

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Departamento de Morfologia

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular

Laryssa Rosa de Sousa Franckilin

**EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM BAIXO TEOR DE CARBOIDRATO NOS
PADRÕES BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM
SOBREPESO/OBESIDADE E PRÉ-DIABETES/DIABETES *MELITTUS* TIPO 2**

Belo Horizonte – MG

2021

Laryssa Rosa De Sousa Franckilin

**EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM BAIXO TEOR DE CARBOIDRATO NOS
PADRÕES BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM
SOBREPESO/OBESIDADE E PRÉ-DIABETES/DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências

Área de concentração: Biologia Celular

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Giselle Foureaux
Coorientadora: Dr.^a. Janaina Koenen

Belo Horizonte - MG

2021

043

Franckilin, Laryssa Rosa de Sousa.

Efeitos da alimentação com baixo teor de carboidrato nos padrões bioquímicos e antropométricos de pacientes com sobrepeso/obesidade e pré-diabetes/diabetes *Mellitus* tipo 2 [manuscrito] / Laryssa Rosa de Sousa Franckilin. – 2021.

117 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof.^a Dr^a. Giselle Foureaux. Coorientadora: Dr^a. Janaina Koenen.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular.

1. Biologia Celular. 2. Saúde Pública. 3. Obesidade. 4. Diabetes *Mellitus* Tipo 2. 5. Terapia Nutricional. 6. Dieta com Restrição de Carboidratos. I. Heida, Giselle Foureaux. II. Koenen, Janaina. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 576



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LARYSSA ROSA DE SOUSA FRANCKLIUN

Às quatorze horas do dia 19 de outubro de 2021, reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, a Comissão Examinadora da Dissertação, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **"EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM BAIXO TEOR DE CARBOIDRATO NOS PADRÕES BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM SOBREPESO/OBESIDADE E PRÉ-DIABETES/DIABETES MELLITUS TIPO 2"**, requisito final para obtenção do grau de Mestre em Biologia Celular. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, **Dra. Camila Megale de Almeida Leite**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof./Pesq.	Instituição	Indicação
Dra. Camila Megale de Almeida Leite	UFMG	Aprovada com ressalvas
Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira	UFMG	Aprovada com ressalvas
Dr. Celso Martins Queiroz Júnior	UFMG	Aprovada com ressalvas

Pelas indicações, a candidata foi considerada: **Aprovada com Ressalvas**

Parecer:

A aluna apresentou de forma clara e objetiva os dados do mestrado e foi arguida posteriormente. É evidente que a aluna emvidou esforços para a realização do trabalho e apresenta conhecimento consistente sobre o mesmo. Porém, o trabalho é incipiente na hipótese refletindo em um delineamento questionável e análise inadequada. É necessário o ajuste do tipo de estudo pois trata-se de um estudo descritivo. Assumindo essa premissa, a apresentação dos dados deve ser focada no efeito da dieta de baixo teor de carboidrato em 6 e 12 meses em pacientes com obesidade e sobrepeso e em pacientes com obesidade e sobrepeso diabéticos. E

preciso uma definição mais assertiva dos critérios de inclusão e exclusão, assim como o uso de teste estatístico apropriado. A adequação da fundamentação teórica e escrita das seções de Introdução e Discussão também é importante. Demais correções e sugestões foram apresentadas à aluna durante a arguição e entregues por cada membro da banca.

Apesar dos questionamentos postos acima vemos potencial para ajustes que viabilizem a apresentação de um documento de dissertação mais coeso. Desta forma, somos favoráveis à aprovação com ressalvas da dissertação da aluna Laryssa Franckilin para correção do documento e posterior apreciação do mesmo pela banca.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 19 de outubro de 2021.

Dra. Camila Megale de Almeida Leite

Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira

Dr. Celso Martins Queiroz Júnior

Obs: Este documento não terá validade sem a assinatura do Coordenador



Documento assinado eletronicamente por Celso Martins Queiroz Junior, Membro de comissão, em 22/10/2021, às 18:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Camila Megale de Almeida Leite, Professora do Magistério Superior, em 25/10/2021, às 09:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Adaliene Versiani Matos Ferreira, Professora do Magistério Superior, em 27/10/2021, às 16:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Giselle Foureaux Heide, Professora do Magistério Superior, em 28/10/2021, às 18:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida, Professora do Magistério Superior, em 24/11/2021, às 12:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 39 do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1037688 e o código CRC 78DA3055.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR

CARTA

PARECER FINAL BANCA EXAMINADORA DE LARYSSA FRANCKILIN - COMPLEMENTO A ATA 1037688- PROCESSO 23072.254910/2021-03

Após a aprovação com ressalvas, a aluna apresentou o volume corrigido de sua dissertação à banca examinadora. As considerações importantes pontuadas pela banca foram acatadas e constam do volume final, a saber: a introdução foi reestruturada, fornecendo uma base teórica mais robusta em relação às condições estudadas, a linguagem foi ajustada para se adequar melhor à linguagem científica e figuras ilustrativas foram incluídas; a metodologia passou por reformulação, com a indicação de que se trata de um estudo descritivo e a especificação dos critérios de inclusão/exclusão foi corrigida/alterada; nos resultados, as análises entre grupos foram retiradas, gráficos foram incluídos e as comparações estão adequadas para cada grupo ao longo do tempo (pré e pós dieta de baixo teor de carboidrato em 6 e 12 meses em pacientes com obesidade e sobrepeso e em pacientes com obesidade e sobrepeso diabéticos); a discussão apresenta-se com melhor fundamentação teórica e foi reformulada como texto contínuo.

Algumas observações são sugeridas para correção do volume final:

- (1) Reescrita da frase "Mediante acesso ao banco de dados da Dra. Janaina Koenen, os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão/exclusão (descritos no tópico seguinte) foram contactados..." (tópico 3.2, página 44). Uma vez que dados só podem ser acessados pelos pesquisadores após a concordância dos pacientes, sugere-se algo como "Mediante contato com a Dra. Janaina Koenen, os pacientes cujos dados se enquadraram nos critérios de inclusão/exclusão..." ou "Com base nas informações prestadas pela médica e convite realizado pela mesma para possível participação na pesquisa, os pacientes elegíveis foram contactados e convidados a participar voluntariamente da pesquisa. Em seguida, foi feita a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito no item xxx..."
- (2) Conferência da numeração, menção no texto e apresentação dos apêndices e anexos
- (3) No item 4.1, página 51, colocar "Dentre os pacientes elegíveis (...)"

Considerando, portanto, que houve melhora substancial na apresentação do trabalho, com delineamento, resultados e conclusões compatíveis com o que é possível para esse tipo de estudo, somos favoráveis à aprovação da dissertação da aluna Laryssa Franckilin.

Belo Horizonte, 14 de janeiro de 2022.

DRA. CAMILA MEGALE DE ALMEIDA LEITE
DRA. ADALIENE VERSIANI MATOS FERREIRA
DR. CELSO MARTINS QUEIROZ JÚNIOR



Documento assinado eletronicamente por Adaliene Versiani Matos Ferreira, Professora do Magistério Superior, em 14/01/2022, às 21:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Celso Martins Queiroz Junior, Membro de comissão, em 15/01/2022, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Camila Megale de Almeida Leite, Professora do Magistério Superior, em 17/01/2022, às 08:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1195837 e o código CRC 1F7DCD28.

Dedico esse trabalho aos meus pais, que
fizeram o possível e o impossível para que eu
chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Levy e Rosângela, por terem me privilegiado com o apoio incondicional durante todo o tempo e por nunca deixarem de incentivar meus caminhos, por terem me dado a vida e todas as oportunidades.

À minha irmã Tayná, por sempre me mostrar minha capacidade e demonstrar orgulho das minhas escolhas.

A todos os meus amigos e ao grupo GV&B, por me apoiarem incondicionalmente, por ouvirem todas as minhas queixas e alegrias, pelo incentivo e ajuda sempre que precisei.

À Prof.^a Dr.^a Giselle Foureaux, por ter me permitido fazer parte do Laboratório de Biologia Translacional e que me orientou brilhantemente, pela sua capacidade de agregar pessoas ao grupo de pesquisa e novas vias de conhecimento dentro do nosso ambiente institucional e que confiou na minha capacidade durante todo esse tempo.

À Dr.^a Janaina Koenen, por aceitar o desafio dessa pesquisa e atuou como coorientadora de forma impecável, pelo seu papel fundamental nesse trabalho sendo responsável pelo contato direto com os pacientes e a coleta primária dos dados, sempre comprometida com a valorização das evidências científicas.

Ao Laboratório de Biologia Translacional e todos os seus membros, por terem me acolhido de imediato e pela convivência agradável dos últimos anos.

Aos profissionais de saúde envolvidos no projeto por terem feito parte dessa parceria de forma importante.

Ao grupo de pesquisa Pós-graduação Low Carb, por sempre ter acrescentado e contribuído com meu desenvolvimento nessa ciência.

Ao curso de Pós-Graduação em Biologia Celular e seus docentes que proporcionaram elevação do meu conhecimento.

À Universidade Federal de Minas Gerais por contribuir com uma educação de qualidade, séria e engajada no desenvolvimento da ciência no Brasil e me conceder a oportunidade de ter sido discente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro ao discente.

E todas as pessoas e instituições que de forma direta ou indireta permitiram que esse trabalho fosse concluído com sucesso.

Esta dissertação foi realizada no Laboratório de Biologia Translacional do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Agradecemos o auxílio e apoio financeiro das seguintes instituições: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

*“Viver é arriscar tudo. Caso contrário
você é apenas um pedaço inerte de
moléculas montadas aleatoriamente à
deriva onde o universo te sopra”*

Rick Sanchez

Resumo

A industrialização da sociedade vem acompanhada de problemas de saúde pública mundial como o aumento do sobrepeso (SP), obesidade (OB), Pré-Diabetes (pDM) e Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra preocupação em diminuir o avanço dessas condições, sendo elas correlacionadas ao desenvolvimento de doenças cardíacas, hipertensão e doenças renais. As terapias nutricionais vêm ganhando espaço como diretrizes de tratamento alternativo ou adicional. Com o objetivo de avaliar uma terapia nutricional baseada em restrição de carboidratos (≤ 130 g/dia), foram recrutados dois grupos de pacientes, ambos com $IMC \geq 25$ kg/m², com e sem pDM/DM2. Foram chamados então: “grupo pDM/DM2” e grupo “SP/OB”. Esses grupos foram avaliados de acordo com seus parâmetros bioquímicos, antropométricos e riscos cardiovasculares associados em pré-tratamento (tempo 0), 1ª reavaliação (≥ 6 meses) e 2ª reavaliação (7 a 12 meses) do tempo de acompanhamento (valores em parêntesis a seguir). O grupo pDM/DM2 apresentou os seguintes valores após o tratamento: glicemia em jejum (GJ) (-10,9 e -10,8 mg/dL), Hb1Ac (-0,7 e -0,7%), insulina (-5,4 e 5,3 μ U/dL), HOMA-IR (-1,4 e -1,3), HDL (+2,3 e +2,3 mg/dL), triglicérides (TG) (-21,7 e -21,6 mg/dL), GGT (-8,7 e -8,4 mg/dL) TGP (-9,8 e -13,3 mg/dL), IMC (-2,3 e -3,8 kg/m²), peso (-6,2 e -7,1 kg) e CA (-4,5 e -5,7 cm). Houve eliminação de uso de insulina e 6 casos de remissão de pDM e dois possíveis casos de remissão parcial de DM2. O grupo SP/OB apresentou os seguintes valores após o tratamento: melhoria em Hb1Ac (-0,7% e 0,7%), insulina (-5,4 e 5,3 μ U/dL), HOMA-IR (-0,5 e -0,4), TG (-21,7 e 21,6 mg/dL), GGT (-8,8 e 8,4 mg/dL), TGP (-9,8 e 13,1 mg/dL), IMC (0,3 e -3,9 kg/m²) peso (-5,6 e -13,3 kg) e CA (-3,4 e -8,7 cm). Não foi encontrado aumento do escore de efeito de medicação (EEM) ou risco renal aumentado e ambos os grupos apresentaram melhoria de TGO e TGP naqueles pacientes com esteatose pré-existente após a adoção de dieta. Os resultados encontrados estão em concordância com estudos anteriores e reiteram as evidências da utilização de uso desse tipo de dieta para alcançar o controle glicêmico adequado e perda de peso com consequente melhoria de riscos e comorbidades associadas em pDM/DM2 e SP/OB.

Palavras-chave: Terapia nutricional. Dieta baixa em carboidrato. Low carb. Obesidade. Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Saúde pública.

Abstract

Society's industrial revolution came together with plenty of world's public health problems such as a sharp increase in overweight (SP), Obesity (OB), pre-diabetes (pDM), and Type 2 Diabetes (DM2). The World Health Organization has demonstrated great concern in dealing with the advance of diseases associated with the metabolic syndrome, such as hypertension, cardiovascular disease and kidney disease. Nutritional advice has been given more and more visibility in the guidelines, regarding the adjuvant treatment of such diseases. Aiming to evaluate a nutritional therapy based on carbohydrate restriction (<130g daily), we recruited two patient groups, both with BMI ≥ 25 kg/m² with or without pDM/DM2. The groups were called: "group SP/OB + pDM/DM2" and "group SP/OB". These groups were assessed for their biochemical, anthropometric parameters and associated cardiovascular risks at pretreatment (time 0), 1st reassessment (≥ 6 months) and 2nd reassessment (7 to 12 months) of follow-up time (values in parentheses). Results for the SP/OB + pDM/DM2 group are as follows: fasted blood glucose (GJ) (-10.9 and -10.8 mg/dL), HbA1c (-0.7 and -0.7%), fasted insulin (-5.4 and 5.3 μ U/dL), HOMA-IR (-1.4 and -1.3), HDL (+2.3 and +2.3 mg/dL), Triglycerides (TG) (-21.7 and -21.6 mg/dL), GGT (-8.7 and -8.4 mg/dL) TGP (-9.8 and -13.3 mg/dL), BMI (-2.3 and -3.8 kg/m²), body weight (-6.2 and -7.1 kg) and waist circumference (CA) (-4.5 and -5.7 cm). Insulin use was reduced and 6 cases of pDM remission and 2 possible cases of partial DM2 remission were achieved. The SP/OB group showed improvements in Hb1Ac (-0.7% and 0.7%), insulin (-5.4 and 5.3 μ U/dL), HOMA-IR (-0.5 and -0.4), TG (-21.7 and 21.6 mg/dL), GGT (-8.8 and 8.4 mg/dL), TGP (-9.8 and 13.1 mg/dL), BMI (0.7 and -3.9 kg/m²), body weight (-5.6 and 13.3 kg), waist circumference (-3.4 and 8.7 cm). In both groups the Medication effect score wasn't increased and there were no reports of kidney damage. Both also showed improvement in liver enzyme levels in patients with pre-existing non-alcoholic fatty liver disease, after the low carbohydrate diet (DBC) introduction. Our results are in accordance with previous studies and urge a review of the evidence in order to adopt the low carbohydrate approach for glycemic control, weight loss and improvement of cardiovascular risk factors and comorbidities associated with pDM/DM2 and SP/OB.

Keywords: Nutritional Teraphy. Low Carbohydrate diet. Low carb. Obesity. Type 2 Diabetes. Public Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Comparação entre características do estilo de vida (dieta e atividade física) entre o Homem Pré-Histórico e o Contemporâneo.....	20
Gráfico 1 - Valores de insulina (a) e HOMA-IR (b) em pré-tratamento e na primeira reavaliação de pDM/DM2 e SP/OB.....	55
Gráfico 2 - Glicemia em jejum e Hb1Ac na 2ª reavaliação de glicemia em jejum para pDM/DM2 (a) e SP/OB (b) e Hb1Ac para pDM/DM2 (c) SP/OB (d)	56
Gráfico 3 - Segunda reavaliação de para IMC em pDM/DM2 (a) SP/OB (b) , circunferência abdominal (c) e (d) e peso (e) e (f)	60
Gráfico 4 - Classificação de IMC entre pré-tratamento e primeira reavaliação.....	61
Gráfico 5 - Uso de medicações domiciliares (anti-hipertensivos e estatinas) na avaliação primária.....	62
Gráfico 6 - Unidades diárias de insulinas injetáveis por paciente na primeira reavaliação.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório do TAB.....	25
Tabela 2 - Média de níveis de glicose para valores específicos de níveis de Hb1Ac.....	30
Tabela 3 - Características de divisão dos grupos incluídos na pesquisa.....	46
Tabela 4 - Medicamentos, doses e fatores de ajuste utilizados para o cálculo do escore do efeito de medicamentos.....	9
Tabela 5 - Condições dos participantes em pré-tratamento por grupo.....	52
Tabela 6 - Características bioquímicas e antropométricas por grupo em pré-tratamento.....	53
Tabela 7 - Primeira reavaliação das características glicêmicas dos grupos.....	54
Tabela 8 - Primeira reavaliação do perfil lipídico dos grupos.....	57
Tabela 9 - Primeira reavaliação do perfil renal e hepático.....	58
Tabela 10 - Primeira reavaliação de antropometria dos grupos.....	60
Tabela 11 - Primeira reavaliação de risco cardiovascular dos grupos.....	64
Tabela 12 - Primeira reavaliação de risco renal baseado em taxa de filtração glomerular.....	65
Tabela 13 - Primeira reavaliação de enzimas hepáticas dos pacientes pDM/DM2 com diagnóstico de esteatose pré-existente.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Acetil-CoA	Acetilcoenzima A
ACA	Acetoacetato
ADA	American Diabetes Association (Associação Americana de Diabetes)
AGEs	Advanced glycation end-products (Produtos de glicação avançada)
AGL	Ácidos graxos livres
ATP	Adenosine triphosphate (Adenosina trifosfato)
BHB	β -hidroxibutirato
CA	Circunferência abdominal
CAISAN	Conferências Nacionais e a Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional
CC	Corpos cetônicos
CONSEA	Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DBC	Dieta baixa em carboidratos
DBL	Dieta baixa em lipídeos
DC	Dieta convencional
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DCVA	Doença cardiovascular aterosclerótica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DP	Desvio padrão
DPP	Diabetes Prevention Program (Programa de Prevenção ao Diabetes)
DRC	Doença renal crônica
EEM	Escore do efeito de medicação
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GABA	Gamma-Aminobutyric acid (Ácido gama-aminobutírico)
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide (Peptídeo insulínico dependente de glicose)
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (Peptídeo semelhante a glucagon 1)

GGT	Gama-glutamyl transpeptidase
GJ	Glicemia em jejum
GLUT-1	Glucose transporter 1 (Transportador de glicose 1)
Hb1Ac	Hemoglobina glicada
HbA	Hemoglobina
HDL	High-density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)
HMG-CoA	Hydroxy-methylglutaryl-CoA (Hidroximetilglutaril-coenzima A)
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance (Modelo homeostático de avaliação da resistência insulínica)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC-I	Índice Castelli I
IDL	Intermediate-density lipoprotein (Lipoproteína de densidade intermediária)
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de massa corporal
LCK	Low-carbohydrate ketogenic (Cetogênica com baixo teor de carboidratos)
LDL	Low-density lipoproteins (Lipoproteína de baixa densidade)
MCCR	Medium carbohydrate content and calorie restriction (Médio teor de carboidratos e restrição de calorias)
MD	Mediana
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina)
OB	Obeso
OMS	Organização Mundial da Saúde
pDM	Pré-diabetes
PNAN	Política Nacional de Alimentação e Nutrição
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PYY	Peptídeo YY
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência insulínica
SISAN	Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter-2 (cotransportador sódio-glicose 2)
SP	Sobrepeso
SREBP	Sterol regulatory element-binding proteins (Proteínas de ligação a elemento regulador de esterol)

SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCM	Triglicerídeos de cadeia média
TFG	Taxa de filtração glomerular
TG	Triglicérides
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	Tumor necrosis factor – α (Fator de necrose tumoral)
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	Very-low-density Lipoprotein (Lipoproteína de muito baixa densidade)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Histórico nutricional.....	21
1.2. Sobrepeso e Obesidade	24
1.3. Pré-diabetes e Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	31
1.4. Dieta de baixo carboidrato	37
2. OBJETIVO	46
2.1. Objetivo geral	46
2.2. Objetivos específicos	46
3. METODOLOGIA	47
3.1. Desenho do estudo e cálculo da amostra.....	47
3.2. Amostra.....	47
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	48
3.4. Intervenção	49
3.5. Padrões bioquímicos e antropométricos avaliados	49
3.6. Avaliação de riscos	50
3.7. Anti-hipertensivos, estatinas e escore do efeito de medicação (EEM)	50
3.8. Avaliação estatística.....	52
4. RESULTADOS.....	53
4.1.Participantes do estudo	53
4.2. Características iniciais entre grupos	54
4.3. Avaliações bioquímicas.....	55
4.3.1. Características glicêmicas.....	55
4.3.4. Perfil renal e hepático	60
4.4. Avaliação antropométrica	61
4.4.1. IMC, peso e circunferência abdominal (CA)	61
4.4.2. Peso perdido e classificação de IMC	63
4.5. Uso de medicações.....	63
4.5.1. Anti-hipertensivos e estatinas.....	63
4.5.2. EEM.....	64
4.5.3. Insulinas	64
4.6. Avaliação de riscos.....	65
4.6.1. Risco cardiovascular	66

4.6.2. Risco Renal.....	66
4.6.3. Esteatose hepática pré-existente.....	67
5. DISCUSSÃO.....	68
6 CONCLUSÃO	87
REFERÊNCIAS	88
APÊNDICE A.....	106
APÊNDICE B	107
ANEXO A	109
ANEXO B.....	113

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico nutricional

A nutrição é um dos fatores ambientais de maior importância no processo evolutivo; e assim sendo, a história evolutiva do homem está intimamente ligada à procura, seleção e consumo do alimento, assim como ao sentimento de autopreservação, sendo composta também por mudanças e adaptações comportamentais e anatômicas (LEONARD *et al.* 2007).

Com relação a evolução humana, o genoma humano continua basicamente o mesmo desde o Período Paleolítico (500.000 a.C. a 1.000 a.C.); o que vem mudando são os hábitos e estilo de vida do homem pós-Revolução Industrial (GOTTLIEB *et al.* 2008, EATON, 2006). Dentre os fatores que se agregaram ao longo da evolução, um importante divisor foi a utilização de ferramentas e o domínio do fogo. Essas tecnologias permitiram o início da alimentação com tubérculos e raízes, assim como o processo de cocção (EATON, 2006). O homem pré-histórico, do Período Paleolítico, era essencialmente um caçador, coletor (coletava frutos e raízes para complementar sua dieta, hábito adquirido, muito provavelmente, através da imitação de outros animais silvestres) e nômade (permanentemente mudando de local à procura de alimentos, devido à hostilidade do meio ambiente) (GOTTLIEB *et al.* 2008; EATON, 2006).

Apesar de todas as modificações ambientais e migratórias que a espécie sofreu, os indivíduos modernos não se diferem de seus ancestrais em termos de genética (EATON, 2006). Então, sabendo que nós ainda temos basicamente o mesmo genoma de nossos ancestrais pré-históricos, evolutivamente, ainda não tivemos tempo de reprogramar a “máquina” (genoma, aparato fisiológico) para a vida moderna, com baixa atividade física, alta ingestão de alimentos hipercalóricos e níveis de estresse cotidiano elevados. Essa mudança de estilo de vida repentina, em escala evolutiva, não acompanhada de mudanças genéticas e fisiológicas e o aumento da expectativa de vida, promovido principalmente pelo desenvolvimento das ciências médicas e novas tecnologias, provavelmente, são os grandes promotores de doenças crônicas (GOTTLIEB *et al.* 2008; OOSTERVEER, 2006).

Conceitualmente, a transição nutricional refere-se a mudanças seculares nos padrões de nutrição, dadas as modificações da ingestão alimentar, como consequência de transformações econômicas, sociais, demográficas e sanitárias (OLIVEIRA, 2004). O processo de transição

nutricional dos últimos 10.000 anos (desde a Revolução Agrícola), tem sido caracterizado por alterações sequenciais do padrão da dieta e da composição corporal dos indivíduos, resultantes também das mudanças tecnológicas e culturais que afetaram diretamente o estilo de vida e o perfil de saúde da população (EATON, 2006). O que se come é em grande parte pautado na disponibilidade, viabilidade de produção e costumes antepassados dos locais (OOSTERVEER, 2006). Embora nosso genoma basicamente não tenha se alterado, a nossa dieta difere muito daquela para a qual nossos genes foram selecionados. Estudos antropológicos, nutricionais e genéticos sugerem que a dieta humana, incluindo ingestão energética e gasto energético, vem mudando sendo que a maior mudança ocorreu nos últimos 150 anos (**Quadro 1**).

Soma-se ainda a este contexto um outro fator: a Revolução Industrial que se difundiu pelo mundo nos séculos XIX e XX. Essa mudança no processo produtivo da sociedade trouxe impactos importantes, não somente na estrutura econômica e social, mas também na saúde da população. Tal fato provocou um grande êxodo rural e a produção alimentícia, que antes era de subsistência, passou a ser realizada industrialmente em larga escala (EATON & KONNER, 1985; GOTTLIEB *et al.*, 2008). No Brasil, embora o processo de industrialização tenha iniciado a partir da década de 30, com um significativo desenvolvimento a partir dos anos 50, somente a partir da década de 70 é que se verificou crescimento expressivo das indústrias alimentícias; período este em que também é possível observar um grande crescimento no número de pessoas com sobrepeso e obesidade (TARDIDO & FALCÃO, 2006).

A revolução agrícola não apenas aumentou a disponibilidade de alimentos, mas também mudou radicalmente sua natureza: os grãos de cereais rapidamente passaram a ser os alimentos mais consumidos (BRESSAN & KRAMER, 2016). Para exemplificar, o trigo tornou-se progressivamente mais curto em resposta à nossa preferência por safras mais fáceis de colher e menos vulneráveis ao vento. Ao mesmo tempo, nossos rostos, mandíbulas e dentes tornaram-se progressivamente menores em resposta à textura macia do pão (LARSEN, 1995). Segundo Cohen (1987) a substituição das dietas tradicionais de caçadores-coletores por dietas baseadas em grãos, reduzem a expectativa de vida e aumentam a mortalidade infantil, doenças infecciosas, distúrbios minerais ósseos e a frequência de cárie dentária.

A modernização da sociedade levou a população mundial a adquirir novos hábitos de vida, passando a consumir alimentos bastante calóricos e pouco nutritivos. Os dados da Pesquisa de Orçamento Familiar - POF (2003) que analisam a disponibilidade domiciliar de alimentos adquiridos pelas famílias brasileiras confirmam que as mudanças de padrão alimentar no país têm sido, de modo geral, favoráveis do ponto de vista dos problemas associados à

subnutrição e desfavoráveis no que se refere às doenças carenciais como anemia, hipovitaminose A, obesidade e às demais doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT). Além disso houve também a redução drástica da prática de atividades físicas diárias, que vem resultando no crescimento de uma população sedentária e obesa (RODRIGUES; SCHMIDT; NAVARRO, 2008). Infelizmente, a presença de desnutrição, deficiência de micronutrientes, excesso de peso e outras DNTC coexistindo nas mesmas comunidades e também no mesmo domicílio caracteriza o cenário da transição nutricional (OOSTERVEER, 2006). Um estudo realizado por Ferreira *et al.* (2005), com uma população de mulheres moradoras da periferia da cidade de Maceió, concluiu que a prevalência de sobrepeso/obesidade foi menor do que a de desnutrição, cujos resultados tornaram possível constatação que, apesar da miséria, a população parece estar passando pelo em que há um aumento do aporte calórico em detrimento da qualidade dos alimentos ingeridos.

A transição nutricional observada no decorrer do século XX é um fenômeno resultante de mudanças nos padrões demográfico e epidemiológico. Essa transição é caracterizada por uma dieta extremamente calórica, rica em açúcares e alimentos ultraprocessados e insatisfatória quanto ao aporte nutricional, revelando as consequências que uma alimentação sem qualidade pode trazer do ponto de vista da saúde. O surgimento e/ou agravamento de patologias como a obesidade, desnutrição, dislipidemias, hipertensão, diabetes, cardiopatias, dentre outras, além da diminuição qualidade de vida da população, são os principais legados (COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008; MARINHO *et al.*, 2003; PINHEIRO; DE FREITAS; CORSO, 2004). Assim, estudos e pesquisas científicas que possam promover modificações neste panorama, bem como promover mudanças nos hábitos da população, podem além reduzir as DCNT, melhorar a saúde e a qualidade de vida do indivíduo.

QUADRO 1: Comparação entre características do estilo de vida (dieta e atividade física) entre o Homem Pré-Histórico e o Contemporâneo. Fonte: Gottlieb *et al.* 2008.

Estilo de vida	Homem pré-histórico período paleolítico	homem contemporâneo
ATIVIDADE FÍSICA	Alta	Baixa
DIETA		
Densidade Energética	Baixa	Alta
Ingestão Energética	Moderada	Alta
<i>Proteína</i>	Alta	Baixa a moderada
Animal	Alta	Baixa a moderada
Vegetais	Muito baixa	Baixa a moderada
Carboidrato	De baixa a moderada (difícil absorção)	Moderada (fácil absorção)
<i>Fibra</i>	Alta	Baixa
<i>Gordura</i>	Baixa	Alta
Animal	Baixa	Alta
Vegetal	Muito Baixa	Moderada a alta
Ácidos graxos ômega 3 e 6	Alta (2,3g/por dia ⁻¹)	Baixa (0,2g/por dia ⁻¹)
Proporção ômega 3-6	Baixa (2,4)	Alta (12,0)
<i>Vitaminas, mg por dia¹</i>		<i>Ingestão na população brasileira⁸</i>
Riboflavina	6,49	—
Folato	0,357	Abaixo das recomendações de consumo
Tiamina	3,91	Dentro das recomendações de consumo
Ascorbato	604	Acima das recomendações de consumo
Caroteno	5,56	Abaixo das recomendações de consumo
<i>(Retinol equivalente)</i>	(927)	—
Vitamina A	17,2	Abaixo das recomendações de consumo
<i>(Retinol equivalente)</i>	(2870)	—
Vitamina E	32,8	—

1.2. Sobrepeso e Obesidade

O sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura capaz de prejudicar a saúde (OMS, 2007). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a causa fundamental para a ocorrência dessa condição é o desequilíbrio entre a quantidade de energia consumida e necessária para manutenção do peso (OMS, 2007). A obesidade é uma condição considerada epidêmica e multifatorial que envolve fatores biológicos, genéticos, históricos, econômicos e socioculturais (WHO, 2020). Essa epidemia é um grande desafio de saúde pública do século XXI, sendo o problema nutricional de maior crescimento na população (ZYLKE & BAUCHNER, 2016; MARIATH *et al.*, 2007). Com uma difusão acelerada tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, ela é responsável pelo aumento do desenvolvimento de DNCT e o aumento da morbidade/mortalidade populacional (MARIATH *et al.*, 2007; CORDEIRO, SALLES, AZEVEDO; 2017). Surpreendentemente, as causas de morte em decorrência dos agravantes

da obesidade, ultrapassam as mortes e doenças causadas por cigarro, álcool e sedentarismo juntos (NATIONAL OBESITY FORUM, 2016).

