dois anos). A média inicial da hemoglobina glicada (HbA1c) entre os estudos foi de 7,8% e do IMC foi de 33 kg/m², enquanto a maior redução absoluta observada foi de -2,2% e -5,4 kg/m² respectivamente. O tamanho da amostra, duração do estudo, aderência dietética, análise por protocolo e taxa de abandono foram algumas das limitações dentre os estudos. Além disso, a impossibilidade de cegamento dos participantes e dos pesquisadores predispôs todos os ensaios à assimetria de atenção (viés de desempenho). A Tabela 1 apresenta dados resumidos dos 19 ensaios clínicos randomizados.

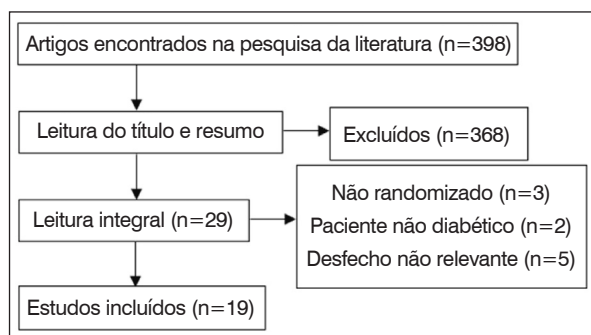


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados apresentados, esta revisão sugere que a manipulação dietética dos carboidratos pode favorecer, a curto prazo, o controle dos principais fatores de risco nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Na avaliação dos estudos até o sexto mês, as dietas com restrições parciais de carboidratos demonstraram superioridade às outras dietas na redução da HbA1c, massa corporal ou IMC, perfil lipídico (redução do CT e/ou TG e/ou aumento do HDL) e medicamentos hipoglicemiantes. Entretanto, as diferenças entre os grupos diminuíram ao longo do tempo e, em geral, os resultados foram equivalentes a partir dos 12 meses de acompanhamento.

Muitos estudos foram conduzidos para tentar estabelecer uma proporção ideal de macronutrientes que levasse à redução significativamente maior na HbA1c em pacientes com DM2. Nas meta-análises de Ajala, English e Pinkney¹³ e Meng et al.¹⁴ os sujeitos que consumiram uma dieta com baixo teor de carboidratos ($\leq 45\%$) apresentaram uma redução significativa na HbA1c em comparação com outras dietas, embora esses resultados não sejam homogêneos dentre os estudos utilizados na meta análise.

Já a meta-análise de Snorgaard et al.¹⁵ demonstrou que a magnitude do efeito na HbA1c foi correlacionada com a ingestão de carboidratos, sendo que quanto maior a restrição de carboidratos, maior a redução da HbA1c, uma relação não evidenciada anteriormente. No entanto, a primeira metanálise só incluiu estudos até o ano de 2011 e com seguimento >6 meses; a segunda meta-análise incluiu somente estudos onde a ingestão de carboidratos foi $<26\%$ da energia diária e a terceira não incluiu intervenções que alteraram o índice glicêmico da dieta.

No presente estudo, menos critérios de não inclusão foram estabelecidos e, portanto, mais estudos foram contemplados. Dentre os 10 ensaios que apresentaram seguimento ≤ 6 meses, todos demonstraram que o grupo que restringiu os carboidratos diminuiu mais a HbA1c se comparado ao grupo controle, exceto Daly et al.¹⁶ Em relação a perda da massa corporal ou IMC, a restrição de carboidratos favoreceu melhores resultados nos estudos de Daly et al.,¹⁶ Westman et al.,¹⁷ Goday et al.,¹⁸ Sato et al.¹⁹ e Wang et al.²⁰ A melhora do perfil lipídico foi observada após a restrição de carboidratos nos estudos de Gannon e Nuttal,²¹ Daly et al.,¹⁶ Westman et al.,¹⁷ Yamada et al.,²² Jonasson et al.²³ e Wang et al.²⁰

Já a redução de medicamentos para diabetes foi maior no grupo de baixo carboidrato nos estudos de Westman et al.,¹⁷ Saslow et al.²⁴ Jonasson et al.²³ e Sato et al.¹⁹ Nenhum estudo demonstrou vantagens das outras dietas quando comparadas com as dietas restritas em carboidratos.

