

Mestrado Integrado em Medicina

# **Restrição de hidratos de carbono na diabetes tipo 1**

Aline Chaves Bento

# **M**

2022



# **Restrição de hidratos de carbono na diabetes tipo 1**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Aline Chaves Bento**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

E-mail: alinebento1997@gmail.com

## **Orientadora: Doutora Sofia de Moura Teixeira**

Grau académico: Licenciatura

Colaboradora Externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente de Endocrinologia

E-mail: sofiateixeira.endocrinologia@chporto.min-saude.pt

## **Coorientadora: Professora Doutora Helena Cardoso**

Grau académico: Doutoramento

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Graduada Sénior de Endocrinologia

Diretora do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

E-mail: diretora.endocrinologia@chporto.min-saude.pt

**Porto, junho de 2022**

# **Restrição de hidratos de carbono na diabetes tipo 1**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autora: Aline Chaves Bento

Orientadora: Doutora Sofia de Moura Teixeira

Coorientadora: Professora Doutora Helena Cardoso

## AGRADECIMENTOS

Queria fazer um especial agradecimento à minha orientadora, Dra. Sofia Teixeira, pela sua enorme dedicação e ajuda prestada ao longo da elaboração deste trabalho, por sempre aliar amabilidade ao seu profissionalismo e, acima de tudo, por sempre incitar à curiosidade e pesquisa de novo conhecimento.

Os meus sinceros agradecimentos à minha coorientadora, Professora Doutora Helena Cardoso, por também aceitar orientar-me, pela sua disponibilidade e por tornar possível a realização desta dissertação.

Por último, um sincero reconhecimento à minha família e ao meu namorado Telmo, pelo incondicional apoio prestado.

## RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 é uma doença crónica caracterizada por um estado de hiperglicemia crónica e que acarreta riscos de eventos agudos, tais como hipoglicemia e/ou cetoacidose diabética ou outras complicações crónicas a nível cardiovascular, neurológico, da retina e/ou do rim. Devido ao pouco sucesso da terapêutica convencional sobre o controlo glicémico e consequente elevada taxa de mortalidade nas pessoas com diabetes tipo 1, são procuradas outras terapêuticas adjuvantes para a obtenção de melhores resultados. É realizada esta revisão bibliográfica para avaliar os efeitos das dietas restritas em hidratos de carbono nas pessoas com diabetes tipo 1. Incluíram-se os estudos observacionais descritivos como séries ou relatos de casos, estudos observacionais analíticos, transversais, de coorte ou caso-controlo e estudos experimentais tais como ensaios clínicos randomizados que aplicassem uma dieta restrita em hidratos de carbono (<26% ou <130 g de hidratos de carbono/dia) em pessoas com diabetes tipo 1. Não foram aplicados critérios de exclusão. Desta pesquisa resultaram 11 estudos, 4 experimentais e 7 observacionais. Foi avaliado o impacto destas dietas sobre o peso, variabilidade glicémica, controlo glicémico (hemoglobina glicada e tempo no intervalo-alvo), tensão arterial, hipoglicemias (número e tempo em hipoglicemia), cetoacidose diabética, perfil lipídico e função renal. Dos 8 estudos que investigaram o impacto das dietas restritas em hidratos de carbono no peso dos pacientes, 5 objetivaram perda de peso, 1 não obteve alterações significativas, outro objetivou perda de peso apenas nos pacientes com excesso de peso e noutro foi constatado aumento do peso. Quanto à variabilidade glicémica, 3 estudos experimentais demonstraram redução da mesma. Relativamente à hemoglobina glicada, apenas 1 estudo experimental demonstrou redução significativa desta; nos estudos observacionais registaram-se valores abaixo de 6.4%. Em 2 estudos experimentais houve um maior tempo no intervalo-alvo glicémico durante a dieta restrita. Observou-se uma tendência para a diminuição de hipoglicemias e respetiva gravidade, assim como dos episódios de cetoacidose. O perfil lipídico foi alterado para valores superiores às recomendadas em 7 estudos observacionais. Apesar de poucos estudos realizados e com limitações, as dietas restritas em hidratos de carbono parecem contribuir para a perda de peso, diminuição da variabilidade glicémica, bom controlo glicémico. Parece também ser segura quanto à diminuição do número e gravidade das hipoglicemias, assim como de cetoacidose. Ainda que alterem o perfil lipídico, este parâmetro deve ser estudado com maior detalhe de modo a compreender se estas alterações são um verdadeiro fator de risco para doença cardiovascular.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease characterized by a state of chronic hyperglycemia and which carries risks of acute events, such as hypoglycemia and/or diabetic ketoacidosis or other chronic cardiovascular, neurological, retinal and/or kidney complications. Due to the poor success of conventional therapy on glycemic control and the consequent high mortality rate in people with type 1 diabetes, other adjuvant therapies are sought to obtain better results. This literature review is carried out to assess the effects of carbohydrate-restricted diets in people with type 1 diabetes. Descriptive observational studies such as series or single case reports, observational analytic studies, cross-sectional, cohort or case-control observational studies and experimental studies such as randomized clinical trials that applied a carbohydrate-restricted diet (<26 % or < 130 g of carbohydrates/day) in people with type 1 diabetes were included in this paper. Exclusion criteria were not applied. This research resulted in 11 studies, 4 experimental and 7 observational. The impact of these diets on weight, glycemic variability, glycemic control (glycated hemoglobin and time in euglycemia), blood pressure, hypoglycemia (number and time in hypoglycemia), diabetic ketoacidosis, lipid profile and renal function was evaluated. Of the 8 studies that investigated the impact of carbohydrate-restricted diets on the weight of patients, 5 demonstrated weight loss, 1 didn't obtain significant changes, another demonstrated weight loss only in overweight patients and in the last one, an increase in weigh was observed. As for glycemic variability, 3 experimental studies showed a reduction in this variable. Regarding glycated hemoglobin, only 1 experimental study showed a significant reduction; in observational studies values below 6.4% were registered. In 2 experimental studies there was a longer time in the glycemic target range during the restricted diet. There was a trend towards a decrease in the number of hypoglycemic events and their severity, as well as in ketoacidosis episodes. The lipid profile reached values higher than those recommended, in 7 observational studies. Despite few studies carried out and with limitations, diets restricted in carbohydrates seem to contribute to weight loss, decreased glycemic variability, and good glycemic control. It also appears to be safe in terms of decreasing the number and severity of episodes of hypoglycemia and ketoacidosis. Although they change the lipid profile, this parameter should be studied in greater detail in order to understand whether these changes are a real risk factor for cardiovascular disease.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CAD – Cetoacidose diabética

CV – Coeficiente de variação

DCV – Doença cardiovascular

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DMED – Dieta mediterrânea

DHC – Dietas ricas em hidratos de carbono

DRHC – Dieta restrita em hidratos de carbono

DRF – Dieta de referência

HbA1c – Hemoglobina glicada

HC – Hidratos de Carbono

SNC – Sistema nervoso central

PA – Perímetro abdominal

TA – Tensão arterial

TG – Triglicerídeos

TIA – Tempo no intervalo-alvo

TBR – Tempo em hipoglicemia

# ÍNDICE

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Lista de abreviaturas .....	iv
<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>Dietas restritas em hidratos de carbono.....</b>	<b>2</b>
<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>2</b>
<b>Bases de dados, língua e ano de publicação .....</b>	<b>2</b>
<b>Estratégia de pesquisa, critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>3</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>3</b>
<b>Características dos estudos .....</b>	<b>3</b>
<b>Eficácia .....</b>	<b>4</b>
<b>Impacto sobre o peso .....</b>	<b>4</b>
<b>Impacto sobre a variabilidade glicémica .....</b>	<b>5</b>
<b>Impacto sobre o controlo glicémico .....</b>	<b>6</b>
<b>Tensão arterial .....</b>	<b>7</b>
<b>Segurança .....</b>	<b>8</b>
<b>Hipoglicemias frequentes/graves e tempo em hipoglicemia .....</b>	<b>8</b>
<b>Cetoacidose diabética.....</b>	<b>9</b>
<b>Dislipidemia .....</b>	<b>9</b>
<b>Função renal.....</b>	<b>11</b>
<b>Outros resultados .....</b>	<b>11</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>11</b>
<b>Eficácia .....</b>	<b>12</b>
<b>Impacto sobre o peso .....</b>	<b>12</b>
<b>Impacto sobre a variabilidade glicémica .....</b>	<b>13</b>
<b>Impacto sobre o controlo glicémico .....</b>	<b>14</b>
<b>Tensão arterial .....</b>	<b>16</b>
<b>Segurança .....</b>	<b>16</b>
<b>Hipoglicemias.....</b>	<b>16</b>
<b>Cetoacidose diabética.....</b>	<b>18</b>
<b>Dislipidemia .....</b>	<b>19</b>

<b>Função renal</b> .....	21
<b>Outros resultados</b> .....	22
<b>Limitações</b> .....	23
<b>Conclusão</b> .....	23
<b>Bibliografia</b> .....	24
<b>Anexos</b> .....	27

Lista de Tabelas

Tabela I - Resultados dos estudos com drhc .....	27
--	----

## INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de hiperglicemia crônica e que acarreta riscos de eventos agudos, tais como hipoglicemia e/ou cetoacidose diabética (CAD) ou outras complicações crônicas a nível cardiovascular, neurológico, da retina e/ou do rim. Esta condição deve-se à ausência total ou quase total de insulina pela destruição das células beta do pâncreas.

O tratamento baseia-se na administração exógena de insulina de modo a satisfazer as necessidades prandiais (em função dos hidratos de carbono (HC) ingeridos e de outros macronutrientes) – insulina de rápida/curta ação - e basais - insulina de intermédia/longa ação <sup>1</sup>. Para além da contagem adequada dos HC, os doentes também devem ter em consideração o índice glicémico dos alimentos ingeridos ou outros fatores, como a prática de exercício físico, para uma melhor gestão terapêutica. O índice glicémico corresponde a um valor entre 0 e 100, atribuído a determinado alimento tendo por base a velocidade e o valor glicémico que este atinge no sangue. Alimentos com baixo valor glicémico, libertam glicose de forma gradual, sendo o mais benéfico para esta população assim como para quem tenciona perder peso. Pelo contrário, alimentos com elevado valor glicémico, atingem um pico glicémico rapidamente, sendo estes benéficos para quando há uma elevada demanda energética ou em situações de hipoglicemia.

Apesar dos enormes avanços terapêuticos, nomeadamente o desenvolvimento de novas insulinas com perfis farmacocinéticos mais apropriados às funções às quais se destinam, à evolução dos dispositivos para a monitorização da glicose intersticial e dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina, ao aparecimento de aplicações que auxiliam no cálculo de hidratos de carbono e da dose de insulina correspondente, continua a ser um grande desafio, para as pessoas com DM1, atingir um controlo glicémico adequado.

