

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Lísias Alexandre Santiago da Silva

**INFLUÊNCIA DA DIETA HIPOGLICÍDICA SOBRE O METABOLISMO,
COMPOSIÇÃO CORPORAL E MICROBIOTA INTESTINAL DE INDIVÍDUOS
PORTADORES DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RECIFE
2024**

LÍSIAS ALEXANDRE SANTIAGO DA SILVA

**INFLUÊNCIA DA DIETA HIPOGLICÍDICA SOBRE O METABOLISMO,
COMPOSIÇÃO CORPORAL E MICROBIOTA INTESTINAL DE INDIVÍDUOS
PORTADORES DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da Universidade
Federal de Pernambuco como requisito
para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição

Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª. Gisélia De Santana Muniz

**RECIFE
2024**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Lísias Alexandre Santiago da .

Influência da dieta hipoglicídica sobre o metabolismo, composição corporal e microbiota intestinal de indivíduos portadores da diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa / Lísias Alexandre Santiago da Silva. - Recife, 2024.

75 p. : il., tab.

Orientador(a): Gisélia de Santana Muniz

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

1. Microbiota. 2. Hipoglicídica. 3. Dieta. 4. Metabolismo. 5. Diabetes mellitus tipo 2. I. Muniz, Gisélia de Santana . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LÍSIAS ALEXANDRE SANTIAGO DA SILVA

**INFLUÊNCIA DA DIETA HIPOGLICÍDICA SOBRE O METABOLISMO,
COMPOSIÇÃO CORPORAL E MICROBIOTA INTESTINAL DE INDIVÍDUOS
PORTADORES DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Departamento de Nutrição
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito para obtenção do título de
bacharel em nutrição.

Área de concentração: Nutrição

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Gisélia de Santana Muniz
(Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Rocha de Melo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à minha mãe Lecilma, ao meu pai Aprígio e à minha irmã Líbna, pelo apoio, incentivo, carinho e amor que me proporcionaram ao longo de toda a minha vida pessoal e acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por mais uma vitória concedida a mim, em meio a tantos obstáculos enfrentados ao longo da graduação; Ele se mostra fiel e misericordioso todos os dias. Posso dizer, mais uma vez, que Jesus é a minha força e com Ele não tenho o que temer.

Continuamente, expresso minha gratidão à minha família, em especial à minha mãe, Lecilma, que é um exemplo para mim e sempre acreditou nos meus sonhos, dando-me total suporte e motivação. Agradeço também ao meu pai, Aprígio, que esteve comigo em todos os momentos, à minha querida irmã, Líbna, que sempre cuidou e torceu por mim, e à minha tia, Lenícia, que contribuiu e me incentivou na escolha profissional. Expresso minha gratidão também ao meu companheiro, Marcus Vinicius, que sempre esteve ao meu lado, mostrando-se positivista e amoroso, escutando-me sempre que eu precisava e ajudando-me.

Aos congregados da Primeira Igreja Batista de Nazaré da Mata, aos meus amigos e, em especial, às minhas companheiras de curso, Júlia, Carol, Esther e Eduarda, que foram parte integrante da minha formação e permanecerão presentes em minha vida, com certeza. Agradeço por compartilharem comigo essa jornada, tornando-a mais suave e feliz.

Agradeço à minha família e à minha sogra Marta e minha cunhada Daniela, que abriram mão de parte de suas rotinas para me ajudar, disponibilizando-se para cuidar do nosso filho, Abner, que ainda é um bebê lindo e esperto, enquanto eu construía este trabalho. Gostaria também de agradecer-lo por ser um bebê tão companheiro e especial, que mesmo sem saber ainda, me motiva cada dia mais a nunca desistir dos meus sonhos.

À todos os professores que acompanharam minha jornada, desde os primeiros anos escolares até o presente momento. À minha orientadora, Dra. Gisélia de Santana Muniz, pelo apoio na elaboração deste trabalho, pela paciência e disponibilidade. À banca examinadora, pela dedicação, atenção e disponibilidade para avaliar meu trabalho. E à Universidade Federal de Pernambuco, pelo suporte prestado durante o curso de Nutrição, e pelas inúmeras oportunidades oferecidas para expandir meus conhecimentos, proporcionando um ensino de qualidade do qual me orgulho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada!

“Mas em todas essas coisas somos mais do que vencedores, por aquele que nos amou. Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos”.

Romanos 8:37; Provérbios 16:3

RESUMO

A Diabetes *Mellitus* (DM) é caracterizada pela elevação dos níveis de glicose devido à resistência à insulina ou à produção insuficiente desse hormônio. A diabetes tipo 2 é uma causa significativa de morte prematura e está associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica quando não controlada, resultando em danos nos órgãos vitais, como coração, vasos sanguíneos e rins. Estudos clínicos investigam o impacto das dietas hipoglicídicas, como as dietas low-carb, cetogênica e hiperproteica, na sensibilidade à insulina e na composição da microbiota intestinal em pacientes com diabetes tipo 2. O objetivo do trabalho foi analisar as dietas hipoglicídicas e sua relação com os efeitos sobre o metabolismo, composição corporal e microbiota intestinal em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2. Uma revisão integrativa da literatura foi realizada, por meio do levantamento de artigos nas bases de dados ScienceDirect, Scielo, PubMed, Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), CAPES e Google Acadêmico, publicados a partir de 2014 até março de 2024. Após aplicados os critérios de exclusão, 33 artigos foram selecionados. Durante a busca, observou-se principalmente três tipos de dietas hipoglicídicas (low-carb, cetogênica e hiperproteica). As dietas hiperproteicas mostraram benefícios como manutenção do peso corporal, controle glicêmico, melhora na função das células beta e redução na hemoglobina glicada. Enquanto as dietas cetogênica e low-carb mostraram melhorias na perda de peso e redução na HbA1c e glicemia em jejum, sendo a dieta low-carb menos seguida. A utilização de probióticos e prebióticos também demonstrou benefícios na melhoria do controle glicêmico e na modulação da microbiota intestinal. Apesar do que foi evidenciado, essas intervenções têm o potencial de melhorar o controle glicêmico e a saúde metabólica dos pacientes, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar a eficácia dessas intervenções e entender melhor seus mecanismos.

Palavras - chave: microbiota; hipoglicídica; dieta; metabolismo; diabetes *mellitus* tipo 2.

ABSTRACT

Diabetes *Mellitus* (DM) is characterized by elevated glucose levels due to insulin resistance or insufficient production of this hormone. Type 2 diabetes is a significant cause of premature death and is associated with the development of metabolic syndrome when left uncontrolled, resulting in damage to vital organs such as the heart, blood vessels and kidneys. Clinical studies investigate the impact of low-glycemic diets, such as low-carb, ketogenic and high-protein diets, on insulin sensitivity and the composition of the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes. The objective of the work was to analyze low-glycemic diets and their relationship with effects on metabolism, body composition and intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes *mellitus*. An integrative review of the literature was carried out by surveying articles in the databases ScienceDirect, Scielo, PubMed, Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (VHL), CAPES and Google Scholar, published from 2014 to March 2024. After applying the exclusion criteria, 33 articles were selected. During the search, three types of hypoglycemic diets were mainly observed (low-carb, ketogenic and hyperprotein). High-protein diets have shown benefits such as maintaining body weight, glycemic control, improving beta cell function and reducing glycated hemoglobin. While the ketogenic and low-carb diets showed improvements in weight loss and reductions in HbA1c and fasting blood glucose, the low-carb diet was less followed. Studies have also highlighted significant differences in bacterial composition between individuals with and without the condition. The use of probiotics and prebiotics has also demonstrated benefits in improving glycemic control and modulating the intestinal microbiota. Despite what has been demonstrated, these interventions have the potential to improve patients' glycemic control and metabolic health, but more research is needed to confirm the effectiveness of these interventions and better understand their mechanisms.

Keywords: microbiota. hypoglycemic. diet. metabolism. type 2 diabetes *mellitus*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Principais processos fisiológicos que sofrem ação da insulina.....	19
Figura 2. A via de sinalização da insulina.....	20
Figura 3. Diagrama detalhando as mudanças nas populações bacterianas intestinais, densidade e atividade metabólica ao longo do trato gastrointestinal	30
Figura 4. Fluxograma da seleção dos artigos que compõem a revisão: Influência Da Dieta Hipoglicídica Na Microbiota Intestinal De Indivíduos Portadores Da Diabetes Tipo 2: Uma Revisão Integrativa	36

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Classificação do índice glicêmico, da carga glicêmica e da carga glicêmica diária.
.....24

Tabela 1. Apresentação geral dos estudos em humanos com investigação sobre a relação entre dietas hipoglicídicas associada ao metabolismo de pacientes portadores de diabetes tipo 2...40

Tabela 2. Apresentação geral dos estudos em humanos com investigação sobre a relação entre a microbiota intestinal de portadores de diabetes tipo 2 associadas a dieta hipoglicídica.....51

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AGCCs	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
CG	Carga Glicêmica
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM 1	Diabetes <i>Mellitus</i> 1
DM 2	Diabetes <i>Mellitus</i> 2
IG	Índice glicêmico
IMC	Índice De Massa Corporal
LPS	Lipopolissacarídeos
SM	Síndrome Metabólica
TGI	Trato Gastrointestinal
VET	Valor Energético Total
CHO	Carboidrato
DC	Dieta cetogênica
HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	Diabetes <i>Mellitus</i> e Metabolismo.....	16
2.1.1	Diabetes <i>Mellitus</i>	16
2.1.2	Alterações metabólicas no portador da DM2.....	18
2.2	Dietas hipoglicídicas no tratamento da diabetes <i>mellitus</i> 2	22
2.3	Microbiota intestinal no paciente portador da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	26
2.4	Influência das dietas hipoglicídicas e o seu efeito na microbiota intestinal.....	29
3	OBJETIVO.....	34
3.1	Objetivo Geral.....	34
3.2	Objetivos Específicos.....	34
4	METODOLOGIA	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	61
_____	REFERÊNCIAS	62

1 INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica complexa e multifatorial, classificada como Doença Crônica Não Transmissível (DCNT), e marcada pela perda de controle dos níveis de glicose (hiperglicemia) devido à resistência à ação do hormônio insulina, onde o corpo não responde adequadamente à ação da mesma. A DM pode ser classificada em: DM tipo I, DM tipo II e DM gestacional (Adeshirlarijaney *et al.*, 2020). Se não tratada, pode causar danos graves em órgãos como coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos (OMS, 2024).

Impulsionada pela transição nutricional, a diabetes tipo 2 experimentou um crescimento significativo, refletindo a mudança da desnutrição para a obesidade em âmbito populacional. Esse fenômeno pode ser atribuído a fatores relacionados à globalização e ao aumento da disponibilidade de alimentos, resultando em um aumento no consumo de açúcares, gorduras e comorbidades (Opas, 2000; Escoda, 2002). Segundo a IDF (2019), prevê-se que a prevalência global de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em adultos entre 20 e 79 anos, alcance 578 milhões até 2030 e 700 milhões até 2045, conforme dados da Federação Internacional de Diabetes.

Além do mais, a diabetes desencadeia uma série de alterações metabólicas, incluindo distúrbio de tolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, disfunção endotelial e inflamação, que culminam na síndrome metabólica (SM) (ADA, 2008; Oliveria, *et al.*, 2007; Davì, G., Patrono, C., 2007). Essa síndrome é definida pela anormalidade no metabolismo que frequentemente está associada a complicações como a retinopatia, nefropatia e neuropatia, denominadas complicações microangiopáticas. Há também um aumento no risco de complicações macroangiopáticas, como doença vascular periférica e doença vascular cerebral (Rajamani K., *et al.*, 2009; Scott R., *et al.*, 2009, SBH, 2004).

Concomitantemente, a intervenção alimentar desempenha um papel fundamental no controle da diabetes, com orientações que sugerem diferentes padrões alimentares em termos de composição de macronutrientes, permitindo estratégias personalizadas para o tratamento (Evert, *et al.*, 2013). Em particular as dietas hipoglicídicas (dieta cetogênica, low carb e hiperproteica), principalmente aquelas com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura, têm se destacando entre as prescrições nutricionais, mas poucas pesquisas, com sério rigor

metodológico, investigaram completamente seus efeitos a longo prazo no controle glicêmico e no risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Shai, *et al*, 2008).

Associado a isto estudos clínicos investigaram o impacto da dieta hipoglicídica na sensibilidade à insulina, tanto no diagnóstico da diabetes tipo 2 quanto na progressão dos quadros de pacientes já diagnosticados, mostrando uma variedade de resultados, possivelmente relacionados a mudanças no controle glicêmico e insulínico, na perda de peso, no aumento da saciedade e na HbA1c, bem como ao uso simultâneo de tratamentos para diabetes (Portero, Cattalini, 2005).

Logo, a microbiota intestinal é reconhecida como um sistema orgânico que desempenha um papel na regulação de vários processos fisiológicos do corpo. É constituída por uma diversidade de bactérias que estão envolvidas no metabolismo energético e mantêm uma relação simbiótica com o hospedeiro (Woldeamlak, *et al.* 2020). Estudos indicam uma prevalência diferenciada de filos bacterianos em pacientes com DM2 em comparação com indivíduos saudáveis, como a maior presença de *Firmicutes em relação ao Bacteroidetes* e a diminuição de bactérias produtoras de butirato, como *Clostridium e Faecalibacterium* (Woldeamlak, *et al.*, 2020). Conforme Gurung, *et al.*, (2020), a microbiota intestinal pode também influenciar o desenvolvimento da DM2 ao modular o processo inflamatório, interagindo com componentes da dieta, afetando a integridade e permeabilidade intestinal, além de influenciar o metabolismo da glicose e dos lipídios, bem como a sensibilidade à insulina e a homeostase energética, em geral. Esse impacto ocorre quando há um desequilíbrio na população microbiana, resultando em uma condição conhecida como disbiose (Adeshirlarijaney *et al.*, 2020).

Desta maneira, torna-se crucial avançar nas pesquisas sobre as dietas hipoglicídicas e sua relação com o metabolismo, composição corporal e a microbiota intestinal em pacientes com DM2 como uma alternativa e complemento ao tratamento convencional. Por esse motivo, este estudo tem como propósito reunir informações, por meio de uma revisão integrativa, sobre os efeitos das dietas hipoglicídicas sobre o metabolismo, composição corporal e a microbiota intestinal de indivíduos com diabetes tipo 2. Este é um tema com grande potencial, levando em conta que a comunidade científica e os indivíduos com DM2 estão constantemente procurando maneiras de melhorar ou prevenir as comorbidades associadas, as quais têm impactos adversos na qualidade de vida.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Diabetes *Mellitus* e Metabolismo

2.1.1 Diabetes *Mellitus*

A diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome que acomete parte significativa da população mundial, cerca de 463 milhões de pessoas, e estima-se que para o ano de 2045 ocorra um aumento para 700 milhões de pessoas com a doença. No Brasil, a prevalência da diabetes no ano de 2019, foi de 16,8 milhões de pessoas, correspondendo a 11,4% da população nacional (IDF, 2019). Esta é considerada uma das grandes epidemias do século XXI (sobretudo a DM tipo 2), marcada por uma evolução epidemiológica. Assim, a diabetes constitui um importante problema de saúde pública em razão da elevada prevalência de morbidade e mortalidade, além dos custos que seu tratamento envolve (IDF, 2019; SBD, 2020).

No entanto, a DM2 é estabelecida pelo aumento da concentração da glicose na corrente sanguínea (hiperglicemia). E para o diagnóstico da diabetes há necessidade de associação de exames laboratoriais e clínicos (sinais e sintomas). Assim, a análise da concentração de glicose no sangue, segue como padrões de referências os seguintes valores e exames: 1) glicemia plasmática de jejum (mg/dl): concentração de glicose normal < 100; pré-diabético: glicose entre 99 a 126; Diabetes *Mellitus* ≥ 126 ; 2) Teste de tolerância oral à glicose (mg/dl): concentração de glicose normal < 140; pré-diabético: glicose entre 139 a 200; Diabetes *Mellitus* ≥ 200 ; 3) Hemoglobina glicada (%): pré-diabético: 5,7 a 6,5; Diabético: $>6,5$. Em alguns casos, o rastreamento da hiperglicemia em pacientes assintomáticos é recomendado (SBD, 2023).

Atualmente a diabetes *mellitus* é diferenciada em duas formas pelos termos “dependente de insulina” e “não dependente de insulina”. Atualmente, as definições são classificadas etiologicamente por diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 e gestacional, sendo essas as três formas mais conhecidas (SBD, 2019). No período gestacional há variações hormonais e no metabolismo dos nutrientes, principalmente na atuação da glicose e insulina, e estas mudanças podem desencadear a resistência à insulina, sendo esta condição denominada de diabete gestacional (SBD, 2023).

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), é desencadeada por problemas na síntese de insulina, e pode estar associada ao sistema imunológico, como as doenças autoimunes, ou por causas desconhecidas (idiopáticas); e acomete uma menor porcentagem de indivíduos. Neste tipo de DM1, há destruição das células beta do pâncreas dos indivíduos suscetíveis geneticamente, com a presença de anticorpos, causando ausência de células secretoras de insulina, prejudicando a sua síntese, esse processo é denominado insulite. Onde, as células secretoras de outros hormônios, como glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático, também presentes nas ilhotas pancreáticas são poupadas, porém como as células que secretam insulina são em maior número, as ilhotas pancreáticas acabam se tornando atrofiadas (SBD, 2023; Souza A. *et al.*, 2015).

Já a diabetes tipo 2 tem como causa a predisposição genética e a influência ambiental, seja pelos maus hábitos de vida, como alimentação inadequada, sedentarismo e ganho excessivo de peso, hipertensão arterial resultando na progressão crônica da hiperglicemia (ADA, 2014). Dentre a classificação da DM, o tipo 2 é o mais comum e frequentemente está associado a obesidade e ao envelhecimento (SBD, 2023). E um dos sinais clínicos é a presença da acantose nigricans (Allin K., Nielsen T, Pedersen O, 2021; Wilmot E., *et al*, 2015).

Assim, os indivíduos que apresentam a pré-disposição para a DM2, geralmente apresentam como evidências clínicas iniciais a resistência à insulina, alterações nas sínteses de incretinas (GLP-1 e GIP), e deficiência parcial na síntese de insulina pelas células beta resultando no aumento da glicose circulante (SBD, 2023). E a hiperglicemia sustentada é o resultado da resistência à ação da insulina e da incapacidade do pâncreas para suplantar essa resistência sendo uma das principais responsáveis pelo desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares, neuropáticas e macrovasculares em portadores de DM2 (ADA, 2021).

