

Dietas restritivas na *Diabetes mellitus* tipo 2: remissão e controle glicêmico

Restrictive diets on Type 2 *Diabetes*: remission and glyceemic control

Dietas restrictivas en la *Diabetes mellitus* tipo 2: remisión y control glucémico

Recebido: 24/01/2023 | Revisado: 03/02/2023 | Aceitado: 04/02/2023 | Publicado: 10/02/2023

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0150-6348>
Faculdade Atenas, Brasil
E-mail: lgcherain@gmail.com

Izadora Pires de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-2557>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: izadora.tkm@hotmail.com

Juliana Reis Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9728-7017>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: julianasilvatp@hotmail.com

Andréa Couto Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9367-7234>
Faculdade de Minas BH, Brasil
E-mail: andreaacouto@gmail.com

Melanie Massote

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3722-3411>
Faculdade de Medicina de Barbacena, Brasil
E-mail: melmassote@gmail.com

Gabriel Henrique Carneiro Junqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6010>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: gabriel.junqueira@aluno.unifenas.br

Felipe Megda Leonardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3722-3411>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: felipe.leonardo@aluno.unifenas.br

Guilherme Acedo Zago de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4249-5673>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: gar.azoliveira@gmail.com

Giovani Caiolli Noel Scapin Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5708-3711>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: giovanicaiolli_13@hotmail.com

Carollayne Mendonça Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-4705>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: carollaynemr@hotmail.com

Resumo

Introdução: Embora as modificações no estilo de vida sejam universalmente reconhecidas como o tratamento de primeira linha da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o controle glicêmico adequado é difícil de alcançar na maioria dos pacientes obesos. Os medicamentos ajudam a controlar os sintomas da diabetes, mas não podem impedir a progressão da doença. O objetivo desse estudo é elucidar o papel das dietas restritivas no controle glicêmico e remissão da diabetes tipo 2. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi “A restrição calórica possibilita remissão e melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2?”. A busca pelos artigos ocorreu nas principais bases de dados (PubMed, Scielo e Google Scholar) a partir dos termos “calorie restriction” e “type 2 diabetes” combinados entre si por operadores booleanos. Resultados e discussão: Há diversas maneiras de intervenção nutricional, com ou sem a adição de medicamentos, que podem levar a melhora do controle glicêmico e até mesmo remissão da DM2. Ainda se mostra controversa a superioridade da restrição de carboidratos em relação à dieta com restrição de calorias, com estudos mostrando benefícios nos dois tipos de intervenção. Períodos intermitentes de dieta também se mostraram benéficos. Conclusão: Portanto, as dietas restritivas são eficazes no controle glicêmico e

são capazes de levar à remissão da diabetes mellitus tipo 2 em médio e longo prazo. Mais estudos devem ser feitos para que seja esclarecida a melhor alteração dietética para esse tipo de paciente.

Palavras-chave: Restrição calórica; Endocrinologia; *Diabetes*.

Abstract

Introduction: Although lifestyle modifications are universally recognized as the first-line treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM), adequate glycemic control is difficult to achieve in most obese patients. Medications help control the symptoms of diabetes but cannot prevent disease progression. The aim of this study is to elucidate the role of restrictive diets in glycemic control and remission of type 2 diabetes. **Methodology:** This is an integrative review, in which the guiding question was "Does calorie restriction allow remission and improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus? The search for articles was performed in the main databases (PubMed, Scielo, and Google Scholar) using the terms "calorie restriction" and "type 2 diabetes" combined with Boolean operators. **Results and discussion:** There are several ways of nutritional intervention, with or without the addition of drugs, which may lead to improved glycemic control and even remission of T2DM. The superiority of carbohydrate restriction over calorie-restricted diets remains controversial, with studies showing benefits in both types of intervention. Intermittent periods of dieting have also been shown to be beneficial. **Conclusion:** Therefore, restrictive diets are effective in glycemic control and are able to lead to remission of type 2 diabetes mellitus in the medium to long term. Further studies should be done to clarify the best dietary change for this type of patient.