Tendo em conta que valores de hemoglobina glicada (HbA1c) inferiores e um maior tempo de glicémia dentro do intervalo-alvo (70-180mg/dL) estão associados a um retardar do desenvolvimento de complicações crônicas, o fraco sucesso terapêutico na redução da HbA1c, ainda que intensivo, inevitavelmente leva a uma maior morbimortalidade das pessoas com DM1 por comparação com a população geral. <sup>2</sup> As pessoas com diabetes tipo 1 têm até 3 a 4 vezes maior taxa de mortalidade <sup>3</sup>, uma taxa de incidência de doença cardiovascular (DCV) de 1,2-2% ao ano, sendo este valor de 0,1-0,5% na população em geral <sup>4</sup> e uma perda de cerca de 10 anos de esperança média de vida <sup>5</sup>.

Consequentemente surge a necessidade de procurar alternativas eficazes na redução dos valores de HbA1c e da variabilidade glicémica, assim como seguras, ou seja, com baixo risco de provocar hipoglicemias graves/frequentes ou CAD. E é, assim, que ressurgiu o interesse pelas dietas restritas em hidratos de carbono (DRHC), por já serem tão bem conhecidas pelo seu importante papel no controlo da glicose nas pessoas com DM1, pois já antes da descoberta da insulina, estas dietas e/ou jejum eram a única solução viável para prolongar a curta esperança média de vida destas pessoas.

## **DIETAS RESTRITAS EM HIDRATOS DE CARBONO**

Uma DRHC pode ser definida pelo consumo energético total diário máximo de hidratos de carbono de 26 %, ou menos de 130g de HC por dia<sup>6</sup>.

A este grupo pertencem diversas dietas, tais como a dieta cetogénica (cerca de 80% da dieta à base de gorduras, associada a um consumo de HC<50g/dia), dieta Atkins (60 % gorduras e 30% proteína), dieta Dukan (dividida em fases, privilegiando inicialmente uma dieta rica em proteína), entre outros subgrupos tais como a dieta paleolítica e mediterrânea, que têm como objetivo manter as características originais dessas mesmas dietas, embora adaptando-se e restringindo o consumo de HC.

Estas dietas tinham como principal objetivo o emagrecimento e a adoção de uma alimentação mais natural e saudável, contudo, vários vão sendo os estudos que encontram outras enormes vantagens a elas associadas, por exemplo, no tratamento de epilepsia refratária em crianças, cancro e inclusive doenças autoimunes<sup>6</sup>.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança das DRHC nas pessoas com DM1.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **BASES DE DADOS, LÍNGUA E ANO DE PUBLICAÇÃO**

Para a realização desta revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa através das bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Google Scholar*. Consideraram-se artigos escritos em língua inglesa e portuguesa, publicados entre 2002 e 2022.

## **ESTRATÉGIA DE PESQUISA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

A estratégia de pesquisa teve por base o uso dos termos: ‘*Low carbohydrate diet*’, ‘*Ketogenic diet*’, ‘*Very low carbohydrate diet*’ (tipos de DRHC) associado a ‘*Type 1 diabetes*’.

Incluíram-se estudos que respeitaram os seguintes critérios:

- 1) estudos observacionais descritivos como séries ou relatos de casos, estudos observacionais analíticos, transversais, de coorte ou caso-controle e estudos experimentais tais como ensaios clínicos randomizados;
- 2) qualquer DRHC definida como ‘consumo energético total diário máximo de hidratos de carbono de 26 % ou menos de 130 g de hidratos de carbono por dia’.
- 3) pessoas com DM 1, em qualquer faixa etária.

Sempre que considerado pertinente para a contextualização, analisaram-se outros artigos que possam não respeitar os critérios acima mencionados, ou que não se enquadrassem no intervalo de tempo selecionado.

### **OUTCOMES ANALISADOS**

Foram definidos como potenciais *outcomes* de eficácia: a) o peso, b) a variabilidade glicêmica (utilizando coeficiente de variação (CV) e/ou desvio-padrão (SD)), c) o controle glicêmico (utilizando HbA1c e tempo no intervalo entre 70-180mg/dl).

Os potenciais *outcomes* de segurança analisados foram: a) ocorrência de hipoglicemias (avaliando o tempo em hipoglicemia, definido por tempo abaixo dos 70mg/dl e a frequência e gravidade dos episódios sintomáticos), b) ocorrência de CAD e c) ocorrência de dislipidemia.

## **RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS**

Foram incluídos um total de 11 estudos, com um total de 402 pessoas, sendo destes 4 estudos experimentais e 7 observacionais.

Dos estudos experimentais, as amostras variaram entre 10 e 15 pessoas e o tempo de exposição à dieta variou entre 1 e 12 semanas; a quantidade de HC ingerida variou entre 47±10 a 103±22g por dia<sup>7-10</sup>.

Dos 7 estudos observacionais, com um total de 353 pessoas, 4 são relatos de casos, nos quais a exposição à dieta variou entre 5 meses e 4 anos com uma ingestão média de 0 a 50g de HC por dia<sup>11-14</sup>; 2 são estudos observacionais transversais, com amostras a variar entre 11 e 316 pessoas, comum tempo médio de exposição à dieta que variou entre  $2.2 \pm 3.9$  e  $2.6 \pm 3.3$  anos com uma ingestão entre  $36 \pm 15$  e 55g de HC por dia<sup>15,16</sup>. Por último, 1 é um estudo de coorte com 22 pessoas sob DRHC com uma ingestão de HC inferior a 90g, durante 12 meses<sup>17</sup>. Tabela-resumo em anexo.

## **EFICÁCIA**

### **IMPACTO SOBRE O PESO**

No total, 8 dos estudos selecionados investigaram o impacto da DRHC no peso dos pacientes: 4 experimentais e 4 observacionais.

Nos 4 estudos experimentais foi observada uma redução do peso, embora apenas de Schmidt S. et al.<sup>9</sup> demonstrasse diferença estatisticamente significativa entre a DRHC (-1.9kg) vs dieta rica em HC(DHC) (+2.7kg). Nos 3 outros estudos, houve uma alteração do peso de -0.14kg (DRHC) vs +0.3kg(DRF)<sup>7</sup>, -5.2kg(DRHC) vs -0.4kg(DHC)<sup>8</sup> e de -2.3kg(DRHC) vs -0.4kg(DHC)<sup>10</sup>.

No trabalho de Schmidt S. et al.<sup>9</sup>, um estudo randomizado cruzado, com inclusão de 14 participantes e duração de 12 semanas, foi comparada uma DRHC ( $98 \pm 11$  HC/d) e uma dieta rica em HC ( $246 \pm 34$  HC/d), isocalóricas, tendo se encontrado uma perda de peso, em média, de 1.9kg no grupo sob DRHC vs aumento médio de peso de 2.7kg, no grupo controlo ( $p = 0.001$ ). Adicionalmente, também se constatou uma diminuição média de 5,2cm no perímetro abdominal (PA), com significância estatística, no grupo sob DRHC.

Por outro lado, no trabalho de Krebs J. et al.<sup>8</sup>, os 10 participantes foram randomizados paralelamente para duas dietas: DRHC (HC $\approx$ 103g/dia, 1391kcal) e uma dieta de referência (DRF) (HC $\approx$ 203g/dia, 1854kcal), numa intervenção também com uma duração de 12 semanas. Foi observada uma redução média de 5,2Kg no grupo sob DRHC vs 0,4Kg no grupo sob DRF, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

O trabalho de Ranjan A. et al.<sup>10</sup> foi também um estudo randomizado cruzado, mas apenas com duração de 1 semana, incluindo 10 participantes em que foram comparadas duas dietas isocalóricas: uma DRHC com ingestão média de  $47 \pm 10$ g de HC e 1876kcal/dia vs uma dieta rica em HC (DHC) com uma ingestão média de  $225 \pm 30$ g de HC e 2036kcal/dia. Neste trabalho, o grupo sob

DRHC apresentou uma diminuição de peso de 2.3kg, em média vs redução média de 0,4Kg no grupo controlo. A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa.

Dimosthenopoulos C. et al.<sup>7</sup>, num estudo randomizado cruzado, com inclusão de 15 participantes comparou 3 dietas isocalóricas (~1664kcal): uma dieta restrita em HC (91.3±13.43g de HC/dia), uma 'dieta de referência' (194.5±25.92g) e uma dieta mediterrânea (DMED) (171.14±18.3g de HC/dia). Cada intervenção teve 1 semana de duração intercalada com 1 semana de *washout* e não foram observadas diferenças significativas entre elas, quer na perda de peso (DRHC:-0.14kg vs DRF: +0.3kg vs DMED: -0.06kg) como na redução do PA.

Em 3 dos estudos observacionais foram reportadas perdas de peso com a instituição de DRHC.

No estudo conduzido por Nielsen JV et al., não foi quantificada a perda de peso, mas os autores referem que ocorreu perda de peso no grupo de pessoas com excesso de peso antes da intervenção<sup>17</sup>.

Em 2 casos reportados foi registada, num dos casos, uma redução do peso de 3kg após 5 meses de DRHC (HC <50g/dia)<sup>14</sup> e, no outro caso, de 16kg após aproximadamente 2 anos sob uma DRHC (HC < 30g/dia)<sup>13</sup>.

Por último, Toth C. and Clemens Z., reportou um aumento de 4.4kg numa criança de 9 anos após instituição de uma DRHC (<50 de HC/dia). Esta criança, após o diagnóstico de DM1, foi tratada com insulino-terapia e manteve um consumo de HC de aproximadamente 210g/dia. Contudo, pelo mau controlo glicémico e manutenção de sintomatologia catabólica marcada, 1 mês depois iniciou uma dieta cetogénica durante 19 meses, ao fim do qual se constatou um ganho de 4.4kg<sup>12</sup>

### **IMPACTO SOBRE A VARIABILIDADE GLICÉMICA**

A variabilidade glicémica foi avaliada em 8 dos estudos analisados: em 4 estudos experimentais<sup>7,8,9,10</sup> e em 4 estudos observacionais<sup>11,12,15,16</sup>.