Sete ensaios apresentaram duração de 12 meses, sendo que as melhoras na HbA1c e IMC ou massa corporal foram semelhantes. No estudo de Elhayany et al.²⁵ os autores compararam três tipos de dietas (baixa em carboidratos, mediterrânea e ADA) e mostraram que a restrição de carboidratos diminuiu a HbA1c (0,4%) e TG (0,64 mmol/l) em relação a ADA e aumentou o HDL (0,13 mmol/l) em relação a mediterrânea e ADA. Outro estudo comparou três dietas (restrita em carboidratos, alto IG e baixo IG) e demonstrou que a restrição de carboidratos diminuiu o TG em 12% e

Tabela 1. Resumo descritivo dos estudos com restrição de carboidratos em sujeitos DM2.

Autor/ano	Amostra/ delinea- mento	Duração	Intervenção	Controle	Resultados	Abandono (I/C)
GANNON; NUTTALL, 2004	11 sujeitos com DM2 (11 homens). IMC: 31 kg/m ² , HbA1c: 9,6%. ECR, cross over*	5 semanas	20% de carboidratos, 30 % de proteínas, 50% de lipídios. 2825 kcal	55% de carboidratos, 15% de proteínas, 30% de lipídios. 2825 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença na redução de massa corporal, HDL e LDL entre os dois grupos. • A média da glicemia em jejum, concentração média da glicose de 24 horas, HbA1c e a concentração de triacilglicerol em jejum diminuiu no grupo intervenção (todos p<0,05). 	3 (0/3)
DALY et al., 2005	102 sujeitos com DM2 (53 homens e 49 mulheres). IMC: 36 kg/m ² , HbA1c: 9,1%. ECR, grupos paralelos	3 meses	<70g de carboidratos por dia. Aos 3 meses: 33,5% de carboidratos, 26,4% de proteínas, 40,1% de lipídios. 1290 kcal	Redução do consumo de gorduras e tamanho das porções. Aos 3 meses: 45,2% de carboidratos, 20,9% de proteínas, 32,9% de lipídios. 1434 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos os grupos perderam massa corporal ao final do estudo, mas a redução no grupo intervenção foi maior do que no controle (p<0,01). • O controle glicêmico, HbA1c, triglicérides e pressão arterial não sofreram alterações significativas nos grupos. • O grupo que restringiu a ingestão de carboidratos apresentou uma melhora na relação de colesterol total/HDL (p=0,011). 	23 (11/12)
WESTMAN et al., 2008	97 sujeitos com DM2 (19% homens e 81% mulheres) IMC: 38 kg/m ² , HbA1c: 8,6%. ECR, grupos paralelos	6 meses	13% de carboidratos, 28% de proteínas, 59% de lipídios. Sem restrição calórica. Aos 6 meses: 1550 kcal.	44% de carboidratos, 20% de proteínas, 36% de lipídios. Restrição de 500 kcal/dia. Baixo IG. Aos 6 meses: 1335 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • Em relação ao grupo controle, o grupo que restringiu os carboidratos apresentou redução na HbA1c (p=0,03) e massa corporal (p<0,01), além de aumento no colesterol HDL (p<0,01). • Os dois grupos melhoraram a glicemia de jejum e a insulina de forma semelhantes. • A redução dos medicamentos para diabetes foi maior no grupo intervenção (p<0,01). 	47 (27/20)
WOLEVER et al., 2008	162 sujeitos com DM2** (74 homens e 88 mulheres). IMC: 31 kg/m ² , HbA1c: 6,2%, Glicemia jejum: 7,4 mmol/L. ECR, grupos paralelos.	12 meses	39% de carboidratos, 29% proteínas, 40% de lipídios, 2020 kcal, Índice Glicêmico (IG) 60%.	1. Dieta de alto IG: 47% de carboidratos, 31% de lipídios, 1890 kcal, IG 63%. 2. Dieta de baixo IG: 52% de carboidratos, 27% de lipídios, 1800 kcal, IG 55%.	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença significativa na HbA1c e massa corporal com as diferentes dietas. • O grupo intervenção apresentou diminuição no TG e aumento de HDL em relação a dieta de baixo IG (ambos p<0,05). • Aos três meses, houve diminuição na concentração de glicose após TOTG no grupo que restringiu os carboidratos (p<0,05) e, até o sexto mês, a relação CT/HDL caiu neste grupo (p<0,05). • Ao final do estudo, a glicemia em jejum foi maior e a glicemia pós TOTG foi menor na dieta de baixo IG (ambos p<0,05). • Não houve diferenças significativas nas concentrações de insulina. • A PCR aumentou no grupo de alto IG, diminuiu no grupo de baixo IG e não foi alterada no grupo que restringiu os carboidratos (p<0,01). 	2 (1/1)
DAVIS et al., 2009	105 sujeitos com DM2 (23 homens e 82 mulheres). IMC: 36 kg/m ² , HbA1c: 7,5%. ECR, grupos paralelos	12 meses	20-25g de carboidratos por dia, com acréscimo de 5 g/semana. Restrição calórica para perda de 1 kg/semana. Aos 12 meses: 33% de carboidratos, 23% de proteínas, 44% de lipídios, 1642 kcal.	<25% de gordura por dia. Restrição calórica para perda de 1 kg/semana. Aos 12 meses: 50% de carboidratos, 19% de proteínas, 31% de lipídios, 1810 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • No início, o grupo que restringiu os carboidratos apresentou maior redução da massa corporal em relação ao grupo que restringiu as gorduras (p<0,01), no entanto, após 1 ano, ambos os grupos tiveram uma redução de 3,4% em média. • Não houve mudança significativa na HbA1c, colesterol total, triglicérides, LDL e pressão arterial entre os grupos. • O HDL aumentou no grupo intervenção aos 6 meses e se manteve até os 12 meses (p<0,01). 	20 (10/10)
ELHAYA-NY et al., 2010	259 sujeitos com DM2 (137 homens e 122 mulheres). IMC: 31 kg/m ² , HbA1c: 8,3%. ECR, grupos paralelos.	12 meses	35% de carboidratos, 20% de proteínas, 45% de lipídios (50% AGMI). 20 kcal/kg de massa corporal	1. Dieta ADA: 50-55% de carboidratos, 15-20% de proteínas, 30% de lipídios. 20 kcal/kg de massa corporal 2. Dieta Mediterrânea: semelhante a ADA, mas com lipídios AGMI. 20 kcal/kg de massa corporal	<ul style="list-style-type: none"> • O massa corporal, IMC, LDL e circunferência da cintura foram reduzidas em todas as dietas, sem significância entre os grupos. • A HbA1c, lipídios no sangue e HOMA-IR diminuiu nos 3 grupos. • A redução na HbA1c foi maior no grupo que restringiu os carboidratos do que no grupo ADA (p<0,022). A diminuição dos triglicérides no grupo intervenção e Mediterrâneo foi maior do que no grupo ADA (p<0,01). • Apenas o grupo que restringiu os carboidratos aumentou o HDL (p<0,01). 	80 (24/30/26)