Keywords: Calorie restriction; Endocrinology; *Diabetes*.

Resumen

Introducción: Aunque las modificaciones del estilo de vida están universalmente reconocidas como el tratamiento de primera línea de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es difícil conseguir un control glucémico adecuado en la mayoría de los pacientes obesos. Los medicamentos ayudan a controlar los síntomas de la diabetes, pero no pueden impedir la progresión de la enfermedad. El objetivo de este estudio es dilucidar el papel de las dietas restrictivas en el control glucémico y la remisión de la DM2. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora, en la que la pregunta norteadora fue "¿Puede la restricción calórica reducir y mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? La búsqueda de artículos se realizó en las principales bases de datos (PubMed, Scielo y Google Scholar) utilizando los términos "restricción calórica" y "diabetes tipo 2" combinados mediante operadores booleanos. **Resultados y discusión:** Existen varias formas de intervención nutricional, con o sin adición de fármacos, que pueden conducir a un mejor control glucémico e incluso a la remisión de la DM2. La superioridad de la restricción de carbohidratos sobre las dietas de restricción calórica sigue siendo controvertida, con estudios que muestran beneficios en ambos tipos de intervención. También se demostró que los periodos intermitentes de dieta eran beneficiosos. **Conclusión:** Por lo tanto, las dietas restrictivas son eficaces en el control glucémico y son capaces de conducir a la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 a medio y largo plazo. Deberían realizarse más estudios para aclarar cuál es el mejor cambio dietético para este tipo de pacientes.

Palabras clave: Restricción calórica; Endocrinología; *Diabetes*.

1. Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é uma condição de saúde crônica multifatorial desencadeada por vários fatores genéticos e/ou ambientais. O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ocorre devido a uma perda progressiva da secreção de insulina das células β frequentemente no contexto de resistência à insulina. DM2 e suas comorbidades atingiram proporções epidêmicas. A prevalência e a incidência de DM2, representando mais de 90% de todos os casos de diabetes, estão aumentando rapidamente em todo o mundo. A Federação Internacional de Diabetes estimou que o número de pessoas com diabetes deve alcançar 629 milhões em 2045, e a proporção de pessoas com DM2 está aumentando na maioria dos países. (Da Costa, 2021; Artasensi, 2020; Laakso, 2019)

O DM2 tem sido referido por muito tempo como diabetes não insulino dependente, ou diabetes de início adulto caracterizado por resistência à insulina, que pode piorar progressivamente para resistência absoluta, mas na última década a redução da função das células β foi reconhecido como um problema-chave nesse tipo de diabetes. O tecido adiposo é um órgão endócrino capaz de segregar várias hormonas e citocinas, que são capazes de induzir um estado de inflamação crônica e resistência à insulina. (Chen, 2017; Polito, 2020; Taylor, 2021)

Além disso, em pacientes obesos com síndrome metabólica é mais comum observar baixos níveis de adiponectina e um estado de resistência à leptina, que é um hormônio com atividade orexígena, que ajuda a regular o balanço energético inibindo a

fome, enquanto a adiponectina é um peptídeo sintetizado pelos adipócitos que apresenta efeitos antiinflamatórios, antiaterogênicos e é um sensibilizador de insulina. Essa disfunção metabólica leva à resistência à insulina com consequências principalmente nos tecidos adiposo, muscular e hepático. Nessa situação, a insulina não tem efeito antilipolítico, consequentemente há aumento da produção e secreção, na circulação sistêmica, de ácidos graxos livres (AGL) que também são responsáveis pelo estado de resistência à insulina. As concentrações plasmáticas elevadas de AGL estão associadas ao aumento da produção hepática e secreção de glicose. (Polito, 2020; Richard, 2020; Esmaili, 2020; Ference, 2017)