Em 3 dos estudos experimentais analisados, a variabilidade glicémica foi medida através do CV e/ou SD, tendo-se observado uma redução significativa da variabilidade glicémica (CV 36 vs 46%<sup>7</sup>; 33 vs 38%<sup>9</sup>; 28 vs 35%<sup>10</sup>) com a instituição de uma DRHC. Já no estudo experimental de Krebs J. et al., foi utilizada a amplitude glicémica média (MAGE) para o estudo da variabilidade glicémica, não tendo sido observadas diferenças significativas entre as dietas, durante as 12 semanas de intervenção (155.2±20.9mg/dL na DRHC vs 149.8±63.5mg/dL na DHC)<sup>8</sup>. No estudo de Ranjan a. et al., encontrou

diferenças significativas ( $p=0.04$ ) da MAGE entre as dietas ( $122.4\pm 28.8\text{mg/dL}$  na DHC vs  $90\pm 18\text{mg/dL}$  na DRHC), durante 1 semana de intervenção.

No estudo de Dimosthenopoulos C. et al., os participantes foram instruídos a consumir, nas 3 dietas, alimentos com um baixo índice glicémico (IG) ( $<60$ ). Além da diferença em termos de CV, os autores reportaram que 14 dos 15 indivíduos teve uma menor variabilidade glicémica durante a DRHC, por comparação com a DRF; e 10 dos 15 indivíduos apresentaram um CV inferior durante a DRHC comparando com a DMED<sup>7</sup>.

Em nenhum dos outros estudos experimentais foi referida qualquer restrição relativamente à qualidade dos HC ingeridos<sup>8,9,10</sup>.

No estudo observacional transversal, orientado por Lennerz B.S. et al., foi aplicado um inquérito a cerca de 316 pessoas com DM1 que seguiam há cerca de  $2.2\pm 3.9$ anos, uma DRHC (HC  $<36\pm 15\text{g}$ ) recomendada e descrita no livro *'Dr Bernstein's Diabetes Solution'*. Esta dieta consiste em  $<50\text{g}$  de HC/dia, preferencialmente derivados de legumes e frutos secos oleoginosos com baixo IG. O SD foi reportado por 115 dos indivíduos e a média foi de  $28\pm 12\text{mg/dL}$ <sup>16</sup>.

No estudo observacional de Leow, Z. Z. X et al., os autores avaliaram, durante 7 dias, 11 pacientes que seguiam, por autoiniciativa, uma DRHC ( $<55\text{g}$  de HC) desde há cerca de  $2.6\pm 3.3$  anos (no mínimo 6 meses). O CV destes indivíduos foi de  $26.4\pm 8\%$  e o SD de  $27\pm 12.6\text{mg/dL}$ <sup>15</sup>.

No caso clínico descrito de um ciclista sob DRHC há cerca de 4 anos, foi realizada uma monitorização contínua da glicose durante 20 dias em que realizou um percurso de cerca de 4011km. Durante este percurso o indivíduo não teve nenhum dia de descanso e, inclusive, houve alguns dias em que ultrapassou 250km de corrida, tendo-se observado um CV de 35.3% e um SD de  $37.8\text{mg/dL}$ . Não é descrita qualitativamente a dieta<sup>11</sup>.

Por último, no caso descrito por Tóth C. e Clemens Z., foi comparado o SD antes e 5 meses após adoção de uma dieta cetogénica paleolítica. Esta dieta consistia maioritariamente em carne e ovos e não eram consumidos vegetais, frutas ou doces artificiais; apenas era permitido o consumo de pequenas quantidades de mel. Observou-se uma diminuição do SD de  $72\text{mg/dL}$  para  $16\text{mg/dL}$ <sup>12</sup>.

### **IMPACTO SOBRE O CONTROLO GLICÉMICO**

Relativamente ao impacto sobre o controlo glicémico, foi analisado o impacto na HbA1c em 10 estudos (3 estudos experimentais<sup>8-10</sup> e 7 observacionais<sup>11-17</sup>) e avaliado o tempo no intervalo entre 70-180mg/dL em 6 estudos (3 estudos experimentais<sup>7,9,10</sup> e 3 estudos observacionais<sup>11,13,15</sup>).

Em 2 estudos experimentais não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na HbA1c entre dietas, enquanto, no estudo de Krebs J. et al, foi observada uma redução da HbA1c de 0.7% no grupo sob DRHC ( $p < 0.05$ )<sup>8</sup>. Nos estudos em que não foi observada diferença significativa da HbA1c, é de realçar que o estudo de Rajan A. et al teve uma duração de 1 semana<sup>10</sup>.

Relativamente ao *outcome* tempo no intervalo-alvo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em 2 estudos experimentais: DRHC: 74 vs DRF: 68% ( $P = 0.012$ )<sup>7</sup> e DRHC: 83 vs DHC: 72% ( $P = 0.004$ )<sup>10</sup>, enquanto, no estudo de Schmidt S. et al., um estudo cruzado com duração de 12 semanas, não foi observada uma diferença significativa entre as duas dietas (DRHC  $98 \pm 11$  HC/d vs DHC  $246 \pm 34$  HC/d, isocalóricas) relativamente ao tempo no intervalo-alvo ( $68.6 \pm 8.9\%$  sob a DRHC vs  $65.3 \pm 6.5\%$  sob DHC)<sup>9</sup>.

No estudo observacional de Nielson J.V., observou-se uma redução significativa da HbA1c de 1,1% 12 meses depois de uma DRHC (HC < 90g):  $7.5 \pm 0.9\%$  vs  $6.4 \pm 0.8\%$ <sup>17</sup>. Nos restantes 6 estudos observacionais, observou-se uma HbA1c média inferior à da população em geral (HbA1c < 5.7%)<sup>11-16</sup>, tendo havido reduções da mesma:  $-1.8\%/4$  anos<sup>11</sup>;  $-2.2\%/5$  meses<sup>14</sup>;  $-2.55\%/2$  anos<sup>13</sup>;  $-8.9\%/18$  meses<sup>12</sup>.

Relativamente ao tempo no intervalo-alvo, observou-me uma média de 74%<sup>15</sup>, 80.4%<sup>11</sup> e 98%<sup>13</sup> nos estudos observacionais.

## TENSÃO ARTERIAL

A tensão arterial foi avaliada por 4 estudos experimentais.

No estudo de Schmidt S. et al., embora sem diferença significativa entre as dietas, houve um aumento da pressão arterial (PA) sistólica durante a dieta rica em HC ( $P = 0.007$ ), de  $128 \pm 14$  para  $140 \pm 9$  mmHg e um aumento de  $75 \pm 13$  para  $82 \pm 9$  da TA diastólica, após 12 semanas de intervenção. Durante a DRHC, embora não significativo, observou-se uma diminuição tanto da PA sistólica como da diastólica ( $134 \pm 12$  para  $130 \pm 14$  mmHg vs  $79 \pm 13$  para  $77 \pm 9$  mmHg, respetivamente)<sup>9</sup>.

No estudo Krebs J. D. et al., também durante 12 semanas de intervenção e sem significância estatística, as TA sistólicas tenderam a aumentar durante a DHC ( $119 \pm 26.1$  para  $125 \pm 25.3$  mmHg) e a diminuir durante DRHC ( $120 \pm 10.9$  para  $114.5 \pm 16$  mmHg). Os valores de TA diastólica diminuíram tanto na DHC como na DRHC,  $74.2 \pm 15.5$  para  $71.1 \pm 17.9$  vs  $72.4 \pm 11.3$  para  $64.8 \pm 6.7$  mmHg, respetivamente<sup>8</sup>.

Tanto no estudo de Ranjan A. et al. como de Dimosthenopoulos C. et al., durante uma 1 semana de intervenção, não se demonstraram diferenças significativas da variação da TA entre as dietas<sup>7,10</sup>.

## SEGURANÇA

### HIPOGLICEMIAS FREQUENTES/GRAVES E TEMPO EM HIPOGLICEMIA

O impacto das DRHC em termos de hipoglicemia foi analisado por 10 estudos: 3 estudos experimentais<sup>7,9,10</sup> e 7 estudos observacionais<sup>11-17</sup>. O *outcome* analisado foi hipoglicemias frequentes/sintomáticas (8 trabalhos), hipoglicemias graves (5 trabalhos) e tempo em hipoglicemia (<70mg/dl) (6 trabalhos).

Nos 2 estudos experimentais que analisaram a gravidade das hipoglicemias, não reportaram nenhum episódio de hipoglicemia grave<sup>7,9</sup>. Em termos de tempo em hipoglicemia, Dimosthenopoulos C. et al., encontrou uma diferença significativa entre as 3 dietas: 12% do tempo em hipoglicemia no grupo sob DRHC vs 14% no grupo sob DRF e 9% no grupo sob dieta mediterrânea. Ademais, 80% tiveram tempo em hipoglicemia (TH) inferior durante DRHC comparando com DRF; 60% tiveram TH inferior durante DRHC comparando com dieta mediterrânea<sup>7</sup>. O mesmo resultado foi encontrado no estudo de Schmidt S. et al., em que o tempo em hipoglicemia foi significativamente inferior no grupo sob DRHC (1.9±1.8% vs 3.6±2.1%). Estes autores também demonstraram uma tendência para redução dos episódios de hipoglicemia sintomática no grupo sob DRHC de 2.1±1.3 para 1.4±0.7 episódios, (p=0.077), embora sem diferença estatisticamente significativa entre dietas. Finalmente, no estudo de A. Rajan et al., também se verificou redução significativa do tempo em hipoglicemia no grupo sob DRHC (3.3±2.8% vs 8.0±6.3%)<sup>10</sup>.

No estudo observacional de Nielsen J.V., 82% dos indivíduos reportaram diminuição do número de episódios de hipoglicemia sintomática por semana de 2.9±2 para 0.5±0.4 (p=0.0049) após instituição de DRHC<sup>17</sup>.

No estudo observacional de Lennerz B. S., 69% de um total 297 indivíduos reportaram hipoglicemias sintomáticas no mês anterior, sendo que destes, 55% teve cerca de 1-5 episódios. Adicionalmente, 2% reportaram convulsões ou coma nos últimos 12 meses e 4% necessitaram de glucagão<sup>16</sup>. No estudo de Leow Z.Z.X. et al., os indivíduos reportaram cerca de 0.4±0.7 episódios de hipoglicemia sintomática por semana e cerca de 3.6% do tempo em hipoglicemia clinicamente significativa (<54mg/dL)<sup>15</sup>.

Nos casos clínicos reportados não estão descritas hipoglicemias graves. No ciclista monitorizado durante uma corrida de 20 dias, foi reportado tempo em hipoglicemia de 14.8% e em hipoglicemia grave (<54mg/dl) de 2.1% e um episódio de hipoglicemia que o obrigou a interromper a prova para ingestão de HC<sup>11</sup>. Nos restantes casos não são mencionados tempo em hipoglicemia. Em dois dos casos não foram experienciadas hipoglicemias<sup>12,14</sup> e num dos casos reportados cerca de 2 a 3 episódios de hipoglicemia a cada 2 semanas, sendo estas pouco sintomáticas<sup>13</sup>

### **CETOACIDOSE DIABÉTICA**

Dos estudos analisados, 6 investigaram a ocorrência de cetoacidose diabética, sendo que apenas 2 reportaram a ocorrência da mesma.

