



Licenciatura em Ciências da Nutrição

**Efeitos da dieta cetogénica versus dieta hipolipídica com restrição calórica na obesidade: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios**

**Projeto Final de Licenciatura**

Elaborado por Rosa Pires

Aluno nº 200992137

Orientador interno: Mestre Ana Lúcia Silva

Orientador interno: Dr.<sup>a</sup> Ana Andrea Alves

Barcarena

Novembro de 2013



Universidade Atlântica

Licenciatura em Ciências da Nutrição

**Efeitos da dieta cetogénica versus dieta hipolipídica com restrição calórica na obesidade: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios**

**Projeto Final de Licenciatura**

Elaborado por Rosa Pires

Aluno nº 200992137

Orientador interno: Mestre Ana Lúcia Silva

Orientador interno: Dr.<sup>a</sup> Ana Andrea Alves

Barcarena

Novembro de 2013

## Resumo

### **Efeitos da dieta cetogénica versus dieta hipolipídica com restrição calórica na obesidade: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios**

**Introdução:** Existem poucos estudos que comparam uma dieta cetogénica (DC) com a convencional dieta hipolipídica de restrição calórica (DHRC). Sendo a DC constituída maioritariamente por gordura, principalmente saturada, as dúvidas quanto ao seus efeitos deletérios ao nível cardiovascular e à sua possível vantagem na perda de peso permanecem sem resposta. O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito da DC na perda de peso e nos marcadores metabólicos cardiovasculares comparativamente ao efeito da DHRC em ensaios clínicos aleatórios conduzidos em indivíduos adultos com pré-obesidade ou obesidade. **Métodos:** A procura de artigos realizou-se nas bases de dados “MEDLINE”, “CENTRAL”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “SciELO” e “ClinicalTrials.gov”, sendo ainda incluídas bases de dados de literatura cinzenta e feita pesquisa manual pelas referências apresentadas em revisões anteriores e nos vários artigos obtidos. A procura baseou-se em ensaios clínicos aleatórios, contemplando intervenções de pelo menos 4 semanas com indivíduos adultos cujo índice de massa corporal foi superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, alocados para uma DC ( $\leq 50$ g de hidratos de carbono (HC) por dia ou 10% das calorias diárias a partir de HC) ou para uma DHRC (menos de 30% das calorias provenientes de lípidos). **Resultados:** Sete estudos (491 indivíduos) preencheram os critérios de inclusão da revisão. Na maioria dos estudos houve diferenças significativas entre a DC e a DHRC, sendo a DC aquela que apresentou maiores reduções de peso, triglicéridos (TG), insulina, glicose e insulino-resistência e maiores aumentos nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). **Conclusão:** A DC parece apresentar benefícios no tratamento da obesidade sem prejuízo da função cardiovascular. No entanto, é necessário algum cuidado ao analisar estes resultados, pois a informação existente é reduzida, apresenta algumas limitações e os marcadores inflamatórios que avaliam o risco cardiovascular não foram investigados.

**Palavras-chave:** dieta cetogénica, fatores de risco cardiovascular, obesidade, perda de peso, revisão sistemática.

## **Abstract**

### **Effects of ketogenic diet versus low-fat diet with caloric restriction in obesity: a systematic review of randomized clinical trials**

**Background and aim:** There are few studies comparing ketogenic diet (KD) to a conventional low-fat diet with caloric restriction (LFCR). Being the KD mostly composed of fat, mainly saturated fat, the doubts about its deleterious effects on a cardiovascular level and its possible advantage in weight loss remain unanswered. The aim of the present paper is to evaluate the effect of KD in weight loss and in the cardiovascular metabolic markers comparatively to the effect of LFCR in randomized clinical trials carried out in adults with overweight or obesity. **Methods:** The search of articles was performed in the “MEDLINE”, “CENTRAL”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “SciELO” and “ClinicalTrials.gov” databases. Grey literature databases were also included and a manual research for references presented in previous reviews and in various articles was also done. The search was based on randomized clinical trials, contemplating interventions of at least 4 weeks in adults whose body mass index was greater than 25 kg/m<sup>2</sup>, allocated to a KD ( $\leq$  50g of carbohydrates (CH) per day or 10% of daily calories from CH) or to a LFCR (less than 30% of calories from lipids). **Results:** Seven studies (491 subjects) met the inclusion criteria of the review. In the majority of the studies there were significant differences between the KD and the LFCR, being the KD the one that showed greater reductions in weight, triglycerides (TG), insulin, glycaemia and insulin resistance and also the strongest increases in high-density lipoproteins (HDL) and in low-density lipoproteins (LDL). **Conclusion:** KD appears to have benefits in treating obesity without prejudice to the cardiovascular function. Nevertheless, some caution is required with the analysis of these results, because the existent information is reduced, shows some limitations and the inflammatory markers to assess cardiovascular risk have not been investigated.