Contudo, uma das principais causas da DM2 é o excesso de peso, e é válido ressaltar que conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE,2020), entre 2003 e 2019, a proporção de indivíduos com obesidade acima de 20 anos, no Brasil, passou de 14,5% para 30,2%, e a proporção de sobrepeso na população acima de 20 anos passou de 43,3% para 61,7%. É importante destacar que a obesidade ocorre em consequência do acúmulo excessivo de gordura corporal, resultante do comportamento social e alimentar (ambiental) e de fatores genéticos (Oliveira A., Silva F., 2021).

Com isso, o desenvolvimento da diabetes fica mais evidente, pois, o tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina em pacientes obesos, criando resistência a esta, o que ocasiona aumento na glicemia e consequente hiperinsulinemia (Escobar, 2019). Além da diabetes, aumenta-se expressivamente o risco de várias doenças associadas, tais como: doenças cardiorrespiratórias, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, maiores chances de acidente vascular cerebral; retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética este desencadeando a diminuição da sensibilidade, principalmente nos pés e nas pernas e problemas no sistema imunológico (Oliveira A., Silva F., 2021).

Ainda não há evidências científicas quanto a prevalência da DM2 e os gêneros (masculino e feminino), pois, na prática, ambos os sexos sofrem influências significativas no estilo de vida, como hábitos alimentares e inatividade física. Entretanto, existem diferenças relacionadas às características socioculturais e biológicas das diferentes populações, que exercem forte influência no comportamento do indivíduo em relação à sua doença ou na prevenção da mesma. Sendo um assunto a ser mais bem discutidos e abordado em pesquisas futuras (Rossaneis, *et al.*, 2016). Contudo, o tratamento e/ou profilaxia da diabetes, principalmente da DM2, consiste em manter uma vida saudável, seja no controle do peso corporal, da alimentação, e mantendo-se em estilo de vida ativo, além dos tratamentos farmacológicos prescritos pelos médicos (Ministério da Saúde, 2013).

2.1.2 Alterações metabólicas no portador da DM2

A insulina é um hormônio anabólico peptídico de 51 aminoácidos, sintetizado e secretado pelas células beta - pancreáticas diante do aumento das concentrações plasmáticas de glicose, aminoácidos e ácidos graxos (Vargas, *et al.*, 2020; White, 1998). Este hormônio está envolvido em diversos processos metabólicos, como a captação de glicose pela célula, síntese de glicogênio, metabolismo lipídico até mesmo na divisão celular (figura 1). Segundo Beale (2013), muitas destas vias estão interconectadas por isto, qualquer desequilíbrio pode gerar consequências nível moleculares, celulares e sistêmicos.

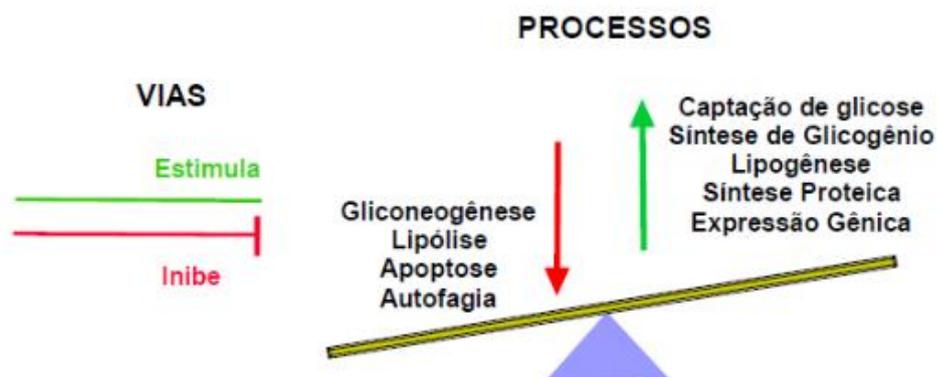
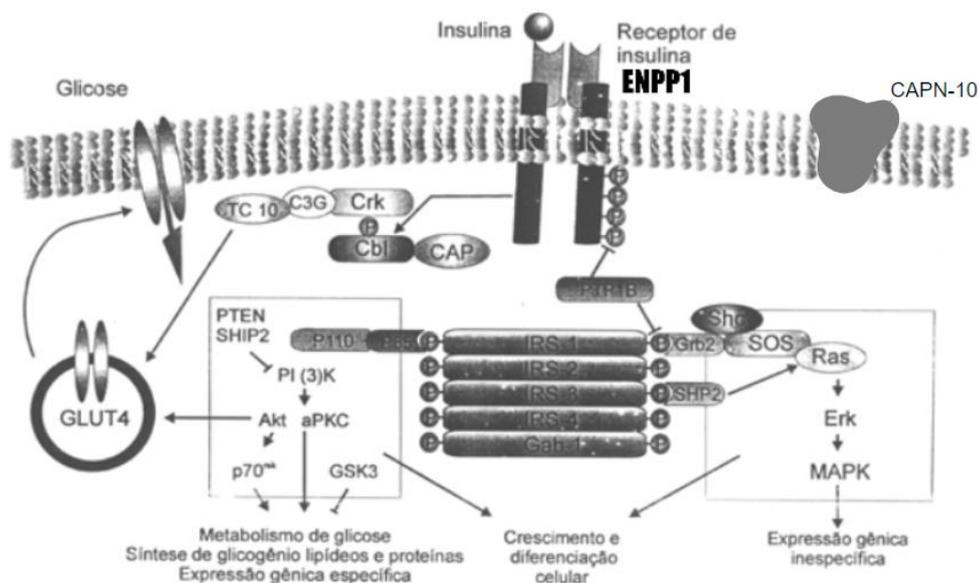


Figura 1. Principais processos fisiológicos que sofrem ação da insulina. Fonte: Cruz J., Paula F., 2021.

A insulina é produzida pelo pâncreas e é transportada pela corrente sanguínea, por ser classificada como um péptido; entretanto recentemente foi demonstrado que apenas uma pequena fração da insulina transita livremente no sangue; e a outra porção deste hormônio é unido ao receptor de insulina (Hiriart-Urdanivia, *et al*, 2019). Assim, a insulina é detectada pelas células através de receptores (Figura 2), e este processo é conhecido como a via de sinalização da insulina. Nesta via de sinalização, a tirosina quinase se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como as proteínas IRS, She e Cbl (White M.,1998).

Com isso, após a fosforilação essas proteínas se ligam a outras moléculas de sinalização através de seus domínios SH2, resultando na ativação de vias de sinalização intracelular como a via da PI3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 via CAP/Cbl (Czech M., Corvera S., 1999). O PIP3 também recruta proteínas quinases como a proteína quinase Akt (também conhecida como PKB), que é então ativada por fosforilação. A Akt tem vários alvos intracelulares, incluindo a ativação de proteínas envolvidas no transporte de glicose (como GLUT4) para a membrana celular, promovendo assim a captação de glicose pelas células musculares e adiposas (Saad M., *et al.*, 2001; Pessin J., Saltiel A.,2000). Essas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídios e proteínas, coordenando e integrando o metabolismo intermediário (Patti M., 1998). Vale ressaltar que na membrana celular também existem enzimas capazes de degradar gordura, como a CAPN-10, evitando, assim, o acúmulo dessa substância e os prejuízos metabólicos que poderiam ser causados aos órgãos atingidos (Czech *et al.*, 2013, Elchebly M., *et al.*,1999).



Figuras 2. A via de sinalização da insulina. Fonte: Adaptado de Carvalheira, J., Zecchin, H., Saad, M. J., 2002.

Em condições de resistência à insulina, as células-alvo respondem inadequadamente à insulina, resultando em níveis elevados de glicose no sangue e outros distúrbios metabólicos associados (Pessin, Saltiel, 2000). Assim, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são características fisiopatológicas comuns de diversas doenças metabólicas, sendo a obesidade e a diabetes dois exemplos notáveis (Sone *et al*, 2001). Na DM2 é possível identificar as modificações que geram a resistência à insulina através de mutações no gene que produz a proteína IRS, impedindo a fosforilação da insulina; mutações no receptor de insulina, bloqueando a entrada da insulina para o meio intracelular; e mutações no receptor de glicose GLUT-4, inibindo o transporte da glicose para o meio interno da célula (Taniguchi, Emanuelli; Kahn, 2006).

Essas três primeiras mutações resultam no acúmulo de glicose no meio extracelular e na corrente sanguínea (Petrie; Pearson; Sutherland, 2011). Contudo, podem ocorrer mutações nas enzimas capazes de degradar a gordura, como o CAPN-10 devido ao excesso de gordura, o que acaba sobrecarregando-o e dificultando a decomposição da gordura, gerando a ceramida por causa do seu acúmulo (Ahima, Lazar, 2008). Isso leva à obstrução dos canais de insulina e glicose, impedindo a entrada de ambas no meio intracelular, resultando não apenas no aumento delas no meio extracelular e na corrente sanguínea, mas também de gordura (Bengoechea-Alonso, Ericsson, 2009; Zhang, *et al.*, 2018).

Os hormônios do trato gastrointestinal estão intimamente relacionados com a taxa de absorção de glicose e outros elementos, e apresentam ainda efeito direto ou indireto sobre a secreção e a resistência periférica à insulina. Esses hormônios são produzidos pela mucosa do estômago, do jejuno, no íleo, no cólon e pelo fígado (Faraj M., *et al.*, 2003; Kellum J., *et al.*, 1990). Entre os hormônios com origem no íleo e no cólon são descritos: os produzidos pelas células L – GLP1 (glucagon like peptide 1), oxintomodulina e enteroglucagon; os secretados através de estímulos nervosos – peptídeo YY e neurotensina (Cummings *et al.* 2007; Morinigo, *et al.*, 2006; Valverde, *et al.*, 2005). Na mucosa do fundo gástrico ocorre a produção de grelina; na mucosa do duodeno e jejuno ocorre a produção de GIP (glucose-dependent insulintropic peptide) e no fígado ocorre a produção de IGF-1 (insulin growth factor 1) (Faraj M., *et al.*, 2003). Hormônios produzidos em outros locais, além do trato gastrointestinal, também apresentam efeito sobre o metabolismo da glicose. Entre eles estão a leptina, a adiponectina, o fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 6 e a resistina, todos considerados como adipocinas produzidas pelo tecido adiposo (Koro, *et al.*, 2004; Santoro, *et al.*, 2006).

Na diabetes tipo 2, o início da doença frequentemente não apresenta sintomas, uma vez que a liberação do hormônio insulina em resposta ao consumo de carboidratos ainda mantém eficazmente o controle da glicose no sangue (ADA, 2014). Com o passar do tempo, associado a fatores desencadeantes da DM2, tais como sedentarismo, sobrepeso ou obesidade, predisposição genética, idade, entre outros., desenvolve-se resistência à insulina, onde o aumento excessivo da produção desse hormônio, em resposta aos níveis elevados de glicose no sangue, está relacionado a falhas na secreção, mecanismo de ação e sinalização intracelular da mesma (Allin K., Nielsent, Pedersen O, 2015; Soares, 2018). Tendo como consequência o hiperinsulinismo, que ao passar do tempo associado aos maus hábitos de vida pode gerar uma resistência insulínica, condição esta que é definida como uma alteração fisiopatológica, onde as células alvo têm uma resposta insuficiente aos níveis normais de insulina (produzido pelo pâncreas) circulante. Esta denominação abrange toda a ação da insulina: crescimento, metabolismo dos carboidratos, lipídios, proteínas e expressão genética. O distúrbio na DM2 é caracterizado por uma ação reduzida da insulina, apesar do aumento das concentrações desta, resultando a níveis elevados de açúcar no sangue, conhecidos como hiperglicemia (Artunc, *et al.*, 2016).

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 também está associada ao desenvolvimento de patologia no sistema cardiológico e cerebrovascular, sendo considerada uma das principais causas de

cegueira, insuficiência renal e amputação dos membros inferiores (IDF, 2019). Em algumas circunstâncias, a resistência à insulina pode progredir para a falência das células beta produtoras do hormônio devido ao sobrecarregamento do pâncreas. Conseqüentemente, a administração exógena de insulina pode ser necessária em determinadas situações. No entanto, essa abordagem terapêutica é menos comum nos casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (SBD, 2019).

2.2 Dietas hipoglicídicas no tratamento da diabetes *mellitus* 2

Uma das abordagens terapêuticas para equilibrar as concentrações de glicose sanguínea e outras alterações metabólicas é a prescrição de fármacos hipoglicemiantes. Estes medicamentos têm o propósito de manter a glicemia do paciente próxima aos valores normais de referência para uma pessoa saudável. Contudo, o uso isolado da medicação não é suficiente para um tratamento eficaz da doença, sendo igualmente essencial fornecer aos pacientes orientações nutricionais para modificar seus hábitos alimentares. A dietoterapia desempenha um papel crucial no controle da doença e é uma opção de tratamento nutricional prioritária, combinada com a prática de exercício físico (SBD, 2019).

Uma das estratégias nutricionais para o paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 é o controle do consumo de carboidratos (CHO). Os carboidratos são classificados como um macronutriente e podem ser divididos em simples e complexos. Os carboidratos simples são conhecidos popularmente como açúcares ou partes deles, e sua estrutura química facilita sua digestão e absorção. São considerados carboidratos simples: glicose, frutose, sacarose e lactose e os podemos encontrar diariamente na forma dos produtos: açúcar de mesa, mel, sucos de frutas, frutas e doces. Já, os carboidratos complexos possuem cadeias mais elaboradas de açúcares e de peso molecular maior que os carboidratos complexos, resultando em uma digestão e absorção mais prolongadas. Alimentos ricos em carboidratos complexos incluem cereais e derivados, tubérculos e leguminosas (Aguilar A., *et al.*, 2009). É importante ressaltar que os alimentos são formados por algumas combinações de nutrientes, e que dificilmente um alimento fornece apenas um nutriente específico; assim, em um alimento fonte de carboidratos complexo também pode fornecer proteínas, lipídios e micronutrientes. Contudo, o planejamento alimentar deve ser cuidadosamente elaborando visando fornecer calorias, mas

com a atenção na prescrição de alimentos que possam minimizar as altas concentrações da glicose (Seyffarth, A., *et al.*, 2000).

Inicialmente, pensava-se que os CHO deveriam ser abolidos da dieta do paciente com DM, e o plano alimentar era composto basicamente de proteínas e lipídios. No entanto, com o passar dos anos, a proporção de macronutrientes aproximou-se cada vez mais da dieta de indivíduos saudáveis (Anderson J., *et al.*, 2004). Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA; do inglês, American Diabetes Association) descreve que não existe um percentual ideal de consumo de calorias a partir de CHO, proteínas e lipídios para pacientes com DM. Porém, além da adoção de uma dieta com restrição de 500 a 750 calorias do consumo habitual, acredita-se que ao reduzir a ingestão de carboidratos simples e refinados, é possível evitar os aumentos bruscos nos níveis de glicose no sangue (ADA, 2021; Basu *et al.*, 2013).

Os CHO são os nutrientes que mais afetam a glicemia. De maneira geral, todo o CHO ingerido é convertido em glicose dentro de 15 min a 2h após a ingestão. Para pessoas saudáveis a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a ingestão de carboidratos corresponde de 45% a 65% do valor energético total (VET). Logo, a recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda para portadores de DM2 que o valor de carboidrato deve corresponder de 45% a 60% do valor energético total ou 130g/dia (SBD, 2019). Tais recomendações baseiam-se na quantidade de glicose utilizada pelo cérebro, através da ingestão dietética, se baseando na DRI's do inglês, dietary reference intakes (IOM, 2005). Já a diretriz da ADA (American Diabetes Association) não descreve uma recomendação específica sobre a quantidade de CHO, mas reforça que o consumo desse nutriente seja a partir de frutas, vegetais, grãos integrais, legumes e laticínios (ADA, 2019).

Além da quantidade ou proporção da dieta de carboidratos, as recomendações sobre este nutriente orientam avaliar o índice glicêmico e a carga glicêmica dos alimentos fontes. O índice glicêmico (IG) é a resposta glicêmica referente a curva da resposta glicêmica pós-prandial de cada alimentos em comparação a um CHO de referência (Olendzki B. C., 2006; Jenkins D., *et al.*, 1981). Já a carga glicêmica (CG) leva em consideração a junção dos diferentes índices glicêmicos de cada alimento presente em uma refeição inteira. Ela é calculada multiplicando o índice glicêmico pelo teor de carboidratos e dividindo por 100 (Brand-Miller, J. C., Foster-Powell, K., Atkinson, F. S., 2002). Conforme Brand-Miller, *et al*

(2013), o IG e a CG dos alimentos podem ser classificados como baixo, médio e alto, de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Classificação do índice glicêmico, da carga glicêmica e da carga glicêmica diária.

	Índice glicêmico (%)	Carga glicêmica (g)	Carga glicêmica diária (g)
Baixo	<55	<10	<80
Médico	56 a 69	11 a 19	-
Alto	>70	>20	>120

Fonte: adaptada de Brand-Miller, *et al*, 2013.

A escolha de alimentos com baixo índice glicêmico (IG) e baixa carga glicêmica (CG) pode ser levada em conta na elaboração do plano alimentar pelo nutricionista para paciente portador de DM (SBD, 2019; ADA, 2019). Dietas com baixo IG resultam em melhora de -0,22 (IC 95% -0,31 a -0,13) na hemoglobina glicada (HbA1c) de pacientes com DM2 (Ojo O., et al., 2018).

A American Diabetes Association (ADA), juntamente com a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes, publicou, no ano de 2018, um relatório em favor da utilização de estratégias de dietas low carb (baixas concentrações de carboidratos) para o controle da hiperglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (Davies *et al.*, 2018). A respeito dessas dietas, pode-se mencionar a dieta mediterrânea, dieta cetogênica (Freeman, J., Kossoff, E., Hartman, A., 2007; Cordain, L., 2011; Estruch, R., *et al.*, 2018).