Um destes tratava-se de um estudo experimental cruzado que comparou os efeitos de uma dieta rica em HC a um DRHC. Foi mencionada a ocorrência de uma hospitalização por cetoacidose diabética devido a uma má colocação do cateter de infusão, no grupo da DRHC.<sup>9</sup>

Outros casos de cetoacidose diabética foram reportados no estudo observacional transversal, sendo que dos 300 participantes que seguiam uma dieta cetogénica há cerca de 2.2±2.9 anos, 4 reportaram 4 hospitalizações nos passados 12 meses (cerca de 0.01 por pessoa por ano)<sup>16</sup>.

### **DISLIPIDEMIA**

Relativamente ao perfil lipídico, 10 estudos investigaram as alterações provocadas pelas DRHD.

Segundo as recomendações da ADA, os valores recomendados quanto ao perfil lipídico, numa pessoa com DM1, são:

LDL: <100mg/dL (<70mg/dL se elevado risco cardiovascular)

TG: <150mg/dL

HDL: > 40mg/dL nas mulheres e > 50mg/dL nos homens

Colesterol total: <240mg/dL

No estudo de Krebs J. D. et al., os pacientes submetidos a uma DRF, não sofreram alterações quanto ao perfil lipídico, tendo apresentado valores de LDL de 96.67±19.34mg/dL, TG de 62±17.72 e HDL

de  $69.6 \pm 15.47$  mg/dL; já relativamente à DRHC, as alterações ao fim de 12 semanas também foram praticamente nulas, tendo havido um aumento de  $3.87$  mg/dL de LDL ( $108.28 \pm 30.94$  mg/dL), ultrapassando os valores recomendados; os TG mantiveram-se iguais ( $70.86 \pm 26.57$ ) e houve uma ligeira diminuição do HDL de  $7.73$  mg/dL (para  $58 \pm 26.57$  mg/dL), estando estes dois últimos dentro dos valores recomendados. Nenhuma das alterações observadas foram estatisticamente significativas entre os grupos<sup>8</sup>.

No estudo cruzado realizado pelos investigadores Schmidt S. et al., após 12 semanas sob DRHC, houve um aumento de cerca de  $7.73$  mg/dL de LDL (para  $96.68 \pm 27.07$  mg/dL), os valores dos TG não se alteraram ( $53.14 \pm 17.72$  mg/dL) e os de HDL aumentaram cerca de  $2.32$  mg/dL (para  $78.5 \pm 15.47$ ); já no final da dieta rica em HC, houve uma diminuição de LDL de cerca de  $7.73$  mg/dL ( $88.94 \pm 19.34$ ), um ligeiro aumento dos TG de  $8.86$  mg/dL ( $62 \pm 26.57$  mg/dL) e uma diminuição de  $1.16$  mg/dL do HDL ( $79.66 \pm 18.56$  mg/dL). Todos os valores encontram-se dentro do recomendado e foi observada uma diferença significativa quanto aos valores de HDL entre as dietas ( $P = 0.005$ )<sup>9</sup>.

Durante o estudo de Ranjan A. et al., não se observaram diferenças significativas entre as duas dietas, sendo que durante a DRHC os valores de HDL e LDL tenderam a aumentar cerca de  $3.87$  e  $7.73$  mg/dL, respetivamente e os níveis de TG mantiveram-se inalterados. Durante a dieta rica em HC, houve uma diminuição dos valores de LDL e HDL em cerca de  $3.87$  mg/dL e aumento, na mesma proporção, dos TG. Contudo, todos os valores permaneceram dentro do recomendado<sup>10</sup>.

No estudo de coorte orientado por Nielsen J. V., constatou-se que no final de 12 meses, os pacientes não tiveram alterações significativas em relação ao HDL e aos valores de colesterol total. Contudo, houve um aumento do LDL de  $7.4$  mg/dL e uma diminuição de cerca de  $17.72$  mg/dL dos TGs ( $P < 0.02$ ). Ao fim de 12 meses, os pacientes apresentaram, em média, valores de LDL de  $151.78 \pm 26.57$ , TGs de  $53.14 \pm 26.57$ , HDL de  $54.14 \pm 11.6$  e um colesterol total de  $216.55 \pm 27.07$  mg/dL, exibindo valores de LDL acima do recomendado<sup>17</sup>.

Nos restantes 5 estudos também houve uma alteração no perfil lipídico, sendo que em 4 destes, apenas os valores de LDL estavam acima do recomendado ( $129$ - $212.7$  mg/dL)<sup>12,13,15,16</sup>; no caso no qual foi apresentado um ciclista que mantinha uma DRHC há 4 anos, foram observados valores de LDL de  $228.15$  mg/dL, TGs de  $168.3$  mg/dL e HDL de  $104.4$  mg/dL, estando todos estes parâmetros acima dos valores recomendados<sup>11</sup>.

Por último, no caso em que se descreve os resultados de uma senhora de 20 anos após adotar um DRHC, é referido que apresentou níveis de LDL de  $81.2$  mg/dL, e um colesterol total de  $154.68$  mg/dL, ambos dentro dos valores de referência<sup>14</sup>.

## **FUNÇÃO RENAL**

A função renal foi avaliada, através dos valores da creatinina plasmática, em 4 estudos (3 experimentais e 1 observacional).

No estudo cruzado de Schmidt S. et al., houve um aumento dos valores de creatinina de 0.85mg/dL para 0.87mg/dL durante a DRHC e a uma alteração oposta durante a DHC (de 0.87 para 0.85mg/dL), com uma diferença estatisticamente significativa entre dietas ( $P=0.009$ ), após 12 semanas de intervenção.

Já no estudo paralelo de Krebs D. J. et al., embora sem diferenças significativas entre dietas, durante as 12 semanas de intervenção, a creatinina plasmática diminuiu na DRHC e aumentou na DCH (0.96 para 0.95mg/dL vs 0.87 para 0.88mg/dL).

No estudo de Ranjan A. et al., houve um aumento dos valores da creatinina plasmática de aproximadamente 0.84mg/dL para 0.87mg/dL após a DHC e para 0.86mg/dL após a DRHC.

No estudo observacional de Leow Z. Z. X., tanto a creatinina plasmática como a taxa de filtração glomerular estavam dentro dos valores de referência ( $0.82\pm 0.17\text{mg/dL}$  e  $89.3\pm 1.6\text{mL/min/1.73m}^2$ )<sup>15</sup>

## **OUTROS RESULTADOS**

Em alguns estudos dos selecionados, foram avaliados outros efeitos potenciais das dietas restritas em HC. Os *outcomes* avaliados foram as alterações nível hepático<sup>15</sup>, dos marcadores inflamatórios (medidos através de IL-1beta, IL-6, IL-10 e TNF-alfa)<sup>9</sup> e de défices vitamínicos ou minerais (ferro, folato, magnésio, zinco, vitamina D, vitamina B12<sup>9</sup>, vitamina C<sup>8</sup>)<sup>12</sup>. Nenhum estudo encontrou alterações significativas.

## **DISCUSSÃO**

De uma forma geral, a evidência relativamente ao impacto das DRHC sobre o peso, o controlo e variabilidade glicémica, na TA, risco de hipoglicemia, cetoacidose, dislipidemia, comprometimento da FR, nas pessoas com DM1 é pouco robusta tendo em conta que há poucos estudos realizados, as amostras são pequenas, tem um curto tempo de seguimento, a composição das dietas é extremamente variável e um controlo apertado das variáveis e fatores confundidores é difícil no contexto da investigação de dietas.

## EFICÁCIA

### IMPACTO SOBRE O PESO

Constata-se uma tendência para a perda de peso nas pessoas com DM1 sob DRHC.<sup>8-10,13,14,17</sup> O único trabalho em que observou um aumento do peso após início de uma dieta cetogénica foi numa criança com persistência de sintomatologia catabólica mesmo sob terapêutica insulínica. É interessante notar que durante a dieta paleolítica cetogénica instituída, ocorreu suspensão de administração exógena de insulina que, segundo os autores, se deveu à redução do estado pro-inflamatório e consequente redução do processo auto-imune. A explicação proposta para o aumento de peso observado foi o processo natural do crescimento da criança e resolução do processo catabólico<sup>12</sup>.

O mecanismo de ação responsável pela perda de peso através de DRHC ainda é controverso.

De uma forma geral, as dietas que visam a redução da ingestão de hidratos de carbono, contrabalançam com o aumento de proteínas e/ou gorduras consumidas. O aumento da ingestão proteica e de gordura poderá resultar em maior saciedade, diminuindo a quantidade de alimentos ingeridos e, consequentemente, provocar um défice calórico. Tal como observado no estudo de Krebs J. D. et al., apesar de não ter sido prescrito uma redução calórica, os pacientes submetidos à DRHC tenderam a ingerir, em média, menos 463kcal, comparativamente à dieta rica em HC, e apresentaram maior perda de peso, embora sem significado estatístico. Contudo, a análise dos estudos com controlo das calorias<sup>7,9,10</sup> mostra diferentes resultados em termos de peso, o que poderá estar relacionado com a duração da intervenções (1 semana<sup>7,10</sup> vs 12 semanas<sup>9</sup>), com a quantidade de HC ingeridos (47g<sup>10</sup> vs 91g<sup>7</sup> vs 98g<sup>9</sup> de HC/dia) e com o ratio proteína/gordura (30/60<sup>10</sup> vs 37/41<sup>7</sup> vs sem restrições<sup>9</sup>).

Também há autores que defendem que a perda de peso pode dever-se a um possível efeito supressivo do apetite diretamente exercido pelos corpos cetónicos. Contudo, a produção de corpos cetónicos ocorre quando a ingestão de HC se situa abaixo dos 20-50g HC/d na presença de ingestão moderada de proteína. O trabalho de Schmidt S. et al.<sup>9</sup> contraria esta hipótese dado que se observou uma perda de peso significativo no grupo sob DRHC com ingestão média de 98g HC/dia, acima do limiar para produção de corpos cetónicos.