O crescimento acelerado das últimas décadas demonstra que desde 1975 a obesidade em todo o mundo praticamente triplicou (WHO, 2020). Dados revelam que mais de 1,9 bilhões de adultos estão acima do peso no mundo e dentro dessa parcela há 650 milhões de indivíduos classificados como obesos. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), na Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) entre 2008 e 2009, o aumento da prevalência de obesidade e sobrepeso da população brasileira foi de aproximadamente 50% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Houve um notável crescimento ao longo de 34 anos, onde o aumento de sobrepeso foi de três vezes para homens e duas vezes para mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Em 2019, o Ministério da Saúde demonstrou na Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (VIGITEL), que nas capitais brasileiras e no Distrito Federal a porcentagem da população com excesso de peso é de cerca de 55,4% e de obesidade é de 20,3% (BRASIL, 2020). Dados anteriores mostravam que 18,9% dos brasileiros estavam acima do Índice de Massa Corporal (IMC) adequados, se classificando como obesos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Esse é um problema que afeta não apenas adultos, mas também crianças e adolescentes: números apontam que há mais de 340 milhões de obesos com idade entre 5 e 19 anos e 38 milhões de crianças obesas abaixo de 5 anos (WHO, 2020). Nas Américas a taxa é 20-25% de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade (PAHO, 2015). O POF 2008-2009 analisou também as características nutricionais e antropométricas de crianças e adolescentes. Os resultados evidenciaram que o déficit de altura (importante indicador de desnutrição) caiu de 29,3% (1974-1975) para 7,2% (2008-2009) entre os meninos e de 26,7% para 6,3% entre as meninas, na idade de 5 a 9 anos. Em contraste, o excesso de peso e a obesidade apresentaram altos índices de prevalência em 2008-2009: 51,4% entre os meninos e 43,8% entre as meninas, na mesma faixa etária de 5 a 9 anos, demonstrando a relevância desse problema para a saúde pública brasileira (IBGE, 2009).

No Brasil, a obesidade tornou-se objeto de políticas públicas nos últimos 15 anos e o Ministério da Saúde, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), é o principal proponente de ações, sendo responsável pelo apoio nutricional, promoção da saúde, regulação da qualidade de alimentos e apoio a indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

Desde a década de 1990, a Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN, 1999), do Ministério da Saúde, definiu diretrizes para organizar as ações de prevenção e tratamento da obesidade no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). Essas diretrizes foram revisadas em 2012, abordando a temática de forma mais contundente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). No ano seguinte, o Ministério da Saúde estabeleceu a linha de cuidado para obesidade como parte da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Em 2006, foi instituído o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (SISAN) que organiza ações implementadas por diferentes ministérios, abarcando desde a produção até o consumo de alimentos. O Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (CONSEA), as Conferências Nacionais e a Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional (CAISAN) são os integrantes do SISAN. Entre 2011 e 2014, o CAISAN protagonizou a formulação do plano intersectorial de combate à obesidade, que subsidiou uma estratégia que sistematiza recomendações para estados e municípios (CÂMARA INTERMINISTERIAL DE SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL, 2011 e 2014).

O diagnóstico do sobrepeso/obesidade vem sendo realizado por meio do IMC, calculado como a razão da massa corporal pela estatura ao quadrado, concebido para uso em adultos (WHO, 1995), crianças e adolescentes (DE ONIS, 2007), idosos (TAVARES & ANJOS, 1999) e gestantes (INSTITUTE OF MEDICINE, 2009). Trata-se de um método de determinação do estado nutricional que é utilizado tanto no contexto individual como no populacional, pois além de expressar as reservas energéticas dos indivíduos é na prática um método simples, com equipamentos de custo acessível e de fácil aquisição, por isso tem sido usado como um indicador do estado nutricional (SAMPAIO, 2007). Entretanto, essa utilização vem sendo bastante discutida entre alguns autores. Existem três limitações já conhecidas para o uso do IMC: 1) a correlação com a massa magra (livre de gordura), principalmente no caso dos homens e dos atletas de um modo geral; 2) a influência da proporcionalidade corporal de cada indivíduo e; 3) a correlação com a estatura. Estas limitações indicam o viés que esse índice possui em não revelar a proporção real de gordura corporal que o indivíduo avaliado possui (SAMPAIO, 2007). Em relação aos sujeitos obesos, McLaren (1987) ainda destaca que o IMC não expressa a distribuição de gordura corporal androide que significa acúmulo de gordura na região abdominal (mais comum em homens) e ginecoide (mais comum em mulheres) que são de grande importância na avaliação clínica do obeso.

No que diz respeito aos fatores genéticos ligados à obesidade, embora causas monogênicas da obesidade possam ocorrer, como, por exemplo, uma mutação no gene ou receptor da leptina, evidencia-se hoje que a obesidade é uma doença poligênica, onde mais de 250 genes, marcadores e regiões cromossômicas estão associados à obesidade (PÉRUSSE *et al.*, 2001). Esses achados podem ser convergentes com o desenvolvimento dos processos fisiológicos associados a obesidade. Entretanto, a velocidade com a qual a obesidade vem aumentando no mundo não é explicável apenas pela genética, sendo os fatores ambientais determinantes neste processo (DEFRONZO *et al.*, 2015; LOCKE *et al.*, 2015). Enquanto a genética determina a suscetibilidade a doenças, os fatores ambientais determinam qual indivíduo geneticamente suscetível, será afetado. Inúmeros fatores ambientais, como alimentação, atividade física, estresse, tabagismo e alcoolismo são capazes de ativar ou silenciar genes envolvidos no processo de patogênese da obesidade. Esses fatores, que interagem com o genoma, são chamados de fatores epigenéticos e ocupam importante papel na prevenção e no tratamento das doenças crônicas, uma vez que modulam a expressão de vários genes associados à obesidade (KAPUT, 2004).

As maiores consequências da obesidade incluem o aumento do risco de Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), esteatose hepática, asma, gota, apneia do sono, doenças cardiovasculares, problemas musculares, ortopédicos, infertilidade, doença de Alzheimer, baixa-estima e câncer (DEFRONZO *et al.*, 2015; LEITE *et al.*, 2009). Além disso, a continuidade histórica da obesidade pode gerar uma menor expectativa de vida nas próximas gerações (WHO, 2020). O entendimento da patogênese dessas comorbidades, em pacientes obesos, tem perpassado pela resposta inflamatória do tecido adiposo, considerado hoje um importante órgão endócrino metabolicamente ativo.

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). O TAB, localizado periféricamente nas regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triglicerídeos (TG) e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. Histologicamente ele é composto por adipócitos, células do sistema imune, tecido conjuntivo, nervoso e vascular; já o TAM, apresenta função termogênica, é mais vascularizado, possui maior número de mitocôndrias e diminui com a idade (FONSECA-ALANIS *et al.*, 2006). O TAB é um importante órgão endócrino metabolicamente ativo, expressando e/ou secretando várias substâncias bioativas com ação local ou sistêmica. Essas substâncias são chamadas adipocinas e estão envolvidas em

processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos (KERSHAW & FLIER, 2004). Mais de 50 adipocinas já foram identificadas (LEITE *et al.*, 2009) e a **tabela 1** indica as principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório do TAB. Além das adipocinas, o TAB expressa numerosos receptores responsivos a sinais aferentes do sistema nervoso central e dos sistemas hormonais. Dentre esses vários receptores, evidenciam-se os de insulina, glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), leptina, IL-6 e TNF- α (KERSHAW & FLIER, 2004).

A obesidade está relacionada com um estado de inflamação crônica e níveis elevados de adipocinas pró-inflamatórias. Acredita-se que com o ganho de peso e hipertrofia dos adipócitos haja compressão dos vasos sanguíneos no TAB, impedindo um suprimento adequado de oxigênio, com consequente hipóxia local e morte de alguns adipócitos. Esse quadro gera a cascata da resposta inflamatória e também o processo de angiogênese para a formação de novos vasos. Portanto, a condição de hipóxia estimula a quimiotaxia de macrófagos e induz a expressão de genes pró-inflamatórios (WOOD *et al.*, 2009; NEELS & OLEFSKY, 2006). Assim, a produção aumentada de IL-6 e TNF- α e um desequilíbrio entre valores altos de leptina (pró-inflamatória) e baixos de adiponectina (anti-inflamatória) contribuem para o desenvolvimento da doença.

TABELA 1: Principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório do TAB. Fonte: Leite *et al.* 2009

Adipocinas	Comportamento na obesidade	Efeitos
TNF- α	Aumentado	↑ Produção de citocinas ↑ Lipólise (↓LPL, ↓lipogênese) ↓ Captação de glicose (↓ GLUT-4) Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
IL-6	Aumentado	Obesidade ↑ Lipólise ↑ Resistência insulínica Proteínas hepáticas de fase aguda (PCR)
PCR	Aumentado	Diretamente proporcional ao IMC Obesidade e risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares Inversamente proporcional a adiponectina
MCP-1	Aumentado	Proteína quimioatrativa de monócitos e macrófagos Papel na infiltração de macrófagos ↓ Captação de glicose Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
Leptina	Aumentado	Níveis proporcionais à adiposidade ↑ Produção de citocinas ↑ Adesão e fagocitose de macrófagos Efeito regulador sobre a pressão sanguínea
Resistina	Aumentado	↑ Resistência insulínica
Adiponectina	Diminuído	Ação antiinflamatória ↑ Sensibilidade à insulina Favorece a oxidação dos AG Atenua a progressão de aterosclerose

A presença de altos níveis de IL-6 pode estimular a lipólise e a síntese de TG no fígado, sendo a hipertrigliceridemia uma conhecida característica da obesidade, afetando não apenas o conteúdo hepático como sinalizações do sistema nervoso central. O TNF- α pode interferir no processo relativo a insulina e seu receptor, aumentando a resistência à insulina (RI), além dessa citocina ter o aumento de sua expressão influenciada por TG e ácidos graxos livres (AGL) (PRADO *et al.*, 2009; SAAD, 2018; SIPPEL *et al.*, 2014). A **figura 1** apresenta os principais fatores relacionados com o desenvolvimento da obesidade.

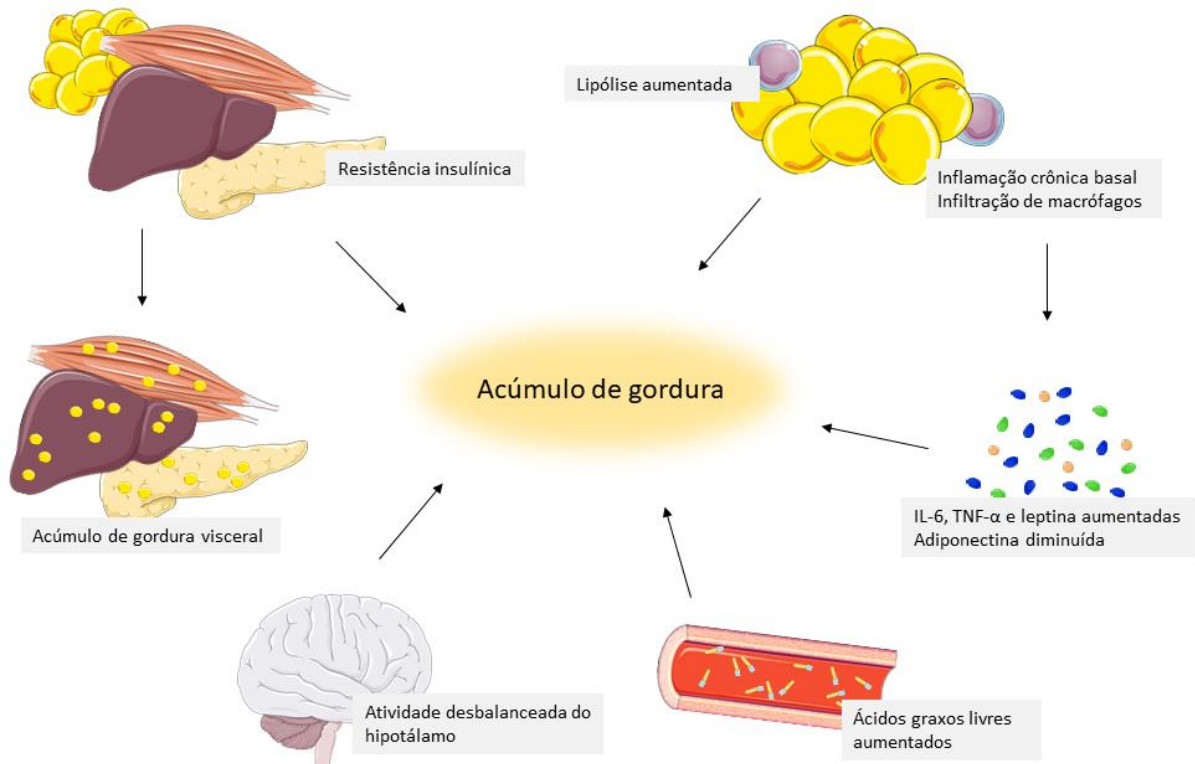


FIGURA 1: Patofisiologia do acúmulo de gordura na obesidade. Fonte: compilação da autora. Essa figura foi criada usando imagens do Servier Medical Art licenciada sob Creative Commons Attribution 3.0 (<http://smart.servier.com>).

Entretanto, a inflamação tecidual aparece como resposta não só da hipóxia, mas também do estresse oxidativo e do estresse do retículo endoplasmático (VENDRELL *et al.*, 2010). A diminuição da captação de glicose pelos músculos pode gerar um estado de hiperinsulinemia crônica que piora a inflamação e acelera as doenças associadas (FURUKAWA *et al.*, 2004). Com o passar do tempo, ocorre esgotamento progressivo da capacidade secretória das células beta pancreáticas que culmina na diminuição da secreção de insulina em pacientes com DM2 (FURUKAWA *et al.*, 2004). O aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) na circulação periférica gerado pela hiperinsulinemia e gordura acumulada de obesos, é o principal indicador de RI, além disso, há estudos que mostram infiltrados de macrófagos no tecido adiposo, contribuindo com o aumento de EROs (CORNIER *et al.*, 2008; FURUKAWA *et al.*, 2004). O aumento de EROs pode ocorrer devido a autooxidação da glicose ou de oxidação de NADPH oxidase gerando o aumento do estresse oxidativo. Além disso, a hiperglicemia gera disfunção endotelial ao diminuir a produção de óxido nítrico em virtude do aumento de EROs. Os fatores que desencadeiam estresse mitocondrial e de retículo

endoplasmático são também fortemente relacionados com o desenvolvimento da obesidade (SAAD, 2018).

Outrossim, a obesidade também está associada com maior prevalência de distúrbios psiquiátricos, tais como: ansiedade e transtornos de humor. Essa associação pode ser considerada bidirecional onde uma condição pode influenciar a outra (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). A atividade hipotalâmica alterada na obesidade pode ser induzida tanto pela dieta quanto pela genética e o processo inflamatório cerebral gera uma atividade prejudicada da ingestão de alimentos e controle energético (CINTRA *et al.*, 2012). Por fim, é importante mencionar que, a etiologia multifatorial da obesidade, torna difícil mensurar a força de cada uma das variáveis envolvidas no processo do ganho de peso. Devido a esses fatos é notória a importância de estudos que venham expandir o conhecimento do tratamento desta epidemia.

1.3. Pré-diabetes e Diabetes *Mellitus* tipo 2

O Diabetes *Mellitus* é um dos problemas de saúde pública mais impactantes do mundo (WHO, 2020). Pertence à uma classe de doenças metabólicas que apresentam em comum o aumento do nível de glicose no sangue, denominado hiperglicemia (GOLDENBERG *et al.*, 2021). O aumento da glicemia no sangue está diretamente relacionado à um defeito na secreção do hormônio insulina, na sua ação ou em ambos (WHO, 2020; ADA, 2014). O diabetes está ligado a fatores ambientais e à predisposição genética do indivíduo, podendo ser classificado segundo sua etiologia em três principais tipos, Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e diabetes gestacional (ATKINSON, 2012; ADA, 2014).

Segundo a Federação Internacional do Diabetes, em 2019, 1 a cada 11 adultos, com idade entre 20 e 79 anos tinham diabetes no mundo (463 milhões de pessoas) (IDF, 2019); 2 em cada 3 pessoas com diabetes vivem em áreas urbanas (IDF, 2019). Além disso, cerca de 1 em cada 2 adultos com diabetes não foi diagnosticado (232 milhões de pessoas) (IDF, 2019). A OMS estimou em 2016, que o diabetes foi a sétima causa de morte (WHO, 2020). Dados da Sociedade Brasileira de Diabetes, aponta que o Brasil é o quarto país com maior número de diabetes entre indivíduos de 20 a 79 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020). O impacto econômico dessas complicações é exorbitante: em 2019, o diabetes foi responsável por aproximadamente US \$ 760 bilhões em gastos com saúde (SBEM, 2019), representando 10% dos gastos globais com saúde. Esses valores levam em consideração a

elevada utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas, como, insuficiência renal, perda visual, problemas cardíacos e pé diabético (SBEM, 2019).

O DM2 é o diabetes mais comum, sendo responsável por 90-95% de todos os diagnósticos. Aqueles que são diagnosticados com DM2 possuem deficiência na produção de insulina e RI periférica; apresentando valores de glicemia em jejum (GJ) acima de 126 mg/dL, Hb1Ac acima de 6,4% ou glicemia 2h após 75g de dextrosol acima de 199 mg/dL (DIABETES CARE, 2021a). Metade dos diabéticos não sabem que tem a doença, tornando esse fato um grande desafio às políticas de saúde pública mundiais (IDF, 2019). A maior parte dos pacientes DM2 está acima do peso (DIABETES CARE, 2021c) e a relação entre essas condições demonstra que a redução de peso é vantajosa em pacientes com DM2 por melhorar os padrões metabólicos relacionados, ajudando na saúde cardíaca; e naqueles classificados como pré-Diabéticos (pDM) pode prevenir a progressão para DM2 (EVERT *et al.*, 2019).

O pDM é um termo utilizado para definir uma categoria de taxa de glicose acima do normal, sem, no entanto, atingir os valores descritos para o diabetes. Essa categoria é relativa àquelas pessoas com intolerância a glicose e/ou GJ prejudicada, com os níveis de GJ na faixa de 100-125 mg/dL pela definição da ADA ou 110-125 mg/dL pela definição da OMS e Hemoglobina glicada (Hb1Ac) entre 5,7-6,4% (DIABETES CARE, 2021a). Esta condição está ligada com uma alta taxa de desenvolvimento de DM2 no futuro; a estimativa é que entre 3-5 anos, 25% passarão a DM2 e em 10 anos cerca de 40-50% estarão nessa condição (RUIJGROK *et al.*, 2018). O pDM é responsável também pelo aumento do risco de doença cardiovascular e normalmente apresenta-se junto com a obesidade, dislipidemia e hipertensão (DIABETES CARE, 2021a). Entre 8 e 10% dos pacientes pDM já apresentam retinopatia diabética; já a neuropatia diabética se apresenta em 10 a 18% dos pacientes no momento do diagnóstico de DM2, mostrando que não se tratam de duas doenças distintas, mas sim de consequências interligadas (GHOSH *et al.*, 2010; SINGLETON *et al.*, 2003). Estima-se que o número de pessoas com pDM no mundo chegue a 373,9 milhões com uma prevalência de 7,5% da população mundial (IDF, 2019).

Os riscos associados com a progressão dessas doenças estão principalmente relacionados com a capacidade de modificação do metabolismo celular e a fisiologia em geral. O aumento dos níveis de glicose sanguínea a longo prazo pode gerar problemas devido a sua

toxicidade ao organismo, causando danos mediante a glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento do nível de sorbitol na célula (DIABETES CARE, 2021b; NETTO *et al.*, 2009). A Hb1Ac está intimamente correlacionada com os valores da glicemia e apresenta-se aumentada no DM2 devido ao aumento de glicose circulante (GORE; MCGUIRE, 2016). A Hb1Ac é um tetrâmero com duas cadeias alfa e duas beta que possui uma valina na parte N-terminal da cadeia beta, sendo um subtipo da hemoglobina A (HbA) e que compõe cerca de 97% da hemoglobina circulante (GORE; MCGUIRE, 2016; NITIN, 2010). A conversão de HbA para Hb1Ac envolve um processo não enzimático de ligação covalente entre as proteínas e os açúcares circulantes de forma estável e irreversível (NETTO *et al.*, 2009; NITIN, 2010). Em 2019, a American Diabetes Association (ADA) publicou uma tabela de relações entre médias de glicose plasmática e Hb1Ac (**Tabela 2**), baseada em 2.700 medidas de 507 adultos por 3 meses. As atividades de HbA tem seu pico em 15 dias e permanecem estáveis por 80 dias, enquanto a atividade específica da Hb1Ac aumenta gradualmente ao longo de cerca de 120 dias, tempo correspondente à vida de um eritrócito normal (NITIN, 2010)

A Hb1Ac já demonstrou estar relacionada com problemas microvasculares do diabetes, uma vez que a avaliação dela reflete a média da glicemia dos últimos três meses. Sendo assim, é possível presumir se o paciente está tendo um bom controle glicêmico a partir desse resultado (NETTO *et al.*, 2009). A progressão dessa condição apresenta a taxa estimada de que 50% dos pacientes necessitarão de insulino terapia em 10 anos após o diagnóstico (ZHYZHNEUSKAYA *et al.*, 2020), a despeito de inúmeros avanços em novos antidiabéticos orais e terapias não insulínicas injetáveis.

TABELA 2: Média de níveis de glicose para valores específicos de níveis de Hb1Ac. Adaptada de: ADA, 2019.

Hb1Ac % (mmol/mol)	Média de glicose plasmática		Média de glicemia em jejum	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
6 (42)	126	7,0		
5,5-6,49 (37-47)			122	6,8
6,5-6,99 (47-53)			142	7,9
7 (53)	154	8,6		
7,0-7,49 (53-58)			152	8,4
7,5-7,99 (58-64)			167	9,3
8 (64)	183	10,2		
8,0-8,5 (64-69)			178	9,9
9 (75)	212	11,8		
10 (86)	240	13,4		

11 (97)	269	14,9
12 (108)	298	16,5

* Os números podem estar sub ou superestimados.

Muitas complicações estão relacionadas com DM2, sendo uma delas a doença renal crônica (DRC), com incidência de 20-40% dos pacientes. Pessoas com diabetes estão mais suscetíveis a DRC do que aquelas que não possuem diabetes. A nefropatia diabética é caracteristicamente lenta e insidiosa, com perda de albumina pelos rins a nível glomerular (microalbuminúria), associada a hiperfiltração glomerular. Com os anos e o controle inadequado do diabetes, ocorre progressão para macroalbuminúria e proteinúria. A DRC deve ser levada em consideração muito antes dos níveis de creatinina começarem a subir no plasma e do início da queda na taxa de filtração glomerular (TFG) (DIABETES CARE, 2021d). Além disso, outra consequência comum é a retinopatia diabética, sendo essa uma grande causadora de perda visual em adultos, podendo ter seu risco aumentado naqueles pacientes que além de diabéticos, apresentam um pobre controle glicêmico, dislipidemia, nefropatia e hipertensão (DIABETES CARE, 2021d). Ela também é insidiosa e deve ser tratada antes de a perda visual começar, com avaliações oftalmológicas anuais desde o diagnóstico, uma vez que muitos pacientes já apresentam retinopatia diabética ao diagnóstico de DM2.

O aumento da glicose está relacionado com múltiplas anormalidades patofisiológicas que foram demonstrados como um ‘octeto sinistro’ por DeFronzo (2009) (**Figura 2**). Os mecanismos intracelulares de RI estão associados com disfunções nas cascatas sinalizadoras que não conseguem promover a translocação do transportador de glicose para a membrana, assim impedindo o percurso usual de glicose (PETERSEN; SHULMAN, 2018). A RI nos músculos e no fígado e a secreção prejudicada de insulina são os fatores mais discutidos em relação à DM2. No entanto, a RI no tecido adiposo leva ao efeito de lipólise mesmo na presença de insulina, aumentando a quantidade de AGL que tem papel importante na RI do fígado e músculos. No fígado, a RI, a disponibilidade aumentada de AGL e os valores aumentados de glucagon e insulina em jejum geram o aumento da produção de glicose hepática. Nos músculos já foram relatados problemas da ação de insulina devido as seguintes disfunções: problemas na sinalização e transporte desse hormônio, problemas na fosforilação da glicose, problemas na síntese de glicogênio e aumento do estresse oxidativo mitocondrial. A maior quantidade de AGL no plasma leva à lipotoxicidade, que além de aumentar a glicogênese hepática, gera a deposição de gordura em outros órgãos e prejudica a captação de glicose por estímulo de

insulina no fígado e músculo. Ao entrar nas células, o AGL pode ser convertido a compostos tóxicos como acetil-CoA, diacilglicerol e ceramidas ou pode ser convertido em um composto inerte, como TG. Em pacientes com DM2 o conteúdo muscular desses compostos aparece aumentado em acetil-CoA e diminuído em TG (DEFRONZO, 2009).

Os peptídeos intestinais trazem também contribuições para a fisiopatologia do DM2. A diminuição de incretinas como GLP-1, que é responsável por aumentar a secreção de insulina e inibir a secreção de glucagon e gliconeogênese hepática, em conjunto com a resistência da ação de GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) que também é responsável pelo aumento de secreção de insulina, apresentam papéis importantes para o desenvolvimento da doença (DEFRONZO *et al.*, 2015). A demanda aumentada de insulina no corpo e a resistência ao GLP-1 no pâncreas contribuem para danos nas células β -pancreáticas que decaem devido à apoptose ou autofagia desregulada. Além disso, as células α -pancreáticas também têm responsabilidade importante, pois são responsáveis pelo aumento de glucagon sérico. Outros dois órgãos também estão envolvidos: 1) os rins, que nessas condições tem capacidade aumentada de reabsorção de glicose impedindo a liberação da glicose extra; 2) o cérebro, que apresenta disfunção de neurotransmissores e resistência aos efeitos dos supressores de apetite (DEFRONZO, 2009; DEFRONZO *et al.*, 2015). Mais recentemente, tem se apresentado também a importância da inflamação sistêmica e os efeitos prejudicados no endotélio vascular causados pela RI no desenvolvimento de DM2 (DEFRONZO *et al.*, 2015).

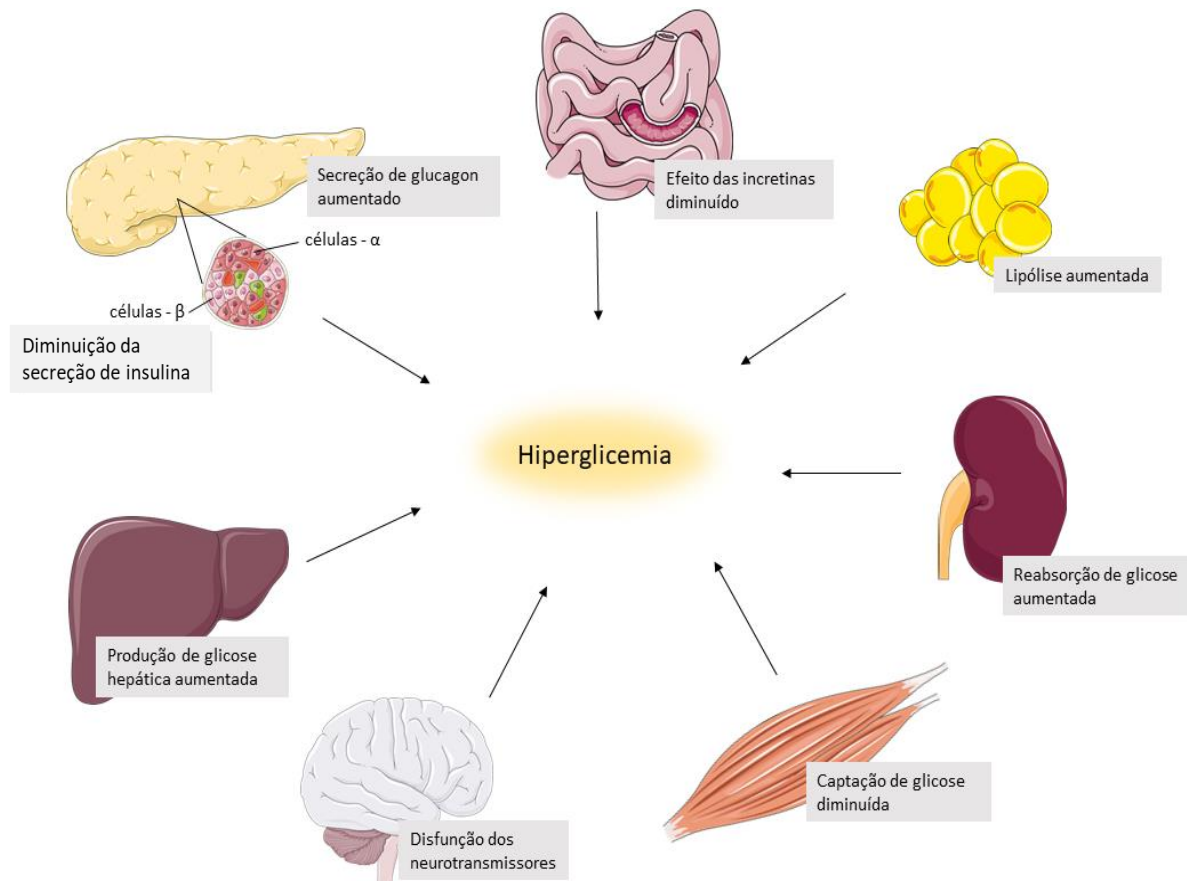


FIGURA 2: O ‘Octeto sinistro’ da hiperglicemia em DM2. Fonte: Compilação da autora baseado em DeFronzo, 2009. Essa figura foi criada usando imagens do Servier Medical Art licenciada sob Creative Commons Attribution 3.0 (<http://smart.servier.com>).