Sobre as dietas low carb, elas têm como foco principal que o indivíduo reduza a ingestão de carboidratos para que eles não sejam o principal componente da alimentação, enfatizando o consumo de proteínas e gorduras para fornecer energia ao corpo. Geralmente, envolve consumir menos de 200g de carboidratos por dia, frequentemente entre 50 e 150g, ou menos de 40% da energia total proveniente de carboidratos (Perroni, 2017). Este modelo dietético promove o controle da glicemia, da Diabetes *Mellitus* tipo 2, a redução e perda de peso em pessoas com obesidade e sobrepeso, e pode resultar na diminuição e/ou eliminação da necessidade de medicação (Backer, Progetto, Jerums, 2009).

É importante frisar que a dieta cetogênica (DC) que pertence ao grupo das dietas low carb (hipoglicídica), é marcada por uma restrição temporária expressiva de calorias e carboidratos, aliada a uma ingestão adequada de proteínas. Especificamente, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESAs) definiu a dieta cetogênica como aquela que limita a ingestão de carboidratos a menos de 30-50 g/dia e garante que 15-30% da energia total seja proveniente de gorduras (Watanabe, 2020; Terzikhan, et al., 2015). Essa dieta possibilita uma redução rápida de gordura, preservando a massa magra e suprimindo a sensação de saciedade e fome (Moon J., Koh G., 2020). Quando bem elaborada, e com uma ingestão extremamente baixa de carboidratos, o corpo atinge o estado de cetose, onde cetonas e gordura se tornam a principal fonte de energia para o corpo e o cérebro (Zugliani, 2017).

A dieta cetogênica, antes vista como prejudicial à saúde, atualmente é considerada uma opção de tratamento para diabetes tipo 2 (DM2) e obesidade. Estudos recentes mostram que a DC controla a glicemia e o peso corporal melhor do que outras dietas por até 6 meses (Rafullah, Musambil, David, 2022). Segundo Goday, *et al.* (2016) indicam que a adesão e satisfação são maiores com essa dieta do que com uma dieta hipocalórica "padrão". Além disso, a dieta cetogênica pode ajudar na recuperação da secreção inicial de insulina, sendo reconhecida pela American Diabetes Association (ADA) como uma alternativa terapêutica para pessoas com DM2 e obesidade (Caprio M., *et al.*, 2019; Evert A., *et al.*, 2019).

Conforme mencionado por Zugliani (2017), as orientações para dietas de baixo teor de carboidratos variam entre estudos e especialistas. Geralmente, uma dieta low carb é descrita como aquela em que menos de 30% das calorias são provenientes de carboidratos. A maioria das dietas low carb moderadas consiste em 50 a 150g de carboidratos por dia, com uma ingestão relativamente elevada de proteínas e uma quantidade moderada a alta de gorduras. A dieta cetogênica, um tipo de dieta low carb, impõe uma restrição ainda maior de carboidratos, limitando-se a um máximo de 50g por dia, frequentemente chegando a 30g, ou representando 10% do valor energético total. Esta abordagem alimentar depende principalmente de ácidos graxos como fonte de energia, com cerca de 70% do valor energético proveniente de gorduras e proteínas, além do tecido adiposo (Phinney, 2004).

Dentro das dietas hipoglicídicas, as dietas hiperproteicas também se destacam. Elas são caracterizadas pelo considerável aumento do consumo de proteínas em comparação com carboidratos e lipídios (Westerterp-Plantenga, M.; Lemmens, S., Westerterp, K., 2012).

Normalmente, essa dieta possui uma proporção maior de proteínas do que as dietas convencionais (10 a 15% de proteínas em relação ao valor energético total – OMS, 2005) (Pasiakos, S., Lieberman, H., McLellan, T., 2015). Além disso, as proteínas desempenham um papel fundamental na construção e reparação dos tecidos corporais, e contribuem substancialmente para a sensação de saciedade, levando à perda de peso, melhora na composição corporal, controle glicêmico, entre outros (Hession M., *et al.*, 2009).

O último documento da Sociedade Brasileira de Diabetes, de 2022, destaca que a ingestão de proteínas para pessoas com diabetes (sem doença renal) deve ser de 1 a 1,5 g/kg de peso corporal por dia ou 15-20% das calorias totais diárias. Essa recomendação baseia-se em estudos robustos que mostraram benefícios na prevenção da perda de massa muscular durante o emagrecimento, manutenção da massa muscular, controle glicêmico e sensação de saciedade. Além disso, evidências indicam que o consumo de proteínas antes das refeições, combinado com carboidratos, pode melhorar o controle glicêmico, reduzindo o índice glicêmico da alimentação (SBD, 2022).

Segundo Davies, *et al.*, 2018, os efeitos de dietas de baixo teor de carboidrato, com percentual de ingestão igual ou menor que 45% do valor energético da dieta diária levam a melhorias em diversos marcadores: redução da concentração de glicose, níveis de insulina, aumento da sensibilidade à insulina, perda de massa corporal, diminuição da adiposidade e dos triglicerídeos, além de redução ou eliminação do uso de medicamentos. Esses resultados foram comparados com a dieta tradicional recomendada pela ADA, que consiste em uma dieta com cerca de 45-50% de ingestão de carboidratos em relação ao total de calorias consumidas, com um déficit de 500 calorias por dia para redução de peso (ADA, 2017).

2.3 Microbiota intestinal no paciente portador da diabetes *mellitus* tipo 2

O trato gastrointestinal é o órgão primariamente responsável pela digestão dos alimentos e absorção de nutrientes. O epitélio intestinal atua como uma barreira protegendo o ambiente interno do conteúdo luminal enquanto controlando a absorção de nutrientes, água, eletrólitos e vitaminas. O intestino é o maior órgão endócrino do corpo, pela quantidade e diversidade de hormônios ou peptídeos que pode secretar (Reinehr T., Roth C., 2014). Este

órgão mantém uma relação de simbiose com microorganismos (bactérias, vírus, fungos, leveduras, arqueas e fagos) compondo, assim, a microbiota intestinal. (Cani, *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal, em especial as bactérias, é ramificada em filos, consequentemente em classe, ordem, família, gênero e espécie. Apesar de cada pessoa apresentar uma composição microbiana distinta, a estrutura é formada por sete grupos bacterianos (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Cyanobacteria*). E os quatro principais níveis da classificação dos filos: *Firmicutes* (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* e *Prevotella*), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) e *Proteobacteria* (*Helicobacter*, *Escherichia*) (Alou, Lagier, Raoult, 2016; Jayasinghe, *et al.*, 2016; Lopes-Legarrea, *et al.*, 2014, Al-Assal, *et al.*, 2018). Através de interações físicas, neurais, sensoriais, imunológicas endócrinas e parácrinas, principalmente via peptídeos entéricos, há uma comunicação complexa e bidirecional entre sistema nervoso central e trato gastrointestinal (Calente, L., 2019).

Alguns estudos relacionam que a composição da microbiota da mãe pode ser transmitida aos descendentes, e o parto natural é preponderante a melhor e mais rápida proliferação dos microorganismos (Paixão; Castro, 2016). Então a própria composição do microbioma materno pode ser um fator e está atrelado aos hábitos alimentares materno, assim como a duração da gestação e a via do parto. Sendo posteriormente, seguido pelo contato com o ambiente, a amamentação ou uso de fórmulas, e até mesmo a exposição à antibióticos (Chong *et al.*, 2018).

Estudos indicam que a suplementação materna com os probióticos *L. rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis Bb12*, desde o primeiro trimestre da gravidez até o final da amamentação, reduz o risco de alergias em lactentes de alto risco (Soh *et al.*, 2009). Além disso, foi observado uma redução significativa da diabetes *mellitus* gestacional em mulheres que receberam probióticos, comparadas ao grupo placebo, resultando em melhorias na concentração de glicose plasmática e sensibilidade à insulina durante a gestação e até 12 meses pós-parto em mulheres metabolicamente saudáveis (Huurre *et al.*, 2008; Luoto *et al.*, 2010). Essa intervenção também reduz o risco de adiposidade central materna durante o período pós-parto de 6 meses (Laitinen *et al.*, 2008). Como a obesidade materna e a intolerância à glicose são fatores de risco conhecidos para o excesso de peso e a obesidade na prole, a intervenção

probiótica perinatal parece moderar o aumento excessivo de peso, especialmente entre as crianças que posteriormente ficaram acima do peso nos primeiros anos de vida, com efeitos mais pronunciados aos 4 anos de idade (Ilmonen et al., 2011).

Após diversas análises acerca da microbiota intestinal, esta é agora considerada um órgão funcional dentro do corpo, com uma ampla influência sobre o organismo. No entanto, o impacto da alimentação na microbiota humana é complexo, principalmente na primeira infância, e difícil de ser medido (Tengeler; Kozicz; Kiliaan, 2018). Onde, a influência do ambiente pode resultar na modificação do perfil de risco para doenças desde a infância até a fase adulta, idealizando um conceito de “programação microbiana”, análoga a uma “programação metabólica”. Nesse sentido, tais alterações ou disbiose ou ainda a ruptura de uma microbiota normal pode estar associada a diversas condições clínicas, como a Diabetes *Mellitus* tipo 1 e tipo 2, a obesidade, entre outras doenças metabólicas, autoimunes e, entre outras inflamações do trato gastrointestinal (Goulet, 2015).

As evidências demonstram que os indivíduos com diabetes tipo 2 têm uma composição bacteriana alterada. Assim, é possível constatar que a microbiota dos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 apresenta diminuição de bactérias produtoras de butirato, como a *Akkermansia muciniphila*, de *Faecalibacterium prausnitzii* e aumento de *Enterobacteriaceae*, constatando que uma configuração alterada na microbiota está ligada a DM 2 (Allin K., Nielsen T, Pedersen O, 2021).

Numa comparação da microbiota de indivíduos saudáveis versus indivíduos com DM2, foi constatado que há diferenças no ecossistema intestinal dos grupos avaliados (Sedighi M. et al, 2017) . A presença de *Faecalibacterium prausnitzii* foi significativamente menor em pacientes com DM2 (Navab-Moghadam F, et al, 2017). Através da metabolômica, uma análise de metabólitos séricos foi realizada em duas coortes distintas, com pacientes resistentes à insulina e que posteriormente desenvolveram ou não DM2. Portanto, verificou-se que o ácido indolepropiónico, um metabólito microbiano do intestino associado ao consumo de fibras, foi relacionado inversamente com o desenvolvimento de DM2 e inflamação de baixo grau e diretamente associado com melhor secreção e sensibilidade à insulina, com uma melhor preservação da função das células beta, sugerindo uma ligação entre dieta, microbiota intestinal, metabolismo de insulina, glicose e risco de DM 2 (De Mello V., et al, 2017).

Os lipopolissacarídeos (LPS) são componentes da parede celular de certas bactérias Gram-negativas. Sua principal função é desempenhar um papel na integridade estrutural da membrana externa dessas bactérias, que possui a capacidade de migrar do local onde é liberado para a corrente circulatória e desencadear alterações inflamatórias e metabólicas a nível sistêmico (Waldron *et al.*, 2003). Na corrente sanguínea, células imunes reconhecem a molécula de LPS através do receptor Toll Like Receptor 4 (TLR4) e iniciam a resposta inflamatória, produzindo citocinas como Interleucina 6 (IL6), Interleucina 8 (IL8) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) (Waldron *et al.*, 2003; Lecchi *et al.*, 2009; Moresco *et al.*, 2011). Essas interleucinas, por sua vez, atuam a nível hipotalâmico, causando a produção de proteínas de fase aguda a nível hepático e modificando o metabolismo energético (Dantzer, 2001; Kelley, 2003). Neste sentido, infecções com LPS podem desencadear alterações nos níveis de triglicerídeos e colesterol (Farshtch; Lewis, 1968; Cabana *et al.*, 1989; Feingold, *et al.*, 1993), levando à resistência à insulina e, posteriormente, ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* (Carvalho, S., 2013; Han J., Lin H., 2014).

O LPS tem sido o foco dos estudos acerca da saúde humana, englobando vários processos fisiológicos, tais como digestão, transporte e absorção de nutrientes, metabolismo e resposta imune do hospedeiro (Leite, 2014). E sabe-se que a DM2 tem início pela resistência periférica à ação da insulina; portanto, ao se identificar a resistência ao hormônio em um paciente, a investigação da composição da microbiota intestinal pode ser encarada como uma das estratégias de controle e prevenção na progressão desta doença (Munõz-Garach A., Diaz-Perdigones C., Tinahones F., 2016).

2.4 Influência das dietas hipoglicídicas e o seu efeito na microbiota intestinal

A microbiota intestinal constitui uma parte essencial do organismo humano, com a mais alta concentração de bactérias no trato intestinal (Hayashi H, *et al.*, 2005). Os genes presentes no microbioma intestinal superam em 10 a 100 vezes o número de genes no genoma humano, exercendo uma influência significativa no hospedeiro (Tremaroli V., Backhed F., 2012). Embora a composição do microbioma varie entre os indivíduos, os padrões de genes funcionais subjacentes são semelhantes, o que sugere que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase do hospedeiro. (PMHC, 2012). O microbioma intestinal

difere em todo o trato gastrointestinal (TGI) (Hayashi H., *et al.*, 2005; Eckburg O., *et al.*, 2005), e as interações com o hospedeiro também variam, como mostra a figura 4 (Tremaroli V., *et al.*, 2005; Wright A., 2022). Os microorganismos anaeróbios, aeróbios e facultativos dominam o intestino delgado e metabolizam rapidamente carboidratos simples (Raes J. *et al.*, 2012), enquanto as bactérias no íleo têm a capacidade de degradar carboidratos mais complexos (Cecchini D., *et al.*, 2013). No cólon, há bactérias anaeróbicas que fermentam fibras alimentares não digeríveis (Wong J., *et al.*, 2006) e fragmentam ácidos biliares (Shindo K., *et al.*, 1998).

Figura 3. Diagrama detalhando as mudanças nas populações bacterianas intestinais, densidade e atividade metabólica ao longo do trato gastrointestinal.

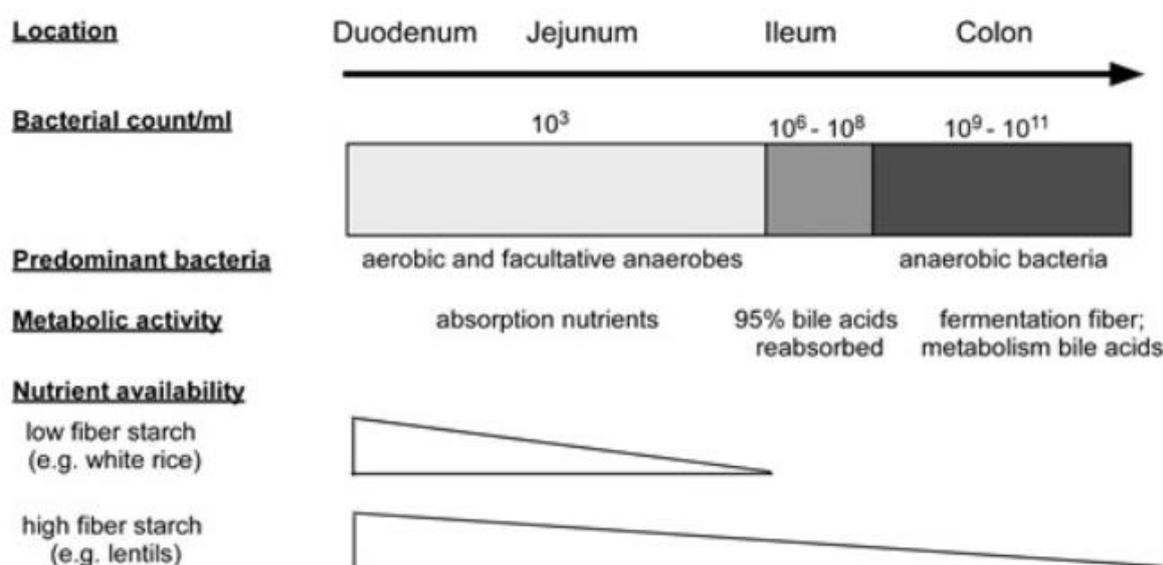


Figura 3. Diagrama detalhando as mudanças nas populações bacterianas intestinais, densidade e atividade metabólica ao longo do trato gastrointestinal (Davis C., 1996).

A composição e a diversidade da microbiota recebem influência de diversos fatores, como: o tipo de parto, genética, dieta, exercício físico, uso de antibióticos, obesidade, alergias, doenças inflamatórias e metabólicas. Sendo o padrão alimentar o fator mais determinante na definição da composição, diversidade e atividade metabólica da microbiota intestinal (Gonçalves, 2014). As dietas hipoglicídicas podem ter um impacto significativo na microbiota intestinal (Grembi J., *et al.*, 2020). Além disso, sabe-se que a microbiota intestinal desempenha papéis importantes no metabolismo energético e na perda de peso (Zhao, 2024).

As bactérias intestinais metabolismo, influenciando a absorção e armazenamento de nutrientes (Fan Y, Pedersen O., 2021). Por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como acetato, propionato e butirato, podem promover o armazenamento de gordura, sendo o butirato, em particular, um importante substrato energético para as células intestinais. Também exerce efeitos anti-inflamatórios e reguladores da sensibilidade à insulina e controle glicêmico, o que pode ser benéfico para pessoas com diabetes tipo 2. Os AGCCs podem atuar por várias vias, como a estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), prevenção de estresse oxidativo ou inflamação e promoção da biogênese mitocondrial (Ticinesi, *et al.*, 2017). Enquanto a trimetilamina e o N-óxido de trimetilamina que são metabólitos -de certas bactérias intestinais têm sido associados ao aumento da obesidade e à disfunção metabólica, e podem regular o apetite e o desejo por comida, afetando a produção hormonal (HSU, *et al.*, 2015; Chen F, Hou K., Chen Z., 2022). Desequilíbrios nas bactérias intestinais podem promover inflamação e resistência à insulina, contribuindo ainda mais para o ganho de peso (Takeuchi T., *et al.*, 2023).

Estudos apontam que a disbiose, alteração na composição da microbiota intestinal, é outro fator importante que pode estar associado a alta ingestão de carboidratos. A disbiose também é associada à diminuição da diversidade do microbioma e ao aumento da inflamação, gerando risco de doenças metabólicas, como a DM2 (Chawla S., *et al.*, 2020; Martínez I., 2010). Dietas com restrição de carboidratos, apesar de não terem uma definição precisa, têm atraído considerável atenção nas últimas décadas devido ao seu uso generalizado para perda e controle de peso (Verdam F., *et al.*, 2013).