**Keywords:** Ketogenic diet, cardiovascular risk factors, obesity, weight loss, systematic review.

## Índice

Resumo .....	ii
Índice .....	iv
Índice de figuras.....	v
Índice de tabelas.....	v
Lista de abreviaturas e siglas .....	vi
Introdução .....	1
Métodos .....	2
Recolha de dados .....	2
Critérios de seleção.....	4
Seleção de dados.....	4
Avaliação qualitativa .....	5
Resultados.....	5
Seleção e caracterização dos estudos .....	5
Qualidade metodológica dos estudos.....	8
Efeitos no tratamento da obesidade .....	9
Efeitos nos marcadores metabólicos cardiovasculares .....	10
Discussão .....	12
Conclusão.....	15
Bibliografia .....	16

## **Índice de figuras**

Figura 1 - Estratégia de pesquisa em bases de dados. ....	3
Figura 2 – Escala de avaliação da qualidade metodológica.....	5
Figura 3 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	6

## **Índice de tabelas**

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados. ....	7
Tabela 2: Qualidade metodológica dos ensaios clínicos. ....	8
Tabela 3: Resultados da perda de peso e dos principais marcadores cardiovasculares. .	11

## **Lista de abreviaturas e siglas**

Apo B: Apolipoproteína B

Ct: Colesterol total

DC: Dieta Cetogénica

DHRC: Dieta Hipolipídica com Restrição Calórica

HC: Hidratos de Carbono

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidade (do inglês: *High Density Lipoprotein*)

HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance*

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Lipoproteínas de Baixa Densidade (do inglês: *Low Density Lipoprotein*)

L: Lípidos

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

P: Proteína

T3: Triiodotironina

TG: Triglicéridos

VCT: Valor Calórico Total

VLDL: Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade (do inglês: *Very Low Density Lipoprotein*)



## **Introdução**

A obesidade é definida como uma doença crónica, caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal e considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma epidemia global (WHO, 2013). Atualmente a obesidade representa um problema de saúde, cujas prevalências têm vindo a aumentar. Portugal segue as tendências mundiais, cujas prevalências de excesso de peso em adultos é de 53,6 % e de 14,2 % para a obesidade (Do Carmo *et al.*, 2008). Desde 1980, a obesidade mais que duplicou a nível mundial, sendo que cerca de 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres são obesos. Se este problema não for revertido estima-se que mais de 1 bilhão de adultos sejam obesos em 2030 (Kelly *et al.*, 2008).

Intervenções no estilo de vida podem ajudar a combater a obesidade, onde a dieta assume extrema importância na perda de peso sustentável a longo prazo (Look AHEAD Research Group e Wing, 2010). A abordagem dietética com restrição de lípidos e de calorias é a estratégia mais comum no tratamento do excesso de peso e da obesidade (Klein *et al.*, 2004). No entanto, outras estratégias dietéticas têm sido propostas, como é o caso da dieta cetogénica (DC), rica em gorduras e muito restritiva em hidratos de carbono (HC) (Dyson *et al.*, 2010; Paoli *et al.*, 2011; Schugar e Crawford, 2012). Apesar de não existir uma definição formal para a DC, a indução de cetose através da restrição de HC, com uma quantidade máxima de 50g por dia ou de 10% do valor calórico total (VCT) é a uma das abordagens científicas propostas na perda de peso (Eades e Eades, 1996; Atkins, 2002; Vernon e Eberstein, 2004; Garner *et al.*, 2007; Dyson *et al.*, 2010; Walsh *et al.*, 2013). Dietas com restrição de HC até aos 130g por dia ou de 26% do VCT têm sido tradicionalmente utilizadas, e constituem as recomendações nutricionais diárias. Contudo apesar das variadas dietas, uma distribuição ótima de macronutrientes nos regimes de emagrecimento ainda não estão estabelecidas (ADA, 2008). Dada a importância das orientações dietéticas na perda de peso, a eficiência das alterações dos macronutrientes, principalmente dos lípidos e dos HC, na perda de peso tem vindo a ser investigada. Dietas com baixo VCT em HC para além de induzirem a perda de peso, parecem conduzir a melhores marcadores cardiovasculares, tais como a glicemia e o perfil lipídico (Nordmann *et al.*, 2006; Hession *et al.*, 2009; Hu, *et al.*, 2012). Um ensaio clínico aleatório com 811

participantes, divididos por quatro tipos de dietas, com uma distribuição de HC de 35-65% do VCT, não demonstrou diferenças estatísticas na perda de peso (Sacks *et al.*, 2009). No entanto, uma meta-regressão desenvolvida por Krieger e colaboradores (2006) contendo 87 estudos, revelou que uma restrição de HC abaixo dos 35% do VCT conduziu a uma maior perda de peso independentemente da ingestão calórica. Na sequência desta hipótese, várias meta-análises foram realizadas mostrando que as dietas restritivas em HC são pelo menos tão eficazes na perda de peso como as convencionais dietas hipolipídicas de restrição calórica (DHRC) sem efeitos negativos ao nível dos marcadores de risco cardiovasculares (Nordmann *et al.*, 2006; Hession *et al.*, 2009; Hu, *et al.*, 2012). Contudo, estas análises não se centraram exclusivamente em estudos com DC e pelo facto destas dietas serem constituídas maioritariamente por gordura ( $\geq 60\%$  VCT), principalmente saturada, as dúvidas quanto aos seus efeitos deletérios ao nível cardiovascular e à sua possível vantagem na perda de peso permanecem sem resposta (Stock, *et al.* 1970; Adam-Perrot, *et al.*, 2006; Johnston *et al.*, 2006).

O objetivo do presente estudo é avaliar, o efeito da DC na perda de peso e nos marcadores metabólicos cardiovasculares comparativamente com o efeito da DHRC em ensaios clínicos aleatórios conduzidos em indivíduos adultos com pré-obesidade ou obesidade.

## **Métodos**

### **Recolha de dados**

Para a presente revisão sistemática sobre o efeito da DC e da DHRC na obesidade e nos principais marcadores de risco cardiovascular, foram selecionados, de 11 de Novembro de 2012 a 26 de Março de 2013, ensaios clínicos aleatórios em adultos, em língua portuguesa, inglesa e espanhola nas bases de dados “MEDLINE”, “CENTRAL”, “ScienceDirect”, “Scopus”, “SciELO” e “ClinicalTrials.gov”. Foram também incluídas na pesquisa, as bases de dados de literatura cinzenta: “OpenGrey.eu”, “DissOnline.de”, “NYAM.org” e “ClinicalEvidence.com”. Considerou-se a pesquisa manual das referências apresentadas em revisões anteriores e nos vários artigos obtidos pelas bases de dados.