Embora as modificações no estilo de vida sejam universalmente reconhecidas como o tratamento de primeira linha do DM2, o controle glicêmico adequado é difícil de alcançar na maioria dos pacientes obesos. A cirurgia bariátrica é uma opção de tratamento eficaz para pacientes obesos com DM2, mas é invasiva, cara e não isenta de riscos. Os efeitos a longo prazo não foram definitivamente estabelecidos e a falha da intervenção cirúrgica pode ocorrer devido ao não cumprimento de fatores de dieta e estilo de vida. Além disso, muitos pacientes requerem reversão cirúrgica. Os medicamentos ajudam a controlar os sintomas da diabetes, mas não podem impedir a progressão da doença. (Galaviz, 2018; Furmli, 2018)

Levando em consideração os fatos citados anteriormente, o objetivo desse estudo é elucidar o papel das dietas restritivas no controle glicêmico e remissão da diabetes mellitus tipo 2.

2. Metodologia

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre as vantagens e desvantagens da restrição calórica no tratamento de DM2. A revisão integrativa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento. (Silva, 2020; Guedez, 2021)

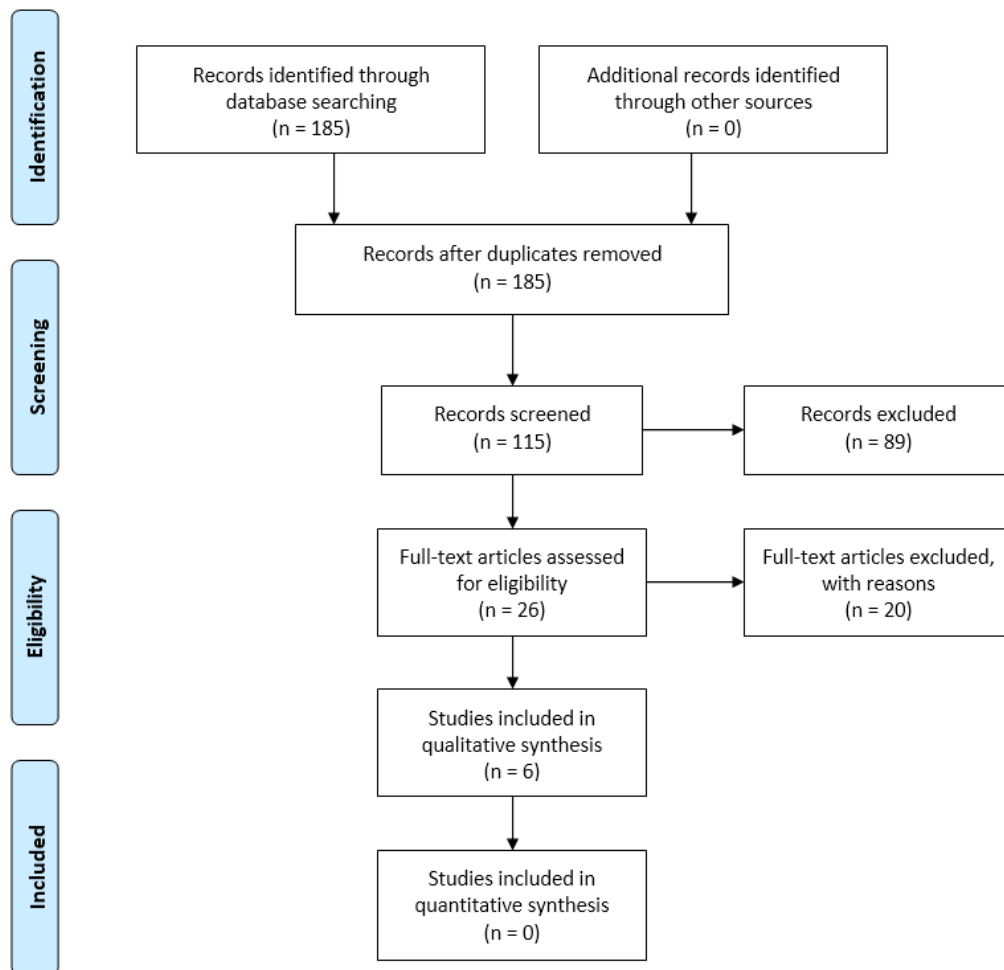
Foram seguidos os passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão (2008): 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A questão norteadora foi definida seguindo a estratégia PICO, cujo significado, segundo Sousa, Marques Vieira *et al.* (2017), é: Patient, referente a pessoa e/ou problema, Intervention, relacionada à intervenção, Comparison, comparação e Outcomes referente aos resultados. Assim, na pesquisa, foi da seguinte maneira: P: pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2; I: restrição calórica; C: dietas sem restrição calórica; O: remissão de diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico. Com base em todos os passos adotados, a pergunta norteadora definida foi: “A restrição calórica possibilita remissão e melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2?”.

Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu no mês de janeiro de 2023 por dois juízes independentes, sendo as discordâncias resolvidas em consenso, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores padronizados pelo sistema de saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês “calorie restriction”, “type 2 diabetes”, “caloric restriction” e “diabetes mellitus, type 2”. O termo booleano de escolha foi o AND. As técnicas utilizadas para busca foram: (calorie restriction) AND (diabetes mellitus, type 2); em português: (restrição calórica) AND (diabetes mellitus tipo 2). A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve por início o ano de 2018. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até o fim de 2022. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: estudos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, editoriais, documentos ministeriais, monografias, relatos técnicos, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados (Figura 1).

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em 2018 e finalizadas em dezembro de 2022. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, estruturando os textos conforme estratégia de busca já mencionada, descartando as repetições. Diante da extração de dados dos resultados, elaborou-se uma tabela constando os autores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão.

Figura 1 - Fluxograma de identificação dos estudos.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

A seleção dos estudos ocorreu através da leitura completa dos textos para selecioná-los conforme os critérios pré-definidos. Inicialmente foram encontrados 187 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram considerados 26 artigos para serem lidos na íntegra. Ao final obteve-se uma amostra de 6 estudos para a revisão integrativa, que estão expostos na tabela 1.

Tabela 1 - Artigos selecionados para compor a revisão integrativa após a aplicação dos critérios de escolha.

Autor	Ano do estudo	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Conclusão
Han <i>et al.</i>	2021	A Low-Carbohydrate Diet Realizes Medication Withdrawal: A Possible Opportunity for Effective Glycemic Control	Ensaio clínico randomizado	121	A dieta pobre em carboidratos pode diminuir o peso corporal, níveis glicêmicos, escore de efeito de medicamentos e agentes hipolipemiantes mais do que a dieta pobre em gorduras, diminuindo assim a carga de custos em pacientes chineses com DM2. O controle estrito da dieta e o monitoramento são as chaves para controlar o diabetes.
Ruggenenti <i>et al.</i>	2022	Long-term kidney and systemic effects of calorie restriction in overweight or obese type 2 diabetic patients (C.Re.S.O. 2 randomized controlled trial)	Ensaio clínico randomizado	103	Em pacientes diabéticos tipo 2 obesos, a restrição calórica melhorou a filtração glomerular e vários fatores de risco cardiovascular e diminuiu o declínio da TFG a longo prazo.
Umphonsathien <i>et al.</i>	2022	Effects of intermittent very-low calorie diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado	40	A dieta intermitente de muito baixa caloria foi altamente eficaz em alcançar o controle glicêmico ideal. Os efeitos de 2 dias/semana e 4 dias/semana de dieta intermitente na remissão do diabetes foram relativamente semelhantes.
Kobayashi <i>et al.</i>	2020	Effect of a Moderate Carbohydrate-Restricted Diet on DPP-4 Inhibitor Action among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Month Intervention Study	Ensaio clínico randomizado	29	Esses achados sugerem que uma dieta com restrição moderada de carboidratos (50%) é eficaz em pacientes com DM2, sem afetar a função renal.
Gram-Kampman <i>et al.</i>	2022	Effects of a 6-month, low-carbohydrate diet on glycaemic control, body composition, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: An open-label randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado	71	Uma dieta pobre em carboidratos, sem restrição calórica e com alto teor de gordura tem efeitos benéficos significativos no controle glicêmico e na composição corporal, e não afeta adversamente os fatores de risco cardiovascular em pacientes com DM2. Reduzir a ingestão de carboidratos para 10-25% parece ser uma abordagem nutricional eficaz e segura em relação aos fatores de risco cardiovascular clássicos e à hipoglicemia.
Dambha-Miller <i>et al.</i>	2020	Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study	Coorte prospectivo	867	Em uma amostra populacional de adultos com diabetes tipo 2 detectado por triagem, a perda de peso de $\geq 10\%$ no início da trajetória da doença foi associada a uma duplicação da probabilidade de remissão em 5 anos. Isso foi alcançado sem intervenções intensivas no estilo de vida ou restrições extremas de calorias. Maior atenção deve ser dada para permitir que as pessoas obtenham perda de peso após o diagnóstico de diabetes tipo 2.