Um recente estudo realizado com 43 participantes com sobrepeso/obesidade, submetidos a dietas de baixo teor de carboidratos por 4 semanas, demonstrou alterações na microbiota intestinal, analisadas por sequenciamento de rRNA 16s. A intervenção resultou em perda de peso, redução do IMC, gordura corporal e colesterol total, indicando a eficácia da dieta. Além disso, houve um aumento na diversidade da microbiota. A análise revelou mudanças significativas em diferentes filos, classes, ordens, famílias e gêneros de microrganismos, com redução de *Firmicutes* e *Actinobacteria* e aumento de *Bacteroidetes*. Ao nível do gênero, *Ruminococcus*-, *Agathobacter* , *Streptococcus* e *Bifidobacterium* mostraram uma redução significativa, enquanto *Parabacteroides* e *Bacteroides* aumentaram de forma constante. Esses resultados sugerem que as dietas de baixo teor de carboidratos podem reduzir a obesidade e modular a microbiota intestinal, oferecendo insights para intervenções dietéticas

personalizadas (Zhao, 2024). No entanto, é importante destacar que a restrição de carboidratos também pode levar a uma redução da diversidade bacteriana, especialmente de espécies que se alimentam de fibras complexas (ABESO - 2022).

Do mesmo modo mudanças nos macronutrientes da dieta, incluindo gordura, proteína e carboidratos, levam a alterações significativas na microbiota intestinal humana. Como foi demonstrado em muitos estudos de intervenção humana, modificações induzidas pela dieta de comunidades microbianas associadas ao intestino podem ocorrer de maneira rápida e reprodutível (David, L., *et al.*, 2014; O'keefe, S. *et al.*, 2015). Como já foi demonstrado que a falta de carboidratos complexos na dieta pode afetar negativamente a composição e função da microbiota intestinal a longo prazo, portanto, um aumento do consumo de fibras alimentares deve ser promovido, distribuídas de maneira estratégica ao longo do dia desses indivíduos, para ajudar a manter a diversidade e função da microbiota intestinal, sem atrapalhar no seu desempenho (Clark, Mach, 2016).

Como o microbioma intestinal é alterado rapidamente com mudanças na dieta estratégias para aumentar a quantidade de bactérias “benéficas” no intestino incluíram o uso de dietas ricas em fibras ou a adição de fibras fermentáveis podem influenciar o pH intestinal, tornando o ambiente menos favorável para o crescimento de bactérias patogênicas e promovendo o crescimento de bactérias benéficas, exemplo a *Bifidobacterium e Lactobacillus*, que estão associadas a uma melhor saúde intestinal e metabólica (Davi L., *et al.*, 2014). Dietas ricas em fibras melhoram a sensibilidade à insulina em homens e mulheres saudáveis e com sobrepeso/obesidade (Priebe M., *et al.*, 2010; Weickert M., 2006) e reduzem a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada em pacientes com DM2 (Post R., *et al.*, 2012). Uma dieta rica em fibras pode promover um microbioma intestinal diversificado e saudável, o que, por sua vez, pode ter efeitos positivos no metabolismo e na saúde em geral. (Eslamparast T., *et al.*, 2014; Taghizadeh M., *et al.*, 2014) .

As crescentes evidências demonstram que a manutenção de peso adequado, restrição calórica quando necessário e o seguimento de padrões alimentares equilibrados, como exemplo a dieta do Mediterrâneo e a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que contemplam o consumo moderado de ácidos graxos saturados, consumo mínimo de açúcares e produtos ultraprocessados, e aumento do consumo de alimentos ricos em fibras, contribuem com ambiente favorável da microbiota intestinal, prevenindo a endotoxemia metabólica, a

resistência à insulina e diminuindo o risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Além disso, o maior escore de aderência a esses padrões alimentares, induz aumento da diversidade bacteriana, o que favorece a manutenção da estabilidade da microbiota intestinal (Mulholland, Y. *et al*, 2013; Moraes, A., *et al.* , 2014). Na situação da dieta cetogênica, que destaca a ingestão em uma maior proporção de ácidos graxos mono e poli-insaturados, particularmente ω -3, os quais podem assegurar abundância e diversidade bacteriana, promovendo, por exemplo, o equilíbrio de *Bacteroidetes/Firmicutes*, os quais são positivamente relacionados à melhoria da obesidade e suas comorbidades (Paoli A., Mancin L., Bianco A., *et al*, 2019; Cong L., *et al*, 2018).

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Analisar os estudos sobre dietas hipoglicídica e sua relação com o metabolismo, composição corporal e a microbiota intestinal em portadores de DM2.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os estudos sobre os tipos de dietas hipoglicídica e os efeitos metabólicos associados a diabetes tipo 2;
- Estudar a microbiota intestinal em portadores de diabetes tipo 2;
- Associar os estudos com a microbiota intestinal, dieta hipoglicídica e a diabetes tipo 2.

4 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa, por meio da organização dos resultados de pesquisas científicas, tendo por base a pergunta: Quais os efeitos das dietas hipoglicídicas sobre o metabolismo, a composição corporal e a microbiota intestinal de indivíduos portadores da diabetes *mellitus* tipo 2?

O estudo foi construído considerando as seguintes etapas:

1ª Etapa: delimitação dos critérios de inclusão dos estudos e coleta de dados;

2ª Etapa: busca ou amostragem na literatura;

3ª Etapa: leitura e organização dos estudos, delimitando as informações a serem usadas;

4ª Etapa: exclusão dos artigos em duplicata e cujo objeto de estudo não se enquadravam na proposta a ser investigada;

5ª Etapa: interpretação e discussão dos resultados;

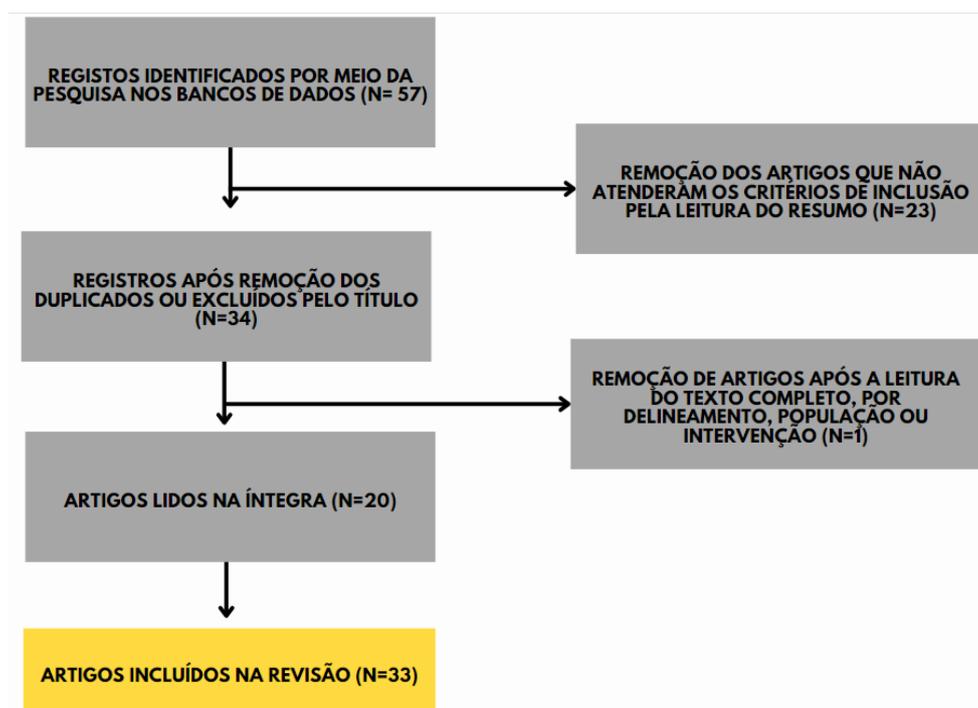
6ª Etapa: apresentação da revisão.

Os estudos que foram incluídos nesta revisão apresentaram objeto de estudo evidente, mostrando a relação entre as dietas hipoglicídicas, metabolismo, composição corporal e a microbiota intestinal de indivíduos portadores da diabetes *mellitus* tipo 2, como foco principal do estudo foram estudos realizados em humanos e em animais. Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: ScienceDirect, Scielo, PubMed, Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), CAPES e Google Acadêmico. O processo de busca foi realizado com as palavras-chaves: “microbiota”, “hipoglicídica”, “dieta”, “metabolismo” e “diabetes *mellitus* tipo 2”. Para artigos que documentam a influência da dieta hipoglicídica na microbiota intestinal de indivíduos portadores da diabetes *mellitus* tipo 2, utilizou-se dos caracteres booleanos AND e OR, com as palavras isoladas e combinadas.

Os estudos aceitos foram apenas aqueles resultantes de estudos observacionais transversais, de coorte, caso-controle, longitudinais, experimentais e ensaios clínicos. Foram incluídos artigos publicados no período de 2014 a 2024, trabalhos completos nos idiomas inglês e português. A busca se deu no período de janeiro de 2024.

Após a busca nas bases de dados, a leitura dos títulos dos artigos foi realizada, em seguida, foram excluídos os artigos em duplicata, os artigos de revisão, os que após leitura não se enquadravam na pergunta condutora da pesquisa e os que apresentaram ano de publicação inferior a 2014. Após essa filtragem, os resumos foram lidos e só foram aceitos os artigos cujos resumos abordassem a relação entre dieta hipoglicídica, microbiota, e diabetes tipo 2. A partir da seleção pelo resumo, os artigos completos, que permaneceram foram lidos e avaliados quanto a sua metodologia, que deveria expor a relação entre a dieta associados a indivíduos portadores da diabetes *mellitus* tipo 2 e sua influência na microbiota, metabolismo, e composição corporal, permanecendo apenas os que apresentassem essa abordagem e que fizeram parte desta revisão integrativa. Através das buscas nos bancos de dados, foram encontrados 57 resultados, dos quais foram selecionados 33 artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, que fizeram parte desta revisão, conforme exposto em fluxograma na Figura 4.

Figura 4. Fluxograma da seleção dos artigos que compõem a revisão: Influência Da Dieta Hipoglicídica Na Microbiota Intestinal De Indivíduos Portadores Da Diabetes Tipo 2: Uma Revisão Integrativa



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão tratou do tema, dietas hipoglicídicas e suas repercussões sobre o metabolismo, composição corporal e microbiota intestinal em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, através de levantamento bibliográfico nos últimos 10 anos. Assim, a tabela 1 sintetiza os estudos que associaram dietas hipoglicídicas aos portadores de DM2 sobre o metabolismo e composição corporal. Esta tabela resume os resultados de 13 artigos, e observa-se a associação entre os tipos de dietas hipoglicídicas e a diabetes tipo 2, destacando-se as dietas mais estudadas são: com baixo teor de carboidratos (low carb), hiperproteicas e cetogênicas. Estes consistiram em ensaios clínicos (n=8), estudos observacionais transversais (n=3), estudos observacionais de coorte (n=1) e estudos observacionais longitudinais (n=1). Logo, em relação à microbiota intestinal de portadores de DM associada à dieta hipoglicídica (tabela 2), foram encontrados, dentre os 20 artigos selecionados, ensaios clínicos (n=4), estudos observacionais transversais (n=1), estudos observacionais de coorte (n=7) e estudos observacionais caso-controle (n=8). Contudo, para simplificar a compreensão e para fins didáticos, os resultados são apresentados em tabelas (1 e 2), com uma síntese dos dados dos artigos selecionados.

Como evidenciado nos estudos sobre dietas hipoglicídicas e os efeitos metabólicos associados a diabetes tipo 2 (Tabela 1), destacam-se as dietas low carb (n=8), hiperproteicas (n=3) e cetogênicas (n=2). Os principais resultados observados no ensaio clínico de Alzahrani *et al.*, (2021), associou a dieta hiperproteica a 28 participantes durante 24 semanas, visando avaliar o potencial efeito do aumento do consumo de proteínas em relação à redução de carboidratos e lipídios em uma dieta pré-selecionada. Como resultado houve uma manutenção dos níveis de peso corporal, gordura visceral, gordura hepática e hemoglobina glicada, os quais foram ainda mais reduzidos em comparação com o início da pesquisa. Além disso, ocorreu um aumento significativo na insulinemia pós-prandial e na secreção de insulina, assim como um aumento do peptídeo C em jejum.

Na utilização de dietas isocalóricas, mas com aumento no consumo de proteínas (ovo, iogurte) e modificação na quantidade de refeições (ausência ou não de lanche antes de dormir). O ensaio clínico de Abbie *et al.*, (2020), envolveu 15 participantes submetidos a três condições isocalóricas: 1) consumo de ovo, 2) consumo de iogurte e 3) ausência de lanche antes de dormir, cada condição com duração de três dias. Este estudo observou que o grupo que consumiu

ovo como lanche antes de dormir, apresentou níveis significativamente mais baixos de glicemia de jejum e insulina, além de uma melhora na sensibilidade à insulina em comparação com o grupo que consumiu iogurte. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre o consumo de lanche antes de dormir e a sua ausência (Abbie *et al.*, (2020).

Em outro estudo com 28 pacientes com DM2, foi realizado um teste cruzado entre uma dieta rica em proteínas e baixa em carboidratos (30% de carboidratos, 40% de proteína e 30% de lipídios) e uma dieta convencional para diabetes (50% de carboidratos, 17% de proteína e 33% de lipídios), durante 6 semanas cada, para investigar o efeito da restrição de carboidratos no metabolismo pós-prandial da glicose e na função das células pancreáticas, além da sensação de saciedade. Os resultados mostraram que a dieta rica em proteínas e com baixo teor de carboidratos melhorou o controle glicêmico e a função das células β , além de aumentar a sensação de saciedade (Skytte M., et al., 2021).

Nos ensaios clínicos sobre dietas cetogênicas (n=2), uma pesquisa avaliou o impacto da dieta com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura em comparação com a dieta com alto teor de carboidratos e baixo teor de gordura no controle da HbA1c em pacientes com DM2. Neste estudo, o tratamento combinado para diabetes resultou em melhorias na HbA1c em ambos os estudos, com uma redução significativa nos níveis de HbA1c e uma maior proporção de pacientes atingindo a meta no grupo que adotou uma dieta com baixo teor de carboidratos e alto teor de lipídios (Wang D., *et al.*, 2020). Já em outro estudo com a manipulação de lipídios, houve a comparação uma dieta com alto teor de gordura insaturada e baixo teor de gordura saturada com uma dieta rica em carboidratos e baixo teor de gordura no controle glicêmico (Tay J., *et al.*, 2015). Os autores concluíram que ambas as abordagens dietéticas resultaram em perda de peso, redução na HbA1c e glicemia em jejum. No entanto, a dieta com maior proporção de gorduras insaturadas e menor teor de gorduras saturadas demonstrou melhorias superiores no perfil lipídico, estabilidade glicêmica e redução na necessidade de medicamentos para diabetes, sugerindo ser uma estratégia eficaz para o manejo da DM2 (Tay J., *et al.*, 2015).

Foram realizados três ensaios clínicos que utilizaram dietas low carb. Dois deles empregaram exclusivamente a dieta com baixo teor de carboidratos. Em um desses estudos, foi utilizado um programa low carb adaptado para indivíduos com diabetes tipo 2, no qual a quantidade de carboidratos não era medida; os participantes eram incentivados a tomar decisões sobre controle de porções e restrição de carboidratos com base em representações

visuais de pratos no próprio aplicativo (Charlotte V., Simon T., Unwin D., 2021). No outro estudo, foram utilizadas dietas low carb com baixa composição de carboidratos (40% da energia diária) e com baixo índice glicêmico (≤ 45) (Sacos F., et al., 2014), enquanto um terceiro associou a dieta low carb (40-45% de carboidratos, 35-40% de proteína e 15-20% de gordura) à metformina (Mogul H. et al., 2014).

Como resultado dos estudos, observou-se uma redução na hemoglobina glicada, na circunferência abdominal e no IMC. Contudo, no estudo de Mogul H., et al. (2014), que incluiu a metformina, houve um aumento significativo nos níveis de adiponectina, um hormônio secretado pelo tecido adiposo que regula o metabolismo, a sensibilidade à insulina e o controle da glicose no sangue (Kadowaki T, et al., 2006). Além disso, estudos observacionais também demonstraram que a dieta low carb tem impacto positivo na glicemia, HbA1c, perda de peso e perfil lipídico, além de reduzir o uso de medicamentos hipoglicemiantes em pacientes com diabetes tipo 2, apesar da baixa adesão ao tratamento (Neto A., et al., 2022; Unwin D., Unwin J., 2014; Cucuzzella M., et al., 2017; Saslow L., et al., 2018; Scott E., et al., 2022).

Tabela 1 – Apresentação geral dos estudos em humanos com investigação sobre a relação entre dietas hipoglicídicas associada ao metabolismo de pacientes portadores de diabetes tipo 2.

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
Alzahrani, A., <i>et al.</i> , 2021.	Investigar as mudanças fisiológicas durante um período adicional de 6 meses em uma dieta rica em proteínas com redução de carboidratos (CRHP) auto-selecionada e auto-preparada.	Vinte e oito pacientes com diabetes tipo 2 seguiram uma dieta rica em proteínas com redução de carboidratos (CRHP) por 24 semanas, após um período de teste inicial de 2 x 6 semanas. Receberam aconselhamento dietético quinzenalmente. Realizaram testes de tolerância à glicose intravenosa e de refeição mista, além de monitoramento contínuo de glicose nas semanas 0, 6, 12 e 36. Os órgãos foram avaliados por ressonância magnética.	Durante o período de 24 semanas de dieta auto-selecionada (semanas 12-36), houve uma manutenção dos níveis de peso corporal, gordura visceral, gordura hepática e hemoglobina glicada, os quais foram ainda mais reduzidos em comparação com o início do estudo. Houve também um aumento significativo na insulinemia pós-prandial e na secreção de insulina. Na semana 36, os níveis de insulina e peptídeo C em jejum aumentaram, enquanto a glicemia diária diminuiu ainda mais em comparação com o final do período de dieta totalmente fornecida.
Sacos F., <i>et al.</i> , 2014.	Determinar o efeito do índice glicêmico e da quantidade total de carboidratos da dieta nos fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes.	Ensaio de alimentação randomizado cruzado e controlado, no qual 163 adultos com sobrepeso (pressão arterial sistólica, 120-159 mm Hg) receberam 4 dietas completas que continham todas as suas refeições, lanches e bebidas com calorias, cada uma por 5 semanas, e completaram pelo menos 2 dietas do estudo.	Neste estudo de alimentação controlada de 5 semanas, dietas com baixo índice glicêmico de carboidratos na dieta, em comparação com alto índice glicêmico de carboidratos na dieta, não resultaram em melhorias na sensibilidade à insulina, nos níveis lipídicos ou na pressão arterial sistólica.