Outra hipótese proposta para explicar a redução de peso observada com as DRHC é pela redução da lipogénese. Nas pessoas com DM1 sob terapêutica insulínica observamos insulinoresistência e, por isso, uma supressão ineficaz da lipólise, com consequente mobilização dos triglicéridos e aumento fluxo de ácidos gordos livres para o fígado. Em conjunto, com aumento da glicose que se

observa frequentemente nas pessoas com DM1 não controlada, observa-se um aumento da produção de novo de triglicéridos (lipogénese) e, esse poderá um dos mecanismos envolvidos no aumento de peso desta população. A supressão da lipogénese, nesta condição, só acontecerá na presença de concentração normal de glicose com nível baixo de insulina. Nestas circunstâncias, o excesso de ácidos gordos livres em circulação será convertido em corpos cetónicos. Em linha com esta hipótese, os estudos com ingestão de HC <20-50g são aqueles em que se observou maior perda de peso<sup>10,12-14</sup>. A perda de peso observada durante as DRHC, nos estudos que comparavam dietas isocalóricas<sup>7,9,10</sup>, também pode ser explicada pelos custos energéticos adicionais associados à gliconeogénese, podendo chegar a cerca de 400 a 600 kcal/dia<sup>18</sup>.

A perda de peso é benéfica na população com obesidade ou excesso de peso, mas também nas pessoas com DM1. Existe a ideia errónea de que as pessoas com diabetes tipo 1 são de biótipo ectomorfo e sensíveis à insulina, no entanto, tem-se percebido, segundo vários estudos, que há uma maior prevalência de excesso de peso e obesidade nas pessoas com DM1 do que na população geral<sup>19,20</sup>. O excesso de peso/obesidade pode aumentar o risco de diabetes dupla, isto é, a deficiência insulínica associada a resistência à insulina. A diabetes dupla está fortemente relacionada com o aumento de risco de complicações micro e macrovasculares e consequentes eventos cardiovasculares. Na verdade, existe um círculo vicioso entre o excesso de peso e a resistência insulínica, pois as pessoas com DM1 com excesso de peso requerem maiores doses de insulina para atingir um bom controlo glicémico, e esta elevada quantidade de insulina para ultrapassar a resistência insulínica, leva consequentemente a um maior ganho de peso e assim sucessivamente<sup>21</sup>. Para além disso, a obesidade central nas pessoas com diabetes tipo 1 está fortemente associada a uma maior taxa de hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca<sup>22</sup>. Importa referir que a medição do perímetro abdominal, um importante indicador de gordura central, ajuda a identificar doentes de risco e é o melhor preditor de hospitalizações ou morte por esta causa<sup>22</sup>. Em conclusão, é importante, antes de mais, valorizar a maior predisposição destes doentes à obesidade e consequente maior risco cardiovascular; identificar os doentes com maior risco através da introdução, na rotina das consultas, da medição do perímetro abdominal, assim como sensibilizar estes doentes a uma boa gestão do peso e aquisição de hábitos saudáveis como uma boa alimentação, onde se poderá incluir a DRHC, associada a exercício físico.

## **IMPACTO SOBRE A VARIABILIDADE GLICÉMICA**

Os estudos analisados sugerem que existe redução da variabilidade glicêmica quando as pessoas com DM1 iniciam uma DRHC. O único trabalho que não mostrou impacto da restrição de HC na variabilidade foi o estudo de Krebs J et al, que utilizou um parâmetro diferente para avaliar a variabilidade glicêmica - MAGE. Outro estudo, Ranjan a. et al., para além de avaliar a variabilidade glicêmica através do CV e do SD, avaliou a MAGE, tendo encontrado diferenças significativas entre as dietas. Tendo em conta que esta é uma medida da variabilidade glicêmica a curto prazo, a diferença entre a duração dos estudos (1<sup>8</sup> vs 12<sup>10</sup> semanas) não justifica o contraste observado nos resultados dos mesmos. Estes resultados podem ter sido influenciados por fatores externos à dieta tais como a prática de exercício físico, por diferenças na administração da terapêutica insulínica, entre outros.

É interessante notar que a redução da variabilidade glicêmica surge independentemente da qualidade dos HC ingeridos. Isto porque, havendo uma redução da ingestão de alimentos ricos em HC, as doses de insulina necessárias também serão muito menores e, como tal, a taxa de erro na dosagem de insulina também diminuirá, contribuindo para a estabilidade glicêmica.

Uma variabilidade glicêmica reduzida parece contribuir para uma redução do número de hipoglicemias sintomáticas e redução da sua gravidade<sup>23</sup>. A nível de complicações microvasculares, alguns estudos também demonstraram que uma grande variabilidade glicêmica está associada a um espessamento e a defeitos neurodegenerativos da retina, independentemente dos valores da HbA1c; está associada a uma disfunção autonómica cardiovascular, como o aumento da variabilidade da frequência cardíaca e a dano endotelial devido ao aumento do estado inflamatório. A associação entre variabilidade glicêmica e complicações macrovasculares ainda não foi estudada a longo prazo e a literatura existente é essencialmente com base em pessoas com DM2. Alguns estudos in vitro demonstraram que a variabilidade glicêmica aumenta o stress oxidativo responsável pelos eventos cardiovasculares.<sup>24</sup>

### **IMPACTO SOBRE O CONTROLO GLICÉMICO**

As DRHC mostraram, em todos os estudos, grande eficácia na manutenção da glicémia dentro do intervalo-alvo de 70-180mg/dL.

Relativamente ao impacto sobre a HbA1c, as DRHC tendencialmente diminuem os valores da mesma ao longo do tempo, inclusive até para valores recomendados para a população geral (<5,7%), como constatado nos estudos observacionais. A exceção foi um estudo de coorte realizado

por Nielsen J. V. et al., que reportaram uma média de HbA1c de  $6.4 \pm 0.8\%$ , mas atingiram uma redução de 1.1% ao fim de 1 ano.

Nos estudos experimentais, os resultados acabam por não representar o verdadeiro impacto das DRHC sobre a HbA1c, pelo curto tempo de duração, de 1 semana, por exemplo, no estudo de Rajan et al., ou pelo modelo do estudo, como no estudo de Schmidt S. et al. Este último era um estudo cruzado, ao contrário do de Krebs J. D. et al. e, como tal, as 12 semanas de intervalo entre dietas de *washout* podem não ter sido suficientes para eliminar os efeitos da dieta anterior, além de que o estudo não especifica a dieta utilizada durante esse período, podendo estes fatores terem distorcido os resultados. Adicionalmente, a motivação dos pacientes também pode ter sido um fator confundidor, na medida em que nos estudos observacionais os próprios tomaram a iniciativa de testar a dieta, logo a aderência à mesma pode ser maior.

Assim, as DRHC parecem ser eficazes na melhoria do controlo glicémico.

A importância da redução da HbA1c foi reforçada pelo estudo do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), no qual levantaram a hipótese de que atingindo níveis glicémicos próximos do normal, reduzir-se-iam as complicações da diabetes a longo prazo. Este estudo teve uma enorme relevância, primeiramente, porque comprovou que efetivamente uma menor HbA1c leva a uma redução/atraso das complicações associadas à diabetes (durante cerca de 6,5 anos de seguimento, o tratamento intensivo (3 a 4 injeções de insulina por dia ou bomba de infusão subcutânea contínua) vs tratamento convencional (até 2 injeções por dia) resultou numa diminuição de 27 a 76% do risco de ocorrência ou progressão de retinopatia diabética; diminuição de 35% do risco de desenvolvimento de microalbuminúria; redução de 56% do risco de albuminúria; e redução de 60% do risco de desenvolvimento de neuropatia clínica). No DCCT, o grupo tratado intensivamente apresentava uma HbA1c final média de  $7.2 \pm 0.9\%$ , que é superior ao da população em geral, que se situa abaixo dos  $5.7\%^2$ . Posteriormente realizou-se outro estudo, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), que consistiu no seguimento observacional a longo prazo da coorte original do DCCT. Após 2 anos, tanto o grupo anteriormente intensivo como o convencional, atingiram níveis de HbA1c semelhantes (8%). Mas, apesar da HbA1c de ambos os grupos terem convergido para valores semelhantes, os pacientes do grupo intensivo (aquando do estudo DCCT) demonstraram uma continua diminuição do risco de desenvolvimento de todas as complicações da diabetes em cerca de 43 a 84%. Os autores sugeriram que a glicação das proteínas pode ser responsável por este efeito de longo prazo, que dura pelo menos 10 anos. Foi igualmente demonstrado uma menor taxa de desenvolvimento de aterosclerose e consequente redução de eventos cardiovasculares como EAM e AVC em cerca de 58%, no grupo intensivo. Como tal é

reforçada a importância de um tratamento eficaz na redução da HbA1c e do consequente efeito protetor da chamada 'memória metabólica'<sup>2</sup>.

### **TENSÃO ARTERIAL**

As DRHC parecem reduzir os valores da TA e as DHC aumentar após, pelo menos, 3 meses de intervenção. A perda ou ganho de peso concomitante observada nos 2 estudos experimentais de 12 semanas de duração, poderá também ter contribuído para a diminuição ou aumento das TA, respetivamente, essencialmente nos doentes com excesso de peso/obesidade de base<sup>25</sup>. Tendo em conta que um mau controlo tensional/hipertensão está associado a um maior risco cardiovascular e de doença renal crónica<sup>26</sup>, as DRHC podem ser mais uma vez vantajosas, tendo em conta que as principais causas de morte nas pessoas com DM1 são por DCV e doença renal<sup>27</sup>.

### **SEGURANÇA**

#### **HIPOGLICEMIAS**

Um dos efeitos adversos temidos na introdução de DRHC como terapêutica adjuvante na DM1 é o risco aumentado de os doentes desenvolverem hipoglicemias graves ou que estas ocorram com maior frequência.

Contudo, todos os estudos demonstraram uma redução importante e significativa do TH em indivíduos sob DRHC quando comparada a outras dietas<sup>7,9,10</sup>, assim como quando comparado antes e após a dieta<sup>17</sup>.

As DRHC também levaram a uma redução do número de hipoglicemias sintomáticas (redução de 1 a 3 episódios/semana<sup>9,17</sup>) para cerca de 0 a 1.5 episódios por semana<sup>9,11-17</sup>. À exceção de um estudo, de Lennerz B. S. et al, nenhum outro reportou hipoglicemias graves. Neste trabalho, a taxa de hipoglicemia grave situou-se nos 2 a 4% por ano<sup>16</sup>. Tendo em conta a prevalência de hipoglicemias graves nas pessoas com DM1 nos EUA, 3.3-13.5%, as DRHC parecem reduzir eficazmente a ocorrência de hipoglicemia graves. Note-se que, comparando os pacientes do estudo anterior com uma média de HbA1c de 5.67% com as pessoas com DM1 sob terapêutica convencional com valores de HbA1c < 6% (2-4% vs 6.9%), o risco de desenvolver uma hipoglicemia grave é aproximadamente metade sob uma DRHC<sup>28</sup>.