DM2: diabetes mellitus 2; TFG: taxa de filtração glomerular. Fonte: Autores (2023).

Avaliando comparativamente diferentes dietas e o desfecho em pacientes com DM2, Han *et al.* (2021) randomizaram 121 pacientes em 2 grupos (dieta pobre em carboidratos e dieta pobre em gorduras), considerando mudanças no peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e vários outros indicadores, exceto dosagens de insulina usadas no grupo da dieta pobre em carboidratos e escore de efeito de medicamentos no grupo da dieta pobre em gorduras. Como resultado, observaram diminuição significativa de peso corporal, IMC, glicemia de jejum, glicemia pós prandial de 2 horas e níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) nos pacientes que foram submetidos à intervenção com baixos níveis de carboidratos ($p < 0,05$). O risco de hipoglicemia e cetoacidose se manteve estável entre os pacientes dos dois grupos.

Sobre a restrição calórica e seu benefício em pacientes obesos e diabéticos tipo 2, Ruggenti *et al.* (2022) se propuseram a observar os efeitos a longo prazo de uma dieta com 25% de restrição, comparada a uma dieta padrão. Aos 6 meses do início da intervenção, o declínio da TFG diminuiu significativamente no grupo da dieta restritiva, além de diminuição do peso corporal, IMC, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, HbA1c, glicemia e triglicerídeos séricos. A restrição calórica foi bem tolerada entre os pacientes.

A dieta intermitente de muito baixa caloria é uma estratégia diferenciada, utilizada em pacientes com diabetes. O estudo de Umphonsathien *et al.* (2022) foi desenhado comparando os efeitos da dieta intermitente em 2 dias/semana, 4 dias/semana e um grupo controle em relação ao controle glicêmico, remissão de DM2 e qualidade de vida. Os grupos de intervenção receberam uma dieta de 600 kcal nos dias restritos e consumo livre de alimentos nos dias não restritos. Após a semana 20, ambos os grupos da dieta de muito baixa caloria obtiveram resultados semelhantes, como a melhora do controle glicêmico, com reduções importantes de HbA1c e índice de resistência à insulina. Remissão da DM2 sem a necessidade de medicamentos foi encontrada em 29% dos pacientes submetidos à dieta intermitente. Triglicerídeos séricos, peso corporal e IMC também reduziram significativamente. Nenhum efeito adverso foi relatado no estudo.