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
Tay J., <i>et al.</i> , 2015.	Foi comparado os efeitos de uma dieta com muito baixo teor de carboidratos, alto teor de gordura insaturada e baixo teor de gordura saturada com uma dieta rica em carboidratos e baixo teor de gordura no controle glicêmico e fatores de risco de doenças cardiovasculares em portadores de DM2	Ensaio clínico randomizado conduzido em uma clínica ambulatorial de pesquisa, 115 adultos obesos com DM2	Ambas as dietas resultaram em perda significativa de peso e redução da HbA1c e glicemia em jejum. No entanto, a dieta com maior teor de gorduras insaturadas e menor teor de gorduras saturadas demonstrou melhorias superiores no perfil lipídico, estabilidade glicêmica e redução da necessidade de medicamentos para diabetes, indicando uma estratégia eficaz para otimizar o manejo da DM2.
Abbie, É., <i>et al.</i> , 2020.	O estudo investigou se um lanche antes de dormir, rico em proteínas e com baixo teor de carboidratos (ovo), reduziria os níveis de glicose plasmática em jejum em pessoas com diabetes tipo 2, comparado a um lanche antes de dormir rico em proteínas e com alto teor de carboidratos (iogurte), ou a uma condição sem lanche antes de dormir.	Os participantes com diabetes tipo 2 (N = 15) completaram três condições isocalóricas separadas: ovo, iogurte e sem lanche antes de dormir, cada uma durando três dias. O monitoramento contínuo da glicose foi feito durante todo o período, com amostras de sangue em jejum coletadas na manhã do quarto dia em cada condição.	O grupo que consumiu ovo como lanche antes de dormir apresentou níveis significativamente mais baixos de glicemia de jejum, insulina e glicose noturna, além de uma melhora na sensibilidade a insulina em comparação com o grupo que consumiu iogurte. Não houve diferenças significativas entre o lanche antes de dormir e a ausência de lanche antes de dormir.
Skytte M., <i>et al.</i> , 2020.	O objetivo foi investigar o efeito de 6 semanas de restrição de carboidratos no metabolismo pós-prandial da glicose, na função das células α e β pancreáticas, na secreção hormonal intestinal e na	Vinte e oito pacientes com DM2 foram submetidos a um estudo com um desenho cruzado, alternando entre 6 semanas de uma dieta rica em proteínas e baixa em carboidratos (CRHP) e 6 semanas de uma dieta convencional para	Uma dieta rica em proteínas e com baixo teor de carboidratos melhorou o controle glicêmico e a função das células β , além de aumentar a sensação de saciedade em pacientes com DM2

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
	sensação de saciedade em pacientes com DM2.	diabetes (CD). Diferentes medições, incluindo monitoramento contínuo da glicose, foram realizadas para avaliar os efeitos metabólicos das duas dietas.	
Scott E., <i>et al.</i> , 2022.	Determinar a viabilidade de sinalização da clínica geral de rotina do NHS para uma ferramenta digital de controle de peso (Programa Low Carb) para pacientes com DM2 e pré-diabetes.	As clínicas gerais ofereceram sinalizações aos pacientes elegíveis que compareceram a consultas durante um período de recrutamento de 4 semanas. Foram registradas as taxas de oferta e aceitação de sinalização, assim como o registro, a conclusão do programa e os resultados de saúde autorrelatados (peso, HbA1c)	Os médicos envolvidos na pesquisa observaram que a sinalização aumentou a duração da consulta em 1 a 4 minutos. Pacientes que completaram o programa apresentaram maior perda de peso (7,2 kg versus 1,6 kg, $P < 0,001$) e melhorias na HbA1c (-9,1 mmol/mol versus 1,7 mmol/mol, $P < 0,001$) em comparação com aqueles que não o fizeram, e também foram mais propensos a reduzir o número de medicamentos prescritos para diabetes na clínica geral.
Charlotte V., Simon T., Unwin D., 2021.	Avaliação dos resultados em 12 meses de pacientes submetidos à intervenção digital de saúde do Programa Low Carb, em um local do Serviço Nacional de Saúde (NHS) de atenção primária. A intervenção consistiu em 12 sessões entregues digitalmente, visando controle glicêmico e perda de peso em adultos com pré-diabetes e diabetes tipo 2.	Foram incluídos no estudo 45 participantes, com idade média de 54,8 anos, dos quais 42% eram mulheres. A média da hemoglobina A1c (HbA1c) foi de 56,7 mmol/mol, e o peso corporal médio foi de 89,4 kg.	O estudo envolveu 45 participantes, dos quais 37 (82%) relataram resultados após 12 meses. Todos completaram pelo menos 40% das lições, e 32 (71%) completaram mais de nove das 12 lições principais do programa. Houve melhorias significativas no controle glicêmico e na perda de peso. A média da HbA1c reduziu de 58,8 mmol/mol para 54,0 mmol/mol, com uma diminuição média de 4,78 mmol/mol.

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
Wang D., <i>et al.</i> , 2020.	O estudo visa avaliar o impacto da dieta com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura em comparação com a dieta com alto teor de carboidratos e baixo teor de gordura no controle da HbA1c em pacientes com DM2 em três hospitais chineses para diabetes.	O estudo incluiu 1.017 pacientes com diabetes tipo 2, selecionados com base na avaliação de nutricionistas e registro em um banco de dados de gerenciamento de cuidados compartilhados de diabetes. Do total, 44,1% estavam no grupo de baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura, enquanto 55,9% estavam no grupo de alto teor de carboidratos e baixo teor de gordura.	<p>Houve uma redução média de 4,17% no peso corporal total, com uma perda média de 3,85 kg ao longo dos 12 meses de acompanhamento.</p> <p>O tratamento compartilhado do diabetes resultou em melhorias na HbA1c em ambos os grupos, com uma redução significativa nos níveis de HbA1c e uma maior proporção de pacientes atingindo a meta no grupo de baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura.</p>
Saslow L., <i>et al.</i> , 2018.	O estudo investigou os efeitos de um programa educacional de um ano, chamado Low-Carb, em adultos com diabetes tipo 2. Esse programa, com 10 sessões digitais, foca no controle glicêmico e na perda de peso, destacando a restrição de carboidratos e o uso de técnicas comportamentais, como estabelecimento de metas, apoio de colegas e automonitoramento.	O estudo adotou um desenho quase experimental para avaliar os efeitos de uma intervenção pré-pós, aberta, de braço único, utilizando uma amostra de conveniência composta por adultos com diabetes tipo 2. Os participantes foram selecionados aleatoriamente para um acompanhamento de um ano. Os dados mostraram uma idade média de 56,1 anos, sendo 59,30% mulheres, com uma média de HbA1c de 7,8% e um peso corporal médio de 89,6 kg, e em média,	Dos 1.000 participantes do estudo, 708 (70,80%) relataram resultados após 12 meses. Dentre estes, 672 (67,20%) completaram pelo menos 40% das aulas, enquanto 528 (52,80%) completaram todas as aulas do programa. Um total de 195 participantes com HbA1c inicial \geq 6,5% conseguiram reduzir sua HbA1c para abaixo do limiar, sem necessidade de medicamentos adicionais ou apenas utilizando metformina. Além disso, 40,4% dos participantes que estavam

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
		tomando 1,2 medicamentos para diabetes.	utilizando pelo menos um medicamento hipoglicemiante conseguiram reduzir sua medicação. Cerca de metade (46,40%) de todos os participantes alcançaram uma perda de peso de pelo menos 5%. No geral, observou-se melhorias tanto no controle glicêmico quanto na perda de peso, especialmente entre aqueles que completaram todos os módulos do programa.
Cucuzzella M., <i>et al.</i> , 2017.	O estudo investigou a avaliação de adeptos voluntários de uma dieta pobre em carboidratos quanto à sua eficácia, sustentabilidade e proteção contra síndrome metabólica por meio de um inquérito online.	O inquérito de 57 perguntas foi administrado online e compartilhado internacionalmente por meio das redes sociais e comunidades "low-carb". Quando apropriado, foram utilizados testes qui-quadrado e t pareados para analisar as respostas.	O estudo envolveu 1.580 entrevistados que aderiram a uma dieta pobre em carboidratos por mais de um ano, principalmente para perda de peso ou controle de doenças. Eles relataram benefícios significativos, como redução de peso e circunferência da cintura, menos fome, mais energia e melhorias nos resultados dos testes laboratoriais, incluindo HbA1c e perfil lipídico. Além disso, houve uma redução no uso de medicamentos, resultando em economia de custos e diminuição do uso de analgésicos e anti-inflamatórios, levando a menos dor e maior mobilidade.
Mogul H., <i>et al.</i> , 2014.	O estudo visa avaliar uma nova dieta hipocalórica modificada com	Uma intervenção dietética foi realizada em 46 mulheres, com média de idade de	Durante seis meses, os participantes experimentaram uma redução

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
	carboidratos isoladamente (D), e em combinação com metformina (M) e metformina mais rosiglitazona em dose baixa (MR), em mulheres de meia-idade com ganho de peso, tolerância normal à glicose e hiperinsulinemia.	46,6 anos e IMC de 30,5 kg/m ² , com o objetivo de reduzir as excursões de insulina. Esta intervenção consistiu em quatro workshops nutricionais em grupo antes da randomização, envolvendo participantes de dois centros médicos universitários.	significativa nos níveis de insulina, peso corporal e circunferência da cintura, independentemente do grupo de intervenção. No entanto, a leptina em jejum não diminuiu em alguns indivíduos que perderam peso, e a adiponectina aumentou significativamente apenas no grupo que recebeu metformina.
Unwin D., Unwin J., 2014.	O estudo piloto atual explora os resultados de uma dieta pobre em carboidratos em uma série de casos de pacientes com diabetes tipo 2 e pré-diabetes.	A pesquisa contou com a participação de 19 pacientes com diabetes tipo 2 e pré-diabetes durante um período de 8 meses em uma clínica geral suburbana.	Uma dieta pobre em carboidratos foi associada a melhorias significativas no controle da glicemia, perda de peso e redução da circunferência da cintura em pacientes com diabetes tipo 2. Além disso, houve uma melhora na pressão arterial sistólica e diastólica.
Neto A., <i>et al.</i> , 2022.	Avaliar o efeito da dieta Low Carb na remissão e controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2.	Um estudo longitudinal de intervenção foi conduzido para avaliar os efeitos da orientação sobre o uso da dieta low carb por seis meses. Dos 175 indivíduos abordados, apenas 30 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 concordaram em participar, sendo que somente 4 completaram o estudo. Um questionário foi administrado para coletar informações sociodemográficas,	Observou-se uma queda da hemoglobina glicada, circunferência abdominal e do IMC. Mostrando que a dieta low carb tem efeito positivo no controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2, apesar da baixa adesão ao tratamento.

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
		relacionadas ao diabetes, hábitos de vida e condições associadas.	

A influência da microbiota intestinal na diabetes *mellitus* decorre do fato de que diversos produtos metabólicos das bactérias presentes nesse ambiente podem induzir uma inflamação de baixo grau. Um desses metabólitos é o lipopolissacarídeo (LPS), que, por meio de seus efeitos inflamatórios, leva a um aumento na permeabilidade da membrana intestinal, resultando em resistência à insulina (Pasini, *et al.*, 2019.). Mediante a análise dos resultados, a capacidade imunomoduladora e influência na microbiota intestinal estão alinhadas com diversos mecanismos, incluindo as alterações glicêmicas, como o processo inflamatório sistêmico e a disbiose (Wen *et al.*, 2017). Ao comparar a microbiota de pessoas saudáveis com a de indivíduos com DM2, foram observadas disparidades no ambiente intestinal dos grupos examinados (Sedighi, *et al.*, 2017). Segundo Zhang *et al.* (2021), os probióticos, principalmente bactérias gram-positivas, são microrganismos vivos que, em quantidades adequadas, podem trazer benefícios à saúde do hospedeiro.

De acordo com um estudo observacional de caso-controle que teve como objetivo comparar o microbioma intestinal de indivíduos com DM2 dos Emirados Árabes Unidos (n = 40) com o do controle (n = 44). Observou diferenças significativas na abundância da microbiota associados à degradação de aminoácidos e à homoacetogênese entre pacientes com DM2 e controles. Biomarcadores potenciais para DM2 foram identificados, incluindo mudanças nas linhagens bacterianas *Enterococcus faecium*, *Blautia*, *Absiella spp* e *Eubacterium limosum* (Dash *et al.*, 2023). Conforme a pesquisa exploratória a respeito da microbiota intestinal e as bactérias associadas a pacientes com pré-diabetes (pré-DT2) e pacientes com DM2 (Kristin G., *et al.*, 2023), foi evidenciado que 10 e 9 táxons bacterianos foram diferencialmente abundantes entre pré-DT2 e saudáveis, e DM2 e saudáveis, respectivamente, e várias das bactérias eram produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) ou bactérias oportunistas típicas. Grupos taxonômicos, incluindo: *Anaerostipes*, *Intestinibacter*, *Prevotella*, *Blautia*, *Granulicatella* e *Veillonella* foram os gêneros relevantes em pacientes com pré-diabetes em comparação com indivíduos normoglicêmicos (Rosário, *et al.*, 2023).

Um estudo observacional tipo coorte envolvendo 60 adultos com IMC ≥ 25 kg/m² e pré-diabetes ou DM2 nos últimos 12 meses realizou a oferta de um probiótico multi-cepa (*L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*, *B. breve*, *B. animalis sbsp. lactis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* e *S. boulardii*) ou placebo por 12 semanas. O estudo avaliou o desfecho primário (glicemia plasmática em jejum) e desfechos secundários, como lipopolissacarídeos circulantes, zonulina, ácidos graxos de cadeia curta e análise metagenômica do microbioma fecal no início

e após 12 semanas. Os resultados mostraram que, entre os participantes que estavam usando metformina, houve uma diminuição nos níveis de glicemia de jejum, HbA1c, resistência à insulina e zonulina. Isso sugere que os probióticos podem ser úteis como um complemento à metformina, aumentando a produção de butirato e possivelmente melhorando o controle glicêmico (Palacios T., *et al.*, 2020). Com isso, observa-se o papel das bactérias intestinais relacionadas à patogênese da DM2, fornecendo insights valiosos sobre sua ligação (Sunmin P, *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal é composta por uma diversidade de microrganismos, desempenhando um papel crucial nas funções fisiológicas e metabólicas do indivíduo, incluindo a síntese de vitaminas e nutrientes, a regulação do metabolismo e o fortalecimento do sistema imunológico. Essa comunidade microbiana não é estática, podendo sofrer alterações devido a fatores externos e internos, como estágios da vida, exposição a antibióticos, padrões alimentares e método de nascimento (Salazar *et al.*, 2020). Existem evidências de que a disbiose pode contribuir para o desenvolvimento da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (Wu *et al.*, 2023). De acordo com Maisey (2016), em seus estudos, indica que 75% dos pacientes com diabetes podem experimentar sintomas gastrintestinais, os quais, por sua vez, resultam em deterioração na qualidade de vida e aumento dos custos associados ao tratamento da doença.

Conforme o estudo de Meriem F., *et al.*, (2023), os hábitos alimentares dos pacientes diabéticos tiveram um impacto significativo na composição da microbiota intestinal, com uma redução na presença de certas bactérias intestinais, como *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Clostridium*, *Blautia* e *Oscillibacter*, associada principalmente ao consumo de gorduras e carboidratos. Um estudo observacional revelou que os carboidratos não absorvidos, especialmente os monossacarídeos, estão aumentados em indivíduos com resistência à insulina. Isso está relacionado ao processamento de carboidratos pela microbiota e à resposta inflamatória do hospedeiro, devido a bactérias intestinais associadas à insulina com um padrão de metabolismo de carboidratos específico (Takeuchi T., *et al.*, 2023). A complementar, outro estudo observacional relatou que a redução de bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium* e *Roseburia*, e a diminuição do butirato são comuns na DM2, podendo ser fatores contribuintes para o desenvolvimento da doença (Skantze V., *et al.*, 2023).

O estudo de Viktor S. *et al.* (2023) analisou os resultados de 155 participantes submetidos a um teste de tolerância a refeições mistas, identificando dois conjuntos distintos

de respostas à glicose plasmática relacionadas à microbiota intestinal inicial. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo A, que realizou refeições mistas de alto valor glicêmico, e Grupo B, que realizou refeições com baixo valor glicêmico dentro de um contexto de dieta mediterrânea. O Grupo B, caracterizado por melhorias na HbA1c, circunferência da cintura e sensibilidade à insulina, apresentou um perfil contrastante em relação ao Grupo A. Além disso, foi observado que diversos grupos de microrganismos que se beneficiam da glicemia adequada estão consistentemente ligados a padrões alimentares saudáveis, como o aumento do consumo de vegetais, frutas, peixes e nozes (Wang H. *et al.*, 2022).

Atrelado a isso, um ensaio clínico randomizado que comparou uma dieta pobre em carboidratos com uma dieta com alto teor de gordura, observou que a dieta pobre em carboidrato e alta em teor de gordura a base de amêndoas aumentou significativamente os ácidos graxos de cadeia curta e bactérias produtoras de ácido (SCFAs), como: *Roseburia*, *Ruminococcus* e *Eubacterium* (Ren *et al.*, 2020). Associado a esse resultado, outro ensaio clínico mostrou que indivíduos com diabetes tipo 2 melhoraram seu controle glicêmico e perderam mais peso depois de se submeterem a uma dieta cetogênica (Saslow L., 2017). E uma dieta cetogênica mostrou um aumento significativo na microbiota benéfica, enquanto a dieta do mediterrâneo teve apenas variações limitadas nesse aspecto. Ademais, alterações metabólicas específicas foram notadas exclusivamente no grupo da dieta cetogênica (Deledda, *et al.*, 2022).

De acordo com um estudo observacional em ratos, onde um grupo foi alimentado com biscoitos de batata de baixo índice glicêmico (IG), enquanto outro grupo recebeu biscoitos de trigo, foi notado que o grupo que consumiu os biscoitos de batata experimentou uma reversão dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, fator de crescimento transformador- β , interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α foram restaurados. Houve também uma melhora na microbiota intestinal, com um aumento de bactérias benéficas (por exemplo, *Bifidobacterium*, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*) e uma diminuição das prejudiciais. Esses achados sugerem que os biscoitos de batata de baixo IG podem oferecer benefícios potenciais para pacientes com DM2. (Zhao R., *et al.*, 2023).