A procura da literatura foi realizada utilizando termos de indexação relacionados com a intervenção (dieta cetogénica), com a variável primária (perda de peso), e com as secundárias (marcadores de risco cardiovascular), bem como uma estratégia com termos destinados a melhorar a sensibilidade da procura por ensaios clínicos aleatórios (Robinson e Dickersin, 2002), sem restrição para o ano ou para o idioma de publicação (**Figura 1**). Criou-se um formulário padrão para armazenamento dos dados com base no modelo da colaboração *Cochrane* (Higgins e Deeks, 2011).

<b>MEDLINE (via PubMed)</b> #1 ("ketogenic diet"[MeSH Terms] OR ("ketogenic"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "ketogenic diet"[All Fields]) OR ("diet, carbohydrate-restricted"[MeSH Terms] OR ("diet"[All Fields] AND "carbohydraterestricted"[All Fields]) OR "carbohydrate-restricted diet"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "carbohydrate"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "low carbohydrate diet"[All Fields]) OR (very-low[All Fields] AND ("carbohydrates"[MeSH Terms] OR "carbohydrates"[All Fields] OR "carbohydrate"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])) #2 (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) OR ("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields])) #3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) #1AND #2 AND #3
<b>Cochrane Clinical Trials – CENTRAL</b> "ketogenic diet":ti,ab,kw or "low carbohydrate diet":ti,ab,kw or "very-low carbohydrate diet":ti,ab,kw and "weight loss":ti,ab,kw OR "cardiovascular risk factors":ti,ab,kw
<b>ScienceDirect</b> "ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" AND "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized clinical trial" OR "randomized trial" NOT review
<b>ClinicalTrials.gov</b> "ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "very-low carbohydrate diet" AND "weight loss" OR "cardiovascular risk"   Closed Studies   Interventional Studies   Adult, Senior
<b>Scopus</b> "ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized clinical trial" OR "randomized trial") AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT TO ( DOCTYPE, "cp") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "no") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "sh"))
<b>SciELO; OPENGREY.EU, NYAM.org, ClinicalEvidence.com</b> "ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" AND "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"

**Figura 1** - Estratégia de pesquisa em bases de dados.

## **Critérios de seleção**

Para a análise dos estudos foram utilizados apenas ensaios clínicos aleatórios que atenderam aos seguintes critérios: (1) participantes do estudo maiores de 18 anos de idade com DHRC (dieta de restrição calórica, com  $\leq 30\%$  das calorias vindas através de lípidos) ou com DC (dieta com  $\leq 50\text{g}$  de HC/dia, ou até  $10\%$  das calorias diárias provenientes de HC); (2) período de acompanhamento de pelo menos 4 semanas e (3) participantes com índice de massa corporal superior (IMC) a  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Os critérios de exclusão foram: (1) estudos com intervenção farmacológica concomitante e (2) publicações duplicadas de ensaios incluídos.

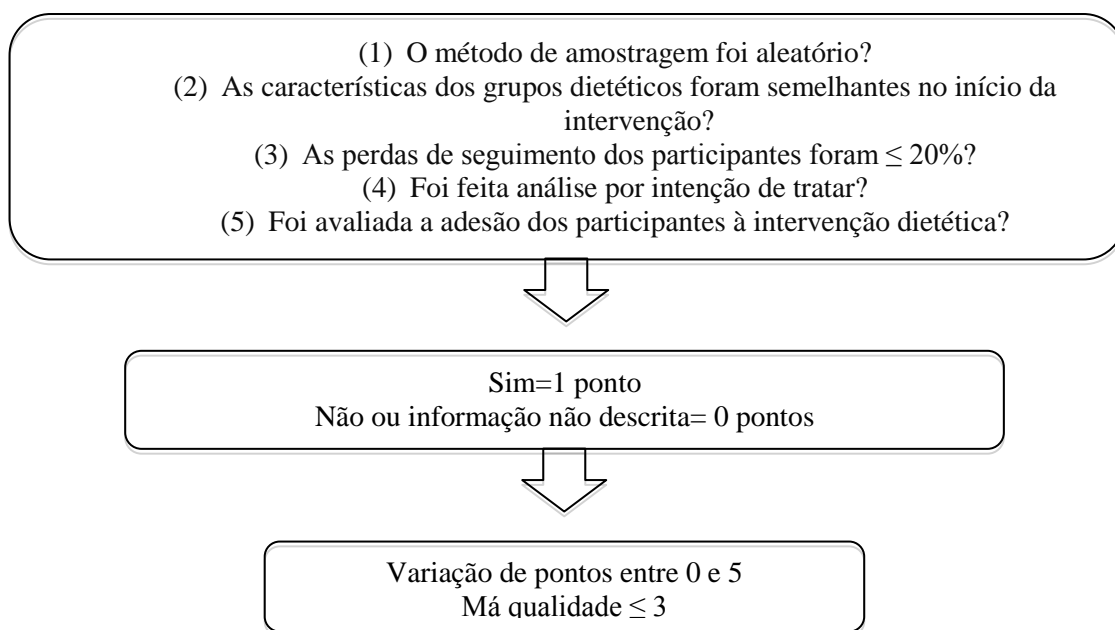
## **Seleção de dados**

Inicialmente, foram analisados os títulos e os resumos dos artigos selecionados. Posteriormente, foram analisados os artigos que apresentavam os critérios de inclusão e de exclusão.