Em contrapartida a uma dieta restritiva de calorias, existe a possibilidade de se restringir certos nutrientes e tipos de alimentos, assim como foi feito por Kobayashi *et al.* (2020), que randomizaram 29 pacientes em dois grupos, sendo o primeiro composto por uma dieta com restrição de calorias e o segundo, composto por dieta com restrição de carboidratos (aproximadamente 50%). Todos os pacientes estavam em uso de inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Os pesquisadores conseguiram verificar, nos 6 meses de acompanhamento, que houve queda significativa nos valores de HbA1c e ligeira diminuição da taxa estimada de filtração glomerular, sem alteração nos níveis de creatinina, no grupo que foi submetido à restrição de carboidratos.

Mais além, investigando a dieta pobre em carboidratos mas sem restrição de calorias, Gram-Kampmann *et al.* (2022) dividiram os pacientes em um grupo a partir desta intervenção (máximo 20% de carboidratos) e um grupo controle com 50-60% de carboidratos na dieta. Após o período de acompanhamento, foi obtido que o grupo da intervenção reduziu a HbA1c após 3 meses, tendo o valor mantido por 6 meses em comparação à dieta controle. Também reduziu peso, IMC e circunferência da cintura em relação aos controles. Não foram relatados episódios de hipoglicemia.

Acerca da remissão da DM2 após mudanças de hábito a longo prazo, foi realizado um coorte prospectivo com 867 pacientes com idade entre 40 e 69 anos, submetidos à avaliações de mudança de peso, atividades físicas, dieta e consumo de álcool, durante 5 anos. Remissão completa da diabetes foi alcançada por 257 participantes (30%). Ademais, os indivíduos que perderam 10% ou mais de seu peso no primeiro ano após o diagnóstico de DM2 tiveram uma probabilidade significativamente maior de remissão. Entre o primeiro e o quinto ano após o diagnóstico, também houve chance de remissão, porém menor. (Dambha-Miller, 2020)

Em suma, há diversas maneiras de intervenção nutricional, com ou sem a adição de medicamentos, que podem levar a melhora do controle glicêmico e até mesmo remissão da DM2. Ainda se mostra controversa a superioridade da restrição de carboidratos em relação à dieta com restrição de calorias, com estudos mostrando benefícios nos dois tipos de intervenção. Períodos intermitentes de dieta também se mostraram benéficos.

4. Conclusão

Portanto, as dietas restritivas são eficazes no controle glicêmico e são capazes de levar à remissão da diabetes mellitus tipo 2 em médio e longo prazo. Mais estudos devem ser feitos para que seja esclarecida a melhor alteração dietética para esse tipo de paciente.

A partir do exposto, pesquisas futuras devem abordar a permanência da remissão da DM2 em amostras populacionais maiores, assim como o melhor tipo de dieta restritiva a ser oferecido ao paciente. Também devem ser propostos tratamentos multidisciplinares, a fim de reduzir o peso corporal e consolidar a eficácia da terapia antidiabética a longo prazo.