Autor/ano	Amostra/ delinea- mento	Duração	Intervenção	Controle	Resultados	Abandono (I/C)
LARSEN et al., 2011	108 sujeitos com DM2 (48% homens e 52% mulheres). IMC: 95kg, HbA1c: 7,8%. ECR, grupos paralelos.	12 meses	40% de carboidratos, 30% de proteínas, 30% de lipídios, ~1530 kcal.	55% de carboidratos, 15% de proteínas, 30% de lipídios, ~1530 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença na ingestão energética, adesão dietética, perda da massa corporal, HbA1c, circunferência da cintura, pressão arterial, função renal e perda de cálcio entre os grupos. • O colesterol total, HDL e triglicérides melhoraram em ambos os grupos (todos $p < 0,05$), mas sem diferença significativa entre eles. 	5 (4/1)
IQBAL et al., 2012	144 sujeitos com DM2 (130 homens e 14 mulheres). IMC: 37 kg/m ² , HbA1c: 7,7%. ECR, grupos paralelos	24 meses	30g de carboidratos por dia, sem restrição calórica. Aos 6 meses: 35% de carboidratos, 22% de proteínas, 43% de lipídios, 1806 kcal	≤30% de gordura, com redução de 500 kcal por dia. Aos 6 meses: 42% de carboidratos, 21% de proteínas, 37% de lipídios, 1743 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença na ingestão calórica, atividade física, redução de massa corporal e alterações lipídicas entre os dois grupos. • No sexto mês, o grupo que restringiu os carboidratos apresentou maiores reduções de HbA1c (-0,5%), contudo não sustentada ao final do estudo. • A ingestão de carboidratos no grupo intervenção atingiu seu ponto mais baixo aos 6 meses e, em seguida, aumentou gradualmente até o fim do estudo. • Não houve diferença significante na ingestão de macronutrientes entre os grupos ao final do estudo. 	76 (42/34)
GULD- BRAND et al., 2012	61 sujeitos com DM2. (27 homens e 34 mulheres) IMC: 33 kg/m ² , HbA1c: 7,4%. ECR, grupos paralelos.	24 meses	20% de carboidratos, 30% de proteínas, 50% de lipídios, 1600 kcal (mulheres) e 1800 kcal (homens).	55-60% de carboidratos, 10-15% de proteínas, 30% de lipídios, 1600 kcal (mulheres) e 1800 kcal (homens).	<ul style="list-style-type: none"> • Os dois grupos alcançaram a maior perda da massa corporal no sexto mês (ambos $p < 0,01$). Ainda neste período, houve redução nas doses de insulina favorável ao grupo intervenção se comparado ao controle ($p < 0,05$). Além disso, o grupo que restringiu os carboidratos apresentou diminuição na HbA1c ($p < 0,01$) e aumento do HDL ($p = 0,018$). • Apenas o grupo que restringiu as gorduras apresentou diminuição da pressão sistólica ($p < 0,01$) e diastólica ($p = 0,012$). • Não houve alterações na HbA1c, massa corporal, pressão arterial, HDL, LDL e medicamentos entre os grupos ao final do estudo. 	7 (3/4)
KREBS et al., 2012	419 sujeitos com DM2 (168 homens e 251 mulheres). IMC: 37 kg/m ² , HbA1c: 8,1%. ECR, grupos paralelos	12 meses	40% de carboidratos, 30% de proteínas e 30% de lipídios, restrição de 500 kcal.	55% de carboidratos, 15% de proteínas, 30% de lipídios, restrição de 500 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • Em relação aos valores basais, os dois grupos diminuíram a HbA1c, circunferência da cintura, massa corporal e gordura corporal nos primeiros seis meses de estudo (ambos $p < 0,05$). • A glicemia em jejum, HbA1c, massa corporal, gordura corporal, perfil lipídico em jejum, pressão arterial sistólica e diastólica, aderência dietética, função renal, creatinina e qualidade de vida não diferiu entre os grupos ao final do estudo. 	125 (63/62)
TAY et al., 2014	115 sujeitos com DM2 (66 homens e 49 mulheres). IMC: 34 kg/m ² , HbA1c: 7,3%. ECR, grupos paralelos	24 semanas	14% de carboidratos, 28% de proteínas, 58% de lipídios, 1429 kcal	53% de carboidratos, 17% de proteínas, 30% de lipídios, 1429 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença na massa corporal, IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, HOMA2-IR, HOMA2-%B, colesterol total, LDL-C e PCR entre os grupos. • O grupo que restringiu os carboidratos reduziu cinco vezes mais os triglicérides ($p < 0,01$), apresentou redução da glicemia ($p < 0,05$) e diminuiu duas vezes mais os medicamentos para diabetes ($p < 0,01$). 	25 (13/12)
YAMADA et al., 2014	24 sujeitos com DM2 (12 homens e 12 mulheres). IMC: 26 kg/m ² , HbA1c: 7,7%. ECR, grupos paralelos.	6 meses	70-130g de carboidratos, sem restrição calórica. Aos 6 meses: 30% de carboidratos, 25% de proteínas, 45% de lipídios, 1634 kcal	50-60% de carboidratos, <25% de lipídios, com restrição calórica (massa corporal ideal x 25). Aos 6 meses: 51% de carboidratos, 17% de proteínas, 32% de lipídios, 1610 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo que restringiu os carboidratos apresentou redução da HbA1c em comparação com o grupo que restringiu as gorduras ($p = 0,03$). • Não houve mudanças na glicemia em jejum, massa corporal, IMC, HDL, LDL e pressão arterial nos grupos. • Os triglicérides diminuíram no grupo intervenção ($p = 0,02$), mas não houve diferença significante entre os grupos. 	0