A ADA recomenda que uma dieta para perda de peso em obesos diabéticos, assim como em indivíduos pré-diabéticos deve ser individualizada com remanejamento das proporções dos macro e micronutrientes (DIABETES CARE, 2021c). Apesar de todos os avanços, a média global de hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes diabéticos ainda é de 8,2%, sendo estabelecida a recomendação da ADA de valores menores que 7% são ideais para reduzir o risco de complicações. Ainda assim, a Sociedade Brasileira de Diabetes, em suas diretrizes 2017-2018, recomenda uma dieta baseada em 45 a 60% constituída por 130 gramas de carboidratos por dia (SBD, 2017). Isso parece contraproducente, pois o carboidrato é o macronutriente que mais compromete a glicemia, onde quase toda a quantidade ingerida é transformada em glicose. Seguindo por outro caminho, diretrizes internacionais estão começando a rever seu posicionamento: segundo a ADA, em um consenso publicado em 2019, reduzir a quantidade total de carboidratos para indivíduos com DM é a estratégia que apresentou maior quantidade

de evidências para a melhora da glicemia e podem ser aplicados diversos padrões alimentares de acordo com a necessidade e preferência de cada indivíduo (EVERT *et al.*, 2019).

Sabendo que o DM pode trazer graves complicações à saúde e comprometer a qualidade de vida e que ainda não há um controle satisfatório para a maioria dos portadores da doença, vários trabalhos vêm sendo desenvolvidos baseados na crescente de evidências científicas da terapia dietética para o tratamento do DM (POGOZELSKI; ARPAIA; PRIORE, 2006). A terapia nutricional em pacientes DM2 já se mostrou tão efetiva quanto medicamentos para a redução da Hb1Ac; evidências apontam uma diminuição de até 2,0% entre 3 e 6 meses (EVERT *et al.*, 2019). Em síntese, o controle do DM2 é fundamental para a qualidade de vida, e dessa forma, a terapia nutricional e o controle do peso podem evitar a progressão e eventualmente promover a remissão dessa doença.

1.4. Dieta de baixo carboidrato

Manipulações do conteúdo de macronutrientes da dieta, em particular a restrição de carboidratos e gordura, têm sido amplamente utilizadas para tratar doenças e também como estratégia para perda e controle de peso nas últimas décadas (HU *et al.*, 2016). Embora o uso do termo “dietas da moda” tenha a intenção de classificar essas práticas como transitórias e temporais, a utilização de dietas como terapias de tratamento em diversas doenças é bastante antiga (SAMPAIO, 2016). As dietas de baixo carboidrato (DBC) vem sendo estudadas desde 1872, cujos resultados refutaram a alimentação com alimentos ricos em amido e açúcar para obesos (HARVEY, 1872). Em 1943, Cutting também mostrou que há eficácia na restrição de pães, batatas e doces para a perda de peso (CUTTING, 1943). A dieta Atkin's, que tem como premissa a restrição de carboidratos e o aumento de proteínas e gorduras com a intenção de mobilização de gordura corporal, já é utilizada há mais de 45 anos (BETONI; ZANARDO; CENI, 2010; SAMPAIO, 2016).

Tradicionalmente, as diretrizes nutricionais recomendam um consumo diário elevado de carboidratos, variando entre 45% a 65% da ingestão total de energia (SIMA, 2018). O termo "dieta low carb" ficou bastante conhecido e é aplicado a dietas que restringem os carboidratos a menos de 20% da ingestão calórica, mas pode se referir a dietas que simplesmente limitam os carboidratos a proporções inferiores às recomendadas, ou seja, em menos de 45% (MEHTA, 2017). O problema de utilizar porcentagens como medida é que em dietas de até mesmo 1500

Kcal, 45% pode não representar um valor desejável de carboidratos para uma dieta considerada dieta baixa em carboidrato. É possível encontrar na literatura diversas definições para uma dieta restrita em carboidratos e a falta de consenso e padronização entre essas definições dificulta a comparação entre as mesmas. Embora haja variação entre os estudos, no consenso publicado pela ADA em 2019 em que foram analisadas diversas meta-análises, estudos de coorte, estudos observacionais e ensaio clínicos randomizados, estabeleceu-se uma definição para *low carb* como sendo uma dieta contendo entre 26 e 50% do valor energético proveniente de carboidratos e *very low carb* aquelas contendo de 20 a 50 g/dia de carboidratos ou menos que 26% do valor energético derivado de carboidratos (EVERT *et al.*, 2019; SNORGAARD *et al.*, 2019). Em outras palavras, e em termos percentuais, as dietas baixas em carboidrato, podem ser caracterizadas como muito baixa em carboidratos (<10%), baixa em carboidratos (<26%), moderada em carboidratos (26-44%) ou alta em carboidratos (45% ou mais) (OH; GILANI; UPPALURI, 2020).

A definição exata de quantos gramas de carboidratos são necessários para uma dieta “saudável” é considerada como indefinida (EVERT *et al.*, 2019). Apoiava-se a ideia de que o metabolismo cerebral necessitaria da ingestão de ao menos 130 g/dia de carboidratos, no entanto, em situações de restrição desse macronutriente o corpo é capaz de realizar glicogenólise e gliconeogênese. Sendo assim, não há a determinação de uma quantidade ideal de carboidrato a ser ingerida na nutrição humana (DIABETES CARE, 2021; EVERT *et al.*, 2019). Em 2002, o Instituto de Medicina da Academia Nacional Americana estabeleceu em documento público que os carboidratos não são macronutrientes essenciais, como são as gorduras e as proteínas (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Entre os especialistas em dietas de baixo carboidrato, a definição mais frequentemente aceita prevê que ela deve ter menos que 130 g/dia de carboidrato (LUDWIG; EBBELING, 2018).

Essa estratégia nutricional vem se destacando devido à sua capacidade de diminuir o estímulo de secreção da insulina quando comparado às dietas tradicionais. As terapias cetogênicas incluem qualquer intervenção que desloca intencionalmente o corpo para um estado de produção de corpos cetônicos, que tem sido usada para tratar a epilepsia há quase um século (WILDER, 1921). A dieta cetogênica, é um tipo de dieta ainda mais restrita em carboidratos, com uma taxa maior de gordura e adequada em proteínas, que começou a ser utilizada em 1921, com Russel Wilder na Mayo Clinic com sua sobre dieta que poderia gerar corpos cetônicos sem necessariamente jejuar, e dessa forma, começou a utilizá-la como medida terapêutica para tratar

a epilepsia pediátrica intratável. Em 1925, Mynie Peterman criou o termo classificatório “dieta cetogênica” que foi e ainda é amplamente utilizada no tratamento da epilepsia (PETERMAN, 1925; WHELESS, 2008; WILDER, 1921). Esta dieta preconiza uma maior restrição da ingestão de carboidratos, ficando em cerca de 20-25 g/dia (COHEN *et al.*, 2018; HARTMAN; VINING, 2007).

A cetogênese pode ser alcançada por meio de múltiplas estratégias, incluindo restrição calórica, administração de triglicerídeos de cadeia média (TCM), exercícios extenuantes e dietas cetogênicas que apresentam principalmente gorduras e minimizam carboidratos (KOPPEL & SWERDLOW, 2017). De forma equivocada, ainda encontramos a associação de cetonas com o estado patológico de cetoacidose, uma complicação do DM2. É importante reconhecer que essas intervenções produzem uma cetonemia leve, de cerca de 5 mM, enquanto a cetoacidose ocorre quando as cetonas no sangue entram em uma faixa de 10 a 25 mM (KOPPEL & SWERDLOW, 2017). Ou seja, a cetose nutricional é incapaz de promover níveis tão altos de cetose a ponto de culminar na cetoacidose. A dieta cetogênica no tratamento da epilepsia, foi capaz de diminuir as convulsões especialmente em crianças; no entanto, a baixa adesão naquela época, bem como o advento dos medicamentos antiepilépticos, fez com que a dieta cetogênica, caísse em desuso (COHEN *et al.*, 2018). Durante a maior parte do século 20, a dieta foi vista como um tratamento de última linha, porém, mais recentemente, tem havido um ressurgimento do seu uso e um grande interesse em pesquisar os mecanismos subjacentes aos seus diversos efeitos (COHEN *et al.*, 2018).

A dieta cetogênica tem sido usada como padrão dietético ouro para o tratamento da epilepsia por mimetizar o jejum e provocar uma alteração sistêmica do metabolismo da glicose para o metabolismo de AGL (ULAMEK-KOZIOL *et al.*, 2019). A oxidação dos AGL nas mitocôndrias hepáticas resulta na produção excessiva de acetil-CoA. O acúmulo de AGL origina três corpos cetônicos (CC), o acetoacetato (ACA), o β -hidroxibutirato (BHB) e a acetona (YANG *et al.*, 2019; ULAMEK-KOZIOL *et al.*, 2019). O ACA e o BHB entram na circulação sanguínea e são absorvidos por tecidos extra-hepáticos, como o cérebro, os músculos e o coração. Nestes órgãos, o ACA e o BHB serão transformados em acetil-CoA que posteriormente entram no ciclo do ácido tricarboxílico, nas mitocôndrias e leva à síntese de adenosina trifosfato (ATP), enquanto a acetona produzida em menores quantidades é excretada na urina ou pelos pulmões (YANG *et al.*, 2019; ULAMEK-KOZIOL *et al.*, 2019). Sendo assim, um dos mecanismos anticonvulsivos da dieta cetogênica é o aumento da síntese de ATP, além

disso, as crises epiléticas envolvem alterações na atividade elétrica dos neurônios, associadas ao aumento da excitabilidade e dos potenciais de ação. Um outro mecanismo antiepilético da dieta cetogênica corresponde a alterações nas quantidades de neurotransmissores, que influenciam a polaridade da membrana neuronal (RHO, 2017). Alguns estudos mostram que os corpos cetônicos induzem tanto a síntese quanto impedem a degradação do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso (RHO, 2017; ULAMEK-KOZIOL *et al.*, 2019).

As alterações hormonais já conhecidas das DBC envolvem menor quantidade de insulina sérica e o aumento do glucagon sérico (KOPPEL; SWERDLOW, 2018; MANNINEN, 2004). Essas mudanças favorecem a gliconeogênese a partir da inibição de glicoquinase e piruvato desidrogenase, ativação de fosfoenolpiruvato carboxicinase e a glicose 6-fosfatase para manter a euglicemia (MANNINEN, 2004). Nessas dietas ocorrem o aumento da mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, sendo capazes de modificar a resposta metabólica hepática (MANNINEN, 2004). Portanto, o objetivo é a redução da secreção de insulina e o aumento da oxidação de gorduras, utilizando-as como fonte energética e preservando a massa magra corporal (PHINNEY, 2004).

Um dos motivos relacionados às críticas da DBC é baseado na premissa de que uma dieta com um maior teor de gorduras seria prejudicial à saúde, principalmente associada com o aumento do colesterol (MANNINEN, 2004). O colesterol, quimicamente um álcool, é encontrado somente nas gorduras de origem animal quase totalmente não esterificado (forma livre). Suas principais fontes alimentares são a gema de ovo, leite e derivados, carnes, pele de aves e miúdos (LOTTENBERG, 2009). A gordura de origem alimentar e a endógena são transportadas no plasma por meio das lipoproteínas, que se classificam em quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). No plasma são continuamente remodeladas durante o trânsito no compartimento plasmático, em razão da ação de enzimas e de proteínas de transferência. O papel fundamental dos quilomícrons e das VLDL é transportar, respectivamente, os TG alimentares e os de síntese hepática (gordura endógena). As LDL são as principais lipoproteínas transportadoras de colesterol proveniente do fígado para os tecidos periféricos e as HDL são responsáveis pela remoção do colesterol de tecidos periféricos e de outras lipoproteínas, enviando-os ao fígado, o que caracteriza o denominado “transporte reverso de colesterol” (LOTTENBERG, 2009).

Tanto o colesterol, quanto os demais lipídios celulares desempenham importante papel na síntese das membranas plasmáticas, nas membranas de organelas e em cascatas de transdução de sinal que direcionam a função celular (LOTTENBERG, 2009). Em função de tamanha importância, a captação, síntese, metabolismo e eliminação de lipídios por todas as células são fortemente reguladas por proteínas de ligação do elemento regulador de esterol (SREBP). Os SREBPs são fatores de transcrição que regulam os promotores de genes envolvidos na lipogênese e na biossíntese de colesterol (BROWN & GOLDSTEIN, 1997). Existem 3 isoformas de SREBP: SREBP1a; SREBP1c e SREBP2 (SHIMANO & SATO, 2017). O SREBP1a está envolvido na síntese e no crescimento global de lipídios; SREBP1c está envolvido na síntese de ácidos graxos e armazenamento de energia; e SREBP2 está envolvido na regulação do colesterol (SHIMANO & SATO, 2017). A síntese de colesterol e as vias de absorção são reguladas no nível transcricional por meio da inibição de feedback do produto final clássico da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGCoA redutase), uma enzima limitante da taxa para a biossíntese do colesterol via receptor do LDL que medeia a endocitose do colesterol.

Portanto, a regulação do colesterol celular ocorre devido ao aumento do conteúdo intracelular de colesterol induzir menor síntese dos receptores de LDL e concomitantemente, ocorre inibição da atividade da HMGCoA redutase. O inverso ocorre em situações de baixa concentração de colesterol, mantendo-se, dessa forma, a concentração intracelular relativamente constante e sendo pouco influenciada pela ingestão de colesterol proveniente dos alimentos. Apesar do colesterol alimentar relacionar-se à elevação do colesterol plasmático, a dieta contribui pouco (aproximadamente 300 mg/dia) para a totalidade do colesterol presente no lúmen, sendo a bile a principal fonte (800 – 1200 mg/dia), razão pela qual o colesterol alimentar exerce menor influência sobre a colesterolemia (MOK *et al.*, 1979; LOTTENBERG, 2009).

Em alguns indivíduos se observa um aumento do colesterol após o início da dieta cetogênica, com isso, discute-se o porquê a cetogênese pode aumentar os níveis de colesterol plasmático. Como já mencionado, quando a ingestão de carboidratos é baixa, ocorre uma diminuição da insulina sérica e aumento do glucagon sérico, essa mudança hormonal promove a glicogenólise hepática e a gliconeogênese (KOPPEL; SWERDLOW, 2018; MANNINEN, 2004). Um declínio na insulina também promove o aumento da lipólise do TAB, o que aumenta a circulação de AGL e a β -oxidação (MANNINEN, 2004). A β -oxidação ávida de ácidos graxos

ocorre nas mitocôndrias do fígado, onde gera níveis aumentados de acetil-CoA (GARBER *et al.*, 1974). Uma vez que o acetil-CoA adicionado ultrapassa a capacidade do ciclo do ácido tricarboxílico de degradá-lo, ele se desvia para outras necessidades, como síntese de colesterol ou cetogênese (GARBER *et al.*, 1974). Na cetogênese, duas moléculas de acetil-CoA são unidas pela tiolase para gerar acetoacetil-CoA e uma terceira molécula de acetil-CoA é então adicionada para produzir HMG-CoA, que participa da biossíntese do colesterol (MIDDLETON, 1972). Assim, é esperado um aumento do colesterol plasmático nos primeiros meses de uma dieta baixa em carboidrato. Entretanto, já foi demonstrado que o aumento dos lipídios séricos normaliza com a continuação da dieta, após um ano (SAMPAIO *et al.* 2018).

Além desse efeito relacionado ao aumento transitório do LDL, outros efeitos adversos já foram relatados no início da dieta de baixo carboidrato, tais como os listados a seguir. 1) aumento da diurese, que pode levar à desidratação e perda de eletrólitos (KANG *et al.*, 2004), onde a desidratação está relacionada com sintomas principalmente representados por boca seca, cefaleia, tontura/ hipotensão ortostática, letargia e distúrbios visuais (KANG *et al.*, 2004). Assim, é aconselhável uma ingestão adequada de água (pelo menos 2 L por dia), em particular durante o estado cetogênico. Indivíduos com equilíbrio de sódio normal experimentam natriurese por alguns dias, geralmente do dia 2 ao dia 6, com o pico de natriurese ocorrendo no dia 4 e depois disso eles se recuperam espontaneamente. 2) halitose, onde os indivíduos frequentemente relatam mau hálito com cheiro de fruta, uma vez que atingem a cetose completa. Isso é causado pelo aumento dos níveis de cetona e, em particular, por um aumento da acetona (MUSA-VELOSO, 2002). 3) náusea/vômito, diarreia e constipação, onde a diarreia pode ser causada pela absorção deficiente e intolerância à gordura, já que, o alto teor de lipídios pode retardar o esvaziamento gástrico favorecendo a doença do refluxo gastroesofágico, náuseas e vômitos. O alívio desse sintoma pode vir de refeições pequenas e mais frequentes. Além disso, uma diminuição na ingestão de água, fibra e/ou volume de comida pode causar o aparecimento de constipação (WHELESS, 1999).

Outros estudos trazem os efeitos benéficos da adoção desse tipo de dieta. Miyashita *et al.* (2004), objetivaram investigar os efeitos da DBC no metabolismo de glicose e lipídios, especialmente no acúmulo de gordura visceral em comparação a uma dieta rica em carboidratos. Para isso, indivíduos obesos com DM2 foram aleatoriamente designados para receber uma dieta DBC de baixa caloria (1000 kcal por dia, proteína: carboidrato: gordura= 25:40:35) ou uma dieta DBC (1000 kcal por dia, proteína: carboidrato: gordura= 25:65:10), por 4 semanas. Dentre

os resultados observados, os níveis séricos de insulina em jejum foram reduzidos no grupo DBC em comparação com o grupo com dieta rica em carboidratos (-30% versus -10%, $P < 0,05$). O colesterol sérico total e os níveis de TG diminuíram em ambos os grupos e o HDL-C aumentou no grupo com dieta DBC, mas não no grupo com dieta rica em carboidratos (+ 15% versus 0%, $p < 0,01$). Houve uma diminuição maior na área de gordura visceral medida pela tomografia computadorizada, no grupo DBC em comparação com o grupo de dieta rica em carboidratos (-40 cm vs. -10 cm). A proporção de área de gordura visceral para área de gordura subcutânea não se alterou no grupo com dieta rica em carboidratos (de 0,70 para 0,68), mas diminuiu significativamente no grupo DBC (de 0,69 para 0,47). Os autores sugerem a DBC como um tratamento efetivo para redução da gordura visceral, melhora da sensibilidade à insulina e aumento dos níveis de HDL-C em indivíduos portadores de DM2.

No mesmo ano, Hofman e colaboradores (2004), realizaram um estudo cruzado, duplo-cego e randomizado, cujo objetivo foi avaliar a resposta glicêmica pós-prandial a quatro dietas diferentes com relação à composição dos macronutrientes e fibras. No estudo foram incluídos 20 pacientes, sendo 10 voluntários saudáveis e 10 pacientes com DM2. Os participantes receberam 200 kcal no formato de quatro produtos dietéticos diferentes. A glicose plasmática em jejum e no período pós-prandial foi avaliada por duas horas, sendo calculados o pico de glicemia e a área sob a curva glicêmica. Os autores identificaram que a DBC, com alto teor de ácidos graxos monoinsaturados e alto conteúdo de fibras, diminuiu significativamente o pico de concentração de glicose e área sob a curva glicêmica em comparação aos alimentos com composição padrão, sugerindo que a DBC melhora o equilíbrio glicêmico.

Dashti e colaboradores (2007) também avaliaram o efeito da dieta cetogênica em indivíduos obesos com hiperglicemia, comparando-os a indivíduos normoglicêmicos. Para tal, 64 obesos saudáveis com IMC maior que 30 e hiperglicêmicos, foram comparados aos seus controles normoglicêmicos. Ambos os grupos, foram avaliados antes do início do protocolo e após 8, 16, 24, 48 e 56 semanas, em relação ao peso corporal, IMC, glicemia, colesterol total, LDL, HDL, TG, ureia e creatinina. Os resultados demonstraram que o peso corporal, IMC, nível de glicose sanguínea, colesterol total, LDL, TG e ureia reduziram significativamente, comparando a semana 1 com a semana 56 ($P < 0,0001$), enquanto o nível de HDL aumentou significativamente ($p < 0,0001$). Este estudo demonstrou efeitos benéficos da DBC mesmo quando prescrita em longo prazo. Posteriormente, Davis (2009), buscou comparar os efeitos de uma DBC reduzida em gorduras na perda de peso e controle glicêmico de pacientes com DM2,

pelo período de um ano. Para isso, conduziram um ensaio clínico randomizado com 105 adultos com sobrepeso e DM2. Foram avaliados nesse estudo a Hb1Ac, pressão arterial e o perfil lipídico aos 3, 6 e 12 meses de protocolo. Dentre os achados, observou-se maior redução no peso e da Hb1Ac no grupo DBC quando comparado ao grupo sob dieta apenas com baixo teor de gordura, apenas nos primeiros 3 meses. É preciso considerar neste estudo, a possibilidade de uma adesão dos pacientes à dieta, o que deixaria evidente esse resultado em apenas 3 meses.

Em 2014, Saslow e colaboradores, compararam os efeitos de duas dietas: 1) com baixo teor de gordura, médio teor de carboidratos e restrição de calorias (MCCR), consistente com as diretrizes da ADA; 2) dieta bastante reduzida em carboidratos, alta em gorduras e sem restrição calórica (LCK) sobre a HbA1c em adultos com sobrepeso ou obesos, portadores de DM2 ou pDM. Observou-se que, aos 3 meses, o nível médio de HbA1c se manteve inalterado desde o início do estudo no grupo MCCR, enquanto diminuiu 0,6% no grupo LCK. Do total, 44% dos participantes do grupo LCK interromperam um ou mais medicamentos para diabetes em comparação com apenas 11% do grupo MCCR; o grupo LCK perdeu em média 5,5 kg vs. 2,6 kg perdidos no grupo MCCR. Corroborando com esses achados, Tay *et al.* (2015) avaliou dois grupos de obesos com DM2, o primeiro em DBC que tinha em seu consumo diário de macronutrientes 14% de carboidratos ($\leq 50\text{g}/\text{dia}$) e o segundo em dieta convencional (DC) com consumo de 53% de carboidrato por dia. A avaliação final mostrou que de modo geral a perda de peso foi semelhante em cerca de 4 kg, porém DBC reduziu a Hb1Ac em 0,7% (TAY *et al.*, 2015). Goday *et al.* (2016), por meio de um ensaio clínico prospectivo, aberto, multicêntrico, randomizado e com duração de 4 meses, avaliaram a segurança e a tolerabilidade em curto prazo de DBC ($<50\text{g}$ de carboidratos por dia). O protocolo foi constituído por 89 homens e mulheres, com idades entre 30 e 65 anos, portadores de DM2 e com IMC entre 30 e 35. Alterações na relação albumina/creatinina na DBC não foram significativas quando comparadas ao grupo controle. Porém, a perda de peso, a redução da circunferência, o declínio na HbA1c e o controle glicêmico foram significativamente maiores do que nos controles, sugerindo que DBC é mais eficaz na redução do peso corporal e na melhora do controle glicêmico do que uma dieta hipocalórica padrão, com segurança e boa tolerância para pacientes com DM2. Similarmente, o estudo conduzido em 12 semanas com dois grupos (DBC e DC) por Skytte *et al.* (2019), demonstrou a superioridade da DBC sobre a DC em diminuir os valores de Hb1Ac, sendo respectivamente de $0.6 \pm 0.1\%$ e $0.1 \pm 0.1\%$ (SKYTTE *et al.*, 2019). Além disso, a glicose pós-prandial também foi encontrada diminuída em DBC com alto teor de

proteína, quando comparado com a DC; explicado parcialmente pela relação dose-resposta entre os carboidratos da dieta e as excursões de glicose (SKYTTE *et al.*, 2019).

À face do exposto, foi possível demonstrar evidências científicas suficientes da eficácia e segurança das estratégias alimentares de baixo carboidrato em várias situações. No entanto, é preciso apontar algumas condições em que a DBC ainda tem sido contraindicada. Segundo as Diretrizes Europeias para gestão da obesidade em adultos com dieta cetogênica publicadas em 2021, o uso de DBC deve ser evitado nas seguintes situações: diabetes autoimune latente em adultos, DM1, insuficiência de células β no DM2, uso de inibidores do co-transportador 2 de sódio/glicose (SGLT2), insuficiência renal, doença renal crônica grave, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, angina instável, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio recente (<12 meses), arritmias cardíacas, distúrbios alimentares, abuso de álcool, infecções ativas graves, período pré-cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos, deficiência de carnitina palmitoiltransferase, deficiência de carnitina-acilcarnitina translocase, distúrbios de oxidação β de ácidos graxos mitocondriais, deficiência de piruvato carboxilase e outras doenças mentais graves. (MUSCOGIURI *et al.*, 2021).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar os efeitos da terapia nutricional baseada em uma dieta com baixo nível de carboidrato no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade e também em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2.

2.2. Objetivos específicos

- a. Analisar os efeitos da terapia nutricional nos valores de glicemia, nos valores de insulina e resistência à insulina em pacientes com sobrepeso ou obesidade e em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2;
- b. Analisar os efeitos da terapia nutricional no perfil lipídico em pacientes com sobrepeso ou obesidade e em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2;
- c. Analisar os efeitos da terapia nutricional na antropometria em pacientes com sobrepeso ou obesidade e em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2;
- d. Analisar os efeitos da terapia nutricional no uso de medicações anti-hipertensivas, antidiabéticas e estatinas em pacientes com sobrepeso ou obesidade e em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2;
- e. Analisar os efeitos da terapia nutricional no risco cardiovascular em pacientes com sobrepeso ou obesidade e em pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo e cálculo da amostra

Este trabalho é um estudo descritivo da prática clínica que foi realizado durante 12 meses em parceria com a médica endocrinologista Janaina Koenen, da Clínica de Medicina Integrada The Clinic em Belo Horizonte – MG. Foram utilizadas as avaliações clínicas realizadas pela médica em sua rotina entre o período de janeiro de 2018 e julho 2021. Para este estudo foi determinado duas populações a serem avaliadas: pacientes com sobrepeso ou obesidade (SP/OB) e pacientes com pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2 (pDM/DM2).

O cálculo da amostra para pacientes SP/OB foi feito de acordo com a literatura que demonstra que é possível demonstrar a diferença de peso em 25% com 25 pacientes (Brehm *et al.* 2003). O cálculo da amostra para pacientes com pDM/DM2 foi feito de acordo com a literatura que demonstra a diferença nos níveis de Hb1Ac em 6 meses de $0,6 \pm 0,5\%$ em pacientes DM2 sob DBC (YAMADA *et al.*, 2014). Foi calculado 25 pacientes por grupo com $\alpha=0,005$ e poder de 0,80, assumindo uma perda de 20%. Assim, a amostra adequada calculada foi de 30 pacientes por grupo.

3.2. Amostra

Baseado nas informações da médica parceira Dra. Janaina Koenen e convite realizado pela mesma para possível participação na pesquisa, os pacientes elegíveis foram contactados e convidados a participar voluntariamente da pesquisa. Em seguida, foi feita a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito no item 3.3. Ao serem contactado os pacientes receberam o conteúdo informativo da pesquisa, assim como os contatos das pesquisadoras envolvidas para quaisquer informações adicionais. A autorização de cada participante (que tiveram total liberdade de participar ou não da pesquisa) foi efetuada via assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice 1**). Esse projeto foi realizado com parecer favorável do sistema CEP-CONEP (nº 4.961.640) (CAEE: 49593220.4.0000.5149) de acordo com as resoluções e normativas deliberados pelo Conselho Nacional de Saúde, órgão vinculado ao Ministério da Saúde.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 e 65 anos, sobrepeso ($IMC \geq 25-29$), obesidade ($IMC > 30$), pDM ($GJ \geq 100-125\text{mg/dL}$; $Hb1Ac \geq 5,7\%-6,4\%$) e DM2 ($GJ > 126\text{mg/dL}$; $Hb1Ac > 6,4\%$). Os pacientes que se enquadravam no critério inicial deviam possuir os dados de exames bioquímicos em ao menos dois tempos, sendo considerado como tempo 0 os dados do paciente antes de iniciar o tratamento (pré-tratamento); tempo 1 a 6 meses após o início do tratamento (1ª reavaliação) e tempo 7 a 12 meses após o início do tratamento (2ª reavaliação). Por se tratar de um estudo não controlado onde as consultas e exames foram realizadas de acordo com a adequação individual do paciente, foi determinado, portanto, esses dois intervalos de tempo como padrão de avaliação. Para a 1ª reavaliação foram considerados os dados bioquímicos e anamnese mais próximos do prazo determinado como 6 meses de tratamento, da mesma forma, para a 2ª reavaliação foram considerados os dados bioquímicos e anamnese mais próximos de 12 meses de tratamento. Nos casos em que no tempo mais próximo não estavam disponíveis os dados completos do paciente, foram considerados os dados anteriormente mais próximos. Foi determinada como 1ª reavaliação, a avaliação entre pré-tratamento e ≤ 6 meses e como 2ª reavaliação a avaliação entre ≤ 6 meses e 7-12 meses. Foram incluídos na anamnese dos pacientes (**Apêndice 2**) todas as comorbidades, padrões de atividades físicas e alimentação, medicamentos de uso domiciliar (antidiabéticos, insulinas, anti-hipertensivos e estatinas), histórico familiar conhecido de DM2, autoavaliação do estado de saúde e informações gerais relevantes para a conduta do estudo.

Foram utilizados como critério de exclusão os seguintes parâmetros: padrão de IMC não considerado sobrepeso ou obesidade ($IMC < 24,9$), valores de $Hb1Ac$ abaixo de 5,6% e GJ abaixo de < 100 , diabetes *melittus* tipo 1, talassemia, cirurgia bariátrica, diagnóstico de compulsão alimentar, aqueles que participavam de outros programas de intervenção nutricional ou que já faziam dieta de baixo carboidrato ($< 130\text{g/dia}$). Foram também excluídos aqueles que declararam não ter seguido as recomendações do tratamento ao longo do período e aqueles que não possuíam os dados bioquímicos e antropométricos nos tempos determinados.