Contudo, mais estudos sobre o assunto precisam ser realizados. A maioria dos resultados sugere que intervenções com probióticos e prebióticos têm efeitos benéficos, seja

como fator preventivo ou como tratamento em pacientes com DM2. Essas intervenções podem melhorar o controle glicêmico, insulinêmico e da hemoglobina glicada, além de promover mudanças na microbiota intestinal e corporal.

Tabela 2 – Apresentação geral dos estudos em humanos com investigação sobre a relação entre a microbiota intestinal de portadores de diabetes tipo 2 associadas a dieta hipoglicídica.

Autores, ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo população (amostra)	Principais resultados
Dash N. R., <i>et al.</i> , 2023.	Investigar os mecanismos funcionais que o microbioma intestinal desempenha no desenvolvimento do Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 (DM2).	Foi usado a tecnologia de sequenciamento de nanoporos para análises metagenômicas para comparar o microbioma intestinal de indivíduos com DM2 dos Emirados Árabes Unidos (n = 40) com o do controle (n = 44).	O estudo examinou a microbiota intestinal em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e identificou três grupos principais de microbiota. O grupo <i>Firmicutes</i> mostrou alta diversidade, consistente com o enterótipo <i>Ruminococcus</i> encontrado em populações ocidentais. Análises de enriquecimento funcional revelaram diferenças significativas na abundância de certos módulos associados à degradação de aminoácidos e à homoacetogênese entre pacientes com DM2 e controles. A análise de predição identificou potenciais biomarcadores para DM2, incluindo mudanças nas linhagens bacterianas <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Absiella spp</i> e <i>Eubacterium limosum</i> .
Viktor S., <i>et al.</i> , 2023.	O estudo ajustou um modelo matemático simples aos dados dinâmicos de glicose pós-prandial de testes de tolerância a refeições mistas repetidos em participantes com alto risco de diabetes tipo 2 (DM2). O objetivo era identificar grupos de respostas e investigar sua associação com fatores de	O estudo analisou os resultados de testes de tolerância a refeições mistas em 155 participantes, identificando dois grupos distintos de resposta à glicose plasmática associados à microbiota intestinal basal.	O estudo usou o Teste de Tolerância a Refeições Mistas em 155 participantes, divididos em dois grupos: o Grupo A com melhor controle glicêmico e menor risco de DM2, e o Grupo B com características opostas, indicando maior propensão ao desenvolvimento de problemas como DM2. O Grupo A mostrou melhores resultados no controle da glicose, com uma resposta glicêmica mais baixa e uma proporção maior de certas bactérias intestinais (<i>Clostridium sensu stricto 1</i> e <i>Blautia</i>), enquanto o Grupo B teve resultados opostos.

risco de DM2 e microbiota intestinal.			
Wang H. <i>et al.</i> , 2022	Identificar a microbiota intestinal prospectivamente associada a características glicêmicas e diabetes tipo 2 em uma população geograficamente diversa, e examinar a associação transversal de fatores dietéticos ou de estilo de vida com a microbiota intestinal identificada.	Estudo de coorte longitudinal de base populacional em adultos chineses. Houveram 2.772 participantes livres de diabetes com um perfil de microbiota intestinal baseado na análise de 16S rRNA foram incluídos no presente estudo (idade $50,8 \pm 12,7$ anos, média \pm DP)	Após acompanhamento por 3 anos, foram identificados 123 casos incidentes de diabetes tipo 2. Identificamos 25 gêneros microbianos intestinais positivos ou inversamente associados a características glicêmicas. Além disso, descobriram que vários gêneros microbianos favorecidos pela característica glicêmica foram consistentemente associados a hábitos alimentares saudáveis (maior consumo de vegetais, frutas, peixe e nozes).
Ren <i>et al.</i> , 2020	O estudo investigou os efeitos de uma dieta pobre em carboidratos à base de amêndoa na depressão, glicometabolismo, microbiota intestinal e no peptídeo 1 semelhante ao glucagon em jejum (GLP-1) em pacientes com diabetes tipo 2.	Ensaio clínico randomizado que comparou uma dieta pobre em carboidratos com uma dieta com baixo teor de gordura. Participaram 45 pessoas com DM2 durante 3 meses, incluindo 22 no grupo de dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa e 23 no grupo de baixo teor de gordura.	A dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa melhorou significativamente depressão e HbA1c ($p < 0,01$). Enquanto isso, dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa aumentou significativamente a gordura de cadeia curta e bactérias produtoras de ácido (SCFAs) <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> e <i>Eubacterium</i> . A concentração de GLP-1 no grupo da dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa foi maior do que no grupo de baixo teor de gordura. ($p < 0,05$).
Bataineh M., <i>et al.</i> , 2023.	O estudo visa investigar como a dieta afeta a composição do bacterioma, micobioma e metaboloma intestinal em pessoas com e sem diabetes tipo 2, especialmente	A pesquisa utilizou 25 indivíduos com diagnóstico de DM 2 de forma aleatória no ambulatório de endocrinologia, juntamente com 25 indivíduos saudáveis dos Emirados (com nível de HbA1C $<6\%$) recrutados	Após a análise dos dados, foram identificadas 20 amostras de controle e 21 amostras de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM II) que continham informações de todos os três ensaios realizados (bacterioma, micobioma, metaboloma). Os dados do bacterioma revelaram correlações significativas, destacando

<p>explorando as conexões entre a disbiose microbiana e a glicose desregulada.</p>	<p>como controles. Todos os participantes receberam informações e assinaram um termo de consentimento informado. Coletaram-se informações demográficas, como idade, sexo e dieta, usando um questionário de frequência alimentar curta validado sobre ingestão de fibra alimentar. Os pontos de corte para consumo elevado de fibra foram >25 g/dia para mulheres e >30 g/dia para homens, enquanto para baixo consumo de fibra foram <17,5 g/dia para mulheres e <22,1 g/dia para homens.</p>	<p>associações negativas entre <i>Meridosma</i> e diversos gêneros fúngicos nas amostras saudáveis do grupo de dieta com baixo teor de fibras (LFD). Em contraste, nas amostras de DM II do mesmo grupo LFD, as correlações foram marcadas por associações positivas entre <i>Odoribacter</i> e vários gêneros de fungos, como <i>Humicola uncl.</i>, <i>Macrophomina phaseolina</i>, <i>Microascus manginii uncl.</i> e <i>Rhodotorula mucilaginosa</i>. Estudos prévios indicaram que o aumento da presença de <i>Odoribacter</i> está associado à redução dos níveis plasmáticos de glicose e insulina, resultando em melhorias no metabolismo energético.</p>	
<p>Meriem F., et al., 2023.</p>	<p>Investigar o perfil da microbiota intestinal e o impacto da ingestão alimentar na distribuição de bactérias intestinais em indivíduos tunisianos diabéticos e saudáveis, com o objetivo de identificar uma condição disbiótica, abrindo assim o caminho para restaurar a eubiose e facilitar o retorno à saúde .</p>	<p>O estudo envolveu 10 pacientes com diabetes tipo 1 (DT1), 10 pacientes com diabetes tipo 2 (DT2) e 13 indivíduos saudáveis (H). A tecnologia Illumina Miseq foi utilizada para sequenciar as regiões hipervariáveis V3-V4 do gene 16S rRNA bacteriano. Os dados foram analisados através do pipeline do QIIME 2, e o software RStudio foi utilizado para investigar o impacto da nutrição na composição da microbiota intestinal.</p>	<p>Os indivíduos com DM2 demonstraram uma redução na abundância relativa de certas bactérias intestinais, como <i>Faecalibacterium</i>, <i>Akkermansia</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Blautia</i> e <i>Oscillibacter</i>. Essa alteração na microbiota intestinal foi principalmente influenciada pelo consumo de gorduras e carboidratos. Os hábitos alimentares dos pacientes diabéticos tunisianos tiveram um impacto significativo na composição da microbiota intestinal .</p>
<p>Takeuchi T., et al., 2023.</p>	<p>Investigar através da combinação de dados metabólicos imparciais com dados de metagenômica,</p>	<p>Os participantes do estudo foram recrutados de 2014 a 2016 durante seus exames anuais de saúde no Hospital da Universidade de Tóquio. Os indivíduos</p>	<p>Os carboidratos fecais, particularmente os monossacarídeos acessíveis ao hospedeiro, estão aumentados em indivíduos com resistência à insulina e estão associados ao metabolismo microbiano de</p>

	metabolômica do hospedeiro e transcriptômica para traçar o perfil do envolvimento do microbioma na resistência à insulina.	incluíam japoneses do sexo masculino e feminino com idade entre 20 e 75 anos.	carboidratos e às citocinas inflamatórias do hospedeiro. Identificamos bactérias intestinais associadas à resistência à insulina e à sensibilidade à insulina que mostram um padrão distinto de metabolismo de carboidratos e demonstramos que as bactérias associadas à sensibilidade à insulina melhoram os fenótipos de resistência à insulina do hospedeiro em um modelo de camundongo.
Kristin G., <i>et al.</i> , 2023.	Explorar a microbiota intestinal e as bactérias associadas a pacientes com pré-diabetes (pré-DT2) e pacientes com DM2 virgens de tratamento, em comparação com indivíduos saudáveis.	Amostras fecais foram coletadas de pacientes e indivíduos saudáveis (da Noruega). As variações na microbiota intestinal entre os grupos foram exploradas usando métodos multivariados, a abundância bacteriana diferencial foi estimada e as assinaturas da microbiota que discriminam os grupos foram avaliadas usando modelos de classificação. No total, 24 pacientes pré-DT2, 18 pacientes com DM2 e 52 indivíduos saudáveis foram recrutados.	A partir da análise LUMI-Seq, 10 e 9 táxons bacterianos foram diferencialmente abundantes entre pré-DT2 e saudáveis, e DM2 e saudáveis, respectivamente. A partir da análise do GA-map® 131-plex, 10 marcadores bacterianos foram diferencialmente abundantes quando comparamos pré-DT2 e saudáveis. Várias das bactérias eram produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) ou bactérias oportunistas típicas.
Rosário N., <i>et al.</i> , 2023.	Explorar como os métodos supervisionados de aprendizado de máquina ajudam a distinguir táxons de indivíduos com pré-diabetes ou DM2.	Foi analisado o perfil da microbiota (sequenciamento do gene 16s rRNA) em uma coorte de 410 pacientes mexicanos virgens de tratamento, estratificados em indivíduos normoglicêmicos, pré-diabéticos e DM2. Em seguida, comparamos seis algoritmos de máquinas diferentes e descobrimos que o Random Forest teve	Foi identificado um conjunto de táxons para prever pacientes com DM2 em comparação com indivíduos normoglicêmicos, incluindo <i>Allisonella</i> , <i>Slackia</i> , <i>Ruminococcus_2</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Escherichia / Shigella</i> e <i>Prevotella</i> , entre eles. Além disso, concluímos que <i>Anaerostipes</i> , <i>Intestinibacter</i> , <i>Prevotella_9</i> , <i>Blautia</i> , <i>Granulicatella</i> e <i>Veillonella</i> foram os gêneros relevantes em pacientes com pré-diabetes em comparação com indivíduos normoglicêmicos.

o maior desempenho preditivo na classificação de pacientes com DM2 e pré-diabetes versus controles.			
Sunmin P, <i>et al.</i> , 2023.	Investigar a composição bacteriana fecal, e a função do metagenoma em adultos norte-americanos com DM2 em comparação com adultos saudáveis com base em estereótipos.	Foram analisados 1.911 arquivos bacterianos fecais de 1.039 DM2 e 872 adultos americanos saudáveis dos Projetos de Microbioma Humano. As unidades taxonômicas operacionais foram obtidas após filtragem e limpeza dos arquivos utilizando ferramentas Qiime2.	Os padrões de interações microbianas variaram entre diferentes estereótipos, afetando o risco de DM2. A interação bacteriana foi mais regulada em um grupo específico. Análises revelaram associações entre a abundância bacteriana, o metabolismo e a sinalização da insulina. Conclui-se que as bactérias intestinais desempenham papel na patogênese do DM2, fornecendo insights valiosos sobre sua ligação.
Sánchez C., <i>et al.</i> , 2023.	A pesquisa tem como foco compreender o papel potencial da microbiota intestinal na fisiopatologia da Síndrome Metabólica e do DM2 desde os primeiros estágios da vida.	Foram coletadas amostras de fezes de 21 crianças com DM2, 25 com SM e 20 controles (total de 66) para sequenciamento do gene 16S rDNA. A diversidade microbiana foi avaliada para identificar diferenças entre os grupos. A correlação de Spearman investigou associações entre microbiota intestinal e fatores de risco cardiometabólicos, enquanto análises discriminantes lineares foram usadas para identificar possíveis biomarcadores bacterianos intestinais.	DM2 e SM demonstraram alterações marcantes em suas microbiotas intestinais em nível de gênero e família. A SM exibiu uma maior abundância relativa de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Oscillospora</i> , enquanto uma tendência ascendente de <i>Prevotella</i> e <i>Dorea</i> foi observada no grupo controle em direção ao DM2. Houve correlações positivas entre <i>Prevotella</i> , <i>Dorea</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> com hipertensão, obesidade abdominal, glicose elevada e triglicérides elevados. As análises discriminantes lineares destacaram a importância de estudar comunidades microbianas menos comuns para identificar aquelas específicas que caracterizam cada condição de saúde.
Xiaoren M., 2020.	Determinar o efeito de uma dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa (a-LCD) na depressão e no glicometabolismo, bem como	Ensaio clínico randomizado que comparou uma dieta pobre em carboidrato à base de amêndoa (a-LCD) com uma dieta com baixo teor de gordura (LFD). A pesquisa utilizou	A dieta pobre em carboidrato melhorou significativamente a depressão e HbA1c ($p < 0,01$). Enquanto isso, a dieta pobre em carboidrato à base de amêndoas aumentou significativamente a gordura de cadeia curta de bactérias produtoras de ácido

	microbiota intestinal e peptídeo 1 semelhante ao glucagon em jejum (GLP-1) em pacientes com DM 2.	45 participantes com DM2 entre dezembro de 2018 a dezembro de 2019 durante 3 meses, incluindo 22 do grupo a-LCD e 23 do grupo LFD. Os indicadores de depressão e indicadores bioquímicos, incluindo glicosilados, hemoglobina (HbA1c), microbiota intestinal e concentração de GLP-1 foram avaliados no início e terceiro mês e comparados entre os dois grupos.	(SCFAs) <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> e <i>Eubacterium</i> . A concentração de GLP-1 no grupo a-LCD foi maior que no grupo LFD ($p < 0,05$).
Zhou Z. <i>et al.</i> , 2022.	Apresentar as características da microbiota intestinal na população com DM2, modelos animais com DM2 e complicações diabéticas.	Foram descritos mecanismos moleculares que ligam o hospedeiro e a microbiota intestinal no DM2, incluindo as moléculas do hospedeiro que induzem a disbiose da microbiota intestinal, respostas imunes e inflamatórias e metabólitos microbianos intestinais envolvidos na patogênese.	Observou-se que a microbiota intestinal está intimamente relacionada ao metabolismo da glicose, o que pode fornecer novas ideias para o tratamento do DM2.
Pasini E., <i>et al.</i> , 2019.	Avaliar o papel do exercício crônico na composição da flora intestinal e no intestino permeável em pacientes com DM2 estável	Trinta pacientes com DM2 foram estudados antes e depois de um programa de treinamento de seis meses, que incluiu resistência, endurance e flexibilidade. Avaliações metabólicas e antropométricas foram realizadas, além da análise da flora intestinal e da permeabilidade intestinal por meio de cultura seletiva em ágar e medições de zonulina, uma	O diabetes causa crescimento de microrganismos intestinais, aumento da permeabilidade intestinal e inflamação sistêmica de baixo grau. Entretanto, o exercício melhora a glicemia, as variáveis funcionais e antropométricas. Além disso, o exercício crônico reduz o crescimento excessivo de microrganismos intestinais, o intestino permeável e a inflamação sistêmica. Curiosamente, essas variáveis estão intimamente correlacionadas.

proteína envolvida na regulação das junções estreitas dos enterócitos.

Palacios T.,
et al., 2020.

O estudo teve como foco investigar a segurança e o efeito de um probiótico multi-cepas nos marcadores glicêmicos, inflamatórios e de permeabilidade em adultos com pré-diabetes e DM2 precoce e avaliar se o probiótico pode aumentar o efeito da metformina na glicemia.

O estudo envolveu 60 adultos com IMC ≥ 25 kg/m² e pré-diabetes ou DM2 nos últimos 12 meses. Eles foram randomizados para receber um probiótico multi-cepa (*L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*, *B. breve*, *B. animalis sbsp. lactis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* e *S. boulardii*) ou placebo por 12 semanas. Foram realizadas análises do desfecho primário (glicemia plasmática em jejum) e desfechos secundários, incluindo lipopolissacarídeos circulantes, zonulina, ácidos graxos de cadeia curta e uma análise metagenômica do microbioma fecal no início do estudo e após 12 semanas da intervenção.

Os resultados do estudo não indicaram diferenças significativas nos desfechos primários e secundários entre o grupo que recebeu probiótico e o grupo placebo. No entanto, uma análise do subgrupo de participantes que estavam tomando metformina mostrou uma redução na glicemia de jejum, na HbA1c, na resistência à insulina e na zonulina. Além disso, observou-se um aumento nas concentrações plasmáticas de butirato e uma maior atividade das vias metabólicas de produção de butirato no grupo que recebeu probiótico em comparação com o grupo placebo. Esses achados sugerem que os probióticos podem ser úteis como complemento à metformina, promovendo a produção de butirato e potencialmente melhorando o controle glicêmico.