Como anteriormente referido, os estudos observados demonstraram uma eficácia na redução da variabilidade glicémica e isso provavelmente é um dos fatores associados à redução do tempo em hipoglicemia observado. Estes achados são importantes, não só pelo desconforto que as

hipoglicemias trazem aos doentes, assim como os riscos que estas podem acarretar. Uma hipoglicemia aguda ativa uma série de respostas fisiológicas que, a nível cardíaco, culminam com a redução do fluxo sanguíneo para o miocárdio, podendo levar a isquemia, prolongamento do intervalo QT e arritmia. Ademais, hipoglicemias graves (glicemia <27 mg/dL) podem provocar convulsões, perda de consciência e coma. Um dos eventos resultantes da hipoglicemia aguda é a ocorrência da síndrome *'dead in bed'*, que consiste na ocorrência de hipoglicemia noturna que provoca uma arritmia fatal<sup>29</sup>. Também foi observado nos pacientes com DM1 com hipoglicemias de repetição uma maior disfunção endotelial com aumento espessura íntima-média (cIMT), um marcador de aterosclerose subclínica<sup>30</sup>. Alguns autores defendem que a recorrência de hipoglicemias pode ser um importante risco de DCV em doentes que já tenham repercussões vasculares pelo menos há 10 anos<sup>29</sup>.

Outra questão levantada é a existência de uma possível relação entre a frequência de hipoglicemias e complicações micro e/ou macrovasculares. Grande parte dos estudos procuraram evidenciar esta associação apenas em pessoas com diabetes tipo 2. Como tal, pela escassa literatura disponível na população com DM1, não há evidência suficiente para comprovar esta associação nesta população.

Num estudo com uma amostra de 718 pessoas com DM1, com uma média de 67 anos (mínimo 60 anos), Lacy M. E. et al. demonstraram uma associação entre um maior número hipoglicemias graves recentes (últimos 12 meses) /acumuladas ao longo da vida e uma pior função cognitiva (linguagem, , executive function, and episodic memory). Segundo os autores, estes resultados são explicados pela interrupção do fornecimento de glicose ao cérebro, aquando de uma hipoglicemia aguda, resultando no comprometimento cognitivo. Hipoglicemias recorrentes serão assim responsáveis por morte neuronal<sup>31</sup>. A redução do número de hipoglicemias graves será importante para não acelerar o processo de neurodegeneração cerebral natural do envelhecimento.

Outro aspeto importante, referido pelos autores Leow Z. Z. X. et al., é a ocorrência de hipoglicemias sem o conhecimento do doente. Neste estudo, os pacientes reportaram uma média de  $0.4 \pm 0.7$  episódios de hipoglicemia por semana, no entanto experienciaram cerca de 0.9 episódios por dia (definidas como níveis de glicemia <54mg/dL)<sup>15</sup>. Estas hipoglicemias assintomáticas podem ocorrer pela diminuição do limiar da concentração de glicose responsável pelo desencadear da resposta simpaticoadrenal, por parte do Sistema Nervoso Central (SNC), com consequente ausência de sintomas adrenérgicos<sup>32</sup>. Foi sugerido que um dos mecanismos se deve à síndrome da falha autonómica associada à hipoglicemia (HAAF), que consiste num efeito de contra-regulação defeituosa causada por uma hipoglicemia anterior que leva ao desconhecimento da hipoglicemia subsequente<sup>33</sup>. Este efeito que é observado, tanto em pessoas com como sem diabetes, origina um

debate quanto a este ser adaptativo ou mal-adaptativo. Adaptativo, no sentido em que este protege o doente de manifestações simpaticoadrenérgicas, de danos cerebrais e de arritmias fatais; mal-adaptativo, tendo em conta que são os sintomas (palpitações, desidratação, tremores, sudorese, ...) desencadeados pelo sistema nervoso autónomo que permitem perceber a hipoglicemia e evitar o agravamento da mesma.

Foi também demonstrado que as pessoas com DM1 com desconhecimento das hipoglicemias, por comparação com pessoas com DM1 com hipoglicemias sintomáticas, apresentam uma resposta deficitária de epinefrina à hipoglicemia. Estes sugerem que se deve a um mecanismo adaptativo, por parte do córtex, na medida em que o metabolismo cerebral passa a ser feito com base em compostos não glicémicos, como os corpos cetónicos. Pois, no grupo de pessoas com DM1 e nos não diabéticos com manifestação da hipoglicemia, não foram observados aumento do consumo de acetatos aquando de um evento hipoglicémico<sup>32</sup>. Ainda, o estudo de Ranjan A. et al, no qual compararam os efeitos da administração de glucagon exógeno para restaurar os valores glicémicos após uma hipoglicemia entre um grupo sob DHC e DRHC, demonstrou que o grupo sob DRHC teve uma resposta deficitária, por uma provável diminuição das reservas de glicogénio. Note-se que após administração do primeiro bolus de glucagon, houve um aumento das concentrações de ácidos gordos e corpos cetónicos, como resultado do mesmo mecanismo adaptativo do estudo anterior: recorrendo a outra fonte energética não glicémica – corpos cetónicos<sup>34</sup>. Como tal, poderá especular-se que as DRHC poderão ser vantajosas em termos de proteção de eventuais efeitos nefastos das hipoglicemias nas pessoas com DM1 porque recorrem a outra fonte energética não glicémica.

### **CETOACIDOSE DIABÉTICA**

Apesar da evidência escassa, as DRHC não parecem aumentar o risco de ocorrência de CAD dado que este evento foi reportado num estudo experimental em conjunto com uma oclusão de conjunto de infusão, situação que por si só, se associa um risco aumentado de CAD. No estudo de Lennerz B.S. et al. foram relatadas 4 hospitalizações por CAD (0.01 episódios/doente/por ano) que é inferior ao reportado no estudo retrospectivo de Pettus J. H. et al., no qual, de 31430 pessoas com DM1, a incidência anual de CAD foi de 1.3%, 2.8% e 15.8% nos pacientes com <7%, 7-9% e >9% de HbA1c, respetivamente<sup>28</sup>. À semelhança do anterior, na revisão bibliográfica realizada por Farsani S. F. et al., houve uma maior prevalência de CAD por comparação com o estudo de Lennerz B. S. et al.: dos 19 estudos analisados, apenas 1 reportou uma incidência de CAD de 0.01/ano; os outros 18 estudos registaram uma prevalência de CAD entre 0.02 e 0.128/ano<sup>35</sup>.

## **DISLIPIDEMIA**

De forma a suprir as necessidades energéticas basais pela redução do consumo de hidratos de carbono, é necessária uma maior ingestão dos outros macronutrientes, tal como as proteínas e as gorduras. Assim, outro dos efeitos temidos é o desenvolvimento de dislipidemia.

Existe alguma divergência entre os resultados dos diferentes estudos, relativamente às alterações a nível dos lípidos. De uma forma geral, os estudos experimentais não mostraram que as DRHC tenham um impacto significativo no perfil lipídico, com exceção do estudo de Schmidt S. et al. no qual se observou um aumento significativo do HDL no grupo da DRHC<sup>9</sup>. Contudo, os estudos experimentais tiveram uma duração máxima de 12 semanas, o que pode não reproduzir os efeitos a longo prazo sobre o perfil lipídico.

Na maioria dos estudos observacionais, com duração de exposição à DRHC entre 12 meses e 6 anos, observou-se valores de LDL acima do recomendado. A exceção foi o relato de uma mulher exposta a DRHC há 5 meses e com perfil lipídico dentro dos valores recomendados, incluindo LDL. Isto pode sugerir que o impacto das DRHC sobre o LDL pode não surgir nos primeiros 3-5 meses. Nenhum dos trabalhos analisados descreve a qualidade das partículas LDL (pequenas e densas vs grandes; oxidadas vs não oxidadas).

Na maioria dos estudos foi observada uma tendência para diminuição do TG durante DRHC, que obteve significância estatística apenas no trabalho de ref 17. A exceção foi o caso do ciclista em que se observou valor de TG acima do recomendado (168.3mg/dL)<sup>11</sup>. Ainda que não estatisticamente significativo, houve uma tendência para aumentar os níveis de HDL durante a DRHC nos estudos observacionais.

A elevada discrepância entre os resultados encontrados pode dever-se à diferença percentual de cada macronutriente, pois a quantidade de HC pode variar entre 0 a 130g ainda que sejam todas DRHC, assim como a percentagem de gorduras ou proteínas pode variar para uma mesma quantidade de HC em duas dietas diferentes; contudo, não foi observado, nestes estudos, um padrão consistente com esta hipótese; adicionalmente, alguns estudos não mencionam com rigor o plano dietético, limitando o acesso à informação acerca da qualidade dos lípidos, isto é, se a dieta tinha por base o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas, trans, poli ou monoinsaturadas.

Apesar do receio no que concerne ao desenvolvimento de dislipidemia grave, que se possa traduzir num elevado risco para o desenvolvimento de DCV, o perfil lípido dos doentes não é estudado

aprofundadamente. Ou seja, para verificar os efeitos que as DRHC provocam, apenas é pedido um estudo padrão, que consiste na medição da LDL, HDL, triglicerídeos e colesterol total do doente.

Em pessoas saudáveis e em pessoas obesas foi demonstrado que uma DRHC se associa a diminuição das concentrações dos TGs, aumento das concentrações da HDL, assim como ligeiro aumento das concentrações de LDL, mas essencialmente o aumento do tamanho destas partículas. Os autores Sharman M. J. et al., realizando um estudo cross-over, durante 6 semanas sob uma DRHC e 6 semanas durante uma dieta pobre em gorduras, constataram que após a DRHC houve um aumento significativo do tamanho das partículas LDL. Apesar de se comprovar apenas a curto prazo e da amostra ser pequena, puderam encontrar uma relação entre a quantidade de gordura/hidrato de carbono ingerida na dieta e o tamanho das partículas de LDL. Constataram, adicionalmente, que a DRHC reduz significativamente os níveis dos lípidos pós-prandial, assim como os níveis de TG em jejum. Estes resultados são determinantes no sentido em que, efetivamente demonstram que as DRHC podem potencialmente provocar alterações no perfil lipídico, no entanto, tanto a redução dos TG em jejum e dos lípidos pós-prandial, assim como o aumento do tamanho das partículas de LDL reduzem o risco de progressão e patogénese cardiovascular. Pois, pelo contrário, indivíduos que apresentam maiores concentrações de partículas mais pequenas de LDL, tem 3x maior risco de desenvolver uma DCV; assim como o aumento lipídico pós-prandial parece estar fortemente associado a eventos aterogénicos e pro-inflamatórios, tais como, a produção de remanescentes de quilomícrons, redução das concentrações de HDL, disfunção endotelial e ativação da coagulação<sup>36</sup>.