Para este estudo foi determinado duas populações como demonstra a **tabela 3**. Cada paciente ao ser categorizado dentro de seu respectivo grupo foi rotulado com o código PCT + nº, de acordo com a ordem de assinatura, dessa forma foi mantido o anonimato de todos os participantes.

TABELA 3: Características de divisão dos grupos incluídos na pesquisa.

pDM/DM2	SP/OB
Pré-diabéticos ou DM2	Sobrepeso ou obesidade

3.4. Intervenção

Um material preliminar já pertencente ao protocolo de atendimento da médica desenvolvido em conjunto com uma nutricionista colaboradora do projeto, foi disponibilizado para todos que iniciaram o tratamento. Esse material consistiu em um *planner* alimentar, o material de acompanhamento contendo lista de recomendações gerais, explicações básicas dos alimentos, sugestão de cardápios e alertas para a manutenção adequada a dieta (**Anexo 1** e **Anexo 2**). Os pacientes não possuíam restrição calórica em sua alimentação diária ou horários predefinidos para a realização das refeições. Durante o tratamento deveria ser respeitado a ingestão máxima de 130 g/dia de carboidratos, evitando os alimentos ultraprocessados e seguindo as indicações dos anexos. Todos os participantes foram aconselhados durante as consultas e tiveram ajustes personalizados na dieta para respeitar condições pré-existent e estilo de vida, considerando a base do protocolo desenvolvido.

No início do tratamento, todos os pacientes realizaram exames bioquímicos laboratoriais e tiveram as medidas antropométricas anotadas. Os pacientes passaram a seguir o protocolo e foram aconselhados a retornar à consulta dentro de 6 meses e posteriormente um outro retorno entre 7 a 12 meses, cada retorno devia estar acompanhado de exames bioquímicos atualizados.

3.5. Padrões bioquímicos e antropométricos avaliados

Todos os exames bioquímicos foram realizados em laboratórios de preferência de cada paciente e os resultados foram entregues durante as consultas e posteriormente repassados para a equipe de análise da pesquisa. A partir desses resultados foram avaliados os seguintes parâmetros bioquímicos: GJ, Hb1Ac, insulina, lipidograma completo (CT, LDL, HDL e TG), creatinina, ureia, GGT, TGO e TGP. A partir desses resultados foram avaliadas as relações CT/HDL, TG/HDL e o grau de RI (HOMA-IR) calculado a partir do modelo matemático correlacionado ao de Matthews *et al.*, 1985, pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{insulina em jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia em jejum } (\text{mg/dL})}{415}$$

(VENCIO *et al.* 2013)

As medidas antropométricas (altura, peso e circunferência abdominal) foram realizadas durante as consultas e posteriormente foi realizado o cálculo do IMC. Utilizou-se a literatura médica mais recente publicada no recurso científico de informações à saúde Lab Test Online (<https://labtestsonline.org/>), para comparação de níveis saudáveis com os valores encontrados.

3.6. Avaliação de riscos

Todos os pacientes tiveram o cálculo de filtração glomerular (TFG) estimados individualmente a partir dos dados de creatinina disponibilizados. O cálculo de TGF foi feito pela calculadora validada e recomendada pela ADA da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) disponível em nkdep.nih.gov, que leva em consideração a creatinina sérica, idade, etnia, sexo e área de superfície corporal adulta média, com resultado expresso em mL/min/1,73m².

O cálculo de risco cardiovascular (RCV) foi realizado a partir do cálculo de razão de CT/HDL e TG/HDL. O risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) foi feito pela calculadora validada e recomendada pela ADA da American College of Cardiology (ASCVD Risk Estimator Plus) disponível em www.acc.org, que leva em consideração idade, sexo, etnia, pressão sistólica e diastólica, colesterol total, LDL, HDL, histórico de diabetes, tabagismo e tratamentos com estatinas, anti-hipertensivos e aspirina. O resultado é fornecido em estimativas de risco de DCVA durante a vida para pacientes acima de 40 anos e risco de DCVA em 10 anos para pacientes abaixo de 40 anos.

3.7. Anti-hipertensivos, estatinas e escore do efeito de medicação (EEM)

O uso de medicações domiciliares (anti-hipertensivos e estatinas) foi avaliado em todos os tempos com resultados em porcentagem de pacientes em uso, com o intuito de verificar se haveria modificação da quantidade de pacientes em uso ao longo do tempo e tratamento.

O uso de medicamentos antidiabéticos foi avaliado individualmente para cada paciente do grupo pDM/DM2. Para a essa avaliação foi utilizado o cálculo do escore do efeito de medicação (EEM), que é uma medida da intensidade geral do regime de diabetes que se baseia nas dosagens e potências das medicações utilizadas pelos pacientes. O EEM de cada medicamento foi calculado pela fórmula:

$$\left(\frac{\text{dose real do medicamento}}{\text{dose máxima do medicamento}} \right) \times \text{fator de ajuste}$$

(ALEXOPOULOS *et al.*, 2019)

O fator de ajuste de cada medicamento é o valor relativo ao que se espera na redução de Hb1Ac como monoterapia. Medicações com dois ou mais compostos tiveram o cálculo individualizado para cada componente e posteriormente somados, resultando no EEM total daquela medicação. A **tabela 4** apresenta os valores que foram utilizados no cálculo, baseados em estudos anteriores (ALEXOPOULOS *et al.*, 2019).

TABELA 4: Medicamentos, doses e fatores de ajuste utilizados para o cálculo do escore do efeito de medicamentos.

Medicação		Dose máxima	Fator de Ajuste
Insulinas		1 UI/kg	2,50
Metformina		2550 mg	1,50
Pioglitazona		45 mg	0,95
Sulfonilureia	Gliclazida	120 mg	1,50
	Sitagliptina	100 mg	0,70
Inibidores de DPP-4	Linagliptina	5 mg	0,70
	Alogliptina	25 mg	0,70
	Liraglutida	1,8 mg	1,15
Agonistas de GLP-1	Dulaglutida	1,5 mg	1,20
	Semaglutida	1 mg	1,40

Inibidores de SGLT-2	Dapaglifozina	10 mg	0,70
	Empaglifozina	25 mg	0,90

3.8. Avaliação estatística

Todos os dados foram avaliados por Shapiro-Wilk para determinação da normalidade, os dados entre os grupos em tempo 0, foram avaliados por teste t de Student não-pareado ou teste de Mann-Whitney dependendo do resultado da normalidade. As avaliações estatísticas posteriores foram realizadas em duas etapas. Para a primeira reavaliação (pré-tratamento e 1ª reavaliação) foi utilizado o teste t de Student pareado ou teste Wilcoxon dependendo da normalidade dos dados. Para a segunda reavaliação (pré-tratamento, 1ª reavaliação e 2ª reavaliação) foi utilizado uma equação de estatística generalizada levando em consideração aqueles pacientes que não finalizaram o tratamento. As análises foram feitas no StataMP e GraphPad Prism, sendo considerando estatisticamente significativamente $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Participantes do estudo

Dentre os pacientes elegíveis (n=664), 272 apresentaram interesse em participar do estudo. Destes, 203 não cumpriram os critérios de inclusão. Após a 1ª reavaliação permaneceram 69 pacientes (pDM/DM2, n=35; SP/OB, n=34), já para a 2ª reavaliação, 15 pacientes não retornaram no tempo previsto e 6 possuíam retorno em tempo posterior ao cronograma da pesquisa, portanto, permaneceram 48 pacientes (pDM/DM2, n=29; SP/OB, n=19). A **figura 3** demonstra o processo de desenvolvimento da pesquisa.

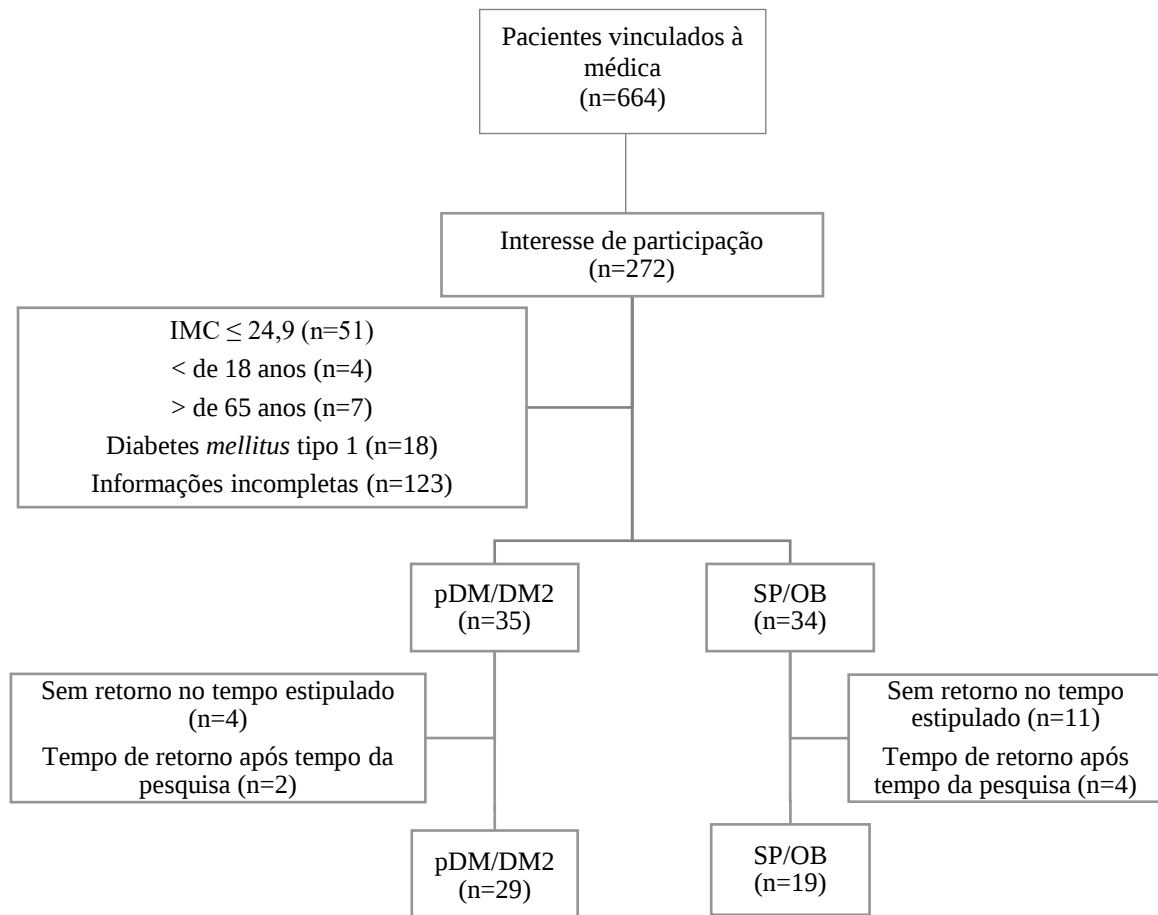


FIGURA 3: Fluxograma de condução da pesquisa.

Participaram do estudo 69 pessoas sendo 42 mulheres e 27 homens, onde 50 participantes possuíam histórico familiar para DM2 e 14 participantes eram tabagistas. Além desses dados, os dados de IMC, e medicações de uso domiciliar se encontram na **tabela 5**.

TABELA 5: Condições dos participantes em pré-tratamento por grupo.

Variáveis		pDM/DM2 (n=35)	SP/OB (n=34)
Idade (anos) ($\bar{x} \pm DP$)		53,6 $\pm$ 18,1	44,8 $\pm$ 10,5
IMC (kg/m ²)	25 - 30	16 (45,7%)	19 (55,9%)
	> 30	19 (54,3%)	15 (44,1%)
Sexo	Homem	17 (48,6%)	10 (29,4%)
	Mulher	18 (51,4%)	24 (70,6%)
Tabagistas		10 (28,6%)	4 (11,8%)
Histórico familiar de DM2		24 (68,6%)	26 (76,5%)
Antidiabéticos		17 (48,6%)	-
Insulinas		5 (14,3%)	-
Estatinas		14 (40,0%)	1 (2,9%)
Anti-hipertensivos		15 (42,9%)	7 (20,6%)

pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

O tempo médio de retorno dos pacientes para a 1ª reavaliação do grupo pDM/DM2 foi de 4,4 meses (mínima: 2 meses; mediana: 4 meses; máxima: 6 meses) e do grupo SP/OB foi de 4,8 meses (mínima: 3 meses; mediana: 4 meses; máxima: 6 meses). O tempo médio de retorno para a 2ª reavaliação foi de 10,1 meses (mínima: 7 meses; mediana: 9 meses; máxima: 12 meses) para o grupo pDM/DM2 e de 10,3 meses para o grupo SP/OB (mínima: 7 meses; mediana: 9,5 meses; máxima: 12 meses).

4.2. Características iniciais entre grupos

A **tabela 6** apresenta as características dos grupos no pré-tratamento, com a média e mediana dos valores bioquímicos e antropométricos.

TABELA 6: Características bioquímicas e antropométricas por grupo em pré-tratamento.

Características bioquímicas e antropométricas iniciais	pDM/DM2 (n=35)		SP/OB (n=34)	
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md
GJ (mg/dL)	105,4 $\pm$ 21,5	101,0	88,3 $\pm$ 8,7	88,7
Hb1Ac (%)	6,3 $\pm$ 1,3	5,9	5,3 $\pm$ 0,3	5,3
Insulina (μ U/dL)	13,1 $\pm$ 12,6	9,4	9,9 $\pm$ 4,6	8,8
HOMA-IR	3,3 $\pm$ 3,3	2,2	2,1 $\pm$ 0,9	2,1
CT (mg/dL)	211,9 $\pm$ 62,5	213,0	215,0 $\pm$ 53,0	221,0
LDL (mg/dL)	131,9 $\pm$ 55,0	131,0	133,7 $\pm$ 33,8	134,0
HDL (mg/dL)	56,1 $\pm$ 25,7	48,0	58,8 $\pm$ 17,2	54,0
TG (mg/dL)	134,2 $\pm$ 67,8	109,0	106,9 $\pm$ 73,5	82,0
CT/HDL (mg/dL)	4,3 $\pm$ 1,3	4,0	3,8 $\pm$ 0,9	3,8
TG/HDL (mg/dL)	2,8 $\pm$ 1,9	2,3	2,0 $\pm$ 1,4	1,6
Creatinine (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,2	0,8	0,8 $\pm$ 0,1	0,8
Ureia (mg/dL)	37,6 $\pm$ 10,3	37,0	34,6 $\pm$ 8,2	34,5
GGT (mg/dL)	33,5 $\pm$ 21,7	28,0	30,8 $\pm$ 30,7	16,5
TGO (mg/dL)	26,5 $\pm$ 14,5	22,0	23,5 $\pm$ 9,7	20,0
TGP (mg/dL)	27,3 $\pm$ 13,3	24,0	25,2 $\pm$ 12,9	21,5
IMC (kg/m ²)	30,9 $\pm$ 4,6	30,4	30,6 $\pm$ 4,6	28,8
Peso (kg)	85,3 $\pm$ 15,4	84,3	84,9 $\pm$ 15,8	81,1
CA (cm)	100,0 $\pm$ 13,4	98,0	98,2 $\pm$ 13,2	94,5

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; IMC: índice de massa corporal; GJ: glicemia em jejum; Hb1Ac: hemoglobina glicada; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; CT: colesterol total; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; TG: triglicérides; GGT: gamaglutamil transpeptidase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * p <0.05: estatisticamente significativa.

4.3. Avaliações bioquímicas

4.3.1. Características glicêmicas

A **tabela 7** apresenta os resultados da 1ª reavaliação para os grupos, onde para o grupo pDM/DM2 houve diminuição significativa de GJ e Hb1Ac, já o grupo SP/OB não apresentou diferença em relação a GJ, apenas em Hb1Ac (**Gráfico 1**).

Os resultados de insulina e avaliação de RI por HOMA-IR não possui dados de dos pacientes do grupo pDM/DM2, pois dentre esses haviam pacientes em uso de insulinas (n=4). Ambos os grupos apresentaram diminuição da insulina sérica e diminuição de RI (HOMA-IR).

TABELA 7: Primeira reavaliação das características glicêmicas dos grupos.

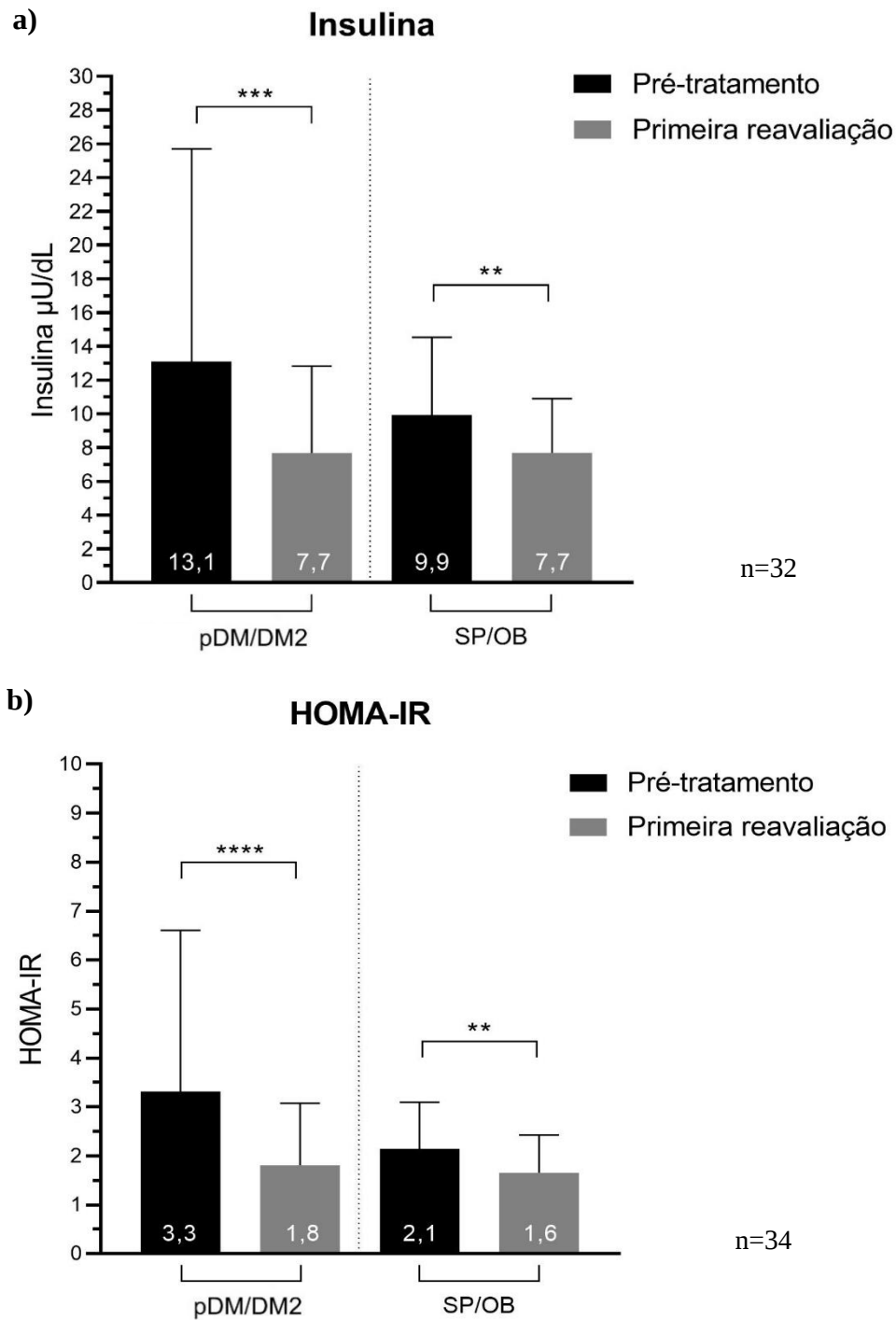
Características glicêmicas	Pré-tratamento		1ª reavaliação		p
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
GJ (mg/dL)					
pDM/DM2	105,4 ± 21,5	101,0	95,0 ± 13,8	93,0	<0,0001*
SP/OB	88,3 ± 8,7	88,7	85,7 ± 8,2	85,0	0,2007
Hb1Ac (%)					
pDM/DM2	6,3 ± 1,3	5,9	5,6 ± 0,4	5,5	<0,0001*
SP/OB	5,3 ± 0,3	5,3	5,2 ± 0,3	5,2	0,0491*

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; GJ: glicemia em jejum; Hb1Ac: hemoglobina glicada;

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * p <0.05: estatisticamente significativa.

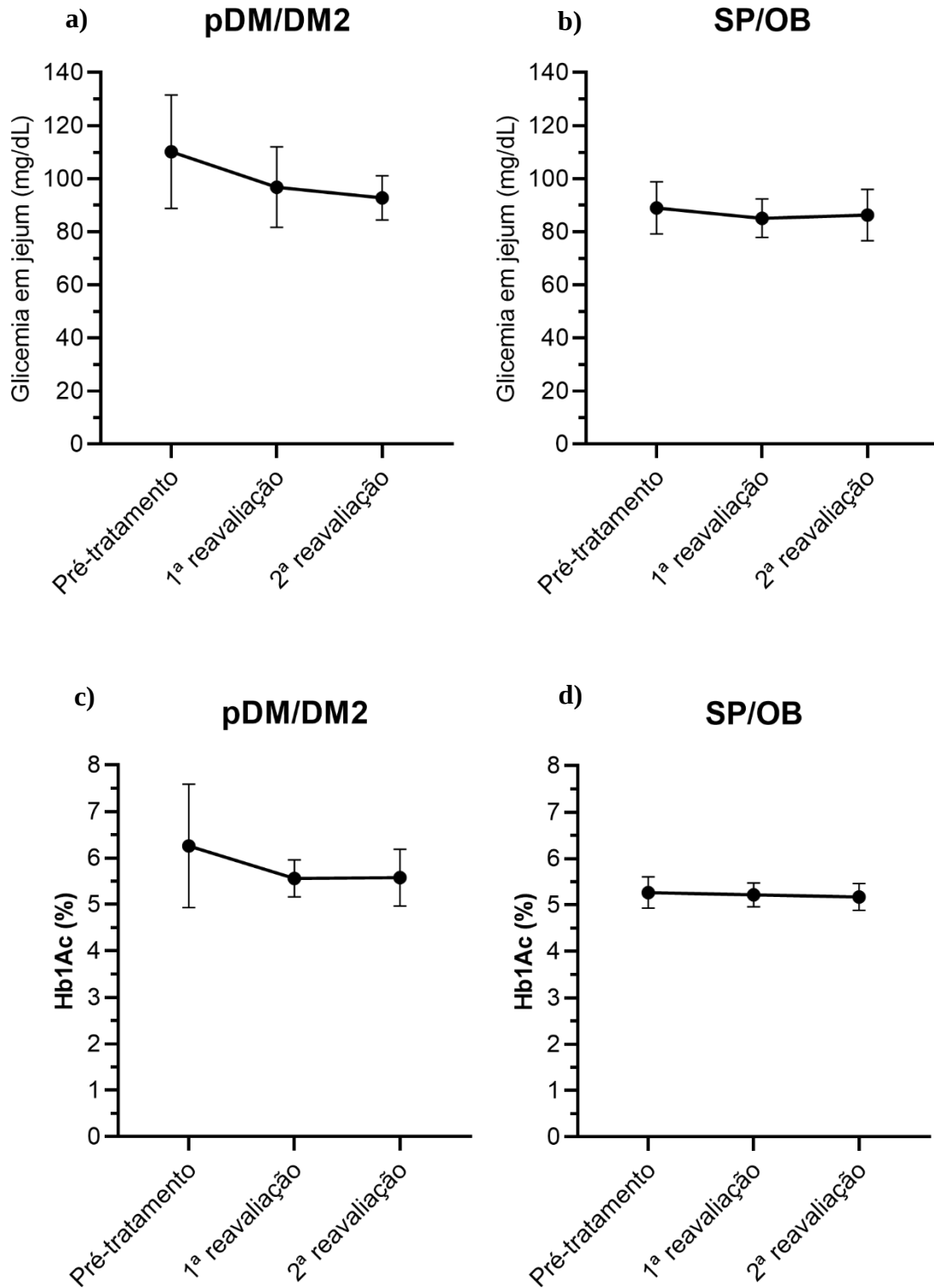
Para a 2ª reavaliação foi analisado os valores de características glicêmicas e a estimativas dos grupos como mostra o **gráfico 2**. De acordo com os valores apresentados, houve diferença significativa entre os valores da 2ª reavaliação e pré-tratamento na glicemia em jejum (p=0,0009) e Hb1Ac (p=0,0027) para o grupo pDM/DM2, sem diferença significativa para esses valores no grupo SP/OB (p=0,4329; p=0,7300). Para o grupo pDM/DM2 houve diminuição significativa de insulina (P=0,0005) e HOMA-IR (P=0,0206), no entanto não encontramos diminuição significativa entre no grupo SP/OB para essas medidas respectivamente (p=0,1365; p=0,1658).

GRÁFICO 1: Valores de insulina (a) e HOMA-IR (b) em pré-tratamento e na primeira reavaliação de pDM/DM2 e SP/OB.



pDM/DM2: sobrepeso/obesidade + pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: Sobrepeso/obesidade HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance.

GRÁFICO 2: Resultados de glicemia em jejum e Hb1Ac na 2ª reavaliação de glicemia em jejum para pDM/DM2 (a) e SP/OB (b) e Hb1Ac para pDM/DM2 (c) SP/OB (d).



pDM/DM2: sobrepeso/obesidade + pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: Sobrepeso/obesidade

4.3.3. Perfil lipídico

A **tabela 8** apresenta os resultados da avaliação de colesterol e suas frações onde o grupo pDM/DM2 e o grupo SP/OB apresentaram aumento estatisticamente significativo de LDL e diminuição de TG. O grupo pDM/DM2 apresentou aumento de CT sem diferença nos valores de HDL, enquanto o grupo SP/OB não apresentou diferença em nenhum dos valores na 1ª reavaliação.

TABELA 8: Primeira reavaliação do perfil lipídico dos grupos.

Perfil lipídico	Pré-tratamento		1ª reavaliação		<i>p</i>
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
CT (mg/dL)					
pDM/DM2	211,9 ± 62,5	213,0	226,1 ± 65,3	226,0	0,0266*
SP/OB	215,0 ± 43,0	221,0	221,0 ± 43,3	217,5	0,3537
LDL (mg/dL)					
pDM/DM2	131,9 ± 55,0	131,0	146,9 ± 64,5	148,0	0,0316*
SP/OB	133,7 ± 33,8	134,0	143,1 ± 36,5	140,5	0,0150*
HDL (mg/dL)					
pDM/DM2	56,14 ± 25,7	48,0	58,4 ± 21,1	55,0	0,0629
SP/OB	58,8 ± 17,2	54,0	60,1 ± 15,4	57,5	0,5932
TG (mg/dL)					
pDM/DM2	134,2 ± 67,8	108,0	106,9 ± 40,7	94,0	0,0059*
SP/OB	107,0 ± 73,5	82,0	85,1 ± 35,3	75,5	0,0100*

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; CT: colesterol total; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; TG: triglicérides.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * p < 0.05: estatisticamente significativo.

Para a 2ª reavaliação não houve diferença estatisticamente significativa para as medidas de CT (p>0,9999) e LDL (p>0,9999), no entanto observamos uma tendência de aumento do HDL (p=0,0059) e diminuição de TG (p=0,0449) para o grupo pDM/DM2. Para o grupo SP/OB também não houve diferença significativa nos valores de CT (p=0,2867), LDL (p=0,1049), HDL (p>0,9999) e TG (p>0,9999).

4.3.4. Perfil renal e hepático

Para a 1ª reavaliação não houve diferença significativa em valores de creatinina para nenhum grupo, enquanto os valores de ureia aumentaram estatisticamente apenas para o grupo pDM/DM2, como demonstra a **tabela 9**. Apenas o grupo pDM/DM2 apresentou diminuição dos valores de GGT. Para a 1ª reavaliação de TGO e TGP 10 pacientes do grupo pDM/DM2 não foram incluídos nas análises por possuírem o diagnóstico de esteatose hepática, esses dados são mostrados separadamente no tópico de riscos (4.6.3). Ambos não apresentaram diferença significativa em TGO, mas apresentaram diminuição de TGP.

TABELA 9: Primeira reavaliação do perfil renal e hepático dos grupos.

Perfil renal e hepático	Tempo 0		≤ 6 meses		<i>p</i>
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
Creatinina (mg/dL)					
pDM/DM2	0,9 ± 0,2	0,4	0,8 ± 0,1	0,8	0,1217
SP/OB	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,2	0,8	0,9730
Ureia (mg/dL)					
pDM/DM2	37,6 ± 10,3	37,0	41,1 ± 9,2	38,0	0,0149*
SP/OB	34,6 ± 8,2	34,5	36,4 ± 6,9	36,2	0,2664
GGT (mg/dL)					
pDM/DM2	33,5 ± 21,7	28,0	23,5 ± 11,2	21,3	<0,0001*
SP/OB	30,8 ± 30,7	16,5	22,5 ± 16,8	17,0	0,0870
TGO (mg/dL)					
pDM/DM2	25,6 ± 14,5	22,0	27,6 ± 22,3	20,0	0,4254
SP/OB	23,5 ± 9,7	20,0	20,7 ± 7,5	18,5	0,1112
TGP (mg/dL)					
pDM/DM2	27,2 ± 13,3	24,0	22,6 ± 8,3	20,0	0,0093*
SP/OB	25,2 ± 12,9	21,5	20,6 ± 10,1	20,0	0,0031*

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; GGT: gamaglutamil transpeptidase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média ± desvio padrão; Md: mediana; * p <0.05: estatisticamente significante.

Na avaliação secundária não houve diferença significativa de perfil lipídico do grupo pDM/DM2 ou de TGP e TGO, mas houve diminuição significativa de GGT (p=0,0096). Para

2ª reavaliação não houve diferença significativa no perfil lipídico ou de enzimas do fígado para o grupo SP/OB.

4.4. Avaliação antropométrica

4.4.1. IMC, peso e circunferência abdominal (CA)

Os resultados da **tabela 10** demonstram que ambos os grupos tiveram diminuição de IMC, peso e CA.