Na seleção dos dados foram incluídos os estudos que apresentavam diferenças entre os grupos DC e DHRC, sem restrições de sexo, raça ou comorbilidades. Quando se verificaram mais do que 2 grupos experimentais, selecionou-se o grupo com a intervenção que melhor se enquadrava nas características descritas para DC e DHRC. Consideraram-se aqueles que pelo menos a variável primária perda de peso em kg foi avaliada com resultados médios ou com diferenças entre as fases iniciais e finais. As variáveis secundárias consideradas consistiram nas variações médias entre os valores iniciais e finais para, lipoproteína de baixa densidade (em inglês: *Low Density Lipoprotein*-LDL) e lipoproteína de alta densidade (em inglês: *High Density Lipoprotein*-HDL) (mg/dL [para converter em mmol/L, multiplicou-se por 0,0259]); triglicéridos (TG) (mg/dL [para converter em mmol/L, multiplicou-se por 0,0113]); glicemia (mg/dL); insulinemia (mU/mL); Apo B (Apolipoproteína B) (g/L); pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg).

## Avaliação qualitativa

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada segundo a escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996) adaptada para o presente estudo: não se considerou o critério referente ao mascaramento dos investigadores e participantes, já que em estudos de intervenção dietética este procedimento se torna, em geral inviável (Foster-Powell, Holt e Brand-Miller, 2002; Nordmann *et al.*, 2006). Considerando-se cinco itens para avaliação da qualidade metodológica (**Figura 2**), estabeleceu-se uma classificação que variou de zero a cinco pontos, sendo os estudos definidos de má qualidade metodológica quando a pontuação foi igual ou inferior a três. Quando a resposta foi negativa ou a informação referente a algum dos itens de avaliação não foi claramente descrita atribuiu-se a pontuação de zero, caso contrário atribuiu-se a pontuação 1.

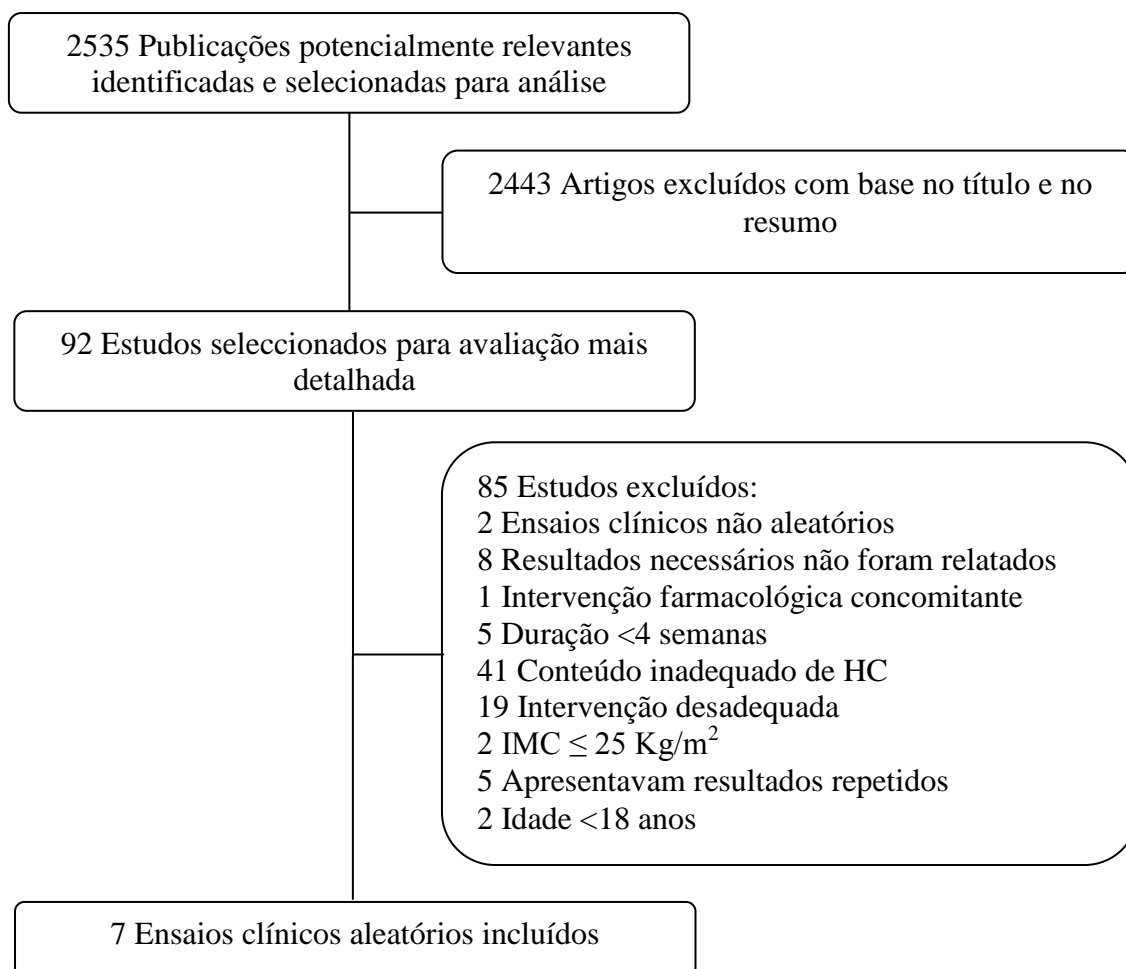


**Figura 2** – Escala de avaliação da qualidade metodológica.

## Resultados

### Seleção e caracterização dos estudos

Foram identificados inicialmente 2532 artigos com potencial de inclusão na presente revisão. Através da leitura dos títulos e resumos, 2443 artigos foram excluídos. A **Figura 3** descreve o fluxograma de seleção dos estudos.