Referências

- Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., & Fumagalli, L. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(8), 1987. <https://doi.org/10.3390/molecules25081987>
- Baudilio Belzarez Guedez, J., Ribeiro Lacerda, M., Dias do Nascimento, J., Tonin, L., & de Godoi Caceres, N. T. (2021). Nursing care in hemodialysis: integrative review / Cuidados de enfermagem na hemodiálise: revisão integrativa. *Revista De Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 13, 653–660. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v13.9402>
- Chen, C., Cohrs, C. M., Stertman, J., Bozsak, R., & Speier, S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular metabolism*, 6(9), 943–957. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.019>
- Costa, B. B. da, & Moreira, T. A. (2021). Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune). *Research, Society and Development*, 10(14), e153101421773. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21773>
- Dambha-Miller, H., Day, A. J., Strelitz, J., Irving, G., & Griffin, S. J. (2020). Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 37(4), 681–688. <https://doi.org/10.1111/DME.14122>
- Esmaili, S., Hemmati, M., & Karamian, M. (2020). Physiological role of adiponectin in different tissues: a review. *Archives of physiology and biochemistry*, 126(1), 67–73. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1493606>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Furmlı, S., Elmasry, R., Ramos, M., & Fung, J. (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ case reports*, 2018, bcr2017221854. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221854>
- Galaviz, K. I., Narayan, K. M. V., Lobelo, F., & Weber, M. B. (2015). Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *American journal of lifestyle medicine*, 12(1), 4–20. <https://doi.org/10.1177/1559827615619159>
- Gram-Kampmann, E. M., Hansen, C. D., Hugger, M. B., Jensen, J. M., Brønd, J. C., Hermann, A. P., Krag, A., Olsen, M. H., Beck-Nielsen, H., & Højlund, K. (2022). Effects of a 6-month, low-carbohydrate diet on glycaemic control, body composition, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: An open-label randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 24(4), 693–703. <https://doi.org/10.1111/DOM.14633>
- Han, Y., Cheng, B., Guo, Y., Wang, Q., Yang, N., & Lin, P. (2021). A Low-Carbohydrate Diet Realizes Medication Withdrawal: A Possible Opportunity for Effective Glycemic Control. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.779636>
- Kobayashi, M., Miura, T., Miura, K., Hiroyama, N., & Akashi, K. (2020). Effect of a Moderate Carbohydrate-Restricted Diet on DPP-4 Inhibitor Action among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Month Intervention Study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 66(2), 114–118. <https://doi.org/10.3177/JNSV.66.114>
- Laakso M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. *Molecular metabolism*, 27S(Suppl), S139–S146. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.016>
- Dal, K., Mendes, S., Cristina De Campos, R., Silveira, P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Polito, R., Monda, V., Nigro, E., Messina, A., Di Maio, G., Giuliano, M. T., Orrù, S., Imperlini, E., Calcagno, G., Mosca, L., Mollica, M. P., Trinchese, G., Scarinci, A., Sessa, F., Salerno, M., Marsala, G., Buono, P., Mancini, A., Monda, M., Daniele, A., ... Messina, G. (2020). The Important Role of Adiponectin and Orexin-A, Two Key Proteins Improving Healthy Status: Focus on Physical Activity. *Frontiers in physiology*, 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00356>
- Richard, A. J., White, U., Elks, C. M., & Stephens, J. M. (2020). Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In K. R. Feingold (Eds.) et al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Ruggenti, P., Cortinovi, M., Trillini, M., Parvanova, A., Abbate, M., Satriano, C., Salvetti, F., Bossi, A. C., Trevisan, R., Perna, A., Peracchi, T., Rubis, N., Diadei, O., Martinetti, D., Gaspari, F., Fontana, L., & Remuzzi, G. (2022). Long-term kidney and systemic effects of calorie restriction in overweight or obese type 2 diabetic patients (C.Re.S.O. 2 randomized controlled trial). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 185. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2022.109804>
- Silva, M. E. da, Silva, W. M. da, Silva, G. M. da, Souza, R. G. de, Santos, J. A. dos, Luz, M. K. S. da, Ferreira, M. D. F., Silva, T. M. L., Rocha, L. C. P. da, & Silva, C. A. de O. (2020). Manifestações neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura / Neurological manifestations caused by COVID-19: an integrative literature review. *Brazilian Journal of Development*, 6(7), 52155–52163. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-750>
- Taylor, R. (2021). Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology. *Journal of Internal Medicine*, 289(6), 754–770. <https://doi.org/10.1111/JOIM.13214>
- Umphonsathien, M., Rattanasian, P., Lokattachariya, S., Suansawang, W., Boonyasuppayakorn, K., & Khovidhunkit, W. (2022). Effects of intermittent very-low calorie diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(1), 156–166. <https://doi.org/10.1111/JDI.13619>