TABELA 10: Primeira reavaliação de antropometria dos grupos.

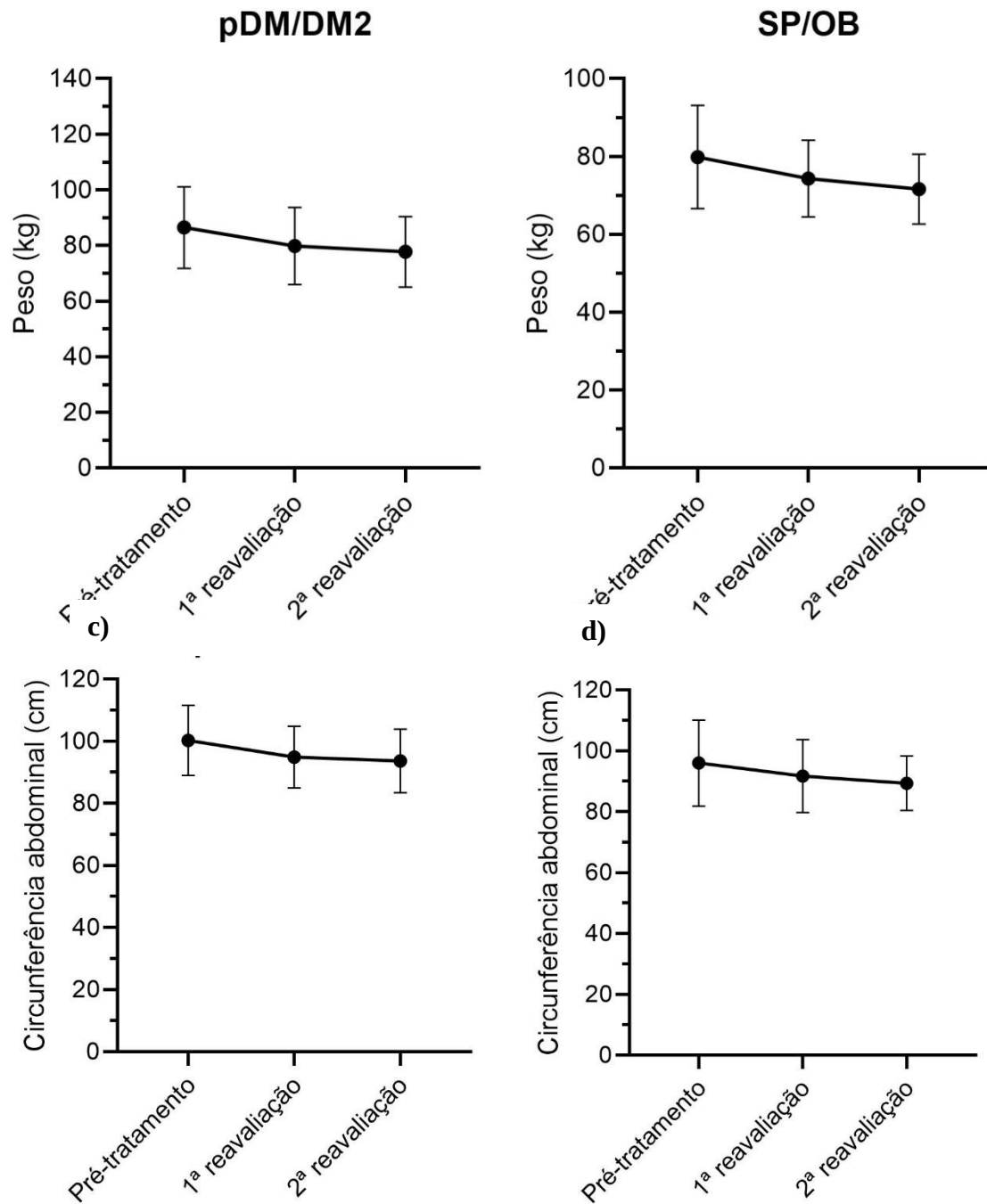
Antropometria	Pré-tratamento		1ª reavaliação		p
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
IMC (kg/m²)					
pDM/DM2	30,9 ± 4,6	30,4	28,6 ± 4,5	28,1	<0,0001*
SP/OB	30,6 ± 4,6	28,8	30,2 ± 9,2	28,0	<0,0001*
Peso (kg)					
pDM/DM2	85,3 ± 15,4	84,3	78,9 ± 14,9	77,3	<0,0001*
SP/OB	84,9 ± 15,8	81,1	79,3 ± 12,1	77,1	<0,0001*
CA (cm)					
pDM/DM2	100,0 ± 13,4	98,0	95,3 ± 13,0	94,0	<0,0001*
SP/OB	98,1 ± 13,2	94,5	94,8 ± 10,8	94,5	<0,0001*

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média ± desvio padrão; Md: mediana; * p <0.05: estatisticamente significativa.

Na 2ª reavaliação encontramos diminuição dos valores de IMC para pDM/DM2 (p<0,0001) e para SP/OB (p=0,0002) como demonstrado no **gráfico 3**. Também encontramos diminuição nos valores de peso e CA na 2ª reavaliação em ambos os grupos com p<0,0001.

GRÁFICO 3: Resultados da 2ª reavaliação de para IMC em pDM/DM2 (a) SP/OB (b), circunferência abdominal (c) e (d) e peso (e) e (f).

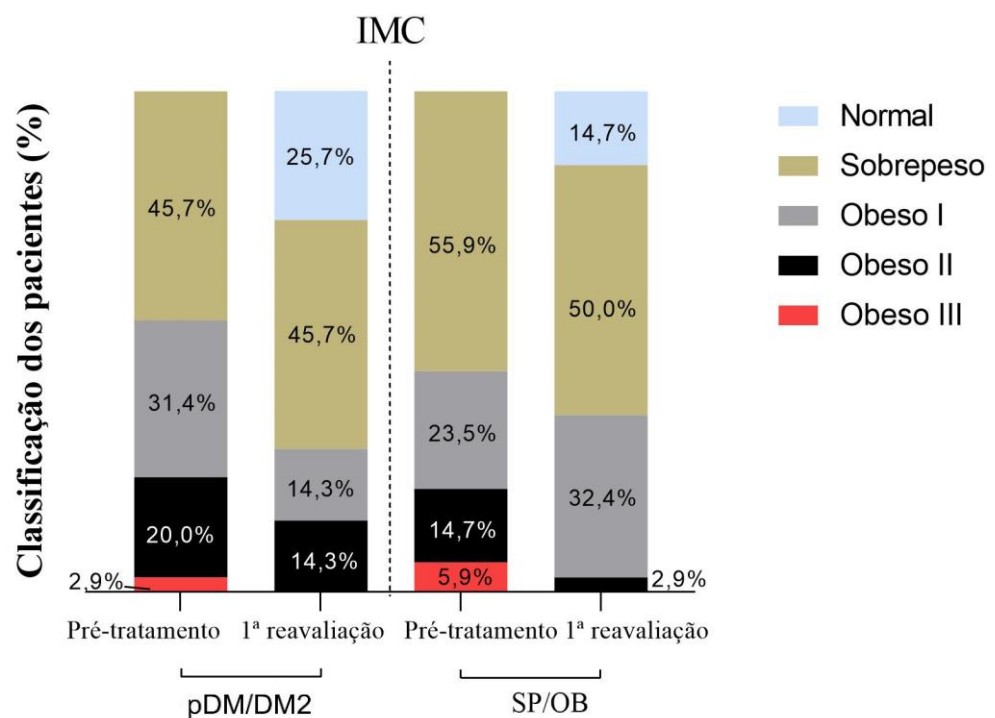


pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; IMC: índice de massa corporal.

4.4.2. Peso perdido e classificação de IMC

Na 1ª reavaliação, a média de perda de peso do grupo pDM/DM2 foi de $6,2 \pm 4,1$ kg ($7,3\% \pm 4,3\%$ do peso corporal) e do grupo SP/OB foi de $5,6 \pm 7,2$ kg ($6,0\% \pm 6,6\%$ do peso corporal). O **gráfico 4** demonstra a porcentagem de pacientes classificados em obeso I, obeso II, obeso III, sobrepeso e normal, de acordo com o IMC, em pré-tratamento e 1ª reavaliação.

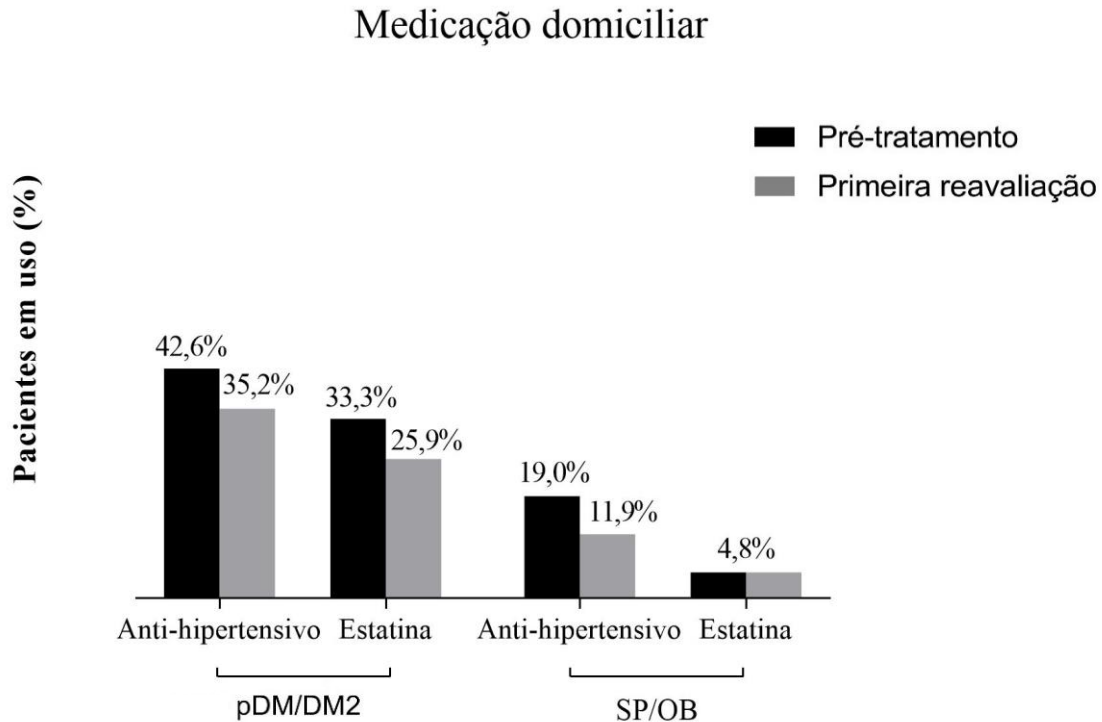
GRÁFICO 4: Gráfico de classificação de IMC entre pré-tratamento e primeira reavaliação.



4.5. Uso de medicações

4.5.1. Anti-hipertensivos e estatinas

Na 1ª reavaliação o uso de medicamentos anti-hipertensivos do grupo pDM/DM2 passou de 28,6% (n=10) para 17,1% (n=6) e de estatinas de 31,4% (n=11) para 17,1% (n=6). No grupo SP/OB, o uso de anti-hipertensivos passou de 20,6% (n=7) para 11,8% (n=4) e de estatinas de permaneceu igual em 2,9% (n=1) (**Gráfico 5**).

GRÁFICO 5: Uso de medicações domiciliares (anti-hipertensivos e estatinas) na avaliação primária.

4.5.2. EEM

Foram realizadas as análises de EEM e insulinas para o grupo pDM/DM2, sendo que durante a pesquisa as medicações podiam sofrer alterações em virtude de adaptação do paciente, princípios ativos, relação custo-benefício e adesão à dieta. Nove pacientes do grupo pDM/DM2 não fizeram uso de nenhuma medicação antidiabética durante a avaliação primária, 10 pacientes foram diagnosticados com pDM/DM2 em sua primeira consulta e necessitaram de intervenção medicamentosa inicial com a média de EEM de $0,78 \pm 0,45$. Dentre os pacientes que já faziam o uso de antidiabéticos no pré-tratamento, o valor de média de EEM passou de $0,7 \pm 1,0$ para $1,4 \pm 1,0$ com aumento significativo nos primeiros 6 meses ($p=0,0080$).

4.5.3. Insulinas

Três pacientes iniciaram a pesquisa em uso de insulinas e uma paciente passou a utilizar após a primeira consulta, uma vez que já utilizava insulina anteriormente e havia

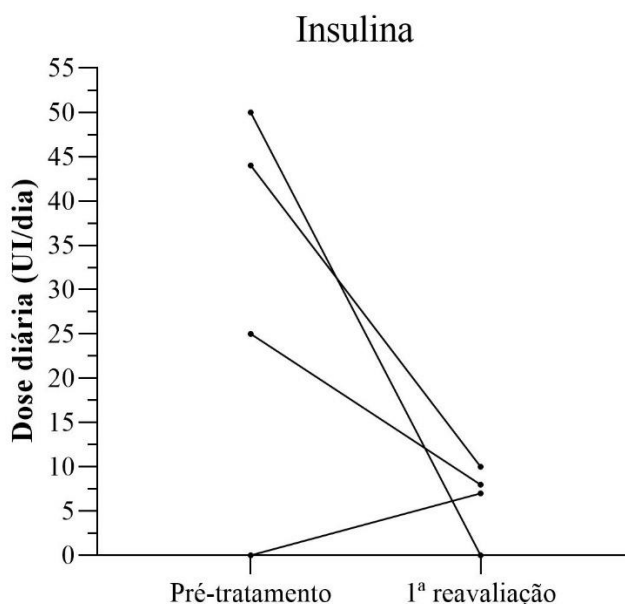
retirado a medicação sem aconselhamento médico. O **gráfico 6**, indica os pacientes que faziam uso e a relação de unidades diárias utilizadas.

De acordo com estudos anteriores e o consenso da ADA (BUSE *et al.*, 2009; STENTZ *et al.*, 2016), definiu-se como parâmetros de remissão de pDM e DM2 o não uso de medicações antidiabéticas ou terapia cirúrgica e os seguintes resultados:

- Remissão de pDM: GJ <100 mg/dL e Hb1Ac <5,7%;
- Remissão parcial de DM2: GJ 100-125 mg/dL e Hb1Ac <6,5% (1 ano de duração);
- Remissão total de DM2: GJ <100 mg/dL e Hb1Ac <5,6% (1 ano de duração);

Portanto, de acordo com o indicado obtivemos na 1ª reavaliação, 6 casos de remissão de pDM e dois possíveis casos de remissão parcial de DM2. Os parâmetros relacionados a uso de medicações, GJ e Hb1Ac foram alcançados pelos pacientes e o acompanhamento deve ser continuado para a avaliação em um ano e confirmação de remissão.

GRÁFICO 6: Unidades diárias de insulinas injetáveis por paciente na primeira reavaliação.



4.6. Avaliação de riscos

As avaliações de riscos foram feitas por paciente de acordo com as metodologias indicadas. A avaliação dos pacientes com esteatose hepática pré-existente indica a média e mediana ou valores individuais dependendo do tamanho da amostra.

4.6.1. Risco cardiovascular

Na 1ª reavaliação, o risco cardiovascular calculado por frações de colesterol, CT/HDL em ambos os grupos não apresentou diferença, enquanto TG/HDL apresentou diminuição para os dois grupos como demonstrado na **tabela 11**. O risco DCVA é calculado em dois grupos por idade, sendo risco de DCVA em 10 anos para aqueles acima de 40 anos e risco de DCVA durante a vida para aqueles abaixo de 40 anos. Para avaliação de risco em 10 anos, o grupo pDM/DM2 apresentou diminuição significativa enquanto SP/OB não apresentou diferença. Para o risco de desenvolver DCVA durante a vida, não houve diferença estatística significativa.

TABELA 11: Primeira reavaliação de risco cardiovascular dos grupos.

Risco Cardiovascular	Pré-tratamento		1ª reavaliação		p
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
CT/HDL (mg/dL)					
pDM/DM2	4,2 ± 1,3	4,0	4,2 ± 1,5	3,8	0,5507
SP/OB	3,8 ± 0,9	3,8	3,8 ± 0,8	3,8	0,7779
TG/HDL (mg/dL)					
pDM/DM2	2,8 ± 1,9	2,3	2,1 ± 1,1	1,9	0,0035*
SP/OB	2,0 ± 1,4	1,6	1,5 ± 0,8	1,3	0,0048*
Risco de DCVA em 10 anos (%)					
pDM/DM2 (n=32)	3,5 ± 3,4	1,5	3,4 ± 3,5	1,7	0,0586
SP/OB (n=20)	3,4 ± 3,7	1,6	3,4 ± 3,4	1,7	0,6396
Risco de DCVA durante a vida (%)					
pDM/DM2 (n=3)	44,5 ± 7,8	44,5	44,5 ± 7,8	44,5	-
SP/OB (n=14)	35,1 ± 7,0	38,0	36,1 ± 8,1	39,0	0,5000

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; CT/HDL: colesterol total/high density lipoprotein; TG/HDL: triglicérides/ high density lipoprotein; DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * p <0.05: estatisticamente significativa.

4.6.2. Risco Renal

O risco renal foi avaliado de acordo com o cálculo estimado de TFG, os dados obtidos não mostraram nenhuma diferença significativa com relação a tempo (**Tabela 12**).

TABELA 2: Primeira reavaliação de risco renal baseado em taxa de filtração glomerular.

TFG (mL/min/1,73m ²)	Pré-tratamento		1ª reavaliação		<i>p</i>
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
pDM/DM2	90,5 $\pm$ 15,3	91,0	93,1 $\pm$ 14,0	93,0	0,1700
SP/OB	96,0 $\pm$ 14,7	97,5	97,2 $\pm$ 14,4	97,0	0,5688

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; TFG: taxa de filtração glomerular.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * $p < 0.05$: estatisticamente significativa.

4.6.3. Esteatose hepática pré-existente

Dez pacientes do grupo pDM/DM2 possuíam diagnóstico de esteatose hepática, portanto, tiveram as avaliações de TGO e TGP realizadas separadamente. Na **tabela 13** é possível observar que houve diminuição significativa dos valores de TGP ambos na 1ª reavaliação.

TABELA 13: Primeira reavaliação de enzimas hepáticas dos pacientes pDM/DM2 com diagnóstico de esteatose pré-existente.

pDM/DM2	Pré-tratamento		1ª reavaliação		<i>p</i>
	$\bar{x} \pm DP$	Md	$\bar{x} \pm DP$	Md	
TGO (mg/dL)	29,8 $\pm$ 21,0	22,5	26,5 $\pm$ 25,6	19,5	0,0762
TGP (mg/dL)	35,4 $\pm$ 18,5	33,0	22,7 $\pm$ 9,3	22,5	0,0246*

(1) pDM/DM2: pré-diabetes/diabetes *mellitus* tipo 2; SP/OB: sobrepeso/obesidade; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

(2) $\bar{x} \pm DP$: média $\pm$ desvio padrão; Md: mediana; * $p < 0.05$: estatisticamente significativa.

5. DISCUSSÃO

As terapias dietéticas para o tratamento de doenças são utilizadas há mais de 200 anos. No que diz respeito às estratégias nutricionais de baixo carboidrato, a dieta cetogênica está muito bem estabelecida no tratamento da epilepsia. Além da epilepsia, essa terapia nutricional tem sido amplamente estudada em diversas outras doenças metabólicas, tais como a síndrome de deficiência de GLUT-1 e a deficiência de piruvato desidrogenase, enxaqueca, Alzheimer, mieloma múltiplo, esclerose lateral amiotrófica, esteatose e esteatohepatite não alcoólicas, doença de Parkinson e câncer (Kossoff *et al.*, 2018). Nossos resultados demonstraram que a terapia nutricional baseada em DBC melhorou os parâmetros bioquímicos e antropométricos tanto do grupo SP/OB quanto do grupo pDM/DM2.

Avaliando o grupo pDM/DM2, o controle glicêmico é um dos principais objetivos sendo que resultados desse controle com DBC já foram demonstrados anteriormente (GOLDENBERG *et al.*, 2021; HALLBERG *et al.*, 2018; HUNTRISS; CAMPBELL; BEDWELL, 2018). Pacientes DM2 do estudo de Wang *et al.* (2018), seguiram dietas restritas em carboidratos durante 3 meses e apresentaram diminuição de Hb1Ac em $0,63 \pm 1,8\%$, assim como ocorreu a diminuição da GJ logo no primeiro mês (WANG *et al.*, 2018). Os resultados obtidos no presente estudo são consistentes com esses valores, uma vez que a média de diminuição de Hb1Ac em 6 meses é de 0,67% em 6 meses e 0,79% em 12 meses. Outro estudo de maior duração também demonstrou esses efeitos: Chen *et al.* (2020) acompanharam por 18 meses dois grupos, onde o grupo com consumo de 90 g/dia de carboidrato diminuiu Hb1Ac em média de 1,2% e GJ apresentou-se diminuída em média de 26,9 mg/dL (CHEN *et al.*, 2020). Perna *et al.* (2019) demonstraram em seu trabalho com 90 dias de DBC uma diminuição de 4,4 mg/dL na glicemia, o que representou uma diminuição de 0,43% na Hb1Ac (PERNA *et al.*, 2019).

A avaliação comparativa de DBC e dietas de restrição de ingestão calórica com o objetivo de melhorar o manejo de pacientes DM2 com pobre controle glicêmico, demonstrou que DBC apresenta maior diminuição dos valores de Hb1Ac (0,65% vs 0,0%) (SATO *et al.*, 2017). Os níveis de Hb1Ac entre pacientes diabéticos podem sofrer grandes variabilidades, levando isso em consideração, Haimoto *et al.* (2014) classificaram os pacientes do seu estudo em 3 grupos com os seguintes valores de Hb1Ac: $\leq 7.4\%$, 7.5-8.9% e 9.0%. A diminuição da composição de carboidratos foi então personalizada para esses grupos e ao final dos 6 meses de

estudo, todos os pacientes apresentaram média parecidas de Hb1Ac, apesar da diferença inicial. Portanto, aqueles pacientes que tiveram maior restrição de carboidratos apresentaram maiores reduções, demonstrando a relação de quantidade de carboidrato com valor de Hb1Ac (HAIMOTO et al., 2014). Pacientes diabéticos estão normalmente associados a comorbidades e para essas populações, cada 1% de aumento no valor de Hb1Ac pode significar 18% de chance de desenvolver doença cardiovascular (DCV) (BABIC *et al.*, 2019).

A preocupação em manter GJ em valores normais se dá, pois, a glicose pode gerar danos quando em alta concentração. Esse fato ocorre quando além de alta concentração, há um dano prévio causado por IL-1 β ou TNF- α , portanto, um estado inflamatório inicial está sempre presente nesses casos. Além da presença de IL-1 β ser crucial para a geração dos danos, sua quantidade aparece aumentada quando há alta concentração de glicose, que utiliza a via da pentose-fosfato para aumentar a inflamação em células do tecido endotelial vascular (PEIRÓ *et al.*, 2016). Levando em conta que a obesidade possui a característica de um estado basal inflamatório crônico, com o aumento de glicose sanguínea esses pacientes se encontram mais suscetíveis a danos vasculares.

Outro fator relacionado é a disponibilidade de glicose sanguínea que leva a glicação de HbA (GORE; MCGUIRE, 2016). Os produtos de glicação avançada, chamados de AGEs (advanced glycation end-products) tem função patológica, uma vez que são capazes de modificar as propriedades das estruturas biológicas. Essa formação endógena é desencadeada pela hiperglicemia e resulta em complicações vasculares. Os mecanismos de dano são: danos na estrutura celular e interação com a matriz celular, seja ela modificando a comunicação matriz-célula ou modificando proteínas e lipídeos sanguíneos que podem contribuir para produção de citocinas. AGEs são capazes de gerar radicais livres e se ligarem a proteínas e receptores, dessa forma geram estresse oxidativo e são capazes de aumentar os mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6, e IL-1 β (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2009). AGEs são naturalmente eliminados pelo corpo a partir da proteólise ou macrófagos teciduais, no entanto hiperglicemias sucessivas podem exceder a capacidade de eliminação (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2009).

Portanto, o foco na diminuição dos valores de GJ está relacionado com a diminuição do dano vascular evitando o excesso de glicose na célula, que pode gerar a super produção EROs. O presente estudo demonstrou que nos primeiros 6 meses, para pDM e DM2, houve diminuição média de 10,8 mg/dL da GJ e 0,7% da Hb1Ac, demonstrando que esses resultados estão em concordância com as evidências científicas. Levando em consideração que as dietas que tem

por objetivo diminuir a quantidade de carboidratos podem ter diferentes composições de macronutrientes e/ou agregação de compostos específicos, ainda sim quando comparadas com as dietas convencionais, DBC possuem uma maior capacidade de auxiliar no controle glicêmico daqueles pacientes que possuem uma desregulação no metabolismo da glicose.

Além disso, pacientes que se apresentavam acima do IMC normal e não possuíam qualquer evidência de problemas no metabolismo da glicose também se beneficiaram da adoção de DBC, apresentando um valor médio de diminuição de Hb1Ac de 0,1%. Levando em consideração que o controle de Hb1Ac é importante para evitar o futuro desenvolvimento de pDM/DM2 e que grande parte dos pacientes possuíam histórico familiar de diabetes, é importante a manutenção de valores de Hb1Ac longe dos valores de diagnósticos para essas doenças.

Outros fatores avaliados que também são importantes para os grupos estudados são os valores de insulina e RI. O aumento de insulina sérica está ligado com a diminuição da saciedade e consequentemente pode interferir na ingestão de alimentos e peso corporal (PETRISKO *et al.*, 2020). Um estudo publicado em 2020, utilizou dois grupos em DBC (DBC convencional e dieta a base de plantas e cogumelos) e um grupo em dieta baixa em lipídeo (DBL). Os resultados demonstraram que as dietas restritas em carboidratos apresentaram diminuição da insulina sérica e aumento da sensibilidade a insulina (PETRISKO *et al.*, 2020). Com os níveis de insulina aumentados é que se inicia a cascata de transdução de inibição da lipólise, de oxidação de ácido graxos e a quebra de glicogênio tanto no fígado quanto nos músculos, além disso, promove também a síntese de colesterol (POGOZELSKI; ARPAIA; PRIORE, 2006). A diminuição média de insulina do presente estudo no grupo pDM/DM2 em 6 meses foi de 5,4 $\mu\text{U/dL}$ e para SP/OB foi de 2,27 $\mu\text{U/dL}$. Essa diminuição foi muito expressiva, pois retornou os valores de insulina para os parâmetros fisiológicos considerados dentro da normalidade. Mediante o que foi exposto, isso favorece o melhor controle da saciedade de ambos os grupos, o que consequentemente, também poderá contribuir para a perda de peso. Os menores valores de insulina podem se relacionar com menor RI, já que, RI é a principal causa de hiperinsulinemia.

Dietas que apresentam maior teor de proteínas podem ter vantagem sob as dietas convencionais, pois a proteína induz menor liberação de insulina do que a glicose. Levando em conta esse fato, o maior consumo de proteína levaria à maior preservação das células β , aumento de sensibilidade a insulina e diminuindo a secreção geral da insulina no organismo (STENTZ *et al.*, 2016). O baixo teor de carboidrato da dieta seria responsável por menor lipogênese

induzida pela insulina, já que o tecido adiposo e o fígado realizam essa ação a partir do uso de carboidratos. A lipogênese tem papel no desenvolvimento de acúmulo de gordura no fígado que eleva TG, enquanto a proteína aumenta a oxidação de gorduras (PFEIFFER *et al.*, 2020). O excesso de gordura visceral está também associado à RI, portanto, ligado a altos níveis de insulina e glicose no sangue (AHN *et al.*, 2014).

A RI, portanto, é altamente associada com a progressão e o desenvolvimento de DM2. O uso do modelo de HOMA é utilizado para avaliar esse parâmetro e valores mais altos estão normalmente associados com maiores riscos. Em relação a DM2, tanto a perda de função das células β , quanto o aumento da RI são fatores relacionados a etiologia da doença. Há também relação entre a obesidade e a possibilidade aumentada de desenvolver DM2, onde estudos mostram que maiores índices de HOMA-IR estão mais associados com valores de IMC mais altos (RUIJGROK *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2020). Os valores de HOMA-IR encontrados no presente estudo mostraram diminuição média de 1,4 no grupo pDM/DM2 e de 0,5 no grupo SP/OB em 6 meses. No presente estudo, encontramos uma diminuição significativa da RI, indicando um possível benefício na redução do tecido adiposo e também no melhor controle da saciedade. No que diz respeito à redução do tecido adiposo já foi demonstrado que pessoas com maior teor de gordura visceral possuem uma resposta hipotalâmica diminuída à insulina, o que indica uma relação entre RI cerebral e níveis aumentados de adiposidade abdominal. A adiposidade visceral é metabolicamente desfavorável e, além desse fator, também já foi demonstrado que aqueles que tinham menor RI perderam uma maior quantidade de gordura em relação aqueles com maior RI. Portanto uma ação desregulada da insulina pode gerar acúmulo de gordura visceral (KULLMANN *et al.* 2015). Já no que diz respeito ao controle da saciedade o estudo de Kullmann e colaboradores (2015) apresentou relação entre maior sensibilidade à insulina e sua ação no córtex pré-frontal. Essa região do cérebro é responsável por controle de algumas atividades, como a de controle de estímulos alimentares, dessa forma, RI pode se relacionar com a redução do controle ao consumo de alimentos contribuindo para o consumo em excesso. Também é importante mencionar que a RI é um dos fatores que levam ao futuro desenvolvimento de DM2, portanto para os pacientes que possuem predisposição ou comorbidades que podem promover um desenvolvimento dessa doença, a diminuição desses fatores (insulina e RI) trazem benefícios a longo prazo.

A adoção de DBC indica a incrementação de outros macronutrientes, incluindo o aumento de gorduras na alimentação. A associação entre consumo gorduras e RCV foi traçada a partir de uma suposta associação linear de gorduras e mortalidade por DCV. Os estudos que

anteriormente avaliaram essa relação foram estudos ecológicos de países europeus e da América do Norte. Para a elucidação dessa correlação, um grande estudo com dados de 18 países foi realizado levando em conta as diferenças em consumo de macronutrientes entre as diferentes nacionalidades. Os resultados mostraram que maiores quantidades de carboidratos estão mais associadas com risco de mortalidade e as dietas ricas em gorduras aparecem associados com risco diminuído de mortalidade. Além disso, a substituição de carboidratos por gorduras apresenta 20% menos chances de acidente vascular cerebral e 11% menos risco de mortalidade (DEHGHAN *et al.*, 2017).