Autor/ano	Amostra/ delinea- mento	Duração	Intervenção	Controle	Resultados	Abandono (I/C)
SASLOW et al., 2014	34 sujeitos** com DM2 (9 homens e 25 mulheres). IMC: 37 kg/m ² , HbA1c: 6,8%. ECR, grupos paralelos.	3 meses	20-50g de carboidratos, sem restrição calórica. Aos 3 meses: 14% de carboidratos, 24% de proteínas, 58% de lipídios, 1694 kcal.	45-50% de carboidratos e incentivo para diminuir lipídios, com restrição de 500 kcal. Aos 3 meses: 41% de carboidratos, 21% de proteínas, 35% de lipídios, 1381 kcal.	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo que restringiu os carboidratos apresentou diminuição na HbA1c (p=0,04) e eliminação de um ou mais medicamentos orais para diabetes (p=0,03). • Ambos os grupos diminuíram a massa corporal (ambos p<0,05), porém não houve diferença significativa entre os grupos. • Os dois grupos exibiram redução nos valores de PCR, mas não nos valores de pressão arterial, glicose, lipídios, insulina ou HOMA-IR. • Os participantes de ambos os grupos relataram menos fome e diminuição de desejo por doces (ambos p<0,05). • O grupo intervenção relatou melhoras no sofrimento do diabetes (p<0,05), a qual não foi evidenciada no grupo controle. 	2 (1/1)
JONAS-SON et al., 2014	61 sujeitos com DM2 (27 homens e 34 mulheres). IMC: 33 kg/m ² , HbA1c: 7,4%. ECR, grupos paralelos.	3 meses	20% de carboidratos, 1600 kcal (mulheres) e 1800 kcal (homens). Aos 6 meses: 25% de carboidratos, 26% de proteínas, 49% de lipídios	30% de lipídios, 1600 kcal (mulheres) e 1800 kcal (homens). Aos 6 meses: 49% de carboidratos, 22% de proteínas, 29% de lipídios	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos os grupos reduziram o IMC (ambos p<0,05). • O grupo que restringiu os carboidratos diminuiu a HbA1c (p<0,01) e aumentou o HDL (p<0,05), mas mudança entre os grupos não foi significativa. • Apenas o grupo intervenção reduziu a dose total de insulina (p<0,05). • Entre os grupos, os níveis de IL-1Ra diminuíram no grupo intervenção, enquanto os níveis de IL-6 aumentaram no grupo controle (ambos p<0,05). • Os níveis de PCR, TNFR1 e TNFR2 não se alteraram em nenhum dos grupos, embora o TNFR2 apresentasse tendência a aumentar no grupo controle (p=0,064). 	0
TAY et al., 2015	115 sujeitos com DM2 (66 homens e 49 mulheres). IMC: 35 kg/m ² , HbA1c: 7,3% ECR, grupos paralelos.	52 semanas	14% de carboidratos, 28% de proteínas, 58% de lipídios, restrição calórica de 30% do VET.	53% de carboidratos, 17% de proteínas, 30% de lipídios, restrição calórica de 30% do VET.	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos os grupos tiveram reduções similares na HbA1c, massa corporal, IMC e circunferência da cintura. • O grupo que restringiu os carboidratos apresentou diminuição do TG e aumento do HDL (ambos p<0,01) em comparação com o grupo que restringiu os lipídios. • O grupo intervenção obteve maior redução nos medicamentos hipoglicemiantes do que o grupo controle (p=0,02). 	37 (17/20)
GODAY et al., 2016	89 sujeitos com DM2 (31 homens e 58 mulheres). IMC: 33 kg/m ² , HbA1c: 6,9%. ECR, grupos paralelos.	4 meses	<50g de carboidratos, ingestão calórica total de 600-800 kcal até perda de 90% do massa corporal programado. Após, houve ajuste calórico para manutenção do massa corporal.	45-60% de carboidratos, 10-20% de proteínas, 30% de lipídios, restrição calórica de 500-1000 kcal por dia.	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo que restringiu os carboidratos apresentou maior redução de massa corporal e maior redução de circunferência da cintura (ambos p<0,01). • Os dois grupos apresentaram diminuição dos níveis de glicose plasmática em relação ao valor inicial (ambos p<0,05), no entanto, a HbA1c foi reduzida de forma significativa apenas no grupo intervenção (p<0,01). • A sensibilidade à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, foi mais baixa no grupo que restringiu os carboidratos (p<0,05). • Não houve alteração significativa no colesterol total, HDL e LDL nos grupos. • O grupo intervenção demonstrou mais satisfação com a dieta (p<0,01), mas a adesão dietética foi semelhante. 	13 (5/8)
WYCHER- LEY et al., 2016	115 sujeitos com DM2 (66 homens e 49 mulheres). IMC: 33 kg/m ² , HbA1c: 7,3% ECR, grupos paralelos.	52 semanas	14% de carboidratos, 28% de proteínas, 58% lipídios, ~1435 kcal (mulheres) e ~1675 kcal (homens)	53% de carboidratos, 17% proteínas, 30% lipídios, ~1435 kcal (mulheres) e ~1675 kcal (homens)	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos os grupos reduziram significativamente a massa corporal e HbA1c, sem efeito diferencial da dieta. • A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (medida não invasiva da função endotelial e marcador prognóstico de complicações cardiovasculares) foi semelhante entre os grupos no início do estudo e não se alterou com nenhuma das dietas. 	37 (17/20)