Lippert K., <i>et al.</i> , 2017.	Explorar as relações hospedeiro-microbiota em homens e mulheres afetados por vários tipos de distúrbios do metabolismo da glicose.	O estudo contou com a participação de 20 indivíduos com idade entre 58 e 71 anos com tolerância normal à glicose, pré-diabetes ou diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, as comunidades bacterianas intestinais foram comparadas com base no sequenciamento 454 com código de barras dos genes 16S rRNA amplificados a partir de amostras de fezes.	Foi observado que diferentes estados metabólicos estão associados a alterações específicas na microbiota intestinal, indicando seu potencial papel na saúde ou em distúrbios metabólicos. Por exemplo, certas famílias bacterianas, como <i>Erysipelotrichaceae</i> e <i>Lachnospiraceae</i> , foram ligadas a distúrbios metabólicos, enquanto Bacteroidetes e alguns grupos de <i>Clostridia</i> e <i>Rikenellaceae</i> foram mais comuns em indivíduos saudáveis. Essas associações também foram influenciadas pela dieta, com algumas famílias bacterianas correlacionadas com o consumo de gordura, carboidratos e proteínas. Compreender o papel desses componentes da microbiota intestinal nos distúrbios metabólicos pode ter importantes implicações na prevenção e tratamento dessas doenças.
Skantze V., <i>et al.</i> , 2023.	Ajustar um modelo matemático simples em dados dinâmicos de glicose pós-prandial de testes de tolerância a refeições mistas repetidos entre participantes com risco elevado de DM2 para identificar grupos de respostas e investigar sua associação com fatores de	Os dados foram utilizados de um estudo multicêntrico de intervenção dietética de 12 semanas envolvendo adultos com DM2 de alto risco, comparando alimentos com alto e baixo índice glicêmico dentro de um contexto de dieta mediterrânea. A análise foi baseada através do teste de tolerância 155 participantes (81 mulheres e 74 homens) revelou dois grupos distintos de resposta à glicose	A microbiota intestinal desempenha um papel importante no DM2, exercendo efeitos tanto na composição quanto na função. A diminuição de bactérias produtoras de butirato, como <i>Faecalibacterium</i> e <i>Roseburia</i> , e a redução do butirato são comuns no DM2, que podem ser as principais causas do DM2. A microbiota intestinal pode não apenas ser usada como um biomarcador diagnóstico, mas também como um potencial alvo terapêutico para o DM2

	risco de DM2 e microbiota intestinal.	plasmática que foram associados à microbiota intestinal basal.	
Zhao R., <i>et al.</i> , 2023.	Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos no DM2 de biscoitos de batata de baixo índice glicêmico (IG) com farelo de aveia e insulina como aditivos funcionais.	O trabalho teve como foco o estudo experimental onde o DM2 foi induzido em ratos por estreptozotocina (STZ) e uma dieta rica em açúcar e gordura. Os efeitos dos biscoitos foram avaliados através de análises de glicolipídeos, observações histológicas, marcadores inflamatórios e estrutura da microbiota intestinal.	O presente estudo revelou que biscoitos de batata com baixo IG aliviaram os danos causados por dieta rica em açúcar e gordura e DM2 induzido por STZ em ratos, bem como reverteram distúrbios na microbiota intestinal. Assim, biscoitos de batata com baixo IG são potencialmente benéficos para pacientes com DM2.
Deledda A., <i>et al.</i> , 2022.	Comparar os parâmetros antropométricos, bioquímicos, de estilo de vida, qualidade de vida e microbiota intestinal.	O estudo contou com 11 pacientes com DM2 recentemente diagnosticado e com sobrepeso ou obesidade, aleatoriamente designados para dois grupos de seis e cinco pacientes que seguiram a dieta cetogênica de muito baixas calorias ou dieta do mediterrâneo respectivamente; os parâmetros foram registrados no início, após dois meses e três meses.	Os resultados destacam que a dieta cetogênica de baixas calorias teve efeitos mais positivos na composição corporal em comparação com a dieta do Mediterrâneo. Embora não tenha havido diferenças estatisticamente significativas nas melhorias bioquímicas entre os grupos, a dieta cetogênica mostrou um aumento significativo na microbiota benéfica, enquanto a dieta do Mediterrâneo teve apenas variações limitadas nesse aspecto. Além disso, mudanças metabólicas específicas foram observadas apenas no grupo da dieta cetogênica.

Saslow L. R., 2017	Determinar se uma intervenção on-line baseada em nossas recomendações anteriores (uma dieta cetogênica e com muito baixo teor de carboidratos e fatores de estilo de vida; "intervenção") ou um programa de dieta online baseado no "Crie seu Prato" da American Diabetes Associations "A dieta ("controle") melhoraria o controle glicêmico e outros resultados de saúde entre indivíduos com sobrepeso e diabetes tipo 2.	Neste estudo piloto, adultos com sobrepeso e diabetes tipo 2 foram randomizados para receber uma intervenção online de 32 semanas baseada em recomendações anteriores (grupo A, n=12) ou um programa de dieta online baseado no método do prato (grupo B, n=13). O objetivo foi avaliar o impacto de cada intervenção no controle glicêmico e outros resultados de saúde.	Indivíduos com diabetes tipo 2 melhoraram seu controle glicêmico e perderam mais peso depois de serem randomizados para uma dieta cetogênica com muito baixo teor de carboidratos e um programa on-line de estilo de vida, em vez de um programa on-line convencional de dieta para diabetes com baixo teor de gordura.
-----------------------	---	---	---

6 CONCLUSÕES

Em relação à influência da dieta hipoglicídica sobre o metabolismo, composição corporal e microbiota intestinal de indivíduos portadores do diabetes tipo 2, observa-se que a dieta cetogênica é considerada uma alternativa terapêutica eficaz para o controle da glicemia e do peso corporal, superando outras dietas em um período de até 6 meses. Por outro lado, a dieta low carb é mais comum entre os pacientes com diabetes tipo 2, oferecendo benefícios semelhantes em relação à glicemia, perda de peso e resposta insulínica. No entanto, a baixa adesão e continuidade representam grandes desafios a serem enfrentados. Todavia, as dietas hiperproteicas parecem ter um impacto mais positivo sobre o metabolismo dos portadores de diabetes tipo 2 em comparação com as outras, sendo melhor aceita pelos pacientes. Resultando na prevenção da perda de massa muscular durante o emagrecimento, a manutenção da massa muscular, o controle glicêmico e a sensação de saciedade. Além disso, há o estímulo das células beta pancreáticas, promovendo a produção de insulina e do peptídeo C.

Após a análise dos resultados, foi constatado os efeitos das dietas hipoglicídicas sobre a microbiota intestinal, estando associados a diversos mecanismos, incluindo mudanças nas taxas de glicose, como o processo inflamatório sistêmico e a disbiose, indicando, assim que tanto uma microbiota intestinal desequilibrada quanto uma dieta inadequada podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão da diabetes tipo 2, repercutindo no metabolismo e conseqüentemente na composição corporal dos mesmos. É importante destacar que a combinação de uma dieta equilibrada, medicamentos e probióticos pode reequilibrar a microbiota intestinal, trazendo uma contribuição importante na prevenção ou controle da DM2.

No entanto, mais pesquisas sobre o tema são necessárias. A maioria dos resultados coletados indica que as intervenções das dietas hipoglicídicas (como a dieta low carb, cetogênica ou hiperproteica) têm impactos positivos sobre a microbiota, o metabolismo e a composição corporal de indivíduos com diabetes tipo 2 ou até mesmo na prevenção ou reversão de indivíduos pré-diabéticos. Essas intervenções podem aprimorar o controle da glicemia, da insulina e da hemoglobina glicada, além de induzir alterações na microbiota intestinal e peso corporal.

REFERÊNCIAS

ABBIE, É., et al. A low-carbohydrate protein-rich bedtime snack to control fasting and nocturnal glucose in type 2 diabetes: A randomized trial. *A randomized Clinical Nutrition*; v. 39, n.12, p. 3601-3606, 2020.

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade : departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica / coordenação Renata Bressan Pepe... [et al.]. -- 1. ed. -- São Paulo : Abeso, 2022.

ADA. American Diabetes Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*, v. 44, p. 515-533, 2021.

ADA. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 37, p. 81-90, 2014.

ADA. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, v. 31, p. 12-54, 2008.

ADESHIRLARIJANEY, A., Gewirtz, A.T. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes*, v.11, n3 p. 253–264, 2020.

AGUIAR A. C. B., et al. Manual de nutrição para o profissional da Saúde. Departamento de Nutrição e Metaologia da SBD. São Paulo - Brasil, 2009.

AHIMA, R. S.; LAZAR, M. A. Adipokines and the Peripheral and Neural Control of Energy Balance. *Molecular Endocrinology* , v. 22, n. 5, p. 1023 – 1031, 2008.

AL-ASSAL, et al. Microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental*, p.1-5, 2018.

ALLIN K.H., NIELSEN T., PEDERSEN O. Mecanismos em endocrinologia: microbiota intestinal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 . *European Journal of Endocrinology*, 2015.

ALOU, M.T., LAGIER, J.C., RAOULT, D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*, Vol. 1, p.3-11, 2016.

ALZHRANI, A. H., et al. Body weight and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes on a self-selected high-protein low-carbohydrate diet. *European Journal of Nutrition*, v. 60, n.8, p. 4473-4482, 2021.

ANDERSON, J. W., et al. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 23, n.5, p. 482-489, 2004.

ARTUNC F et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nature Reviews Nephrology*, v. 12, n. 12, p. 721 – 737, 2016.

BACKER, S., PROJETTO, J., JERUMS, G. Effects and clinical potencial of very-low-calorie diets (VLDC) in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 85, n. 3, p. 235-42, 2009.

BASU, et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PloS one*, v.8, n.2, 2013.

Bataineh M.T.A., et al. Uncovering the relationship between gut microbial dysbiosis, metabolomics, and dietary intake in type 2 diabetes mellitus and in healthy volunteers: a multi-omics analysis. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 13, p.17943, 2023.

BEALE, E. G. Insulin Signaling And Insulin Resistance. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* , v. 61, n. 1, p. 11 – 14, 2013.

BENGOECHEA-ALONSO, M. T.; ERICSSON, J. A phosphorylation cascade controls the degradation of active SREBP1. *The Journal of Biological Chemistry* , v. 284, n. 9, p. 5885 – 5895, 2009.

BRAND-MILLER, J et al. Low–Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, v.26, n. 8, p.2261–2267, 2013.

Brand-Miller, J. C., Foster-Powell, K., Atkinson, F. S. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v.76, n.1, p.55–56, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36) ISBN 978-85-334-2059-5

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36) ISBN 978-85-334-2059-5

BRUTSAERT , E. F. Diabetes mellitus (DM), MANUAL MSD. 2022. Disponível em: -e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-dm-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-da-glicose-no-sangue/diabetes-mellitus-dm . Acessado em: 22 de fevereiro de 2024.

CALENTE, Lucas. Eixo intestino-cérebro: Entenda seu funcionamento e relação com doenças mentais. Disponível em: <https://pebmed.com.br>. Acessado em: 15 de fevereiro de 2024.

CANI, D. P., et al. 2019 Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *National Metabolic*, v.1, n.1, p. 34-36, 2019.

CAPRIO M., et al. Dieta cetogênica de muito baixas calorias (VLCKD) no tratamento de doenças metabólicas: revisão sistemática e declaração de consenso da Sociedade Italiana de Endocrinologia (SIE). *Journal Endocrinol Invest*, v. 4, n. 11, p. 365–1386, 2019.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419 – 425, 2002.

CARVALHO, S. M. J. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators of Inflammation*, 2013.

CECCHINI D. A., et al. A metagenômica funcional revela novos caminhos de degradação prebiótica por bactérias intestinais humanas. *Public Library of Science One*, v. 8, 2013.

CHARLOTTE V., SIMON T., UNWIN D. Evaluation of the Low Carb Program Digital Intervention for the Self-Management of Type 2 Diabetes and Prediabetes in an NHS England General Practice: Single-Arm Prospective Study. *Advancing Digital Health e Open Science*, v. 6, n. 3, 2021.

CHAWLA S, et al. O efeito das dietas com baixo teor de gordura e baixo teor de carboidratos na perda de peso e nos níveis lipídicos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Nutrientes*, v.12, p. 3774, 2020.

CHEN F., HOU K., CHEN Z. S. Os micróbios intestinais regulam o centro de alimentação: uma nova descoberta do eixo intestinal do cérebro. *Alvo de transdução de sinal Ther*, v. 7., n.1, p. 284, 2022.

CHONG, C.Y.L; BLOOMFIELD, F.H; O’SULLIVAN, J.M. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 2018.

CHONG, M. F. F., FIELDING, B. A., FRAYN, K. N. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 85, n.6, p. 1511–1520, 2007.

CHONG, M. F. F., FIELDING, B. A., FRAYN, K. N. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v,85, n.6, p. 1511–1520, 2007.

Clark A., Mach, N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v.43, 2016.

CONG L., et al. Alterations and structural resilience of the gut microbiota under dietary fat perturbations. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018.

CORDAIN, L. *The Paleo Answer: 7 Days to Lose Weight, Feel Great, Stay Young*. Houghton Mifflin Harcourt, 2011.

CRUZ, J.R.S. ; PAULA, F. B. A. . Vias de sinalização da insulina: uma breve revisão da literatura. *BIOFAR: Revista De Biologia e Farmácia*, v. 17, p. 661-683, 2021.

CULL C.A., et al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Circulation*, v. 116, n.19, p.2119-2126, 2007.

- CUMMINGS D. E., et al. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 3, p. 109- 150, 2007.
- CZECH M. P., Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *Journal of Biological Chemistry*, v. 8., p. 1865, 1999.
- CZECH, M. P. et al. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*, v. 56, n. 5, p. 949 – 964, 2013.
- DANTZER, R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 933, n.1, p. 222-234, 2001.
- DANTZER, R. Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implications. *Ann New York acad. Sci.* v. 933, p. 222-234, 2001.
- DASH N. R., et al. Functional alterations and predictive capacity of gut microbiome in type 2 diabetes. *Diabetologia - Official Journal of European Association for the Study of Diabetes*, v. 13, p. 22386, 2023.
- DAVÌ G, PATRONO C. Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, v. 357, n.24, p.:2482-2494, 2007.
- DAVI L. A., et al. A dieta altera rápida e reprodutivamente o microbioma intestinal humano. *Natureza*, v. 91, p. 90–97, 2014.
- DAVID, L. A., et al. A dieta altera rápida e reprodutivamente o microbioma intestinal humano. *Revista Nature*, v. 505, p.559–563, 2014.
- DAVIES, M. J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, v. 61, p. 2.461-2.498, 2018.
- DAVIS C. P. Flora normal. *Microbiologia Médica*. 4ª edição. Galveston, Texas: Ramo Médico da Universidade do Texas em Galveston;1996.
- DE MELLO V.D. et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Scientific Reports*, 2017. doi: 10.1038/srep46337.
- DELEDDA A., et al. Dinâmica da Microbiota Intestinal e Variáveis Clínicas após Dietas Cetogênicas e Mediterrâneas em Pacientes Virgens de Medicamentos com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. *Metabolites* 2022.
- ECKBURG O. P., et al. Diversidade da flora microbiana intestinal humana. *Ciência*, v.308, p.1635–1638, 2005.
- ELCHEBLY M. , et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*; v. 8, p.1544, 1999.
- ESCOBAR, F. de A. Relação entre Obesidade e Diabete Mellitus Tipo II em Adultos. *Cadernos UniFOA, Volta Redonda*, v. 4, n. 11, p. 69–72, 2019. Disponível em: <https://revistas.unifoa.edu.br/cadernos/article/view/1004>. Acesso em: 12 maio de 2024.

ESCODA, M. S. Q. Para a crítica da transição nutricional. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.7, n.2, p. 219-226, 2002

ESLAMPARAST T., et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *American Journal of Clinical Nutrition*, p.99, p. 535–542, 2014.

ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADÓ, J. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 25-34, 2018.

EVERT A. B., et al Terapia nutricional para adultos com diabetes ou pré-diabetes: um relatório de consenso. *Diabetes Care* n.42, p.731–754, 2019.

EVERT A.B., et al. American Diabetes Association: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, v.36, p.3821–3842, 2013.

FAN Y., Pedersen O. Microbiota intestinal na saúde e doença metabólica humana. *Nature Reviews Microbiology*, v.19, p. 55–71, 2021.

FARAJ M., et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.88, p. 1594–1602, 2003.

FREEMAN, J. M., KOSSOFF, E. H., HARTMAN, A. L. The ketogenic diet: a treatment for children and others with epilepsy. *Demos Health*, 2007.

GODAY A., et al. Segurança, tolerabilidade e eficácia a curto prazo de um programa intervencionista de perda de peso com dieta cetogênica de muito baixas calorias versus dieta hipocalórica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 . *Nutri Diabetes*, v. 6, n.9, p.230, 2016.

GONÇALVES, M. A. P. Microbiota- Implicações na imunidade e no metabolismo. *Universidade Fernando Pessoa, Instituto de Ciências Farmacêuticas*, v. 1, p. 53, 2014.

GREMBI J. A. et al. A plasticidade da microbiota intestinal está correlacionada com a perda sustentada de peso em uma intervenção dietética com baixo teor de carboidratos ou gorduras

GURUNG, M., et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, v.51, 2020.

HAN J. L., LIN H. L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 17737- 17745, 2014.

HAYASHI H ,et al. Análise molecular da microbiota colônica humana jejunal, ileal, cecal e reto-sigmoidal usando bibliotecas de genes 16S rRNA e polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição terminal. *Journal of Medical Microbiology*, v. 54, p.1093–1101, 2005.

HAYASHI, H., et al. Prospective Randomized Study of Open Distal Gastrectomy Versus Laparoscopic-Assisted Gastrectomy With Extraperigastric Lymph Node Dissection for Early Gastric Cancer. *V. 19*, p. 1172 – 1176, 2005.

HESSION M, et al. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de dietas com baixo teor de carboidratos versus dietas com baixo teor de gordura/calorias no tratamento da obesidade e suas comorbidades. *Revista de Obesidade*, v. 10, p. 36-50, 2009.

HIRIART-URDANIVIA M., et al, O receptor solúvel de insulina e a síndrome metabólica. *Gaceta Médica de México* v. 155, n.5, p. 541-545 ,2019.

HUURRE, A., et al. Impacto da atopia materna e suplementação probiótica durante a prenhez na sensibilização infantil: um estudo duplo-cego controlado por placebo. *Alergia Clínica e Experimental*, v. 38, n. 8, p. 1342-1348, 2008.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.

IDF. Federação Internacional de Diabetes. Atlas de Diabetes da IDF, 10^a ed. Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2021.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9. ed. 2019. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf. Acesso em: 24 de outubro de 2023.

ILMONEN, J., et al. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, v. 30, n. 2, p. 156-164, 2011.