Outros autores, Norwitz. N. G. e Loh V., demonstraram também a relevância de um estudo mais detalhado do perfil lipídico na interpretação dos resultados de uma DRHC, com a apresentação de um caso de um jovem de portador de uma colite ulcerosa recidivante. Devido à ineficácia do tratamento, o paciente decidiu testar uma dieta mediterrânea cetogénica. Consumia diariamente cerca de 75-80% de gorduras, 15-20% de proteínas e apenas 4-5% de HC. No final de 7 meses sob dieta cetogénica, os valores lipídicos duplicaram/triplicaram o que poderia motivar, erradamente, à descontinuação da dieta apesar dos benefícios que trazia ao doente. Contudo, devido à já conhecida heterogeneidade da forma e função das partículas de lipoproteínas, os autores realizaram um estudo mais detalhado, através da obtenção de um painel fracionado, dividindo a contagem das lipoproteínas LDL e HDL segundo o tamanho, onde incluíram também a contagem de apolipoproteína B e lipoproteína a, LDL oxidado e a atividade da lipoproteína associada à fosfolipase (LP-PLA2). Constatou-se, assim, que o aumento do colesterol total (160 para 450mg/dL) deveu-se em grande parte ao aumento do LDL (90 para 321mg/dL). As partículas de LDL foram subdivididas em grandes, médias e pequenas. As partículas grandes de LDL não estão associadas a risco cardiovascular e, antes pelo contrário, podem ser cardioprotetoras. Já as pequenas partículas LDL,

assim como as partículas de LDL oxidadas, são as responsáveis pela formação de células espumosas e placas aterogénicas. As pequenas e médias partículas de LDL sofreram uma redução de 8 e 11%, respetivamente. Logo, o aumento do LDL é feito à custa das grandes partículas, que são em parte responsáveis pelo transporte de triglicéridos do fígado para os tecidos periféricos onde estes são utilizados como fonte de energia. Isto demonstra uma boa resposta adaptativa visto que a dieta foi feita à base de gorduras e constata-se um aumento das grandes partículas de LDL e não a sua fragmentação para partículas mais pequenas. A lipoproteína a e a atividade da LP-PLA2 aumentaram, contudo, quando associadas, eliminam as lipoproteínas oxidadas, o que pode traduzir-se também por um mecanismo adaptativo, em resposta ao aumento da LDL oxidada. Adicionalmente, a LP-PLA2 associada a HDL pode ser antiaterogénica.

Em relação ao HDL, que sofreu um aumento de 45 para 109mg/dL, já é sabido que tem funções cardioprotetoras, para além de ser responsável pelo transporte reverso do colesterol, possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

Para além destas alterações, também se observou um aumento do LDL oxidado, que, na perspetiva dos autores, se deve à elevada ingestão de gorduras polinsaturadas (mais propensas à oxidação) e à diminuição da ingestão de alimentos com propriedades antioxidantes (como citrinos ricos em vitamina C). Os autores sugeriram o aumento da ingestão de alimentos com vitamina C, pois segundo alguns estudos em animais, existe uma resposta adaptativa ao défice de vitamina C com o aumento de um fator antifibrinolítico (Lpa), para promover a formação de coágulos e evitar hemorragias abundantes. Também aconselharam a diminuição da ingestão de gorduras polinsaturadas e substituí-las por gorduras monoinsaturadas, pelo facto de serem mais resistentes à oxidação e poder, desta forma, causar uma diminuição do LDL oxidado, da Lpa e da atividade da LP-PLA2.

Foi, desta forma, demonstrado que um paciente que adota uma DRHC merece uma análise mais detalhada que inclua o estudo das subfrações dos lípidos. Neste doente, o estudo padrão do perfil lipídico, classificá-lo-ia com potencialmente alto risco cardiovascular, no entanto, um raciocínio clínico individualizado e a prestação de cuidados holísticos e integrativos, permitiu que continuasse a beneficiar dos resultados da DRHC em segurança<sup>37</sup>. Além disso, também foi constatado, que a DRHC promove o aumento da adiponectina, hormona secretada pelo tecido adiposo, capaz de aumentar a sensibilidade à insulina e com características anti-aterogénicas.<sup>38</sup>

## **FUNÇÃO RENAL**

Atualmente têm sido levantadas questões acerca do impacto das dietas ricas em proteína sobre a função e possível lesão renal, devido a um efeito de hiperfiltração glomerular que estas provocam, que poderá levar a albuminúria importante e culminar com uma redução da taxa de filtração glomerular, essencialmente em pessoas com uma doença renal crônica já estabelecida<sup>39</sup>. Visto que algumas DRHC estão associadas a um aumento da ingestão de proteínas e, tendo em conta que a diabetes é a principal causa de doença renal crônica, a associação destes poderia provocar alterações da função renal. Apesar disto, apenas um estudo demonstrou um aumento dos valores da creatinina plasmática, no entanto, manteve-se dentro dos valores de referência (0.86mg/dL, valor de referência: <1.2mg/dL).

## **OUTROS RESULTADOS**

As DRHC podem estar associadas a outros benefícios ou efeitos indesejados e, como tal, alguns estudos investigaram outras alterações possíveis.

A restrição de HC durante as dietas pode ser preocupante no que concerne deficiências vitamínicas, visto que implicará alguma restrição ao nível dos frutos e outros alimentos ricos em açúcar. No entanto, nos 3 estudos que avaliaram este parâmetro, em nenhum deles foi realizada suplementação nos pacientes e não se encontraram défices vitamínicos. Contudo, o tempo de follow-up desde pode ter sido curto (12 semanas a 19 meses) e não representar os verdadeiros efeitos da dieta a longo prazo<sup>8,9,12</sup>.

Dos 4 estudos que investigaram o impacto sobre a função renal, 3 não encontraram qualquer alteração significativa<sup>8,10,15</sup>. Apenas foi observado no estudo de Schmidt S. et al., no período de 12 semanas, um aumento dos valores de creatinina de 0.85mg/dL para 0.87mg/dL durante a DRHC<sup>9</sup>. Apesar do aumento, os valores continuaram dentro do recomendado. Assim, parece não haver efeitos sobre a função renal no período de 12 semanas e 2±3.3 anos em doentes ainda sem doença renal estabelecida. No entanto, estes resultados podem não ser representativos a longo prazo ou em pessoas com DM1 já com atingimento renal.

Também não se observou impacto significativo das DRHC sobre a PA, contudo, no estudo anterior verificou-se um aumento desta durante a dieta rica em HC. Apesar de não ser o principal resultado a avaliar, a hipertensão arterial é um fator de risco importante de DCV<sup>40</sup> e, em todos os estudos, durante a DRHC os valores estavam dentro do recomendado e, inclusive, mais baixos do que as DRF/dietas ricas em HC<sup>7-10</sup>. Como tal, as DRHC parecem ser benéficas na manutenção de PA normais.

Relativamente ao impacto sobre a função hepática<sup>15</sup> e marcadores inflamatórios<sup>9</sup>, as DRHC parecem ter um efeito neutro.

## **LIMITAÇÕES**

No que concerne aos estudos experimentais, todos tinham uma amostra pequena (10-15 pessoas) e pouco tempo de follow-up (1 a 12 semanas) e, como tal, os resultados podem não representar o efeito na maioria das pessoas com DM1 e a longo prazo.

Adicionalmente, apesar do apoio regular dos nutricionistas, os estudos focam-se essencialmente na quantidade dos macronutrientes e não na qualidade dos alimentos. Além disso, não há um controlo apertado sobre o rigor com que estes seguem a dieta assim como não se avalia a prática de exercício físico. Como tal, todos estes fatores podem distorcer positiva ou negativamente os resultados.

## **CONCLUSÃO**

Ainda que os estudos sejam escassos e com limitações, a DRHC aparentam ser uma terapêutica adjuvante eficaz na perda de peso, diminuição da variabilidade glicémica, no bom controlo glicémico e segura no que concerne à diminuição do número e da gravidade das hipoglicemias e de cetoacidose. Ainda que provoque alterações no perfil lipídico a longo prazo, este deve ser estudado com maior detalhe para compreender se estas alterações tendem a ser cardioprotetoras ou um verdadeiro fator de risco de DCV. Portanto, a eficácia na redução da HbA1c por parte destas dietas, com conseqüente diminuição de complicações macro e microvasculares, poderá ser a solução para a elevada taxa e precoce mortalidade das pessoas com DM1. No entanto, para introdução das DRHC na prática clínica como uma terapêutica adjuvante, será necessária a realização de mais estudos, com maiores amostras e maior tempo de follow-up. E, além disso, direcionar esta terapêutica a adultos, sem comorbilidades, tendo em conta as características das amostras destes estudos e a falta de literatura no que concerne aos efeitos destas dietas noutras faixas etárias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine 2022.
2. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37(1):9-16. DOI: 10.2337/dc13-2112.
3. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008;31(7):1360-6. (In eng). DOI: 10.2337/dc08-0107.
4. Distiller LA. Why do some patients with type 1 diabetes live so long? *World J Diabetes* 2014;5(3):282-7. (In eng). DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.282.
5. Wise J. Type 1 diabetes still shortens life span, Scottish study finds. *BMJ : British Medical Journal* 2015;350:h59. DOI: 10.1136/bmj.h59.
6. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
7. Dimosthenopoulos C, Liatis S, Kourpas E, et al. The beneficial short-term effects of a high-protein/low-carbohydrate diet on glycaemic control assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(8):1765-1774. (In eng). DOI: 10.1111/dom.14390.
8. Krebs JD, Parry Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25(1):78-84. (In eng). DOI: 10.6133/apjcn.2016.25.1.11.
9. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, et al. Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1680-1688. (In eng). DOI: 10.1111/dom.13725.
10. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Holst JJ, Madsbad S, Nørgaard K. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: A randomized open-label crossover trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;19(10):1479-1484. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12953>.
11. Nolan J, Rush A, Kaye J. Glycaemic stability of a cyclist with Type 1 diabetes: 4011 km in 20 days on a ketogenic diet. *Diabetic Medicine* 2019;36(11):1503-1507. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.14049>.
12. Tóth C, Clemens Z. A child with type 1 diabetes mellitus (T1DM) successfully treated with the Paleolithic ketogenic diet: A 19-month insulin freedom. *International Journal of Case Reports and Images* 2016;66:752-757. DOI: 10.5348/ijcri-2015121-CR-10582.
13. Buehler LA, Noe D, Knapp S, Isaacs D, Pantalone KM. Ketogenic diets in the management of type 1 diabetes: Safe or safety concern? *Cleve Clin J Med* 2021;88(10):547-555. (In eng). DOI: 10.3949/ccjm.88a.20121.
14. Eiswirth M, Clark E, Diamond M. Low carbohydrate diet and improved glycaemic control in a patient with type one diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018;2018 (In eng). DOI: 10.1530/edm-18-0002.
15. Leow ZZ, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med* 2018. DOI: 10.1111/dme.13663.
16. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, et al. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet. *Pediatrics* 2018;141(6) (In eng). DOI: 10.1542/peds.2017-3349.