Autor/ano	Amostra/ delimitação	Duração	Intervenção	Controle	Resultados	Abandono (I/C)
SATO et al., 2017	66 sujeitos com DM2 (47 homens e 15 mulheres). IMC: 27 kg/m ² , HbA1c: 8,2%. ECR, grupos paralelos	6 meses	130g de carboidratos, sem restrição calórica. Aos 6 meses: 43% de carboidratos, 19% de proteínas, 34% de lipídios, 1371 kcal	50-60% de carboidratos, calorias para manutenção da massa corporal. Aos 6 meses: 49% de carboidratos, 16% de proteínas, 29% de lipídios, 1605 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo que restringiu os carboidratos apresentou maior redução na HbA1c (p<0,01), ingestão calórica (p=0,01), massa corporal (p=0,02) e IMC (p=0,03). • Não houve alteração no colesterol HDL, LDL, creatinina sérica e microalbuminúria entre os grupos. • Houve uma tendência maior de hipoglicemia e redução de medicamentos no grupo que restringiu a ingestão de carboidratos, porém sem significância. 	4 (1/3)
WANG et al., 2018	56 sujeitos com DM2 (52% homens e 48% mulheres). IMC: 24 kg/m ² , HbA1c: 7,6%. ECR, grupos paralelos	3 meses	39% de carboidratos, 19% de proteínas, 42% de lipídios, 1808 kcal	56% de carboidratos, 18% de proteínas, 26% de lipídios, 1732 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo intervenção apresentou redução do IMC e colesterol total (ambos p<0,05). • Entre os grupos, a diminuição na HbA1c foi maior no grupo intervenção (p<0,05). • Ambos os grupos diminuíram as doses de insulina (ambos p<0,05) e melhoraram as concentrações de glicose em jejum (ambos p<0,01) e pós-prandial (ambos p<0,01). 	7 (4/3)