**Figura 3** – Fluxograma de seleção dos estudos.

No final, foram analisados 7 estudos (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004), perfazendo um total de 491 indivíduos, (34% de homens e 66% de mulheres) com uma média de 43 anos de idade e IMC de 33 kg/m<sup>2</sup>. Todos os estudos incluídos correspondem a ensaios clínicos aleatórios que comparam as DC com as DHRC (**Tabela 1**), com uma duração entre 4 e 48 semanas.

**Tabela 1:** Caracterização dos estudos selecionados.

Estudos avaliados	Amostra (valores médios)	Grupos dietéticos
<b>Brinkworth <i>et al.</i>, 2009</b>	Sexo: 36% M; 64% F Idade: 51, 45 anos IMC: 33,45 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: 1433 Kcal-1672 Kcal DHRC: 46% HC, 24% P, 30% L DC: 4% HC, 35% P, 6,1% L
<b>Tay <i>et al.</i>, 2008</b>	Sexo: 35% M; 65% F Idade: 50,65 anos IMC: 33,7 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: 1433 Kcal-1672 Kcal DHRC: 46% HC, 24% P, 30% L DC: 4% HC, 35% P, 61% L
<b>Yancy <i>et al.</i>, 2004</b>	Sexo: 27% M; 73% F Idade: 44,7 anos IMC: 34,35 kg/m <sup>2</sup>	DC: Início <20 g HC/dia e <i>add libitum</i> DHRC: <30% L e défice de 500 a 1000 kcal/dia
<b>Noakes <i>et al.</i>, 2006</b>	Sexo: 20% M; 80% F Idade: 49,6 anos IMC: 32,44 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: 1433 Kcal DHRC: 70% HC, 20% P, 10% L DC: 4% HC, 35% P, 61% L
<b>Skarman <i>et al.</i>, 2004</b>	Sexo: 100% M Idade: 33,2 anos IMC: 34,3 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: défice de 500 Kcal/dia DHRC: 55% HC, 20% P, 25% L DC: 10% HC, 30% P, 60% L
<b>Johnstone <i>et al.</i>, 2008</b>	Sexo: 21% M; 79% F Idade: 37,8 anos IMC: 34,6 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: 1500 Kcal DHRC: 40% HC, 30% P, 30% L DC: 5% HC, 30% P, 60% L
<b>Volek <i>et al.</i>, 2004</b>	Sexo: 100% F Idade: 37 anos IMC: 29,6 kg/m <sup>2</sup>	Dietas isocalóricas: défice de 500 Kcal/dia DHRC: 55% HC, 20% P, 25% L DC: 10% HC, 30% P, 60% L

M= masculino; F= feminino; IMC= índice de massa corporal; DHRC= dieta hipolipídica com restrição calórica; DC= dieta cetogénica; HC= hidratos de carbono; P= proteínas; L= lípidos.

No estudo de Noakes e colaboradores (2006) para além das dietas em estudo foram considerados mais grupos dietéticos, designadamente dietas hipolipídicas, com elevada quantidade de gordura insaturada (50 HC:30 lípidos (L):20 proteínas (P); 6% gordura saturada) e baixa quantidade de gordura em geral (70HC:10L:20P; 3%), respetivamente. Para a presente revisão considerou-se apenas o grupo da dieta com 10% de gordura por ser mais restritiva em lípidos e apresentar menor quantidade de gorduras saturadas.

## Qualidade metodológica dos estudos

Todos os estudos seleccionaram os participantes de forma aleatória (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004). Dos cinco estudos que descreveram a perda dos participantes ao longo da intervenção, três apresentaram perdas superiores a 20% (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004), dos quais Tay e colaboradores (2008) e Yancy e colaboradores (2004) apresentaram a análise estatística por intenção de tratar. Todos os estudos reportaram a avaliação da adesão dos participantes à intervenção dietética (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004).

A média da classificação da qualidade metodológica foi de 3.6. Nos estudos de Brinkworth *et al.*, 2009; Sharman *et al.*, 2004 e Volek *et al.*, 2004 foram atribuídos 3 pontos, conferindo um carácter de má qualidade. A **Tabela 2** apresenta a avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

**Tabela 2:** Qualidade metodológica dos ensaios clínicos.

Estudos avaliados	Método de amostragem aleatório	Grupos semelhantes no início da intervenção	Perdas n/n <sup>total</sup> (%)	Análise por intenção de tratar	Avaliação da adesão à intervenção dietética	Classificação do método
Brinkworth <i>et al.</i> , 2009	Sim	Sim	57/118 (48)	Não	Sim	3
Tay <i>et al.</i> , 2008	Sim	Sim	34/122 (28)	Sim	Sim	4
Yancy <i>et al.</i> , 2004	Sim	Sim	41/120 (34)	Sim	Sim	4
Noakes <i>et al.</i> , 2006	Sim	Sim	16/83 (19)	Não	Sim	4
Sharman <i>et al.</i> , 2004	Sim	Sim	Não descrito	Não	Sim	3
Johnstone <i>et al.</i> , 2008	Sim	Sim	3/20 (15)	Não	Sim	4
Volek <i>et al.</i> , 2004	Sim	Sim	Não descrito	Não	Sim	3