17. Nielsen JV, Jönsson E, Ivarsson A. A low carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience--a brief report. *Ups J Med Sci* 2005;110(3):267-73. (In eng). DOI: 10.3109/2000-1967-074.
18. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013;67(8):789-796. DOI: 10.1038/ejcn.2013.116.
19. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien Klin Wochenschr* 2019;131(3-4):55-60. (In eng). DOI: 10.1007/s00508-018-1434-9.
20. Tsushima Y, Zhou K, Bena JF, Kashyap SR. Prevalence and Clinical Determinants of Obesity in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Endocr Pract* 2022 (In eng). DOI: 10.1016/j.eprac.2022.01.008.
21. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2021;21(1):187. (In eng). DOI: 10.1186/s12902-021-00851-1.
22. Parente EB, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. The impact of central obesity on the risk of hospitalization or death due to heart failure in type 1 diabetes: a 16-year cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):153. (In eng). DOI: 10.1186/s12933-021-01340-4.
23. DeVries JH, Bailey TS, Bhargava A, et al. Day-to-day fasting self-monitored blood glucose variability is associated with risk of hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 1 and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SWITCH Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21(3):622-630. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13565>.
24. Wilmut EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(12):2599-2608. (In eng). DOI: 10.1111/dom.13842.
25. Huang S, Shi K, Ren Y, et al. Association of magnitude of weight loss and weight variability with mortality and major cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):78. (In eng). DOI: 10.1186/s12933-022-01503-x.
26. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
27. Secrest AM, Washington RE, Orchard TJ. Mortality in Type 1 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. *Diabetes in America*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
28. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, et al. Incidences of Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis and Prevalence of Microvascular Complications Stratified by Age and Glycemic Control in U.S. Adult Patients With Type 1 Diabetes: A Real-World Study. *Diabetes Care* 2019;42(12):2220-2227. DOI: 10.2337/dc19-0830.
29. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther* 2012;14 Suppl 1(Suppl 1):S51-8. (In eng). DOI: 10.1089/dia.2012.0031.
30. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):198-203. (In eng). DOI: 10.2337/dc10-1371.
31. Lacy ME, Gilsanz P, Eng C, Beerli MS, Karter AJ, Whitmer RA. Severe Hypoglycemia and Cognitive Function in Older Adults With Type 1 Diabetes: The Study of Longevity in Diabetes (SOLID). *Diabetes Care* 2020;43(3):541-548. DOI: 10.2337/dc19-0906.
32. Gulanski BI, De Feyter HM, Page KA, et al. Increased brain transport and metabolism of acetate in hypoglycemia unawareness. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3811-3820. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2013-1701.
33. Dagogo-Jack S, Philip E, Cryer, MD: Seminal Contributions to the Understanding of Hypoglycemia and Glucose Counterregulation and the Discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care* 2015;38(12):2193-9. (In eng). DOI: 10.2337/dc15-0533.

34. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, et al. Low-Carbohydrate Diet Impairs the Effect of Glucagon in the Treatment of Insulin-Induced Mild Hypoglycemia: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care* 2017;40(1):132-135. (In eng). DOI: 10.2337/dc16-1472.
35. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 2017;7(7):e016587. (In eng). DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016587.
36. Sharman MJ, Gómez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr* 2004;134(4):880-5. (In eng). DOI: 10.1093/jn/134.4.880.
37. Norwitz NG, Loh V. A Standard Lipid Panel Is Insufficient for the Care of a Patient on a High-Fat, Low-Carbohydrate Ketogenic Diet. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:97. (In eng). DOI: 10.3389/fmed.2020.00097.
38. Ebbeling CB, Knapp A, Johnson A, et al. Effects of a low-carbohydrate diet on insulin-resistant dyslipoproteinemia—a randomized controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115(1):154-162. (In eng). DOI: 10.1093/ajcn/nqab287.
39. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(8):1667-1679. (In eng). DOI: 10.1681/asn.2020010028.
40. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(4):223-237. (In eng). DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.

## ANEXOS

TABELA I - RESULTADOS DOS ESTUDOS COM DRHC

CV- Coeficiente De Variação, CT - Colesterol total, DRHC - Dieta restrita em HC, DHC - Dieta rica em HC, DRF - Dieta de referência, DMED - Dieta mediterrânea, ES - Episódios de hipoglicemia sintomática, Exp - Experimental, HDA1C - Hemoglobina glicada, Obs - Observacional, PA - Perímetro Abdominal, SD - Desvio Padrão, TIA - Tempo no intervalo-alvo, TH - Tempo Em Hipoglicemia (HC<70mg), VET - valor energético total

Estudo	Tipologia	Duração da dieta	Amostra	HC + VET /dia	Idade (anos)	Peso	Variabilidade glicêmica (CV/SD)	Controlo glicêmico (TIA/HA1bc)	Diferença HbA1c	Hipoglicemia (TH/ES)	Cetoacidose	Perfil lipídico (mg/dl)
7	Exp	1 semana	15	91.3±13.43g 1636.8±141.38kcal	36.1± 10	-0.14kg (DRHC) vs -0.06kg (DMED) vs +0.3kg (DRF) (P=0.13)  Sem alterações significativas no PA (P=0.15)	CV:36.18±9.30%	74.33 ± 12.85% /-	Não determinada	TH (mediana): 12% s/ episódios graves	Não publicado	Não reportado
				171.14±18.3g 1687.87±172.58kcal			CV: 38.15±9.10%	70.20 ± 12.86% /-		TH (mediana): 9% s/ episódios graves		
				194.5±25.92g 1667.47±168.5kcal			CV: 41.48±8.69%	67.53±12.73% /-		TH (mediana): 14% s/ episódios graves		
8	Exp	12 semanas	10	103±22g 1391±159kcal	44.5±10.4	-5.2kg (DRHC) vs -0.4kg (DRF) Sem diferenças significativas (P=?)	MAGE: 149.8±63.5mg/dL	7.2±0.4%	-0.7%	Não publicado	Não publicado	LDL:108.28±30.94 TG:70.86±26.57 HDL:58±7.73
				203±92g 1854±551kcal			44.8±8.3	MAGE: 155.2±20.9mg/dL				7.4±0.9%
9	Exp	12 semanas	14	98±11g /?	44 ± 12	-1.9kg (DRHC) vs +2.7kg (DHC) (P<0.001)  PA DRHC: -5.2cm vs PA DHC: 0cm (P=0.031)	CV: 32.7 ± 3.2% SD: 52.2 ± 7.2 mg/dL	68.6 ±8.9% /7.4± 0.4%	+0.1%	TH:1.9±1.8% Início: 2.1±1.3 Fim: 1.4±0.7/ 12 semanas	1 episódio	LDL:96.67±27.07 TG 53.14±17.72 HDL: 78.5±15.47
			11	246±34g /?			CV: 37.5 ± 3.6% SD: 59.4 ± 7.2mg/dL	65.3±6.5% /7.3±0.3%	-0.1%	TH:3.6±2.1% Início: 2.3±1.6 Fim: 2.8±1.5/12 semanas	Não ocorreu	LDL:88.94±19.34 TG: 62±26.57 HDL: 79.66±18.56

10	Exp	1 semana	10	47 ± 10 g 1876±278kcal	isocalóricas	48 ± 10	-2.3kg (DRHC) vs -0,4Kg (DHC) (P=0.38)	CV: 27.7±3.6 SD:34.2±7.2mg/dL MAGE:90±18mg/dL	83% ± 9% / 6.7± 0.3%	-0.3%	TH: 3.3±2.8%	Não ocorreu	LDL:85.07± 34.8 TG: 62± 17.72 HDL: 81.21± 19.34
				225± 30 g 2036±265kcal				CV: 35.4±5.7 SD:46.8±7.2mg/dL MAGE:122.4±28.8mg/dL	72% ± 11% / 6.7± 0.9%		TH: 8.0±6.3%		LDL: 73.47± 27.07 TG: 70.86± 8.86 HDL: 73.47± 23.2
16	Obs	2.2 ± 3.9 anos (n=313)	316-36	36 ± 15g (n=223)		27 ± 19 (n=316)	Não estão publicados relativamente ao peso	SD: 28 ± 12mg/dL (n=115)	5.67 ± 0.66% (n=300)	Não determinada	69% no último mês, 55% 1-5/mês 2%convulsões/coma 4% necessitou de glucagão no último ano (n=297-299)	1% reportaram 4 hospitalizações no último ano (n=300)	LDL: 147 ± 83 TG: 74 ± 37 HDL: 74 ± 21 (n=80)
17	Obs	12 meses	22	<90g		51 + 10	Perda de peso observada apenas nas pessoas com excesso de peso.	Não determinados	6.4 + 0.8%	-1.1	I: 2.9±2/semana D:0.5±0.4/semana	Não publicado	CT: 216.55±27.07 LDL:151.78±26.57 TG: 53.14+ 26.57 HDL: 54.14+ 11.6
15	Obs	2.6 ± 3.3 anos	11	<55g		36.1± 6.8	Não estão publicados dados relativamente ao peso	26.4±8.0% / 27± 12.6mg/dL	74±20 % / 5.3±0.4%	Não determinada	TH(<54mg/dL):3.6% 0.4±0.7/semana Não referem gravidade	Não publicado	LDL: 212.7±65.74 TG: 97.43 (35.43- 310) HDL: 77.34±34.8
11	Obs	4 anos + 20 dias exercício intenso	1	<30g		37	Não estão publicados dados relativamente ao peso	35.3% / 37.8mg/dL	80.4% /5%	-1.8	TH(<70mg/dL): 14.8% 1 episódio durante exercício intenso	Não ocorreu	LDL: 228.15 TG: 168.3 HDL: 104.4
13	Obs	2 anos	1	<30g		31	-16kg	Não determinados	98% / 5.5%	-2.55	2-3 a cada 2 semanas (sem gravidade)	Não ocorreu	LDL: 221mg/dL
12	Obs	19 meses	1	<50g		9	+4.4kg	SD=15.5 mg/dl (DRHC) vs SD=72mg/dL (DHC)	5.6%	-8.9	Não ocorreu	Não publicado	LDL: 129 TG: 124 HDL: 69
14	Obs	5 meses	1	<50g		20	-3kg	Não determinados	5.3%	-2.2	Não ocorreu	Não ocorreu	CT: 154.68mg/dL LDL 81.2mg/dL