Notas: * Neste tipo estudo, após um período pré-determinado, os participantes do grupo intervenção vão para o grupo controle, e vice-versa. ** Considerou-se o diagnóstico de DM2 através da glicemia em jejum ($\geq 7,0$ mmol/L) ou glicose plasmática ($\geq 11,1$ mmol/L) 2 h após o TOTG em mais de 1 ocasião até 2 meses depois da randomização. *** Quatro sujeitos apresentavam pré-diabetes.

aumentou o HDL em 4% em comparação com a dieta de baixo IG e, até o sexto mês, a proporção CT/HDL caiu 8%.²⁶ Além desses, Davis et al.,²⁷ Tay et al.²⁸ e Wicherley et al.²⁹ mostraram que a dieta restrita em carboidratos melhora o perfil lipídico em comparação com outras dietas.

Finalmente, dois ensaios acompanharam os pacientes por 24 meses e não mostraram diferença na HbA1c, massa corporal ou IMC, perfil lipídico, e medicamentos entre os grupos. Entretanto, Iqbal et al.³⁰ relataram que o grupo que restringiu os carboidratos diminuiu, em maior magnitude, a HbA1c (0,5%) em comparação ao grupo controle aos seis meses, momento em que a ingestão de carboidratos foi menor. No mesmo período, Guldbbrand et al.³¹ mostraram que o grupo que reduziu o consumo de carboidrato diminuiu a HbA1c (0,4%) e aumentou o HDL (0,11 mmol/l) em relação ao grupo controle.

Alguns autores, no entanto, trazem à tona preocupações com as dietas de baixo teor de carboidrato devido ao aumento concomitante na ingestão de gordura, sobretudo gordura saturada, e sugeriram que o grupo intervenção optasse preferencialmente por ácidos graxos insaturados.^{16,21,23,25,26,28,30,31} No entanto, esse tipo de preocupação entra em discussão de acordo com meta-análises que incluíram estudos prospectivos, observacionais e randomizados, e verificaram que não há evidência de que a gordura saturada aumente o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares.^{32,33}

Contudo, nesse contexto, diversos autores discutem o tipo de gordura saturada consumida (tamanho da cadeia carbônica), bem como o nutriente substituinte quando se reduz o consumo de lipídeos saturados.^{34,35} Acredita-se, portanto, que a maior problemática em relação a gordura saturada não seria seu efeito sobre as concentrações de LDLc mas, sobretudo, seu papel no aumento do processo inflamatório, mediado por citocinas que podem ser mais expressas frente ao aumento da ingestão de lipídeos da dieta.³⁶

Recentemente, o estudo ARIC, publicado por Seidelmann et al.³⁷ verificou que além da restrição de carboidratos, os substituintes são fundamentais para determinar redução ou

aumento de risco de mortalidade. Os autores verificaram que a restrição de carboidratos associada ao aumento do consumo de proteína e gordura animal aumentou o risco de mortalidade em 18% (1.18 95% IC [1.08 – 1.29]). Contudo, ao substituir por proteína e gordura vegetal, o risco reduzia em magnitude semelhante, 18% (0.82 95% IC [0.78 – 0.87]). Do ponto de vista biológico, discute-se o papel dos lipídeos saturados sobre processos inflamatórios que, por sua vez, poderiam aumentar o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares.