## **Efeitos no tratamento da obesidade**

### **Perda de peso**

Sete estudos comparam o efeito da DC com a DHRC no tratamento da obesidade apontando uma maior eficiência da DC na perda de peso (**Tabela 3**), em intervenções que variaram num período de 4 (DC: -2,96 kg; DHRC: -1,06 kg) a 48 semanas (DC: -14,5 kg; DHRC: -11,5 kg), com diferenças estatisticamente significativas em 5 estudos (Johnstone *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Volek *et al.*, 2004; Sharman *et al.*, 2004; Yancy *et al.*, 2004). Apenas nos estudos de Brinkworth e colaboradores (2009) e em Tay e colaboradores (2008), com 48 e 24 semanas de duração respetivamente, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

### **Perfil lipídico**

Verificou-se que os TG diminuíram em todos os estudos quer na intervenção com a DC quer com a DHRC, contudo na DC estas diminuições foram superiores, com diferenças estatisticamente significativas entre as dietas na maioria dos estudos (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004). Para além disso, seis estudos apresentaram diferenças significativas entre o momento inicial e o momento final da intervenção com a DC (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008), comparativamente com quatro estudos que utilizaram a DHRC (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Johnstone *et al.*, 2008). Relativamente às HDL melhores resultados surgiram na DC, com aumentos significativos entre o momento inicial e o final desta intervenção (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006). No estudo de Sharman e colaboradores (2004) e na maioria das intervenções com a DHRC as HDL diminuíram (Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004). Quando praticada uma DHRC as LDL diminuíram em seis estudos (Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004), excepto em Brinkworth e colaboradores (2009), que apresentaram um aumento das LDL, tal como na maioria das intervenções com DC (Brinkworth *et al.*,

2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Volek *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006). Verificou-se ainda que antes e depois da DHRC esta diminuição foi significativa em cinco estudos (Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004), não se verificando o mesmo quando houve diminuição das LDL na DC. Somente dois estudos com DC apresentaram aumento significativo das LDL (Brinkworth *et al.*, 2009; Noakes *et al.*, 2006).

Os níveis de Apo B foram analisados apenas em 3 estudos (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006), os quais não mostraram qualquer diferença significativa, nem ao longo das intervenções, nem entre dietas (**Tabela 3**).

## **Efeitos nos marcadores metabólicos cardiovasculares**

### **Efeitos na glicémia, insulinémia e pressão arterial**

Com a DC verificou-se uma diminuição da glicémia, insulinémia e resistência à insulina nos seis estudos que estudaram estes efeitos (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004). Nos estudos de maior duração (24 e 48 semanas) estas reduções foram significativas (**Tabela 3**), com eficiência idêntica tanto na DC como na DHRC (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008). No período de 12 semanas os níveis de glucose não sofreram alterações significativas, os níveis de insulina diminuíram em 0,1 mmol/L em ambas as dietas e os índices de HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance*) diminuíram significativamente com a DC (-3,6) e aumentaram significativamente com a DHRC (1,3) (Noakes *et al.*, 2006). Nos estudos com duração de 4 e 6 semanas a DC, comparativamente com a DHRC, apresentou diminuições significativamente maiores nos níveis de glicose, insulina e insulino-resistência (Volek *et al.*, 2004; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008) (**Tabela 3**).

Os estudos que analisaram a pressão arterial demonstraram diminuições significativas tanto com a DC como com a DHRC, em períodos de 12, 24 e 48 semanas (Tay *et al.*, 2008; Brinkworth *et al.*, 2009; Noakes *et al.*, 2006; Yancy *et al.*, 2004 (**Tabela 3**).

**Tabela 3:** Resultados da perda de peso e dos principais marcadores cardiovasculares.

Estudos avaliados	Duração (semanas)	n	Tipo de dieta	Peso (Kg)	Ct (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Apo B (g/L)	Glicémia (mmol/L)	Insulinémia (mU/L)	HOMA-IR	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Brinkworth <i>et al.</i> , 2009	48	118	DC	-14,5*	27,3*†	23,17*†	11,58*†	-51,33*†	0,03	-0,30*	-3,4*	-0,49*	-13,8*	-6,3*
			DHRC	-11,5*	3,86†	3,86†	2,7†	-19,47*†	-0,06	-0,30*	-3,3*	-0,53*	-14,6*	-7,9*
Tay <i>et al.</i> , 2008	24	122	DC	-11,9*	-0,77†	2,32†	9,65*†	-56,64*†	-0,02	-0,18*	-2,99*	-0,81*	-12,3*	-4,58*
			DHRC	-10,1*	-20,85*†	-17,76*†	3,09†	-30,97*†	-0,05	-0,21*	-3,44*	-0,97*	-10,8*	-5,50*
Yancy <i>et al.</i> , 2004	24	120	DC	-12*†	-8,10	1,60	5,50*†	-74,20*†	sd	sd	sd	sd	-9,6*	-6*
			DHRC	-6,5*†	-13,70*	-7,40	-1,60†	-27,90†	sd	sd	sd	sd	-7,5*	-5,2*
Noakes <i>et al.</i> , 2006	12	83	DC	-8*†	-9,27	6,95*†	2,32*†	-64,60*†	-0,02	-0,1*	-3,6*†	sd	-7*	-1*
			DHRC	-6,7*†	-27,03	-15,44*†	-2,32*†	-5,31*†	-0,07	-0,1*	1,3*†	sd	-7*	-1*
Sharman <i>et al.</i> , 2004	6	15	DC	-6,1*†	-20,85*	-7,72†	-1,16	-60,18*†	sd	-0,3*	-32*	-1,08*	sd	sd
			DHRC	-3,9*†	-28,19*	-22,01*†	-2,70	-20,35†	sd	-0,2	-21,7*	-0,75*	sd	sd
Johnstone <i>et al.</i> , 2008	4	20	DC	-6,34*†	-15,06†	-6,95†	1,16	-61,06*		-0,62*†	-3,98*†	-1,22*†	sd	sd
			DHRC	-4,35†	-35,52*†	-25,87*†	-3,86	-53,98*		-0,35†	-1,41†	-0,52†	sd	sd
Volek <i>et al.</i> , 2004	4	13	DC	-2,96*†	2†	6,00†	1,00†	-20,00	sd	-3*†	-3,6*†	-0,18*†	sd	sd
			DHRC	-1,06†	-13*†	-6,00*†	-4,00*†	-10,00	sd	2†	9,5†	0,35†	sd	sd