Com a ingestão de maior quantidade de gorduras, volta-se a atenção para as possíveis modificações do perfil lipídico. Um estudo de 2018 realizado com pacientes DM2, demonstrou uma diminuição do CT logo nos primeiros meses de adesão chegando diminuir até 7,4% desse valor em três meses (WANG *et al.*, 2018). Em outro estudo de 6 semanas, a DBC se mostrou capaz de diminuir $17,0 \pm 3,9$ mg/dL do CT enquanto DC não apresentou variação significativa (SKYTTE *et al.*, 2019). No presente estudo, os resultados do CT nos 6 primeiros meses se mostraram aumentados em 6,6% no grupo pDM/DM2 e em 2,8% no grupo SP/OB. Para o primeiro grupo esse aumento foi estatisticamente significativo, no entanto por se tratar da adoção de uma dieta diferente da anteriormente consumida, que pode levar um tempo para a necessária readaptação metabólica e influenciar momentaneamente esses valores, a manutenção da dieta deve ser continuada juntamente com a constante reavaliação desses pacientes. Apesar desse resultado contradizer alguns estudos, o perfil lipídico após adoção de DBC apresenta também resultados inconsistentes (PETRISKO *et al.*, 2020) contando com estudos que mostram o aumento de 16% no CT em 4 semanas e também resultados sem diferença significativa de valores (JOHNSTON; TJONN; SWAN, 2004).

O estudo com obesos de Petrisko *et al.* (2020), relatou a diminuição em até 16,7% do CT e diminuição dos valores de TG em relação ao grupo DBL (PETRISKO *et al.*, 2020). A melhoria do perfil lipídico em obesos diabéticos em DBC também foi demonstrada no estudo de Tay *et al.* (2014), com redução de cinco vezes mais de TG em relação ao grupo DC (TAY *et al.*, 2014).

Após 24 semanas de intervenção com DBC o estudo de Zadeh *et al.* (2018), apresentou resultado muito representativo na mudança de HDL, com aumento médio de 41,8 mg/dL. No mesmo tempo de avaliação o estudo de Tay *et al.* (2014) apresentou aumento significativo de HDL com valores médios de $+7,7 \pm 11,6$ mg/dL. Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa dessa avaliação em ambos os grupos nos primeiros 6 meses, há um

aumento da média e mediana dos valores de HDL. Levando isso em consideração é possível inferir a possibilidade de um aumento mais significativo em avaliações a longo prazo, uma vez que todo o metabolismo lipídico se modifica nos primeiros meses de adoção de uma DBC, o que pode demandar um maior tempo para a avaliação dos efeitos reais da dieta após o período de adaptação.

Inúmeras proteínas estão envolvidas no processamento do colesterol e remodelação de suas frações. Essas partículas tem papel importante na formação de membranas celulares e síntese de hormônios (TRAJKOVSKA; TOPUZOVSKA, 2017). O HDL é conhecido como a partícula mais benéfica do colesterol, denominação que ganhou devido à sua capacidade de inibição da oxidação de LDL e de expressão de moléculas de adesão endotelial. Essa partícula heterogênea tem participação fundamental na relação do colesterol com tecidos e o fígado, possuindo propriedades consideradas anti-inflamatórias (JONAS; KOPEĆ, 2019; TRAJKOVSKA; TOPUZOVSKA, 2017). Além disso, o HDL possui papel no controle glicêmico, melhorando o metabolismo de glicose, estimulando a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e aumentando a sensibilidade à insulina nos músculos e adipócitos. Baixos níveis de HDL são características já conhecidas em pacientes com DM2, além de também serem usados como preditores de desenvolvimento de DM2 (JONAS; KOPEĆ, 2019). No entanto, os valores de colesterol devem sempre ser avaliados de acordo com sua relação de frações que são preditores importantes de RCV, por exemplo.

Outro fator importante encontrado no presente estudo foi a diminuição de 23,3 mg/dL dos valores de TG em 6 meses para pDM/DM2 e de 21,7 mg/dL para SP/OB. O TG está correlacionado com doença arterial (DAC), risco de pancreatite aguda e valores de HDL e LDL alterados. Obesidade e DM2 com controle ruim são também associados a aumento de TG, uma vez que são estressores metabólicos que levam a hipertrigliceridemia secundária (SCORDO; PICKETT, 2017). Há evidências genéticas de que algumas pessoas são mais propensas à hipertrigliceridemia que outras, chamado de hipertrigliceridemia primária (SCORDO; PICKETT, 2017; WIESNER; WATSON, 2017).

O TG é proveniente da dieta e também da produção hepática, embora laboratorialmente não seja possível distinguir a origem (WIESNER; WATSON, 2017). É possível observar que mesmo com aumento relativo de ingestão de gordura dos pacientes do estudo, houve diminuição de TG. Outra descoberta sobre TG é sobre seu papel no sistema nervoso central, o estudo realizado por Banks *et al.* (2018) mostrou que TG é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e interferir nos receptores de insulina e leptina. Portanto, TG causaria

resistência a leptina e insulina afetando a ingestão de alimentos e função cognitiva, além de prejudicar o transporte de leptina induzindo resistência periférica. Discute-se que altos valores de TG seriam evolutivamente relacionados a fome, por isso seriam responsáveis por aumento do consumo de alimentos e diminuição de gastos calóricos. A obesidade está classicamente associada com esse desequilíbrio e a diminuição dos valores de TG seria benéfico para o aumento de saciedade, promovendo a perda de peso e melhorando fatores cognitivos.

Para além da avaliação de características bioquímicas dos grupos estudados, o interesse na avaliação antropométrica foi amplamente discutido, já que todos os incluídos no estudo se apresentavam acima do peso. Estudos anteriores já demonstraram a eficácia de DBC na perda de peso, muitas vezes em maior proporção que outras dietas. A perda de peso está associada com a melhora e até mesmo a remissão do DM2, exemplo do que ocorre com pessoas com grandes perdas de peso em cirurgias bariátricas (SJÖHOLM *et al.*, 2020). O Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) é um grupo de ações para a saúde em diabetes, responsável pelo maior ensaio randomizado de intervenção de estilo de vida e perda de peso em DM2. Em 2016, o grupo publicou o resultado de um estudo com 4834 pessoas com DM2, demonstrando que a perda de 10% do peso corporal representou uma redução de 20% no aparecimento de DCV (LOOK AHEAD, 2016). Hammam *et al.* (2006), realizaram um estudo que monitorou 1079 pessoas com IMC acima do normal e realizaram intervenções em seus estilos de vida, após um ano, os participantes perderam em média 7,2% do peso corporal (6,8 kg). Ao avaliar a relação de incidência de DM2 e perda de peso, correlacionou-se que a cada quilo perdido havia redução média de 16% da chance de desenvolvimento de DM2. De acordo com o discutido nesses estudos, aqueles que perderam entre 5-7% do peso corporal poderiam reduzir esse risco em mais de 90%. (HAMMAN *et al.*, 2006). No atual estudo, 16 pacientes SP/OB perderam mais de 5% do peso corporal logo nos primeiros 6 meses, portanto, levando em consideração os achados científicos, 52,9% dos pacientes acima do peso e sem diagnóstico de pDM ou DM2 diminuíram o risco de desenvolvimento posterior de DM2. Outro estudo demonstrou que a perda de 5% do peso corporal em pacientes obesos seguindo DBC, foi capaz baixar a taxa de TG em maior proporção que aqueles que perderam peso seguindo DBL, além disso, também tiveram maior perda de peso sendo respectivamente de 5.8 ± 8.6 kg e 1.9 ± 4.2 kg (SAMAHA *et al.*, 2003). Também é possível correlacionar valores de Hb1Ac com a perda de peso, tendo como resultado melhores valores de Hb1Ac em pacientes obesos e em pacientes com DM2 em DBC, do que em dietas com outras restrições (MAYER *et al.*, 2014). Considerando DBC e dieta de restrição calórica, a diminuição de peso e consequentemente de IMC é

significativamente maior do para o primeiro grupo, decaindo em média de 0,58kg/m² (SATO *et al.*, 2017).

O Diabetes Prevention Program (DPP) foi desenvolvido como um programa de intervenção no estilo de vida para diminuir a incidência de DM2. Um dos pontos da intervenção definida é que os participantes alcançassem 7% de perda de peso em relação ao peso inicial e conseguissem a manutenção da perda ao longo dos primeiros 6 meses de intervenção. Essa decisão baseia-se nos estudos que relacionam os maiores valores de IMC com maior desenvolvimento de DM2 e outras doenças, portanto uma redução desse valor seria um fator relevante para diminuir riscos. De acordo com os autores, a perda de peso durante os estudos possuem uma variação de 5-9%, portanto 7% é um valor alcançável. Nos primeiros 6 meses de estudo, a média de perda de peso de todos os participantes ficou em 6,7%, valor próximo do sugerido pela DPP. De acordo com Moore *et al.* (2005) a perda de 6,8 kg diminui o risco de hipertensão a longo prazo em 26% e o risco de câncer ou DCV em 28% (MOORE *et al.*, 2005). A média de perda de peso se apresenta em 6,2 kg para o grupo pDM/DM2 e 5,6 kg para o grupo SP/OB. A diminuição dos valores antropométricos foi significativa para ambos os grupos e alcança vários valores desejáveis para a manutenção de uma vida mais saudável, com menos riscos associados. O estudo que avaliou pacientes em insulino terapia que retiraram o seu uso em 6 meses, apresentaram diminuição de cerca de 13,3 kg, representando uma redução de 13,5% do peso corporal (VERKOELEN *et al.*, 2020).

Além da perda de peso isoladamente pela adesão de DBC, outros parâmetros podem ser avaliados, como o tecido adiposo visceral e subcutâneo. Sasakabe *et al.* (2015) demonstrou que a diminuição desses valores foi positivamente relacionada com a diferença no consumo de carboidratos. Em 6 meses a redução da gordura visceral foi de 14,2% em homens e 18,9% em mulheres e de gordura subcutânea foi de 9,0% em homens e 8,8% em mulheres. Após 12 meses os valores passaram a ser 13,3% em homens e 11,2% em mulheres e 7,5% em homens e 9,5% em mulheres, respectivamente (SASAKABE *et al.*, 2015). O atual estudo não realizou a medição de gordura visceral dos pacientes, no entanto a medição de circunferência abdominal (CA) foi realizada, sendo esta medida um método simples de avaliar a gordura abdominal.

Já é conhecido que a medida isolada de IMC não é boa preditora de riscos associados à obesidade, enquanto CA demonstra ser um bom preditor tanto de riscos quanto de mortalidade. O fenótipo da obesidade parece se modificar quanto a esses parâmetros se compararmos os estudos das últimas décadas, portanto o consenso de 2020 apresenta a importância da adesão de medidas de CA em obesidade (ROSS *et al.*, 2020). As medidas recomendadas de CA é de

<102 cm em homens e <88 cm em mulheres (ROSS *et al.*, 2020). Investigações nessa área, indicam que a cada 5 cm de CA aumentado tanto em homens quanto em mulheres, há o aumento de mortalidade em 17% e 13%, respectivamente (ROSS *et al.*, 2020). Tendo em vista que os grupos perderam em média 4,7 cm e 3,4 cm de CA nos primeiros 6 meses, esse tipo de risco poderia ser reduzido caso a diminuição mantivesse a tendência.

Muitos pacientes do estudo utilizavam medicamentos domiciliares, tais como anti-hipertensivos, estatinas e medicamentos para o controle glicêmico como é o caso dos pacientes com pDM e DM2. O uso de medicações para a manutenção de níveis normais de glicemia é o processo mais utilizado no tratamento de DM2. É possível, no entanto, a realização de análises mais minuciosas para correlacionar a complexidade de medicações de um tratamento farmacológico em DM2, como a utilização do EEM. Apesar do presente estudo não encontrar diferença significativa em EEM, evidências mostram que maiores escores de EEM estão associados com maiores IMC, maior tempo de doença, avanço da idade e a dificuldade de adesão aos medicamentos. Não se conhece indícios de que o aumento de EEM esteja relacionado a valores de Hb1Ac e estresse relacionado ao diabetes (ALEXOPOULOS *et al.*, 2019). Levando em consideração esses achados, a doença tende a progredir em seu curso natural em relação ao avanço da idade e perda de células β , assim como EEM segue o mesmo curso e apresenta maiores valores como compensação.

Relatos da literatura demonstram que pacientes com DM2 em DBC diminuem doses de insulina e antidiabéticos orais (CHEN *et al.*, 2020; SAMAHA *et al.*, 2003). A redução de antidiabéticos ocorre tanto em quantidade quanto em tipo; da mesma forma, também ocorre redução do uso de anti-hipertensivos (CHEN *et al.*, 2020). Lean e colaboradores (2018) relataram que pacientes com DM2 apresentaram redução de 68% no uso de medicação anti-hipertensiva sem posterior aumento da pressão sanguínea (LEAN *et al.*, 2018). Os resultados encontrados no presente estudo mostraram que em 6 meses houve diminuição de 79,0% de UI diárias de insulinas. Ainda, 2 dos pacientes sob o uso de insulina que permaneceram até a avaliação final de 12 meses retiraram por completo o uso de insulina. O recente estudo de Verkoelen *et al.* (2020) avaliou pacientes com DM2 em insulino terapia e, em 6 meses, a média de UI diárias utilizadas passou de $62,6 \pm 46,4$ para $1,4 \pm 6,4$. Além disso, ao final do estudo, 92% dos pacientes com insulino terapia pararam com o uso; até mesmo pacientes de longa data sob essa terapia (25 anos de uso). Esses dados são importantes para confrontar a atual diretriz nutricional de tratamento do DM2 que em poucos casos apresenta esse tipo de resultado.

Encontramos no presente trabalho um aumento do percentual de pacientes sob o uso de medicação. Isso pode ser explicado por alguns fatores: 1) alguns pacientes foram diagnosticados com DM2 ao iniciarem sua participação na pesquisa, necessitando então, de intervenção imediata; 2) é preciso mencionar o viés relacionado ao momento de pandemia em que a população mundial se encontra desde o ano de 2019. A convivência com doenças crônicas pode gerar um grande fardo mental e consequente esgotamento emocional, levando a quadros de depressão e ansiedade. A existência dessas desordens pode propiciar a pobre adesão aos tratamentos dessas doenças. Ambientes potencialmente estressantes, como a atual situação de pandemia de COVID-19 são fatores que se relacionam ao desenvolvimento e piora desses quadros pré-existentes. Para aqueles que convivem com DM2 o resultado da dificuldade e baixa adesão ao tratamento pode gerar um controle glicêmico inadequado (ALESSI *et al.*, 2020).

Um estudo brasileiro de saúde mental realizado com pacientes DM2 em 2020, demonstrou que 93% apresentaram sinais de algum tipo de aflição mental durante o período de pandemia e 6,7% pensaram em auto extermínio. Desses dados, 29,2% dos relatos de estresse era relacionado ao DM2, além disso, ocorreu o aumento de desordens alimentares e do sono. Os fatores relacionados com o aumento do estresse nesse grupo estão relativos ao isolamento social, à dificuldade de manutenção do acompanhamento médico habitual e dificuldade de obtenção de medicações (ALESSI *et al.*, 2020). Com o aumento da contaminação ao redor do mundo, estudos revelam que pacientes com DM2 se mostraram mais associados ao risco de infecção por COVID-19, desenvolvimento de quadro severo da doença, maiores riscos de necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade (KUMAR *et al.*, 2020). A pandemia de COVID-19 implicou em uma disruptura do sistema de saúde, gerando nos pacientes DM2 a sensação de insegurança, o que por sua vez, intensificou a necessidade do tratamento de controle glicêmico e de comorbidades associadas.

O estado crônico subclínico de inflamação característico da obesidade também aumenta exponencialmente os casos de mortalidade em relação a COVID-19, uma vez que esse grupo já é mais propenso a hospitalizações por infecções virais (PETRAKIS *et al.*, 2020). Além do padecimento mental a necessidade de manter-se a maior parte do tempo em casa gera uma menor rotina de exercícios físicos e eventualmente uma ingestão mais desregulada de alimentos, levando ao agravamento dessas doenças crônicas e suas comorbidades como hipertensão, doença renal e cardiovasculares (PERIC; STULNIG, 2020). Levando em conta todos os fatores psicológicos e sociais vivenciados nos últimos meses, a rotina de vida desses pacientes foi subitamente modificada resultando em interferências na tomada de decisão dos

profissionais envolvidos na manutenção da saúde deles. Sendo assim, durante esse período de estresse se torna mais difícil o manejo por parte dos médicos, em relação à modificação de medicamentos que podem ser afetados pelos comportamentos alterados citados.

Outro fator de importância para ambos os grupos estudados são as DCV. Elas são um grande problema no Brasil uma vez que são responsáveis por grande morbidade e mortalidade, estando associadas a diversas condições (ALMEIDA *et al.*, 2017). Apenas a análise de frações de colesterol isoladamente, não é o melhor parâmetro para avaliação de RCV. O índice de Castelli I (IC-I) é um escore utilizado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares importantes. O IC-I é calculado a partir da razão entre CT e HDL, sendo os valores desejados abaixo de 4 mg/dL, pois indicam baixo risco de desenvolvimento de DCV. Valores mais altos, geralmente estão correlacionados com hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, intolerância à glicose e RI. No presente estudo, os valores de TG/HDL diminuíram em 0,7 mg/dL e 0,5 mg/dL nos grupos pDM/DM2 e SP/OB respectivamente, esta diminuição foi muito significativa, uma vez que valores mais distantes de 4,0 mg/dL são desejáveis como demonstrado anteriormente.

Esses achados representam uma diminuição de RCV além de uma relação com um melhor perfil de LDL. Além disso, o grupo pDM/DM2 apresentou uma diminuição média de DCVA em 10 anos de 1%. A diminuição desses valores é sempre buscada para a manutenção da saúde cardíaca. Os eventos potencialmente danosos a saúde cardíaca necessitam, em alguns casos, de intervenção cirúrgica, onde a partir de dados conhecidos, 30% desses pacientes com necessidade de cirurgia tinham IC-I acima do recomendado (CASTELLI, 1986, 1996; FEOLI *et al.*, 2018). Quando encontrado valores mais elevados desse índice deve-se levar em consideração a avaliação separada de TG e LDL, dessa forma é possível identificar qual a fonte da dislipidemia (CASTELLI, 1986, 1996; FEOLI *et al.*, 2018). A redução de RCV já foi associada com estratégias não farmacológicas, que envolvem metas na mudança do estilo de vida e avaliação dos processos que desencadeiam o excesso de peso, dislipidemia e aumento de GJ (FEOLI *et al.*, 2018).

A fração LDL pode ainda ser dividida em diferentes porções, o que a classifica em dois perfis e representa diferentes riscos para os pacientes. O LDL de padrão A tem a característica de ser uma partícula grande e leve (“large buoyant LDL”) e o padrão B é caracterizado por ser uma partícula pequena e densa (“small dense LDL”) (IVANOVA *et al.*, 2017; SIQUEIRA; ABDALLA; FERREIRA, 2006). O padrão B é o que está relacionado com o maior risco de doença arterial coronariana (DAC), sendo um parâmetro melhor que a avaliação isolada de LDL. A importância de identificar esse padrão se deve à característica do padrão B que possui

partículas menores que permanecem maior tempo na circulação sanguínea e penetram mais facilmente nas paredes arteriais. Esse fenótipo se encontra associado a altos níveis de TG (IVANOVA *et al.*, 2017). Os valores da razão TG e HDL são inversamente proporcionais aos valores do LDL padrão B. A relação TG/HDL com valores <4 mg/dL são desejáveis, uma vez que valores superiores podem indicar uma probabilidade aumentada de desenvolvimento de DAC (LUZ *et al.*, 2008).

A dislipidemia aterogênica está associada com a coexistência de altos valores de TG e baixos valores de HDL e pacientes tratados com estatinas têm alta persistência de desregulação lipídica, que é fator associado a maiores riscos de DCV. Esse risco é aumentado em até 83% em pacientes com HDL abaixo de 34 mg/dL (HERMANS; VALENSI, 2018). A desregulação entre as frações lipídicas ateroscleróticas e protetoras se torna ainda mais prejudicial quando associada a alto IMC e DRC (ALMEIDA *et al.*, 2017). Os resultados encontrados no presente estudo indicam o benefício da DBC na diminuição do RCV e a manutenção da saúde cardiometabólica. Um estudo de 12 meses realizado por Wyrcherley *et al.* (2016) avaliou a função endotelial de pacientes obesos DM2 em DBC e DC. A avaliação foi feita por dilatação fluxo-mediada e não encontrou diferença significativa entre os grupos, demonstrando que não houve prejuízo dessa função com a adoção de DBC (WYCHERLEY *et al.*, 2016). Essas frações já foram avaliadas também em relação a Hb1Ac e RI, onde valores mais altos estão relacionados com pior controle glicêmico e sugerem maior RI (BABIC *et al.*, 2019).

Outro parâmetro a ser considerado se refere à função renal, uma vez que os grupos estudados normalmente estão envolvidos com essa comorbidade. A adoção de DBC está associada ao aumento no consumo de proteínas na dieta, o que também costuma gerar preocupação, à semelhança do que acontece quando se observa aumento de lipídeos, porém, no caso da proteína, a preocupação está relacionada com a saúde renal. Estudos que avaliaram a relação do consumo de proteínas e DRC, não encontraram associação entre a alta ingestão de proteínas com fatores de risco para desenvolvimento de DRC. Pelo contrário, há fatores que indicam a relação de baixa ingestão de proteínas associada ao risco aumentado de mortalidade (DUNKLER *et al.*, 2013; PFEIFFER *et al.*, 2020). Dados apontam que a utilização de maior quantidade de proteína na dieta é responsável por maior saciedade, ajudando na manutenção da perda de peso e preservação de massa magra (DEVRIES *et al.*, 2018; PFEIFFER *et al.*, 2020). Há também relatos de diminuição significativa em pressão sistólica e diastólica em pacientes DM2, em média de -4,41 mm Hg e -3,61 mm Hg, respectivamente (PFEIFFER *et al.*, 2020). Além disso, alguns estudos vêm discordando da quantidade de proteínas ideais que são

preconizadas por grandes instituições, normalmente com valores de 0,8g/kg/dia (DEVRIES *et al.*, 2018; PFEIFFER *et al.*, 2020). Estudos que investigam a relação da ingestão de proteínas em pessoas de idade mais avançada com a função física, revelam que houve uma crescente em mobilidade e funcionalidade dos membros inferiores com uma maior quantidade de proteínas consumidas, cujos valores $\geq 1,0$ g/kg/dia apresentaram resultados melhores que $< 0,8$ g/kg/dia (COELHO-JÚNIOR *et al.*, 2018).

Apesar dos benefícios demonstrados, essas dietas ainda são muitas vezes desencorajadas por possivelmente afetarem a TFG. Argumenta-se que esse acometimento da TGF seria devido ao aumento de ureia, que resultaria em hiperfiltração glomerular e posterior dano ao glomérulo. A justificativa apresentada é que a hiperfiltração seria uma resposta ao número diminuído de néfrons, fato que comprovadamente ocorre quando há aumento de TFG em nefróns isoladamente, diferentemente da resposta adaptativa geral do sistema renal ao aumento do consumo de proteínas. Podemos citar como exemplo, o que ocorre durante a gravidez: a TFG aumenta em mais de 50% e não há indícios de aumento do risco de DRC posterior (DEVRIES *et al.*, 2018). Resultados de avaliações de TGF inicial e final de pessoas sem DRC, não apresentaram diferenças entre aqueles que aderiam uma dieta alta ou baixa de proteínas (DEVRIES *et al.*, 2018).

A análise de TGF é uma das ferramentas mais comuns e importantes utilizada na prática clínica para avaliação de função renal, esse cálculo se mostra sensível às mudanças renais e é um indicador de número de néfrons funcionais. A calculadora da CDK-EPI apresenta um bom desempenho e maior acurácia nas faixas > 60 mL/min/1,73m² (BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016). A TFG estimada normal pode esconder DRC estágio 1 e 2, sendo assim a avaliação de TFG e albuminúria são indicadores de progressão de DRC, além disso já foi demonstrado relação entre albuminúria e maiores riscos cardiovasculares e mortalidade (ADA, 2021). Um estudo comparativo de 1 ano com pacientes obesos DM2 em DBC e DC isocalóricas, demonstrou que ambos os grupos tiveram diminuição em TFG independentemente do consumo de proteínas, apesar da melhora de outros parâmetros como, perda de peso, melhora glicêmica e de pressão arterial. Esse resultado corrobora com a ideia de que DBC não seria prejudicial à saúde dos diabéticos (TAY *et al.*, 2015), não sendo encontrado relação entre diminuição de TFG e aumento de proteínas, tanto para populações obesas quanto diabéticas (DUNKLER *et al.*, 2013; PFEIFFER *et al.*, 2020). Não houve diferença significativa de TFG ao longo do presente estudo ou de valores de creatinina, apesar do aumento de ingestão de proteína preconizado pela intervenção do estudo. Além disso, o aumento estatisticamente significativo

de ureia não representa um aumento clinicamente relevante pois se encontra dentro da faixa de normalidade desse parâmetro. O aumento de ureia está justamente relacionado com o aumento do consumo de proteínas, portanto essa alteração era esperada, uma vez que os pacientes aumentaram a ingestão de proteínas.

A função hepática também precisa ser analisada em pacientes obesos e diabéticos. Nossos achados demonstraram diminuição significativa da GGT em 6 meses de tratamento, cujos valores foram de -10,4 mg/dL e -8,8 mg/dL nos grupos pDM/DM2 e SP/OB, respectivamente. Diversos marcadores podem indicar a saúde e o nível funcional do fígado, sendo a GGT uma delas. A GGT é uma enzima localizada externamente à membrana da célula que se ancora pela região N-terminal, ela é bastante encontrada em tecidos com função de secreção e absorção e tem alta taxa de atividade na região da bile e fígado (NDREPEPA; KASTRATI, 2016). A quebra de glutathione pela GGT está associada com a disponibilização de dipeptídeos de cisteinil-glicina que podem reduzir Fe^{3+} em Fe^{2+} catalisando a formação de peróxido e superóxido de hidrogênio, espécies que possuem ação pró-oxidante e pró-inflamatória e podem peroxidar LDL. Com a GGT ativa dentro da placa aterosclerótica, ela teria ação da progressão da aterosclerose (NDREPEPA; KASTRATI, 2016). Um nível aumentado de GGT é um forte fator associado ao desenvolvimento de DM2 independentemente de outros fatores, como o índice HOMA-IR. Para além do IMC, a GGT em pessoas com IMC $<27 \text{ kg/m}^2$ mostrou um risco aumentado de futuro desenvolvimento de DM2 (GAUTIER *et al.*, 2010). O aumento de GGT e TGP, pode ocorrer por meio da gliconeogênese hepática aumentada quando há algum tipo de prejuízo da secreção de insulina, por isso, a avaliação de GGT pode ser relacionada com resistência ou secreção prejudicada de insulina. Segundo Gautier *et al.* (2009), o que se propôs é que a GGT sérica pode ser uma enzima sensível relacionada ao estresse oxidativo, com papel diretamente relacionado à progressão da função prejudicada das células β . A GGT celular também pode estar correlacionada à produção de EROs, quando há presença de metais de transição ou ferro (GAUTIER *et al.*, 2010). Nesse caso ou em caso de inflamação sistêmica, pode ocorrer o aumento de GGT que está diretamente relacionada com a produção de antioxidante intracelular (KONG *et al.*, 2018). Níveis elevados de GGT no início da gravidez também estão relacionados com maior risco de desenvolvimento de diabetes gestacional (KONG *et al.*, 2018). O estresse oxidativo pode ser extremamente danoso para a célula, afetando organelas, DNA e o dobramento de proteínas. Como modo de defesa, vários componentes atuam para evitar esse problemática, como as vitaminas (B, C, D e K) e a glutathione peroxidase (MAIESE, 2015). Devido ao fato da GGT estar relacionada a

marcadores inflamatórios, sua elevação juntamente com o estresse oxidativo são grandes promovedores de DCV, portanto, pode ser considerada um marcador de estresse cardiometabólico (NDREPEPA; KASTRATI, 2016).

Enquanto GGT está associada à função biliar, TGO e TGP são marcadores associados à saúde do fígado. TGO é um marcador menos específico do fígado, portanto, normalmente não está associada ao desenvolvimento de DM2, por outro lado, há estudos que demonstram associação de TGP e GGT em futuro desenvolvimento da doença (AHN *et al.*, 2014). O depósito aumentado de gordura no fígado, que pode desencadear doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é responsável pelo aumento sérico dessas enzimas (AHN *et al.*, 2014). DHGNA é uma das causas mais importantes de doença crônica hepática e tem prevalência de aproximadamente 70% em pacientes obesos e com DM2. A mudança dos hábitos de vida, o que inclui a perda de peso, é o principal tipo de intervenção utilizada para o manejo dessa doença. DBC pode ser efetiva para DM2 diminuindo os valores de TGO e TGP em 20% e 29% respectivamente. Apesar de não termos encontrado diferença em TGO nos grupos estudados, houve uma diminuição de TGP em 9,8 mg/dL e 4,6 mg/dL nos grupos pDM/DM2 e SP/OB, respectivamente. Um estudo de acompanhamento de 1 ano de pacientes obesos com DM2 que possuíam DHGNA, apresentou resultados satisfatórios após a adoção de DBC individualizada, com normalização dos valores de TGP, perda de 10% do peso corporal e melhora da Hb1Ac (VILAR-GOMEZ *et al.*, 2019).

Um outro ponto importante a ser analisado quando consideramos indivíduos diabéticos é a possibilidade de remissão da doença. A diferença entre a definição de cura e o sucesso do tratamento para o diabetes é uma discussão que continua nebulosa. O consenso da ADA de 2009 define que, para casos de doenças crônicas o termo mais apropriado seria remissão, no entanto, para casos de remissão prolongada o termo seria essencialmente equivalente a cura. Para a consideração de remissão do diabetes, leva-se em consideração atualmente o não uso de medicações, a não intervenção cirúrgica e níveis considerados normais de GJ e Hb1Ac. Além destes fatores, também é considerado o tempo de 1 ano de continuidade desses padrões para remissão parcial ou total. A remissão prolongada é considerada em 5 anos completos de remissão total do diabetes. A partir de então, a avaliação de comorbidades associadas ao DM2, como por exemplo a pressão arterial, devem seguir as mesmas metas de índices de pacientes não diabéticos (BUSE *et al.*, 2009). De acordo com os requisitos apresentados, nossos resultados demonstraram que 13% dos participantes com DM2 entraram em possível remissão nos primeiros 6 meses, fatores que devem ser continuamente avaliados para constatação do fato.