Além disso, a restrição de carboidratos pode favorecer o consumo de proteínas e, embora haja falta de consenso em torno das dietas hiperproteicas em pacientes com DM2, o estudo de Goday et al.¹⁸ não demonstrou prejuízo renal com o consumo de 30 a 53% da ingestão calórica. Contudo, não se sabe ao certo se o aumento do consumo de proteínas, em especial, de fonte animal, pode ou não, aumentar o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. Sugere-se, no entanto, que a proteína animal pode afetar negativamente a microbiota intestinal e, assim, aumentar o processo inflamatório.³⁸

Nos estudos de Westman et al.,¹⁷ Iqbal et al.,³⁰ Yamada et al.,²² Saslow et al.²⁴ e Sato et al.¹⁹ os autores sugerem que o aconselhamento para seguir uma dieta restrita em carboidratos com ingestão calórica *ad libitum* pode promover redução e/ou manutenção da massa corporal semelhante ou maior do que a orientação de dieta hipocalórica com alto teor de carboidratos. A explicação para este achado estaria na hipótese do modelo carboidrato-insulina (CIM) de obesidade, o qual preconiza que as dietas restritas em carboidratos podem levar a mudanças hormonais, como a diminuição da concentração de insulina e aumento do glucagon, que, resumidamente, favoreceriam a criação de um ambiente favorável para oxidação de ácidos graxos.³⁹

Recentemente, Ebbeling et al.⁴⁰ randomizaram 164 indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade, que previamente perderam cerca de 12% da massa corporal, para três dietas com diferentes concentrações de carboidratos (20%, 40% e 60%) e igual consumo proteico (20%). O estudo forneceu todas as refeições aos participantes durante cinco meses e

ajustou o consumo calórico para manutenção da perda da massa corporal inicial, sendo que o gasto energético total, medido com água duplamente marcada, foi avaliado como desfecho primário através da análise de intenção de tratar. Os resultados demonstraram que os participantes que receberam uma dieta com baixo teor de carboidratos apresentaram um aumento significativo no gasto energético total (209 kcal/dia) em relação aos que receberam uma dieta rica em carboidratos, o que facilitaria a manutenção da massa corporal. Contudo, a partir desses dados, não se pode inferir que a restrição de carboidratos é necessária para aumentar o gasto energético.

O mecanismo pelo qual a dieta restrita em carboidrato exerce seu efeito é controverso. Postula-se, no entanto, que a redução da massa corporal, sobretudo de gordura corporal, seja o principal responsável pela melhora dos pacientes com DM2 e, apesar de Gannon e Nuttall¹¹ e Saslow et al.²⁴ demonstrarem melhora na HbA1c sem diferença na redução da massa corporal, este é um dos principais pilares no tratamento do DM2.⁹ A redução no consumo de carboidratos refinados, *per se*, é outro fator que deve ser considerado, já que o consumo desse tipo de carboidrato associa-se positivamente com DM2, bem como podem colaborar para o excesso da massa corporal.⁴¹ Também é possível que o aumento no consumo de proteínas seja determinante, visto que esse macronutriente parece favorecer o aumento da saciedade, bem como colaborar para preservação massa muscular; mecanismos que justificam a manutenção e/ou dificuldade do ganho de massa gorda.⁴²

Embora algumas organizações reconheçam e até mesmo incentivem a restrição de carboidratos para o tratamento do DM2,⁴³ levando-se em consideração o princípio da hipótese nula, é necessário reconhecer que, apesar das evidências que suportam as dietas com baixo teor de carboidratos serem relativamente volumosas, estas apresentam vieses que impedem a afirmação de superioridade em relação às outras abordagens dietéticas, assim como o tempo de intervenção é curto, impedindo maiores extrapolações.