Ct= colesterol total; LDL= *low-density lipoprotein*; HDL= *High-density lipoprotein*; TG= triglicéridos; Apo B= Apolipoproteína B; HOMA-IR= *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance*; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica  
\* p <0,05, diferenças dentro de um mesmo grupo a partir da comparação entre o início e o fim da intervenção dietética.  
† p <0,05, diferenças entre grupos a partir da comparação entre o início e o fim das intervenções dietéticas.

## Discussão

A presente revisão sistemática foi realizada com o objetivo de avaliar a DC na perda de peso e nos principais marcadores metabólicos cardiovasculares comparativamente com a DHRC. Os efeitos da DC, rica em gordura (principalmente saturada), comparativamente com a DHRC, que é tradicionalmente aconselhada no tratamento da obesidade, nunca tinham sido avaliados. Uma análise dos ensaios clínicos aleatórios foi a estratégia utilizada para avaliar os possíveis efeitos da DC em relação à DHRC.

A perda de peso foi significativamente maior com a DC comparativamente à DHRC em cinco estudos (Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004). Apenas nos estudos de Tay e colaboradores (2008) e de Brinkworth e colaboradores (2009) não se verificaram diferenças significativas entre a DC e a DHRC, na perda de peso, justificado pela reduzida amostra de participantes, com uma perda acima dos 20% o que pode ter impedido a significância estatística. Ensaios clínicos com um maior número de participantes é sugerida pelos autores. Perdas superiores de peso quando praticada a DC parecem estar associadas a vários motivos, contudo a redução espontânea da ingestão energética tem sido a causa mais apontada (Volek *et al.*, 2004; Yancy *et al.*, 2004, Johnstone *et al.*, 2006). Parece que o facto dos níveis de  $\beta$ -hidroxibutirato estarem aumentados na DC, pode levar à inibição direta do apetite (Bray, 2003; Arase, 1988), assim como a natureza de baixa carga glicémica dos alimentos permitidos na DC, que previnem os picos de glicose no sangue, presumíveis de ocorrer em dietas com maior quantidade de HC (Melanson, 1999). Outra explicação é o facto da DC apresentar pouca variedade alimentar, pelo que a monotonia pode ser motivo para a diminuição da quantidade de comida ingerida (McCrary *et al.*, 2002). Em oposição, a maior variedade alimentar na DHRC, para além de poder contribuir para um maior consumo alimentar comparativamente à DC, pode resultar em refeições mais complexas, potenciando uma maior dificuldade nos registos alimentares e consequentemente informações não reportadas de alguns itens alimentares (Tay *et al.* 2008). Outro motivo apontado deve-se à perda de líquidos na DC, como resultado da depleção das reservas de glicogénio e dos menores níveis de insulina, que favorecem a excreção de sódio e de água. No entanto, esta diferença na perda de líquidos acontece apenas nas primeiras duas semanas da dieta (Johnstone *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004).

Em períodos de quatro semanas a diminuição de peso parece dever-se essencialmente à perda de massa gorda maioritariamente na zona abdominal (Johnstone *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004), sugerindo uma maior vantagem metabólica em resposta à redução da insulina plasmática devido à restrição de HC (Volek *et al.*, 2002; Volek e Sharman, 2004).

A maioria dos estudos apresentaram níveis de TG significativamente menores (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004) e níveis de HDL significativamente maiores (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Yancy *et al.*, 2004; Volek *et al.*, 2004) com a DC comparativamente com a DHRC. De acordo com os presentes resultados, a DC parece apresentar maior vantagem na perda de peso e nos marcadores cardiovasculares comparativamente com a DHRC, uma vez que concentrações elevadas de TG e reduzidas de HDL são dois dos fatores de risco da síndrome metabólica, que está associada com o risco aumentado de diabetes mellitus tipo II e doenças cardiovasculares (Grundy *et al.*, 2006; Ford *et al.*, 2005). No entanto, os níveis de LDL verificaram-se aumentados com a DC em cinco estudos (com diferença significativa em dois dos casos) e diminuídos com a DHRC em seis estudos (com diferença significativa em cinco dos casos). Apesar do aumento nos níveis globais de LDL, vários estudos mostraram existir um aumento dos níveis das partículas maiores e uma diminuição dos níveis das partículas médias e pequenas, o que se traduz numa melhoria do perfil lipídico (Krauss *et al.*, 2006; Volek *et al.*, 2004; Westman *et al.*, 2006; Volek *et al.*, 2009). Em relação à Apo B, todos os estudos que avaliaram este marcador, mostraram não haver diferença significativa entre o momento inicial e o final em ambas as dietas, DC e DHRC, sugerindo que a aterogenicidade não depende da quantidade de gordura saturada ingerida (Brinkworth, 2009; Tay, 2008; Noakes, 2006). Dados confirmados por uma meta-análise que selecionou 60 estudos para avaliar o efeito da quantidade e tipo de gorduras no perfil lipídico e verificou que os níveis de Apo B não são afectados com a substituição de HC por gordura saturada na dieta (Mensink *et al.*, 2003).