JAYASINGHE, T.N., et al. Thenew era of treatment for obesity and metabolic disorders: evidence and expectations for gut microbiome transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Vol. 6, p.1-11, 2016.

JENKINS, D. J. et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American journal of clinical nutrition*, v.34, n.3, p.362-366, 1981.

KADOWAKI T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, v.116, n.7, p.1784-1792, 2006.

KELLEY, D. S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition*, 19(4), 317-321, 2003.

KELLEY, K. W., BLUTHE, R., DANTZER, R., ZHOOU, J., SHEN, W., JOHNSON, R. W., BROUSSARD, S. R. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior and Immunity*.v.17, p. S112-S118, 2003.

KELLUM J. M., et al. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Annals of Surgery*, v. 211, p. 763–770, 1990.

KORO C. E., et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care*, v. 27, p.17-20, 2004.

KRISTIN G., et al. Exploring the gut microbiota in patients with pre-diabetes and treatment naïve diabetes type 2 - a pilot study. *BMC Endocr Disord*, v. 23, n. 1, p. 179, 2023.

- LAITINEN, K.; POUSSA, T.; ISOLAURI, E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*, v. 101, n. 11, p. 1679-1687, 2008.
- LECCHI, C., AVALLONE, G., GIUROVICH, M., ROCCABIANCA, P., CECILIANI, F. Extra hepatic expression of the acute phase protein alpha 1-acid glycoprotein in normal bovine tissues. *The Veterinary Journal*, v. 180, p. 256-258, 2009
- LEITE, L., et al. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. *Boletim Informativo Geum*, v. 5, n. 2, p. 54-61, 2014.
- LEY R. E., et al. Ecologia microbiana: Micróbios intestinais humanos associados à obesidade. *Natureza*, v. 444, p.1022, 2006.
- LIPPERT K., et al. Intestinal microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and metabolic syndrome in the elderly. *Beneficial Microbes*, v. 8 , n.4, p. 545 - 556, 2017.
- LOPES-LEGARREA, P. et al. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, Navarra, Vol. 23, Num. 3., p. 360-368, 2014.
- LOUTO, R., et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *The british journal of nutrition*, v. 103, n.12, p. 1792 – 1799, 2010.
- LUOTO, R., et al. Impact of maternal probioticsupplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition*, v. 103, n. 12, p. 1792- 1799, 2010.
- MARTÍNEZ I., et al. Amidos resistentes tipos 2 e 4 têm efeitos diferenciais na composição da microbiota fecal em seres humanos. *Public Library of Science One*, v. 5, p. 15, 2010.
- MERIEF F., et al. Gut microbiota profile and the influence of nutritional status on bacterial distribution in diabetic and healthy Tunisian subjects. *Bioscience Reports*, v. 43, n. 9, 2023
- MOGUL H. R., et al. Carbohydrate Modified Diet & Insulin Sensitizers Reduce Body Weight & Modulate Metabolic Syndrome Measures in EMPOWIR (Enhance the Metabolic Profile of Women with Insulin Resistance): A Randomized Trial of Normoglycemic Women with Midlife Weight Gain. *Public Library of Science*, v. 9, n. 9, 2014.
- MOON J., KOH G. Evidências clínicas e mecanismos de perda de peso induzidos por dieta rica em proteínas. *J Obes Metab Syndr* v. 29, n.3, p.166–173, 2020.
- MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*. Brasil, Junho de 2014.
- MORESCO, E. M., LAVINE, D., BEUTLER, B. Toll-like receptors. *Curr Biol*, v. 21, p. 488-493, 2011.

MORINIGO R., et al. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obesity Surgery*, v. 16, p.1594-1601, 2006.

MULHOLLAND Y., et al. Very-low-energy diets and morbidity: a systematic review of longer-term evidence. *British Journal of Nutrition*. 2013.

MUNÕZ G. A., DIAZ P. C., TINAHONES F. J. Gut Microbiota and type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinología y Nutrición*, v. 63, p. 560-568, 2016.

NAVAB-MOGHADAM F. et al. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial Pathogenesis*, v. 110, p. 630-636, 2017

NAVAB-MOGHADAM, F. et al. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial Pathogenesis*, Irã, v. 110, p. 630-636, 2017.

NETO A. R. C., et al. O Efeito de dieta low carb na remissão e controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2. Congresso de Iniciação Científica Da Universidade De Rio Verde. V. 16, N. 1, 2022.

OJO, O. et al. High-intensity interval training (HIIT) and diabetes: a systematic review with meta-analysis of controlled trials. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 34, n.8, p. 3042, 2018.

O'keefe, S. et al. Metagenomic Analysis of Microbiome in Colon Tissue from Subjects with Inflammatory Bowel Diseases Reveals Interplay of Viruses and Bacteria. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 21, n.6, p. 1419–1427, 2015,

O'KEEFE, S. J., et al. Risco de gordura, fibra e câncer em afro-americanos e africanos rurais. *Naturalis Compendium*, v.6, p. 63-42, 2015.

Olendzki BC, Ma Y, Culver AL, Pharm BS, Ockene IS, Griffith JA, et al. Methodology for adding glycemic index and glycemic load values to 24-hour dietary recall database. *Nutrition*, v. 22, n. 11-12, p. 1087-1095, 2006.

OLIVEIRA A. M., SILVA F. M. Dietoterapia nas Doenças do Adulto. Rubio, 2ª Ed, p. 91, 2021.

OLIVERIA S. A., et al. Barriers to the initiation of, and persistence with, insulin therapy. *Current Medical Research and Opinion*, v.23, n.12, p. 3105-3112, 2007.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Diabetes.2024. Disponível em: https://www.who.int/healthtopics/diabetes?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMIudjCiI_lhAMVIWFIAB3g1QQeEAAYASAAEgICdPD_BwE#tab=tab_1. Acesso em: 24 de fevereiro de 2024.

OPAS. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud publica, Washington, D. C.: OPS, n. 576, p. 132, 2000.

PAIXÃO, L.A; CASTRO, F.F.S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universidade: Ciências da Saúde*, v.14, n.1, p.85-96, 2016.

- PALACIOS T., et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2041, 2020.
- PAOLI A., et al. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes (Basel)*. v. 10, n. 7, p.534, 2019.
- PASIAKOS, S. M., LIEBERMAN, H. R., MCLELLAN, T. M. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. *Sports Medicine*, v.45, n.1, p. 111-131, 2015.
- PASINI E, et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Medica - Journals*, v. 110, n. 1, p. 3-11, 2019.
- PATTI M. E., KAHN C. R. The insulin receptor is a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, v. 9, p. 89-109, 1998.
- Perrone, C., et al. Intensive lifestyle intervention is particularly advantageous in poorly controlled type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v.27, n. 8, p.6, 2017
- PESSIN J. E., SALTIEL A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, v.9. p.165, 2000.
- PETRIE, J. R.; PEARSON, E. R.; SUTHERLAND, C. Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. *Biochemical Pharmacology*, v. 81, n. 4, p. 471 – 477, 2011.
- PHINNEY, S. D. Ketogenic diets and physical performance. *Nutrition and Metabolism*, v. 1, n. 2, 2004.
- PMHC. Projeto Microbioma Humano.Uma estrutura para pesquisa do microbioma humano.*Natureza*, v.486, p.215–221, 2012.
- Portero K. C. C., Cattalini M. Mudança no estilo de vida para prevenção e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. *Saúde em Revista*, v.7, n.16, p. 63-69, 2005.
- POST R, E., et al. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of the American Board of Family Medicine*, v. 25, p. 23- 16, 2012.
- PRIEBE M. G., et al. Fatores relacionados à fermentação colônica de carboidratos não digeríveis de uma refeição noturna anterior aumentam a captação de glicose pelos tecidos e moderam a inflamação associada à glicose.*Journal of Clinical Nutrition*, v. 91, p. 90–97, 2010.
- RAES J.,et al. A microbiota do intestino delgado humano é impulsionada pela rápida absorção e conversão de carboidratos simples.*The ISME Journal*, v. 6, p. 1415–1426, 2012.
- RAFULLAH M., MUSAMBIL M., DAVID S. K. Efeito de uma dieta cetogênica com muito baixo teor de carboidratos versus dietas recomendadas em pacientes com diabetes tipo 2: uma meta-análise. *Revista de Nutrição*. v.80, n. 3, p.488–502, 2019.

- RAJAMANI K., et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, v. 373, n.9677, p.1780-1782, 2009.
- REINEHR, T., & ROTH, C. L. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 374, n.1149, p. 1461-1464, 2014.
- REN., et al. An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, v, 12, p . 3036, 2020.
- ROSÁRIO N., et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota and the progression of type 2 diabetes: a machine learning approach in a Mexican cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v.14, p.1170459, 2023.
- ROSSANEIS M. A. Diferenças entre mulheres e homens diabéticos no autocuidado com os pés e estilo de vida. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 24, p. 2761, 2016.
- SAAD M. J., et al. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. *Journal of Biological Chemistry*, v. 9, p.165, 1996.
- SACOS F. M. et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*, v. 312, n.23, p.2531-2541, 2014.
- SANTORO S., et al. Digestive adaptation with intestinal reserve: a neuroendocrine based operation for morbid obesity. *Obesity Surgery*, v. 16, p.137, 2006.
- SASLOW L. R., et al. Outcomes of a Digitally Delivered Low-Carbohydrate Type 2 Diabetes Self-Management Program: 1-Year Results of a Single-Arm Longitudinal Study. *Advancing Digital Health e Open Science*, v. 3, n. 3, 2018.
- SASLOW L. R., et al. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, v. 19, n. 2, p . 36, 2017.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes . Diretrizes da 50-ciedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 - Tratamento do diabetes mellitus: medidas de estilo de vida. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, p. 96-173, 2019.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/diabetes/> .Acessado em: 22 de fevereiro de 2024.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tipos de diabetes, 2023. Disponível em: <https://diabetes.org.br/#diabetes>. Acesso em: 24 de outubro de 2023.
- SBD. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão*, v.7, n.4, p.149-153,2004.
- SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. v.7, n4, 2004

- SCOTT E., et al. The Low Carb Program for individuals with type 2 diabetes and prediabetes: a feasibility study of mixed-methods signaling in general practice. *Research Publication Conference*, v. 6, n.1, 2022
- SCOTT R., et al. The effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the FIELD study. *Diabetes Care*, v. 32, n.3, p. 493-498, 2009.
- SEDIGHI M. et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microbial Pathogenesis*, v.111, p. 362-369, 2017. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.038.
- SEYFFARTH, A.S. et al. Abordagem Nutricional em Diabetes Mellitus. *Ministério da Saúde*, v. 69, p. 79, 2000.
- SHAI I., et al. Perda de peso com uma dieta pobre em carboidratos, mediterrânea ou pobre em gorduras. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n.30, p. 229-241, 2008.
- SHINDO K., et al. Capacidade De Desconjugação De Bactérias Isoladas Do Líquido Jejunal De Pacientes Com Esclerose Sistêmica Progressiva E Seu Ph Gástrico. *Hepatology*, v. 45, p. 1643–1650,1998.
- SKANTZE V., et al. Identifying Response Groups to Postprandial Glucose Dynamics in Repeated Mixed-Meal Tolerance Tests Among Participants at High Risk of Type 2 Diabetes: Associations with Diabetes Risk Factors and Gut Microbiota. *Journal of Diabetes Research*, 2023.
- SKYTTE M. J. , et al. Effects of a highly controlled carbohydrate-reduced high-protein diet on markers of oxidatively generated nucleic acid modifications and inflammation in weight stable participants with type 2 diabetes; a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 32, n.1, p.11-7, 2020.
- Soares, M. B. P., et al. Mudanças induzidas pelo treinamento físico em microRNAs: efeitos regulatórios benéficos na hipertensão, diabetes tipo 2 e obesidade. *Internacional J. Mol. Ciência*, , 19 (11), 3608, 2018.
- SOH, S. E.; et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants—effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clinical & Experimental Allergy*, v. 39, n. 4, p. 571-578, 2009.
- SONE H. et al. Disease model: hyperinsulinemia and insulin resistance. Part A-targeted disruption of insulin signaling or glucose transport. *Trends in Molecular Medicine*, v. 7, p. 320, 2001.
- Souza A. et al. Adoecimento por hipertensão arterial e Diabetes Mellitus: concepções de um grupo de pacientes hospitalizados (Conceptions of illness from hypertension and Diabetes Mellitus among a group of hospital inpatients). *Revista Enfermagem*, v. 23, n.1, 2015
- SUNMIN P, et al. Fecal Microbiota Composition, Their Interactions, and Metagenome Function in US Adults with Type 2 Diabetes According to Enterotypes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 11, 2023.

TAGHIZADEH M., Asemi Z. Effects of synbiotic food consumption on glycemic status and serum hs-CRP in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Hormones*, v. 13, p. 398–406, 2014.

TAKEUCHI T, et al. O metabolismo microbiano dos carboidratos intestinais contribui para a resistência à insulina. *Natureza*, v. 621, p. 389–395, 2023.

Takeuchi T., et al. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity. *Cell Metab*, v.7, n.35, p. 361-375, 2023.

TAKEUCHI T., et al. Intestinal microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Springer Nature*, v. 621, p. 389 - 395, 2023

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, v. 7, n. 2, p. 85 –96, fev. 2006.

TAY J., et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 102, n.4, p.780-790, 2015.

TENGELER, et al. Relationship between diet, the gut microbiota, and brain function. *Nutrition Reviews*, v. 76, n. 8, p.603-617, 2018.

TERZIKHAN N., DOETS E. L., VONK N. S. M. Extensive literature search and review as preparatory work for the evaluation of the essential composition of total diet replacement products for weight control. *EFSA Support Publ*, 2015.

TICINESI, et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis?. *Nutrients*, v.30, n. 9, p. 1303, 2017.

TREMAROLI V., BACKHED F. Interações funcionais entre a microbiota intestinal e o metabolismo do hospedeiro. *Natureza*, v.308, p.1635–1638,

Type 2 Diabetes through Modulation of Gut Microbiota and GLP-1: a Randomized Clinical Trial. *Nutrientes*, V. 12, P. 3036, 2020.

UNWIN D., UNWIN J. Low carbohydrate diet to achieve weight loss and improve HbA1c in type 2 diabetes and pre-diabetes: experience from one general practice. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v.31 n.2 p.76-79 , 2014.

VALVERDE I., et al. Changes in GLP-1 secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obesity Surgery*, v. 15, p. 387-397, 2005.

VARGAS, E.; JOY, N. V.; CARRILLO SEPULVEDA, M. A. *Biochemistry, Insulin Metabolic Effects*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

VERDAM F. J., et al. A composição da microbiota intestinal humana está associada à inflamação local e sistêmica na obesidade. *Obesidade (Silver Spring)*, v. 21, p. 607–615, 2013.

- VIKTOR S., et al. Differential Responders to a Mixed Meal Tolerance Test Associated with Type 2 Diabetes Risk Factors and Gut Microbiota-Data from the MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, v.15, n. 20, 2023.
- Waldron S., et al. Effect of Lipopolysaccharide Infusion on Serum Macromineral and Vitamin D Concentrations in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, v. 86, n.11, p. 3440-3446, 2003.
- WANG D., et al. Effect of Low-Carbohydrate High-Fat vs. High-Carbohydrate Low-Fat Diet on HbA1c Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *American Diabetes Association*, v. 69, P. 723, 2020.
- WANG D., et al. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*, v. 5, p. 362-369, 2015.
- WANG H. et al. Association of intestinal microbiota with glycemic characteristics and incident type 2 diabetes and incident type 2 diabetes, and modulation by habitual diet: a population-based longitudinal cohort study in Chinese adults. *Springer Nature*, v.65, p. 1145–1156, 2022.
- WATANABE M., et al. Evidências científicas subjacentes às contraindicações à dieta cetogênica: uma atualização. *Revista de Obesidade*, v.21, n.10, p.13053, 2020.
- WEICKERT M. O., et al. A fibra de cereal melhora a sensibilidade à insulina em todo o corpo em mulheres com sobrepeso e obesas. *Cuidados com diabetes*, v. 9, p. 775–780, 2006.
- WESTERTERP-PLANTENGA, M. S., LEMMENS, S. G., WESTERTERP, K. R. Dietary protein—its role in satiety, energetics, weight loss and health. *British Journal of Nutrition*, v. 108, n.2, p. 105-112, 2012.
- WHITE M.F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 9, p. 165, 1998.
- WILMOT E. G., et al. Prevalência de diabetes e comprometimento do metabolismo da glicose em adultos mais jovens “em risco” do Reino Unido: insights do programa de pesquisa STAND. *Diabet Med*. 2015.
- WOLDEAMLAK, B., YIRDAW, K., BIADGO, B. Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, v.74, n.6, p. 314, 2020.
- WONG J. M., et al. Saúde do cólon: fermentação e ácidos graxos de cadeia curta. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 40, p. 235–243, 2006.
- World Health Organization. Diabetes. World Health Organization. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acessado em: 25 de fevereiro de 2024.
- WRIGHT A., et al. As bactérias associadas à mucosa no trato gastrointestinal humano estão uniformemente distribuídas ao longo do cólon e diferem da comunidade recuperada das fezes. *Appl Ambiente Microbiol*. 2002;68:3401–3407.

XAVIER, S. C. Dietas pobres em hidratos de carbono na perda de peso corporal. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, 2017.

XIAOREN M. A low-carbohydrate almond-based diet improved Depression and glycometabolism in patients with

ZHANG, X. et al. Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. *Frontiers in Endocrinology* , v. 9, 2018.

ZHAO R., et al. Effects of Low Glycemic Index Potato Biscuits with Oat Bran and Insulin as Functional Additives on Type 2 Diabetes Mellitus in Streptozotocin-Induced Rats. *Journal of Nutritional Science*, v.119, p.678, 2023.

ZHAO X., et al. Alterações na microbiota intestinal associadas à intervenção com dieta pobre em carboidratos para obesidade. *Journal Article, Ciência da Vida Aberta, IDPM: PMC10828666*, 2024.

ZHOU Z. et al. Microbiota intestinal: um fator importante no diabetes mellitus tipo 2. *Seç. Microbioma na Saúde e na Doença*, v. 12, 2022.

ZUGLIANI, G. Diferenças entre dieta low carb e dietas cetogênicas. 2017. Disponível em: www.gabrielazugliani.com.br . Acessado em: 11 fevereiro 2024.