Ademais, a heterogeneidade dos resultados pode ter relação com a aderência dietética, que sabidamente é de difícil implementação a longo prazo. Nesse sentido, muitos autores relataram aumento no consumo de carboidratos

com o passar do tempo, diminuindo o contraste entre o grupo intervenção e controle.^{16,19,25,27,30,31} Do mesmo modo, o ajuste da medicação durante o tratamento pode ter mitigado a diferença na HbA1c entre os grupos. Outros fatores de confusão que podem ter interferido nos resultados foram a falta de cegamento, tratamento por protocolo e a alta taxa de abandono presentes em alguns estudos.

Ainda, estudos clínicos e randomizados tendem a ser de curta e média duração, dificultando a extrapolação adequada dos dados. Por fim, se consideramos os estudos de coorte que mostram resultados mais longitudinais, os mesmos possuem inúmeros vieses de confusão, o que também dificulta melhores interpretações sobre o efeito da restrição de carboidratos e desfechos clínicos relacionados ao DM2.

CONCLUSÃO

A evidência atual sugere que as dietas restritas em carboidratos sejam superiores às outras abordagens dietéticas no tratamento do DM2, principalmente, a curto prazo e, embora alguns estudos apontem esse tipo de intervenção como a primeira estratégia para pacientes diabéticos, ao longo do tempo ela se mostra semelhante em comparação as demais condutas. Além disso, a heterogeneidade dos estudos, bem como os vieses metodológicos dificultam extrapolação dos achados. É fundamental esclarecer que o tratamento do paciente diabético vai além do manejo dietético e que, a obtenção de um prognóstico positivo depende de diversos fatores que interatuam em diferentes esferas do cuidado.

Deste modo, até o momento e de acordo com esta revisão, é precipitado afirmar que as dietas com baixo teor de carboidratos são mais eficazes no manejo do DM2, sendo necessários novos estudos que consigam minimizar as dúvidas atribuídas aos vieses aqui descritos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. TMS: concepção, busca bibliográfica e redação. MVLSQ: concepção, redação e finalização do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes- Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. *Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2*. 2017.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513-30.
4. Brasil. VIGITEL Brasil 2015. Brasil. Ministério da Saúde. 2016.
5. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. US Dep Heal Hum Serv. 2017.
7. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6):1654-63.
8. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269-73.
9. American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes- 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1): S46-S60.
10. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):968-79.
11. Gannon MC, Hoover H, Nuttall FQ. Further decrease in glycated hemoglobin following ingestion of a LoBAG30 diet for 10 weeks

compared to 5 weeks in people with untreated type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:64.

12. Westman EC, Vernon MC. Has carbohydrate-restriction been forgotten as a treatment for diabetes mellitus? A perspective on the ACCORD study design. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:10.
13. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505-16.
14. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. 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;131:124-31.
15. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354.
16. Daly ME, Paisey R, Paisey R, Millward BA, Eccles C, Williams K, et al. Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes - A randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2006;23(1):15-20.
17. 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;5:36.
18. 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. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230.
19. Sato J, Kanazawa A, Makita S, Hatae C, Komiya K, Shimizu T, et al. A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clin Nutr*. 2017;36(4):992-1000.
20. Wang LL, Wang Q, Hong Y, Ojo O, Jiang Q, Hou YY, et al. The effect of low-carbohydrate diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2018;10(6):E661.
21. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(9):2375-82.
22. Yamada Y, Uchida J, Izumi H, Tsukamoto Y, Inoue G, Watanabe Y, et al. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med*. 2014;53(1):13-9.
23. Jonasson L, Gulbrand H, Lundberg AK, Nystrom FH. Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. *Ann Med*. 2014;46(3):182-7.
24. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. 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*. 2014;9(4):e91027.
25. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):204-9.
26. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: No effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):114-25.
27. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, 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;32(7):1147-52.
28. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: A randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2909-18.
29. Wycherley TP, Thompson CH, Buckley JD, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, et al. Long-term effects of weight loss with a very-low carbohydrate, low saturated fat diet on flow mediated dilatation in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Atherosclerosis*. 2016;252:28-31.
30. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes CV, Dowd M, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1733-8.
31. Gulbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson 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;55(8):2118-27.
32. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):535-46.
33. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
34. Houston M. The relationship of saturated fats and coronary heart disease: fact or fiction? A commentary. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(2):33-7.
35. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(12):1060-80.
36. Malhotra A, Redberg RF, Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions. *Br J Sports Med*. 2017;51(15):1111-12.
37. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3(9):e419-e28.
38. Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(2):145-54.
39. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103.
40. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ*. 2018;363:k4583.
41. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia*. 2015;58(7):1474-83.
42. Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - Its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr*. 2012;108(Suppl 2):S105-12.
43. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;41(2):2669-701.