Outro fator que contribui para a remissão do DM2 é a cirurgia bariátrica. Apesar do benefício comprovado, algumas condições podem tornar esse tipo de tratamento não acessível, como o alto custo, riscos a longo prazo e a falta de desejo dos pacientes em realizar um procedimento invasivo (LEAN, *et al.*, 2019; SJÖHOLM *et al.*, 2020). Sabendo que um fator dominante na cirurgia bariátrica é a perda considerável do peso corporal, podemos notar a correlação desse parâmetro com a remissão do DM2. A perda de peso corporal também aparece como vantagem para aqueles pacientes diabéticos com pouco tempo de diagnóstico, onde a perda de 10-15 kg normalmente leva à normalização da glicose sanguínea (LEAN *et al.*, 2019). A manutenção da perda de peso corporal é uma preocupação para a manutenção dos objetivos que já foram atingidos. Comprovadamente, a manutenção de grandes perdas de peso, de 15 ou mais quilos, foi capaz de manter a remissão do diabetes em 70% dos pacientes avaliados em 24 meses (LEAN *et al.*, 2019). Um estudo de 2018, demonstrou que a média de perda de peso dos participantes em DBC foi de 10 kg em 6 meses e resultou em 46% de remissão (LEAN *et al.*, 2018). Já a remissão do pDM pode ser determinada quando há valores normais de GJ e Hb1Ac sem o uso de medicações antidiabéticas. No presente estudo a remissão foi de 29% em 6 meses e de 25% em 12 meses. Stentz *et al.* (2016) apresentaram taxa de 100% de remissão em pacientes obesos pDM sob DBC, enquanto o grupo em DC apresentou resultados de apenas 33% de remissão. Esse estudo mostrou, portanto, a superioridade de DBC sob DC para a normalização do perfil glicêmico de pacientes pDM (STENTZ *et al.*, 2016). Levando em consideração o consenso de cura e remissão, discute-se que mesmo que a remissão não seja permanente, o tempo em que a glicemia permanece controlada em valores normais pode deixar uma influência positiva para a saúde do paciente (LEAN *et al.*, 2018).

A terapia nutricional é um dos pontos mais importantes tanto como estratégia para o manejo de SP/OB quanto para pDM/DM2. Deve-se levar em consideração a questão cultural que influencia na conduta da dietoterapia, como é possível observar as diferentes diretrizes entre os países que podem levar a indicação de adesão a DBC, contagem de carboidratos ou a limitação de calorias. Um fato é que a crescente discussão em torno de DBC vem atraído a atenção de especialistas pelo mundo e a consequente produção de evidências científicas que suportam seu uso (SATO *et al.*, 2017).

A remissão de pDM já foi demonstrada anteriormente ao se adotar uma dieta com menor quantidade de carboidratos que o aconselhado pelas atuais diretrizes e demonstrou 100% de remissão dos casos estudados em 6 meses (STENTZ *et al.*, 2016). A visão de instituições como ADA e Diabetes UK sobre DBC vem se transformando de acordo com a evolução dos

resultados, que apresentam redução de peso, melhora da glicemia e regulação de lipídeos. As DBC sem restrições calóricas apresentam importantes reduções de TG, quando comparadas com DC com restrições calóricas (WANG, LI LI *et al.*, 2018). Grande parte dos estudos com DBC restringem apenas a quantidade diária de consumo de carboidrato e utilizam consumo *ad libitum* de outros macronutrientes (JOHNSTONE *et al.*, 2008; MARTIN *et al.*, 2011; SATO *et al.*, 2017; TAY *et al.*, 2014). A saciedade é, portanto, um ponto importante a ser avaliado, uma vez que está diretamente ligado com a manutenção da dieta a longo prazo. O controle do apetite, também é influenciado pelo uso de medicações ou insulinas. Os relatos de fome e DBC ainda são inconsistentes, mas parece haver uma relação entre diminuição de consumo de alimentos e sensação reduzida de fome, quando não há limitação do consumo dos outros macronutrientes (JOHNSTONE *et al.*, 2008; MARTIN *et al.*, 2011). O estudo Struik *et al.* (2020), que avaliou dietas equivalentes e reduzidas em energia (com alto e baixo teor de carboidrato) promoveu a percepção de saciedade maior naqueles com maior teor de carboidrato, no entanto, diversos estudos demonstram que DBC é vantajosa em reduzir a fome promovendo um aumento da saciedade (HU *et al.*, 2016; JOHNSTONE *et al.*, 2008; MARTIN *et al.*, 2011; STRUIK *et al.*, 2020).

Um fenômeno comum que prejudica a adesão nas dietas é o desejo específico por uma comida ou a preferência por um tipo específico de alimento, no entanto a adesão de uma dieta que restringe algum macronutriente pode restringir o desejo por esse tipo de alimento, é o que demonstram Martin *et al.* (2011) em um estudo de 24 meses. A dificuldade de adesão parece estar mais associada com a monotonia de algumas dietas e restrições extremas de calorias (Martin *et al.* 2011). Para além da autopercepção de fome, um estudo realizado com 148 participantes demonstra resultados baseados em parâmetros bioquímicos, já que diferentes reguladores de apetite são liberados no organismo, como a grelina e o peptídeo YY (PYY). Dois grupos, DBC e DBL, foram acompanhados por 12 meses onde os pacientes em DBC apresentaram menor diminuição do PYY em relação ao grupo DBL. A perda de peso de modo geral aumenta o apetite e diminui hormônios da saciedade. A grelina tem a função de aumento da fome e inibição da utilização do tecido adiposo como fonte de energia, sendo um hormônio secretado pelo estômago. O PYY, secretado pelo intestino, tem efeito oposto ao da grelina, com a função de diminuir a sensação de fome, sendo responsável pela sensação de saciedade (HU *et al.*, 2016). Os resultados de Hu *et al.* (2016), foram obtidos com o uso de DBC sem restrição de outros macronutrientes e DBL com restrição apenas de lipídeos. O estudo sugere que DBC

sem restrição é capaz de preservar melhor a saciedade, condizendo com os resultados de percepção de fome (HU *et al.*, 2016).

Ebbeling *et al.* (2018) também avaliaram respostas bioquímicas relacionadas as dietas; o grupo DBC apresentou grelina e leptina em menor quantidade. A leptina é secretada pelos adipócitos e a responsável pela sinalização do estoque de energia corporal, o estudo sugere que a DBC aumenta a sensibilidade a esse hormônio. Além disso, o ponto principal foi a avaliação da manutenção da perda de peso, com diferentes quantidades de carboidrato nas dietas de acordo com o modelo carboidrato-insulina da obesidade. Esse modelo apresenta uma possível explicação para o aumento da fome, predisposição do aumento de peso e menor gasto de energia corporal. Esse modelo é baseado no pressuposto que o aumento da taxa de insulina/glucagon e o consumo de comidas com alto índice glicêmico, levaria a armazenamento no tecido adiposo. De acordo com o estudo, o gasto de energia total foi significativamente maior em DBC, tornando não apenas uma alternativa para perda, mas também para a manutenção do peso perdido em obesos (EBBELING *et al.*, 2018).

Outro fator necessário para o bom desenvolvimento da terapia nutricional é a capacidade de manutenção da mudança no estilo de vida. Chen *et al.* (2020), trazem um trabalho com o consumo de 90 g/dia de carboidratos e a definição desse valor é bastante relevante. Os desvios desse tipo de dieta podem chegar em até 25 g/dia, portanto ao estabelecer esse valor, aqueles que aderem a dieta ainda se manterão dentro do objetivo de até 130 g/dia e conseguirão se manter por um prazo maior do que as aquelas mais restritivas em carboidratos (CHEN *et al.*, 2020).

Uma outra preocupação que já foi levantada anteriormente, é sobre a relação entre a baixa ingestão de carboidrato e função cognitiva, onde possivelmente a baixa disponibilidade de glicose poderia ser potencialmente danosa a essas funções. Tay *et al.* (2016) avaliou dietas com diferentes quantidades de carboidratos em pacientes DM2, uma vez que estes estão mais predispostos ao desenvolvimento de demência, problemas de memória e psicomotores. Os pacientes, que também eram obesos, tiveram atenção em um programa de alimentação e exercícios físicos para a perda de peso. Ao final do estudo não houve diferença significativa nos resultados de cognição desses pacientes. De modo geral, a mudança do estilo de vida foi benéfica para os grupos melhorando a qualidade vida (TAY *et al.*, 2016).

Por fim, devemos considerar, como limitação deste estudo, que as DBC podem ser realizadas de diferentes formas, já que, não há ainda um consenso. Sendo assim, diferentes

pontos de vistas estão associados às diversas metodologias utilizadas. No presente estudo não houve suplementação específica, determinação de quantidades exatas de proteínas e gorduras ou fornecimento de alimentos para os pacientes. O protocolo escolhido preconizou apenas a redução de carboidratos, o que pode ter acarretado um consumo de lipídeos diferente de estudos controlados e porcionados pelas equipes. Além disso, um importante fator a se considerar é a que a avaliação a médio prazo compreende o momento de adaptação dos indivíduos à nova dieta, que pode acontecer em diferentes momentos, o que torna importante a avaliação a longo prazo para a visualização dos resultados após o período de adaptação.

6 CONCLUSÃO

O uso de DBC como terapia nutricional para tratamento de pDM/DM2 apresentou resultados favoráveis com diminuição dos níveis de GJ, Hb1Ac, insulina, HOMA-IR, TG, GGT, TGP, IMC, peso, CA e uso de insulinas. Além disso, diminuiu o risco de DCV e melhorou as enzimas relacionadas com esteatose hepática pré-existente. Não houve indicações de risco renal aumentado. Para pacientes SP/OB houve diminuição nos valores de Hb1Ac, insulina, HOMA-IR, TG, TGP, IMC, peso e CA. Houve também melhora do perfil de enzimas relacionadas com a esteatose hepática pré-existente e não houve associação com um risco renal aumentado. Em concordância com estudos prévios, o presente estudo demonstrou melhorias nas características glicêmicas, hepáticas e antropométricas após a adesão de DBC. Uma terapia nutricional bem sucedida para o tratamento dessas duas condições epidêmicas e correlacionadas é de grande importância, aumentando o parâmetro de qualidade de vida desses pacientes e diminuindo o custo financeiro. A adoção do conceito de saúde individualizada e baseada em evidências deve ser ampliado, para reformulação de conceitos e geração de novas diretrizes em concordância com os achados científicos.

REFERÊNCIAS

- AHN, Hye-Ran *et al.* The association between liver enzymes and risk of type 2 diabetes: the Namwon study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 6, n. 1, p. 14, 2014. Disponível em: <<http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-14>>.
- ALESSI, Janine *et al.* Mental health in the era of COVID-19: prevalence of psychiatric disorders in a cohort of patients with type 1 and type 2 diabetes during the social distancing. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 12, n. 1, p. 76, 31 dez. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13098-020-00584-6>>.
- ALEXOPOULOS, Anastasia-Stefania *et al.* Clinical associations of an updated medication effect score for measuring diabetes treatment intensity. *Chronic Illness*, out. 2019. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1742395319884096>>.
- ALMEIDA, Alessandra Fortes *et al.* Razão TG/HDL-c, indicadores antropométricos e bioquímicos de risco cardiovascular no renal crônico em tratamento conservador. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, v. 37, n. 4, p. 10–16, 2017.
- ASSAAD KHALIL, Samir Helmy *et al.* Prediabetes management in the Middle East, Africa and Russia: Current status and call for action. *Diabetes and Vascular Disease Research*, v. 16, n. 3, p. 213–226, 2019.
- ASTRUP, Arne *et al.* Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 7, p. 844–857, 2020.
- BABIC, Nermina *et al.* The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Medical Archives*, v. 73, n. 3, p. 163, 2019. Disponível em: <<https://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=302644295>>.
- BARBOSA, Júnia Helena Porto; OLIVEIRA, Suzana Lima De; SEARA, Luci Tojal e. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 1, p. 113–124, 2009.
- BETONI, Fernanda; ZANARDO, Vivian Polachini Skzypek; CENI, Giovana Cristina. Avaliação de utilização de dietas da moda por pacientes de um ambulatório de especialidades em nutrição e suas implicações no metabolismo. *ConScientiae Saúde*, v. 9, n. 3, p. 430–440, 2010.
- BREHM, Bonnie *et al.* A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy

Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 88, n. 4, p. 1617-1623, abr. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021480>>.

BROWN, Michael; GOLDSTEIN, Joseph. The SREBP Pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, v. 89, n. 3, p. 331-340, maio 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80213-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80213-5)>.

BUSE, John *et al.* How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care*, v. 32, n. 11, p. 2133–2135, nov. 2009. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-9036>>.

CAMPOS, Laís Prado; LOBO, Lina Monteiro de Castro. Efeitos da restrição de carboidratos no manejo do diabetes mellitus: revisão de literatura científica. *Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde*, v. 15, p. 1-15, 30 abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12957/demetra.2020.43534>>.

CASTELLI, William. Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels. *JAMA*, v. 256, n. 20, p. 2835, nov. 1986. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1986.03380200073024>>.

CASTELLI, William P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*, v. 124, n. SUPPL., p. S1–S9, jul. 1996. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021915096058510>>.

CHEN, Chin-Ying *et al.* Effect of a 90 g/day low-carbohydrate diet on glycaemic control, small, dense low-density lipoprotein and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: An 18-month randomised controlled trial. *PLOS ONE*, v. 15, n. 10, p. e0240158, out. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240158>>.

CISAN - Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional. Plano Intersetorial de Prevenção e Controle da Obesidade: promovendo modos de vida e alimentação adequada e saudável para a população brasileira. Versão para a consulta técnica. Brasília: Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional, 2011.

CISAN - Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional. Estratégia Intersetorial de Prevenção e Controle da Obesidade: recomendações para estados e municípios. Brasília: Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional, 2014

CLARK, Danielle; NAGLER, Rebekah H.; NIEDERDEPPE, Jeff. Confusion and nutritional backlash from news media exposure to contradictory information about carbohydrates and dietary fats. *Public Health Nutrition*, v. 22, n. 18, p. 3336–3348, dez. 2019. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980019002866/type/journal_article>.

- COELHO-JÚNIOR, Hélio José *et al.* Relative protein intake and physical function in older adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, v. 10, n. 9, p. 1–16, 2018.
- COHEN, Caroline *et al.* A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *Journal of Nutrition*, v. 148, n. 8, p. 1253–1260, 2018.
- COHEN, Milton. The significance of long-term changes in human diet and food economy. *Food and Evolution: Toward a Theory of Human Food Habits*. Philadelphia: Temple University Press, p. 261–284, 1987.
- CORDEIRO, Renata; SALLES, Marina; AZEVEDO, Bruna. Benefícios e Malefícios Da Dieta Low Carb. *Revista Saúde em Foco*, n. 9, p. 714–722, 2017. Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/080_beneficios.pdf>.
- CORNIER, Marc-Andre *et al.* The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, v. 29, n. 7, p. 777–822, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/875961/>>.
- COUTINHO, Janine Giuberti; GENTIL, Patrícia Chaves; TORAL, Natacha. A desnutrição e obesidade no Brasil: O enfrentamento com base na agenda única da nutrição. *Cadernos de Saude Publica*, v. 24, n. SUPPL. 2, p. 332–340, 2008.
- CUTTING, Windsor. The Treatment of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 3, n. 2, p. 85–88, fev. 1943. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318260730081>>.
- DASHTI, Hussein *et al.* Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Molecular And Cellular Biochemistry*, v. 302, n. 1-2, p. 249-256, abr. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11010-007-9448-z>>.
- DAVIS, Nichola *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*, v. 32, n. 7, p. 1147-1152, abr. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-2108>>.
- DE SOUZA BRITO, Tereza; DE ARAÚJO OLIVEIRA, Arthur; DA SILVA, Adrielly. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. *Nefrologia*, v. 3, p. 7, 2016.
- DEFRONZO, Ralph. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, v. 58, n. 4, p. 773–795, abr. 2009. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db09-9028>>.

- DEFRONZO, Ralph *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 1, p. 15019, dez. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>>.
- DEHGHAN, Mahshid *et al.* Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, v. 390, n. 10107, p. 2050–2062, nov. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617322523>>.
- DE ONIS, Mercedes. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin Of The World Health Organization*, v. 85, n. 09, p. 660–667, set. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2471/blt.07.043497>>.
- DEVRIES, Michaela *et al.* Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Nutrition*, v. 148, n. 11, p. 1760–1775, nov. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/148/11/1760/5153345>>.
- DIABETES CARE (a). Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, v. 44, n. SUPPL. 1, p. S34–S39, jan. 2021. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S003>>.
- DIABETES CARE (b). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, v. 44, n. SUPPL. 1, p. S15–S33, jan. 2021. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S002>>.
- DIABETES CARE (c). Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, v. 44, n. SUPPL. 1, p. S100–S110, jan. 2021. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S008>>.
- DIABETES CARE (d). Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, v. 44, n. SUPPL. 1, p. S151–S167, jan. 2021. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S011>>.
- DIAS, Patricia Camacho *et al.* Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 7, p. 1–12, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00006016>>.
- DUNKLER, Daniela *et al.* Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine*, v. 173, n. 18, p. 1682–1692, 2013.
- EATON, Stanley. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 65, n. 1, p. 1–6, 2006.

EATON, Stanley & KONNER, Melvin. Paleolithic Nutrition. *New England Journal Of Medicine*, v. 312, n. 5, p. 283-289, jan. 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejm198501313120505>>.

EBBELING, Cara *et al.* Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ*, v. 363, p. k4583, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k4583>>.

EVERT, Alison *et al.* Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care*, v. 42, n. 5, p. 731–754, 2019.

FEOLI, Ana Maria Pandolfo *et al.* Melhora Do Estilo De Vida Reduz O Índice De Castelli 1 Em Indivíduos Com Síndrome Metabólica. *Saúde e Pesquisa*, v. 11, n. 3, p. 467, nov. 2018. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/6777>>.

FERREIRA, Haroldo *et al.* Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada. *Revista de Nutrição*, v. 18, n. 2, p. 209-218, abr. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732005000200005>>.

FONSECA-ALANIZ, Miriam *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 216-229, abr. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302006000200008>>.

FREDERICO, Marisa Jádna Silva. *Inibição Da Expressão De Srebp-1c Reverte Doença Do Fígado Gorduroso Induzida Por Dieta Em Camundongos*, 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2010.

FURUKAWA, Shigetada *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, dez. 2004. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/21625>>.

GARBER, Alan *et al.* Hepatic Ketogenesis and Gluconeogenesis in Humans. *Journal Of Clinical Investigation*, v. 54, n. 4, p. 981-989, out. 1974. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci107839>>.

GAUTIER, Alain. *et al.* Risk factors for incident type 2 diabetes in individuals with a BMI of <27 kg/m²: the role of γ -glutamyltransferase. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetologia*, v. 53, n. 2, p. 247–253, fev. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00125-009-1602-6>>.

GHOSH, Sujoy *et al.* Retinopathy in prediabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, v. 10, n. 3, p. 155–156, maio 2010. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1474651409361427>>.

GODAY, Arno *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*, v. 6, n. 9, p. 1-7, set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2016.36>>.

GOLDENBERG, Joshua *et al.* Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ*, v. 372, p. m4743, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m4743>>.

GORE, Odette; MCGUIRE, Darren. A Test in Context: Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 68, n. 22, p. 2479–2486, 2016.

GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle; CRUZ, Ivana Beatrice; BODANESE, Luiz Carlos. Origem da síndrome metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. *Sientia Medica*; v. 18, n. 1, p. 31-38, jan./mar. 2008.

HAIMOTO, Hajime *et al.* Three-graded stratification of carbohydrate restriction by level of baseline hemoglobin A1c for type 2 diabetes patients with a moderate low-carbohydrate diet. *Nutrition and Metabolism*, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2014.

HARVEY William. On corpulence in relation to disease; with some remarks on diet. Londres. Ed. Henry Renshaw, 1872. Disponível em: <<https://archive.org/details/oncorpulenceinr00harvgoog/page/n162/mode/2up?q=sweet>>.

HALLBERG, Sarah *et al.* Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 2, p. 583–612, 7 abr. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13300-018-0373-9>>.

HAMMAN, Richard *et al.* Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care*, v. 29, n. 9, p. 2102–2107, set. 2006. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-0560>>.

HARTMAN, Adam; VINING, Eileen. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia*, v. 48, n. 1, p. 31–42, 2007.

HERMANS, Michel; VALENSI, Paul. Elevated triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol level as marker of very high risk in type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 25, n. 2, p. 118–129, abr. 2018. Disponível em: <<http://journals.lww.com/01266029-201804000-00009>>.

HEYMSFIELD, Steven; WADDEN, Thomas. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 3, p. 254–266, 19 jan. 2017. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1514009>>.

HOFMAN, Zandrie *et al.* The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *European Journal Of Clinical Nutrition*, v. 58, n. 11, p. 1553-1556, jun. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602007>>.

HU, Tony *et al.* The effects of a low-carbohydrate diet on appetite: A randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 26, n. 6, p. 476–488, jun. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475315300995>>.

HUNTRISS, Rosemary; CAMPBELL, Malcolm; BEDWELL, Carol. The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 72, n. 3, p. 311–325, mar. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41430-017-0019-4>>.

IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. Bruxelas. Ed. IDF Diabetes Atlas, 9 ed., 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academy Press, 2009.

IVANOVA, Ekaterina *et al.* Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, 2017.

JOHNSTON, Carol.; TJONN, Sherrie; SWAN, Pamela. High-Protein, Low-Fat Diets Are Effective for Weight Loss and Favorably Alter Biomarkers in Healthy Adults. *The Journal of Nutrition*, v. 134, n. 3, p. 586–591, mar. 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/134/3/586/4688516>>.

JOHNSTONE, Alexandra *et al.* Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 87, n. 1, p. 44–55, 2008.

JONAS, Kamil; KOPEĆ, Grzegorz. HDL Cholesterol as a Marker of Disease Severity and Prognosis in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of*

- Molecular Sciences*, v. 20, n. 14, p. 3514, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3514>>.
- KANG, Hoon Chul *et al.* Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, v. 45, n. 9, p. 1116-1123, set. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>>.
- KAPUT, Jim. Diet–disease gene interactions. *Nutrition*, v. 20, n. 1, p. 26-31, jan. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2003.09.005>>.
- KERSHAW, Erin; FLIER, Jeffrey. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, jun. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395>>.
- KONG, Man *et al.* Higher level of GGT during mid-pregnancy is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, v. 88, n. 5, p. 700–705, maio 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13558>>.
- KOPPEL, Scott; SWERDLOW, Russell. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochemistry International*, v. 117, p. 114–125, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.019>>.
- KOSSOFF, Eric *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia Open*, v. 3, n. 2, p. 175-192, maio 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/epi4.12225>>.
- KULLMANN, Stephanie *et al.* Selective Insulin Resistance in Homeostatic and Cognitive Control Brain Areas in Overweight and Obese Adults. *Diabetes Care*, v. 38, n. 6, p. 1044-1050, mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2319>>.
- KUMAR, Ashish *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 4, p. 535–545, jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>>.
- LARSEN, Clark Spencer. Biological changes in human populations with agriculture. *The Annual Review of Anthropology*, v. 24, p. 185–213, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.24.1.185>>.
- LEAN, Michael *et al.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 7, n. 5, p. 344–355, maio 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)>.

- LEAN, Michael *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*, v. 391, n. 10120, p. 541–551, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)>.
- LEITE, Lúcia; ROCHA, Érika Dantas; BRANDÃO-NETO, José. Obesidade: uma doença inflamatória, *Revista Ciência & Saúde*, v. 2, n. 2, p. 85-95, jul./dez. 2009.
- LEONARD, William; SNODGRASS, Josh; ROBERTSON, Marcia. Effects of Brain Evolution on Human Nutrition and Metabolism. *Annual Review Of Nutrition*, v. 27, n. 1, p. 311-327, ago. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093659>.
- LOCKE, Adam *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, v. 518, n. 7538, p. 197–206, 11 fev. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature14177>>.
- LOOK AHEAD. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 4, n. 11, p. 913–921, nov. 2016. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0)>.
- LOTTENBERG, Ana Maria Pita. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, n. 5, p. 595-607, jul. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302009000500012>>.
- LUDWIG, David; EBBELING, Cara. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Internal Medicine*, v. 178, n. 8, p. 1098, 1 ago. 2018. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2018.2933>>
- LUZ, Protasio Lemos Da *et al.* High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics*, v. 63, n. 4, p. 427–432, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322008000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.
- MA, Yujie. Danning tablets alleviate high fat diet-induced obesity and fatty liver in mice via modulating SREBP pathway. *Journal Of Ethnopharmacology*, v. 279, p. 114320, out. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2021.114320>>.
- MAIESE, Kenneth. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2015, p. 46–49, 2015.

MANNINEN, Anssi. Metabolic Effects of the Very-Low-Carbohydrate Diets: Misunderstood “Villains” of Human Metabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 1, n. 2, p. 7–11, 2004.

MARIATH, Aline Brandão *et al.* Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 4, p. 897–905, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000400017&lng=pt&tlng=pt>.

MARINHO, Sheila Pita *et al.* Obesidade em adultos de segmentos pauperizados da sociedade. *Revista de Nutrição*, v. 16, n. 2, p. 195–201, jun. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732003000200006&lng=pt&tlng=pt>.

MARTIN, Corby *et al.* Change in Food Cravings, Food Preferences, and Appetite During a Low-Carbohydrate and Low-Fat Diet. *Obesity*, v. 19, n. 10, p. 1963–1970, out. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.62>>.

MATSUDA, Morihiro *et al.* SREBP cleavage-activating protein (SCAP) is required for increased lipid synthesis in liver induced by cholesterol deprivation and insulin elevation. *Genes & Development*, v. 15, n. 10, p. 1206–1216, maio 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/gad.891301>>.

MATTHEWS, David *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v. 28, n. 7, p. 412–419, jul. 1985. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00280883>>.

MAYER, Stephanie *et al.* Two diets with different haemoglobin A1c and antiglycaemic medication effects despite similar weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 1, p. 90–93, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>>.

MEHTA, Meena. Efficacy Of Low Carbohydrate Diet In Weight Loss. *Food Science*, v. 6, n. 2, p. 585–587, 2017.

MIDDLETON, Bruce. The existence of ketoacyl-CoA thiolases of differing properties and intracellular localization in ox liver. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, v. 46, n. 2, p. 508–515, jan. 1972. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x\(72\)80168-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x(72)80168-2)>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 710, de 10 de junho de 1999, Política Nacional de Alimentação e Nutrição (íntegra consta do anexo desta Portaria e dela é parte integrante). Diário Oficial da União, jun. 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasília: 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 424/GM/MS, de 19 de março de 2013. Redefinição das diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Diário Oficial da União, jun. 2013.

MIYASHITA, Yoh *et al.* Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 65, n. 3, p. 235–241, 2004.

MOK, Henry; VON BERGMANN, Klaus; GRUNDY, Scott. Effects of continuous and intermittent feeding on biliary lipid outputs in man: application for measurements of intestinal absorption of cholesterol and bile acids. *Journal of Lipid Research*, v. 20, n. 3, p. 389-398, 1979.

MOORE, Lynn *et al.* Weight Loss in Overweight Adults and the Long-term Risk of Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 11, p. 1298, jun. 2005. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.11.1298>>.

MUSA-VELOSO, Kathy; LIKHODII, Sergei; CUNNANE, Stephen. Breath acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, v. 76, n. 1, p. 65-70, jul. 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/76.1.65>>.

MUSCOGIURI, Giovanna *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, v. 14, n. 2, p. 222-245, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000515381>>.

NDREPEPA, Gjin; KASTRATI, Adnan. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Annals of Translational Medicine*, v. 4, n. 24, p. 481–481, dez. 2016. Disponível em: <<http://atm.amegroups.com/article/view/12996/13456>>.

NEELS, Jaap. Inflamed fat: what starts the fire?. *Journal Of Clinical Investigation*, v. 116, n. 1, p. 33-35, dez. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci27280>>.

NETTO, Augusto Pimazoni *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, n. 1, p. 31–48,

fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

NITIN, Sinha. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Medical Journal*, v. 51, n. 8, p. 616–622, 2010.

NUTTALL, Frank. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition Today*, v. 50, n. 3, p. 117–128, 2015.

OLIVEIRA, Ronaldo Coimbra de. A transição nutricional no contexto da transição demográfica e epidemiológica. *Revista Mineira de Saúde Pública*, a. 3, n. 5, p. 16-23, jul./dez. 2004.

OOSTERVEER, Peter. Globalization and sustainable consumption of shrimp: Consumers and governance in the global space of flows. *International Journal of Consumer Studies*, v. 30, n. 5, p. 465–476, 2006.

PEIRÓ, Concepción *et al.* Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovascular Diabetology*, v. 15, n. 1, p. 82, dez. 2016. Disponível em: <<http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0397-2>>.

PERIC, Slobodan; STULNIG, Thomas. Diabetes and COVID-19. *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 132, n. 13–14, p. 356–361, 20 jul. 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00508-020-01672-3>>.

PERNA, Simone *et al.* Effectiveness of a hypocaloric and low-carbohydrate diet on visceral adipose tissue and glycemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Bahrain Medical Bulletin*, v. 41, n. 3, p. 159–164, 2019.

PÉRUSSE, Louis *et al.* The Human Obesity Gene Map: the 2000 update. *Obesity Research*, v. 9, n. 2, p. 135-169, fev. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2001.17>>.

PETERMAN, Mynie. The Ketogenic Diet In Epilepsy. *Jama: The Journal of the American Medical Association*, v. 84, n. 26, p. 1979, jun. 1925. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1925.02660520007003>>.

PETERSEN, Max; SHULMAN, Gerald. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, v. 98, n. 4, p. 2133–2223, out. 2018. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00063.2017>>.

PETRAKIS, Demetrios *et al.* Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*, v. 22, n. 1, p. 9–19, maio 2020. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11127>>.

PETRISKO, Mayumi *et al.* Biochemical, Anthropometric, and Physiological Responses to Carbohydrate-Restricted Diets Versus a Low-Fat Diet in Obese Adults: A Randomized

Crossover Trial. *Journal of Medicinal Food*, v. 23, n. 3, p. 206–214, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2019.0266>>.

PFEIFFER, Andreas *et al.* The Effects of Different Quantities and Qualities of Protein Intake in People with Diabetes Mellitus. *Nutrients*, v. 12, n. 2, p. 365, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/365>>.

PHINNEY, Stephen. Ketogenic diets and physical performance. *Nutrition and Metabolism*, v. 1, p. 1–7, 2004.

PINHEIRO, Anelise Rízzolo de Oliveira; DE FREITAS, Sérgio Fernando Torres; CORSO, Arlete Catarina Tittoni. An epidemiological approach to obesity. *Revista de Nutricao*, v. 17, n. 4, p. 523–533, 2004.

POF - Pesquisa de orçamento familiares 2008-2009. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Instituto Nacional de Despesa Familiar 1974-1975. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição 1989. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro, IBGE, 2009.

POGOZELSKI, Wendy; ARPAIA, Nicholas; PRIORE, Salvatore. The metabolic effects of low-carbohydrate diets and incorporation into a biochemistry course. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, v. 33, n. 2, p. 91–100, nov. 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/bmb.2005.494033022445>>.

PRADO, Wagner Luiz do *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 15, n. 5, p. 378–383, out. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922009000600012&lng=pt&tlng=pt>.

RHO, Jong. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters*, v. 637, p. 4–10, jan. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.034>>.

RODRIGUES, Humberto; SCHMIDT, Vanessa; NAVARRO, Antonio. Efeitos de uma dieta hipoglicídica associados a uma programa de exercícios de força e endurance em mulheres praticantes de exercícios físicos regulares. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 2, n. 9, p. 4, 2008.

ROSS, Robert *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 3, p. 177–189, mar. 2020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41574-019-0310-7>>.

- RUIJGROK, Carolien *et al.* Size and shape of the associations of glucose, HbA1c, insulin and HOMA-IR with incident type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia*, v. 61, n. 1, p. 93–100, jan. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00125-017-4452-7>>.
- SAAD, Mario. Obesity, Diabetes, and Endothelium: Molecular Interactions. *Endothelium and Cardiovascular Diseases*, p. 639–652, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00044-1>>.
- SAMAH, Frederick *et al.* A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 21, p. 2074–2081, maio 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022637>>.
- SAMPAIO, Letícia Pereira de Brito. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 74, n. 10, p. 842–848, out. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016001000842&lng=en&tlng=en>.
- SAMPAIO, Letícia Pereira de Brito *et al.* Efeitos adversos In: Manes M, editor. ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária. Rio de Janeiro: DOC Content, p. 142-233, 2018.
- SAMPAIO, Lílían *et al.* Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 6, p. 980-986, ago. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302007000600013>>.
- SANTOS, Beatriz *et al.* Consumo de Carboidratos x Diabetes Mellitus Tipo 2: uma revisão bibliográfica. *Revista Científica das Faculdades de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Veterinária e Educação Física da Universidade Metropolitana de Santos*, v. 12, n. 3, 2018. Disponível em: <<http://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/index>>.
- SASAKABE, Tae *et al.* Association of decrease in carbohydrate intake with reduction in abdominal fat during 3-month moderate low-carbohydrate diet among non-obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, v. 64, n. 5, p. 618–625, maio 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.012>>.
- SASLOW, Laura *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*, v. 9, n. 4, p. 1-11, abr. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>>.
- SATO, Junko *et al.* A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clinical Nutrition*, v. 36, n. 4, p. 992–1000, ago. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.003>>.

- SCORDO, Kristine; PICKETT, Kim Anne. CE: Triglycerides: Do They Matter? *AJN, American Journal of Nursing*, v. 117, n. 1, p. 24–31, jan. 2017. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/triglycerides/art-20048186>>.
- SESSAL, Wagner; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira. Dieta Low Carb Como Estratégia De Manejo Na Remissão Do Diabetes Mellitus Insulinorresistente: Síntese De Evidências. *International Journal of Health Management*, v. 1, p. 1-10, 2019.
- SHIMANO, Hitoshi; SATO, Ryuichiro. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology ∴ divergent pathophysiology. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 12, p. 710-730, ago. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.91>>.
- SIMA, Alexandra. Low Carb Diet - To Love or to Hate? *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, v. 25, n. 3, p. 233–236, 2018.
- SINGLETON, Robinson *et al.* Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*, v. 52, n. 12, p. 2867–2873, dez. 2003. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.52.12.2867>>.
- SIPPEL, Crislene *et al.* Processos Inflamatórios Da Obesidade. *Revista de Atenção a Saúde*, v. 12, n. 42, p. 48–56, jan. 2014. Disponível em: <http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/2355>.
- SIQUEIRA, Antonela; ABDALLA, Dulcinéia; FERREIRA, Sandra. LDL: Da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 334–343, 2006.
- SJÖHOLM, Kajsa *et al.* Comparison of preoperative remission scores and diabetes duration alone as predictors of durable type 2 diabetes remission and risk of diabetes complications after bariatric surgery: A post hoc analysis of participants from the swedish obese subjects stud. *Diabetes Care*, v. 43, n. 11, p. 2804–2811, 2020.
- SKYTTE, Mads *et al.* A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, v. 62, n. 11, p. 2066–2078, 2019.
- SNORGAARD, Ole *et al.* Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *Bmj Open Diabetes Research & Care*, v. 5, n. 1, p. 1-11, fev. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>>.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017.

SOUZA, Elton. Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores. *Cadernos UniFOAi*, n. 30, p. 49-53, ago. 2010.

STENTZ, Frankie *et al.* Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, v. 4, n. 1, p. e000258, out. 2016. Disponível em: <<https://drc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2016-000258>>.

STRUICK, Noor *et al.* Very Low and Higher Carbohydrate Diets Promote Differential Appetite Responses in Adults with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Journal of Nutrition*, v. 150, n. 4, p. 800–805, 2020.

SWAMINATHAN, Sumathi *et al.* Associations of cereal grains intake with cardiovascular disease and mortality across 21 countries in prospective urban and rural epidemiology study: Prospective cohort study. *The BMJ*, v. 372, p. 1–16, 2021.

TARDIDO, Ana Paula; FALCÃO, Mário. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 21, n. 2, p. 117-24, 2006.

TAVARES, Elda Lima; ANJOS, Luiz Antonio dos. Perfil antropométrico da população idosa brasileira. Resultados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 15, n. 4, p. 759-768, out. 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x1999000400010>>.

TAY, Jeannie *et al.* A randomised-controlled trial of the effects of very low-carbohydrate and high-carbohydrate diets on cognitive performance in patients with type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, v. 116, n. 10, p. 1745–1753, 2016.

TAY, Jeannie *et al.* A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 11, p. 2909–2918, nov. 2014. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc14-0845>>.

TAY, Jeannie *et al.* Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 94, n. 47, p. e2181, nov. 2015. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005792-201511240-00078>>.

TRAJKOVSKA, Katerina Tosheska; TOPUZOVSKA, Sonja. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *The Anatolian Journal of Cardiology*, v. 18, n. 2, p. 149–154, 2017. Disponível em: <<https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AJC-47640-EDUCATION-TRAJKOVSKA.pdf>>.

UłAMEK-KOZIOŁ, Marzena *et al.* Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 2510, out. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu11102510>>.

VENDRELL, Joan *et al.* Tumor Necrosis-Like Weak Inducer of Apoptosis as a Proinflammatory Cytokine in Human Adipocyte Cells: up-regulation in severe obesity is mediated by inflammation but not hypoxia. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, n. 6, p. 2983-2992, jun. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2481>>.

VERKOELEN, Harriet *et al.* Low Carbohydrate Lifestyle Reduces Significantly Insulin Need in Type 2 Diabetes Patients. *Interventions in Obesity & Diabetes*, v. 4, n. 4, ago. 2020. Disponível em: <<https://crimsonpublishers.com/iod/fulltext/IOD.000591.php>>.

VILAR-GOMEZ, Eduardo *et al.* Post hoc analyses of surrogate markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes in a digitally supported continuous care intervention: an open-label, non-randomised controlled study. *BMJ Open*, v. 9, n. 2, p. e023597, fev. 2019. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-023597>>.

WANG, Li Li *et al.* The effect of low-carbohydrate diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, v. 10, n. 6, 2018.

WANG, Tiange *et al.* Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8, n. 2, p. 115–124, fev. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719304255>>.

WHELESS, James. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, v. 49, n. SUPPL. 8, p. 3–5, nov. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>>.

WIESNER, Philipp; WATSON, Karol. Triglycerides: A reappraisal. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 27, n. 6, p. 428–432, ago. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173817300440>>.

WILDER, Russel. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings*. v. 2, p. 307–308, 1921.

WOOD, Stuart *et al.* Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proceedings Of The Nutrition Society*, v. 68, n. 4, p. 370-377, ago. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s0029665109990206>>.

WYCHERLEY, Thomas *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*, v. 252, p. 28–31, set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.908>>.

YAMADA, Yoshifumi *et al.* A Non-calorie-restricted Low-carbohydrate Diet is Effective as an Alternative Therapy for Patients with Type 2 Diabetes. *Internal Medicine*, v. 53, n. 1, p. 13–19, 2014. Disponível em: <<http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/53.0861?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>>.

YANG, Huajun *et al.* Ketone Bodies in Neurological Diseases: focus on neuroprotection and underlying mechanisms. *Frontiers In Neurology*, v. 10, p. 7-22, jun. 2019. Disponível em: <Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00585>>.

ZATTERALE, Federica *et al.* Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Physiology*, v. 10, n. January, p. 1–20, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.01607/full>>.

ZOUNGAS, Sophia *et al.* Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 6, p. 431–437, jun. 2017. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)>.

ZUPEC-KANIA, Beth; SPELLMAN, Emily. An Overview of the Ketogenic Diet for Pediatric Epilepsy. *Nutrition In Clinical Practice*, v. 23, n. 6, p. 589-596, dez. 2008. Disponível em: <Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/0884533608326138>>.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____ fui convidado(a) a participar como voluntário do estudo **“Efeitos da alimentação com baixo nível de carboidrato no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis”**, sob a responsabilidade das pesquisadoras Dra. Giselle Foureaux e Dra. Janaina Koenen. Fui informado(a) que minha participação é voluntária e se dará por meio de disponibilização das informações contidas nos exames e na anamnese realizada ao longo das consultas com a Dra. Janaina Koenen, para avaliação dos resultados laboratoriais permitindo a análise das informações contidas, além do comprometimento de passar informações verídicas relativas à alimentação, exercícios físicos e ingestão de medicamentos. Estou ciente que poderei desistir da participação e que tenho o direito e a liberdade de retirar meu consentimento em qualquer fase do estudo, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhuma penalidade ou prejuízo. Em caso de danos provenientes da pesquisa poderei buscar por indenização. Tenho conhecimento que não terei nenhuma despesa e também não receberei nenhuma remuneração. Os resultados dos dados coletados serão analisados e poderão ser publicados, mas minha identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo.

Informamos que os riscos provenientes da pesquisa em relação a invasão de privacidade e uso indevido dos dados são minimizados uma vez que todos os pacientes envolvidos não terão seus nomes divulgados sem autorização prévia ou qualquer outra informação que seja capaz de identificá-los, além disso, só terão acesso aos dados os membros da equipe de pesquisa devidamente cadastrados. Essa pesquisa assegura a confidencialidade, privacidade e proteção da imagem; garantindo a não estigmatização, não utilização das informações em prejuízo das pessoas, não interferência na vida e na rotina dos sujeitos.

Consentimento Pós-Informação: _____, fui informado(a) sobre o que as pesquisadoras pretendem fazer e porque precisam da minha colaboração e entendi a explicação. Por isso, eu estou de acordo em participar do projeto, sabendo que não há ganho e prejuízo algum e que poderei sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pela pesquisadora, ficando uma via comigo e outra com a pesquisadora.

Endereço do(a) participante-voluntário(a): Domicílio (rua, praça, conjunto): Bloco/Nº./Complemento: Bairro/CEP/Cidade Ponto de referência: Telefone:	
Contato de urgência: Sr(a) Domicílio: (rua, praça, conjunto): Bloco/Nº./Complemento: Bairro/CEP/Cidade: Ponto de referência: Telefone:	
Endereço do responsável pela pesquisa: Dra. Giselle Foureaux Universidade Federal de Minas Gerais Av Presidente Antônio Carlos, 6627, ICB – BLOCO N3, sala 302 Pampulha, 31270-901, Belo Horizonte - MG Telefones p/contato: (31) 3409-3068	
ATENÇÃO: para informar ocorrências irregulares, dano durante sua participação neste estudo ou dúvidas éticas dirija-se ao: Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais: Av. Antônio Carlos, 6627; Un. Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, Telefone: (31)3409-4592 Ou pelo e-mail: coep@prpq.ufmg.br	

Para obter quaisquer informações, poderei a qualquer momento entrar em contato com as pesquisadoras:

Giselle Foureaux: gifoureaux@icb.ufmg.br ou pelo telefone (31) 3409-3068.

Janaina Koenen: janainaendocrino@gmail.com ou pelo telefone (31) 3586-2246.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura ou impressão datiloscópica do(a) responsável legal	Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo

APÊNDICE B - Ficha de anamnese

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
Nome:	
INDICAÇÃO:	
Data Nascimento:	
Idade:	
CPF:	
Profissão:	
Estado civil:	
Filhos:	
Endereço:	
Email:	
Telefone:	
Username/senha /lab	

- ✓ QP:
- ✓ HMA:
- ✓ ➔ DISPOSIÇÃO AO ACORDAR ➔
- ✓ ➔ DISPOSIÇÃO ÀS 17H ➔
- ✓ ➔ MEMÓRIA ➔
- ✓ ➔ CONCENTRAÇÃO ➔
- ✓ ➔ TPM ➔
- ✓ ➔ CONSTIPAÇÃO ➔
- ✓ ➔ SONO ➔
- ✓ ➔ PELE SECA ➔
- ✓ ➔ INTOLERÂNCIA AO FRIO ➔

- ✓ COMORBIDADES:
- ✓ HS:
- ✓ ETILISMO?
- ✓ MEDICAÇÕES DE USO DOMICILIAR ➔

- ✓ HP ➔
- ✓ HF+VA PARA ➔
- ✓ HF-VA PARA ➔

- ✓ ANAMNESE ESPECIAL:

COONG:	ACV:	AR:	Libido:
Sono: ronca? apnéia? insônia?	TGI:	TGU: ITU repetição? Candidíase: Urolitíase:	Fâneros:
Qtas horas de sono:	Último T.E:	SL:	

- ✓ ATIVIDADE FÍSICA:

ATIVIDADE	DIAS DA SEMANA	HORÁRIOS

- ✓ DIETA:

	Café			
	Lanche			
	Almoço			
	Lanche			
	Jantar			
	Ceia			
	FDS			
	Binging?			
	Excessos	Chocolate:	Doces:	Refri:
		Suco caixinha:	Salgados:	Fast Food:
		Uva integral:	Pão de queijo:	
		Água de coco:		
	AMA			
	ODEIA			

⇒ **Avaliação física**

% GORDURA CORPORAL					
PESO					
Cintura / CA					
quadril					
Cit/quadr (VR<0,84)					
MASSA MUSCULAR					
MASSA GORDA					
IMC					
TX METABOL BASAL					
GET Kcal					

A=1,59												
Peso												
CA												
quadril												

→ **AO EXAME:**

PA MSD= FC= EDEMAS

TIREÓIDE:

Anotações:

HD →

CD →

DMO →

ANEXO A - Material de orientação

Tarefas para impulsionar a sua mudança de hábitos:

1. Diário de bordo (todos os dias)

- Escrever 3 coisas pelas quais você é grato(a).
- Escrever 3 coisas boas que aconteceram no seu dia.
- Definir 3 coisas que você vai fazer no dia seguinte.

2. Atividade física

- Iniciar academia 3x/semana
(foco em hipertrofia, mas pode fazer HIIT se quiser)

Alimentos permitidos

- Carnes – proteína animal (minimamente processadas): Aves, bacon artesanal, boi, carneiro, carnes exóticas, embutidos artesanais, frutos do mar, linguiças artesanais, miúdos (fígado, moela, coração), peixes, porco.
- Queijos amarelos gordurosos: Brie, camembert, canastra (meia cura ou curado), coalho, emmental, feta, gorgonzola, gouda, minas padrão, muçarela, parmesão, prato, provolone, queijo manteiga, roquefort.
- Derivados do leite – proteína alto teor de gordura: Catupiry, cream cheese integral, creme de leite, creme de leite fresco, nata, requeijão de corte.
- Outros derivados do leite (com moderação): Coalhada Fresca (feita com leite integral), iogurte natural integral, kefir.
- Vegetais de baixo amido: Abobrinha, abóbora moranga, berinjela, beterraba crua, brotos, cenoura crua, chuchu, ervilha torta, gengibre, jiló, palmito /pupunha, pepino, pimentão, quiabo, tomate (fresco, pelado ou passata).
- Vegetais crucíferos e ricos em minerais: Alcachofra, alho, alho poró, aspargos, brócolis, cebolas, cebolinha, cogumelos, couve-de-bruxelas, couve-flor, nabo, rabanete, repolho.
- Gorduras naturais sem carboidratos: Azeite de oliva extra-virgem (acidez menor que 0,5%), azeitona, banha de porco (artesanal não refinada), leite de coco integral (sem açúcar, manteiga, óleo de abacate, óleo de coco, óleo de linhaça).
- Folhas verde escuras: Agrião, alface, almeirão, couve, espinafre, mostarda, rúcula, salsa, taioba.

- Ervas frescas e secas: Alecrim, basílico, coentro, erva cidreira, hortelã, manjeriço, manjerona, orégano, salsinha, tomilho.
- Temperos: Canela, chili, cominho, cúrcuma, curry, noz moscada, páprica, pimenta caiena, pimenta do reino, sal.
- Frutas: Abacate, acerola, amora, cereja, coco (pedaços, chips ou ralado s/ açúcar), framboesa, limão (para suco e tempero), limão siciliano, maracujá (suco), mirtilo, morango.
- Polpas: Açaí, acerola, amora, cajá, framboesa, frutas vermelhas, morango.
- Castanhas: Amêndoas, amendoim, avelã, baru, castanha de caju (com moderação), castanha do Pará, macadâmia, nozes, pistache.
- Adoçantes: Eritritol, ketose sweet, monk fruit, stévia pura, sucralose, xilitol.
- Farinhas: Amêndoa, cacau em pó 100%, coco branco sem açúcar, linhaça dourada (moer na hora), nibs de cacau, psyllium
- Bebidas alcoólicas: Cachaça, espumante brut, gin, prosecco brut, rum, vinho tinto seco, vinho branco seco, vodka, whisky.
- Outros: Alcaparras, café, chá, chocolate amargo (acima de 70% cacau – 10g/dia máx, acima de 85% cacau – 20g/dia máx), essência de baunilha, gelatina sem sabor, granola low carb, leite de amêndoas, mostarda (sem açúcar), pasta de amendoim (integral sem açúcar e sem mel), patês (sem açúcar), shoyu de coco, tahine, TCM.

Alimentos proibidos (provocam o aumento da glicose e da insulina)

- Grãos e Farinhas de grãos, mesmo as integrais: farinha de arroz, de trigo, de milho, de grão de bico, de aveia, de soja.
- Frutas doces ou sucos de frutas que não estejam na dieta.
- Tubérculos: batata, batata doce, baroa, mandioca, polvilho, tapioca, inhame.
- Leite, leite em pó: Não é permitido nenhum tipo de leite animal, nem mesmo desnatado.
- Açúcar e similares: mel, maltodextrina, dextrose, agave, suco concentrado de maçã ou de qualquer fruta, sorbitol, maltitol, adoçante culinário comum.
- Óleos vegetais de grãos e sementes: óleo de milho, soja, canola, girassol, etc. Para cozinhar, use azeite, óleo de coco, manteiga ou banha artesanal.
- Gordura vegetal: gordura hidrogenada, gordura trans.
- Industrializados, comida congelada industrializada.
- Molhos prontos com açúcar: shoyu, ketchup, maionese, mostarda, pomarola, extrato de tomate).

- Produtos de panificação e biscoitos mesmo integrais, incluindo, biscoito de polvilho e pão de queijo.
- Não compre pães escrito “low carb” se a lista de ingredientes do produto estiver fora das especificações acima (contém frutas secas, farinha de arroz ou de grão de bico).

Auxílio com leitura de rótulos

De maneira geral, quanto menor a lista de ingredientes de um produto, melhor para você. O que não pode conter na lista de ingredientes do produto: amido de nenhum tipo (amido modificado, invertido), açúcar de nenhum tipo (confira a lista), conservantes, corantes, gordura vegetal (qualquer gordura vegetal), glutamato monossódico, grãos e cereais em geral, bem como suas farinhas e quaisquer derivados (amaranto, arroz, aveia, ervilha, lentilha, milho, grão de bico, quinoa, soja, etc.), tubérculos, bem como seus derivados (fécula de batata, de mandioca, etc).

Saiba identificar os açúcares disfarçados

Açúcar amarelo, açúcar cristal, açúcar de beterraba, açúcar de cana, açúcar de coco, açúcar de confeitiro, açúcar de pasteleiro, açúcar de tâmara, açúcar invertido, açúcar light, açúcar magro, açúcar mascavo, açúcar moreno, açúcar orgânico, açúcar refinado, caldo de cana desidratado, caramelo, concentrado de fruta, cristais de sumo de fruta, açúcar demerara, dextrin, dextrose, etilmatol, extrato de cevada maltada, extratos de malte, frutose, galactose, glicose, glicose de milho, lactose, malte caramelizado, malte de milho em pó, malte, maltodextrina, maltotriose, mel, melaço, melado, néctar de agave, sacarose, suco de cana evaporado, suco de fruta evaporado, suco de fruta evaporado, suco de uva concentrado, xarope de agave, xarope de arroz, xarope de guaraná, xarope de milho rico em frutose, xarope de milho.

Orientações adicionais

Os lanchinhos low carb, assim como as receitas, são importantes aliados, pois eles evitam “escorregões” e furos na dieta, já que são opções saudáveis e saborosas! Mas tome cuidado! Os lanches são um auxílio, mas não devem ser a base da sua alimentação! A base da sua dieta deverá sempre ser as proteínas de qualidade (carnes e ovos), vegetais de baixo amido e gorduras boas (azeite, óleo de coco, gordura animal).

Coma apenas quando tiver fome real e coma até a sentir saciedade. Descansar é muito importante. Durma bem, beba água, pratique atividades prazerosas, exercite-se! Caminhe, dance, faça ginástica, yoga, o que você preferir.

Seu corpo vai passar por mudanças. Elas são boas, é muito bom que elas ocorram! Talvez você se sinta diferente ou até um mal-estar. Isso é normal. É um período de adaptação. Se você sentir falta de energia, dor de cabeça, fraqueza, tontura ou câimbras, é porque seu corpo está pedindo que você dê atenção aos eletrólitos. Então faça o seguinte:

1. Coloque uma colher de chá de sal direto na boca.
2. Beba 300 mL de água imediatamente.
3. Assista o vídeo explicativo aqui: <https://www.instagram.com/tv/BzRVOV-BU3b/?igshid=ylctidsziwot>.

Se você toma remédios para pressão, meça a sua pressão 2x ao dia (uma vez ao acordar, antes de tomar seus remédios, e outra no meio da tarde) anote em um papel e me envie para que eu faça os ajustes necessários. Não faça a ingestão de sal sem estar em contato comigo.

Caso você tenha constipação, essas dicas vão te ajudar:

1. Beba de 2 a 3 litros de água por dia.
2. Use 1 colher de sopa de sementes de chia, ao dia. Você pode usar em vitaminas ou com creme de leite.
3. Use 1 colher de chá de Psyllium 2x ao dia. Você pode usar no suco, na comida, em massas de pães, no kefir, etc.
4. Beba 200ml de Kefir de leite ao dia. Pode ser puro, em saladas, em vitaminas ou com granola low carb.

Se tiver dúvidas, entre em contato.

ANEXO 2

Cardápio sugerido

Café da manhã

- 2 a 3 ovos com um acompanhamento à sua escolha. Sugestões: abacate, bacon, tomatinhos, espinafre;
- 50g de queijo derretido + 1 fatia de pão low carb + uma xícara de café;
- Fatias de pão low carb com queijo curado ou patê de atum com cream cheese;
- 200 ml de kefir de leite ou iogurte + 2 colher sopa granola low carb + uma fruta da lista de permitidos;
- Panketo – Massa: 1 ovo + 1 colher de nata ou cream cheese + 1 colher de sopa de farinha de amêndoas + 1 colher de chá psyllium + 1 colher de chá cheia de fermento químico. Misture tudo até ficar homogêneo e coloque na frigideira com um fio de azeite.
 - Recheios: queijo, pastinha de nozes com pedacinhos de morango, morango ou kiwi com ganache de chocolate (derreter 20g de chocolate 70% em uma colher de sobremesa de creme de leite).

Refeições – Almoço ou jantar

Monte sua refeição, misture crie novas combinações e descubra novos sabores. É importante ter pelo menos 1 item de cada grupo.

- Salada verde: folhas verde-escuras à vontade (alface não conta);
- Vegetais ricos em minerais: à vontade;
- Legumes de baixo amido: varie nas cores;
- Proteína power: quantidade de carne conforme orientação individualizada
 - Escolheu uma carne magra? Então acrescente azeite de oliva, abacate, azeitonas pretas, parmesão ralado ou castanhas na salada;
- Mix do céu: 1 colher de sobremesa do mix de sementes.

Lanches

- Barrinha KETO – Dica: escolha barrinhas com menos de 5g de carboidrato líquido;
- 2 colheres de sopa de frutas vermelhas com 1 colher de sopa de nata ou de creme de leite;
- Ovos cozidos com azeite de oliva e ervas ou 10 ovos de codorna com tomatinhos cereja, azeite e sal;
- Salgado low carb;

- Granola low carb: 2 colheres de sopa da granola salgada;
- Café com 1 a 2 colheres de chá cheias de nata;
- Vitamina: 1 polpa congelada (amora, morango, frutas vermelhas) + 200 ml de kefir de leite ou coalhada integral + 1 colher de sobremesa de linhaça dourada + 1 colher de sopa de abacate, gelo.
- Bater no liquidificador e beber. Ajustar espessura com água gelada à gosto.
- Abacate com limão ou com 1 colher de chá de xilitol ou eritritol.
- Uma fatia de pão low carb com cream cheese de kefir ou queijo canastra (1x ao dia no máximo!) ou tahine, ou uma fatia de algum embutido artesanal dos fornecedores indicados;
- Queijo canastra cortado em cubinhos com 5 azeitonas Azapa, azeite de oliva, tomatinhos cereja e pimenta do reino;
- Pré-treino: 1 colher de sopa de pasta de amendoim + 1 colher de sopa de TCM + 1 colher chá de açai em pó + 3 castanhas de caju quebradas;
- Misturinha: 1 colher de sopa tahine + 1 colher de sopa de cream cheese curado de kefir + 3 azeitonas Azapa.

Dicas para ter sucesso na sua alimentação:

- **PROTEÍNAS:** Dê atenção às proteínas! Coma carnes com a gordura natural e a pele (só não exagere). Peixes, prefira os do mar (salmão, atum, sardinha), peixe enlatado, comprar sempre em azeite ou óleo e sempre descarte o óleo. Evite os embutidos, eles contêm muitos aditivos químicos e açúcar! Prefira ovos caipira, pois são ricos em gordura ômega 3, que é boa para o coração;
- **TEMPEROS:** A cúrcuma é melhor absorvida com pimenta do reino e alguma gordura;
- **SEMENTES:** Fazer um mix com as sementes da lista e colocar na salada no almoço e jantar;
- **VEGETAIS:** Prefira os orgânicos e procure sempre vegetais frescos e de cores vibrantes. Eles contêm mais vitaminas e antioxidantes;
- **MOLHOS PARA SALADA:** Se a carne for muito magra, procure usar molhos de salada mais gordos (com gorgonzola, kefir de leite integral, azeite, abacate, creme de leite fresco e ervas). Evite os industrializados;
- **DERIVADOS DE LEITE:** Quanto mais gordura (acima de 22%) e menos carboidrato melhor, porém não pode abusar, pois são muito calóricos! Escolha um por dia: 1 colher de sopa de creme de leite (de lata) ou de creme de leite fresco ou 1 colher de sopa de nata ou de cream cheese de kefir. Iogurte: máximo 4g de carboidrato por porção (veja os rótulos);

- KEFIR: É uma bebida fermentada, rica em probióticos e com baixo teor de carboidratos. Tem kefir de leite e de água. Consumir puro, com frutas em vitaminas ou com nibs de cacau ralado. Existe também o cream cheese de kefir, de leite de coco, de água de coco. Sugestão: 200 ml de kefir de leite ao dia ou 1 colher de sopa de cream cheese de kefir;
- QUEIJOS: Máximo 120g de queijos amarelos meia cura por dia. Evite requeijão (prefira de corte ou catupiry®). Queijos magros não são proibidos, mas os queijos gordos trazem mais saciedade;
- GORDURAS: Para cozinhar, pode variar entre azeite, óleo de coco, manteiga ou banha artesanal. Nunca coma nada frito por imersão;
- CASTANHAS: Máximo 30g ao dia – incluindo farinhas;
- FARINHAS: Moer a linhaça para produzir a farinha na hora (utilize moedor de café). Dura até 3 dias na geladeira. Você pode utilizar para fazer farofa, misturar no prato com molhos ou para fazer pães;
- PÃES E SALGADOS LOW CARB: Não exagere nas receitinhas, elas são calóricas;
- ADOÇANTES: Usar o mínimo possível. Tente tomar seu café sem adoçantes. Sempre leia os rótulos e fique atento para os disfarces do açúcar;
- BEBIDAS: Vá pelo simples! Opte por água saborizada, chás, café, sucos esporadicamente (de preferência de limão ou maracujá). Lembre-se: em geral, bebidas são pouco nutritivas e são calorias vazias;
- POLPAS: Bater com kefir (preferencialmente), iogurte integral natural, coalhada de leite integral, leite de castanhas e gelo.