Existe a preocupação de que dietas cetogénicas, ricas essencialmente em gordura saturada, possam conduzir à resistência à insulina (Volek *et al.*, 2004). Os resultados da

presente revisão não confirmam esta hipótese, uma vez que os seis estudos que analisaram este efeito mostraram diminuição dos níveis de glicémia, insulinémia e insulino-resistência (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Noakes *et al.*, 2006; Sharman *et al.*, 2004; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004). No entanto, diferenças significativas entre a DC e a DHRC apenas se verificaram em três estudos (Noakes *et al.*, 2006; Johnstone *et al.*, 2008; Volek *et al.*, 2004), sendo que só no estudo de Johnstone e colaboradores (2008) e Volek e colaboradores (2004), a diferença foi verificada simultaneamente nos níveis de glicémia, insulinémia e HOMA-IR. No estudo de Noakes e colaboradores (2006), apesar da diferença significativa entre dietas apenas se ter verificado na maior redução da insulina plasmática com a DC, também se obtiveram melhores resultados no teste de tolerância à glicose e no "teste à alimentação" (onde foi avaliada a resposta da glicose e da insulina depois de uma refeição). Esta resposta claramente superior da DC face à DHRC mostrou a eficácia na estabilização do ambiente metabólico e hormonal, que é o objetivo de indivíduos com resistência à insulina e diabetes do tipo II (Noakes *et al.*, 2006). O facto da DC não piorar e pelo contrário, até melhorar a resposta da glicose e da insulina a 75 g de glicose, torna mais evidente que este tipo de dietas, muito restritivas em HC, melhoram a sensibilidade à insulina (Noakes *et al.*, 2006). A resistência à insulina é um precursor para muitas patologias associadas à obesidade (Reaven *et al.*, 2005), pelo que neste sentido, uma DC ao melhorar o controlo glicémico pode trazer benefícios para os indivíduos que apresentem este problema.

As melhorias na pressão arterial (sistólica e diastólica) verificaram-se em todos os estudos de forma idêntica, com reduções significativas entre os momentos tanto com a DC como com a DHRC (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006).

A presente revisão teve várias limitações, nomeadamente a falta de estudos experimentais com DC e comparação destas com outros tipos de dietas, o reduzido número de amostras utilizadas e perdas de participantes na fase de seguimento. Dos estudos seleccionados, a qualidade metodológica não foi atingida em três estudos (Brinkworth *et al.*, 2009; Sharman *et al.*, 2004; Volek *et al.*, 2004), contudo não

descartados por falta de ensaios clínicos que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. O baixo número de participantes, falhas na manutenção da aderência às dietas e diferenças na intensidade das estratégias adotadas ao longo da intervenção, são também limitações a ter em conta. Três dos cinco estudos (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004; Noakes *et al.*, 2006; Johnstone *et al.*, 2008) que descreveram as perdas de seguimento apresentaram taxas acima dos 20% (Brinkworth *et al.*, 2009; Tay *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2004). Futuramente seria importante a implementação de medidas para assegurar a adesão ao protocolo. Taxas de abandono menores (15%) podem ser conseguidas em condições diferenciadas, como por exemplo, através do fornecimento de todas as refeições e de encontros periódicos com um nutricionista, como foi feito no estudo de Johnstone e colaboradores (2008), apesar de ter de considerar-se a viabilidade de tais medidas num cenário de vida real, principalmente a longo prazo. Acrescenta-se ainda a falta de dados inflamatórios na DC que teriam sido importantes analisar como marcadores cardiovasculares (Blake e Ridker, 2001 e 2002).

## **Conclusão**

No total, foram analisados sete ensaios clínicos aleatórios que compararam os efeitos de uma DC com uma DHRC na perda de peso e nos marcadores metabólicos cardiovasculares. A presente revisão sistemática mostrou que na maioria dos estudos houve diferenças significativas entre a DC e a DHRC, sendo a DC aquela que apresenta maiores reduções de peso, de TG, de insulinémia, de glicémia e de insulino-resistência e maiores aumentos de HDL e LDL. Apesar dos benefícios demonstrados com a DC no tratamento da obesidade, sem aparente prejuízo na função cardiovascular, é necessário algum cuidado ao analisar estes resultados, pois a informação existente é reduzida e apresenta algumas limitações e os marcadores inflamatórios que avaliam o risco cardiovascular não foram investigados.

## **Bibliografia**

Adam-Perrot, A., Clifton, P. e Brouns, F. (2006). 'Lowcarbohydrate diets: nutritional and physiological aspects'. *Obes Rev*, **7**, pp. 49-58.

American Diabetes Association (ADA). (2008). 'Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association'. *Diabetes Care*. **31**, 1, pp. S61-78.

Arase, K., Fisler, J. S., Shargill, N. S., York, D. A. e Bray, G. A. (1988). 'Intracerebroventricular infusions of 3-OHB and insulin in rat model of dietary obesity'. *Am J Physiol*, **255**, pp. R974-981.

Atkins, R. C. (2002). *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. Nova Iorque: Avon Books.

Blake, G. J. e Ridker, P. M. (2001). 'Novel clinical markers of vascular wall inflammation'. *Circ Res*, **89**, pp. 763-771.

Blake, G. J. e Ridker, P. M. (2002). 'Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction'. *J Intern Med*, **252**, pp. 283-294.

Bray, G. A. (2003). 'Low-carbohydrate diets and realities of weight loss'. *JAMA*, **289**, pp. 1853-1855.

Brinkworth, G. D., Noakes, M., Buckley, J. D., Keogh, J. B. e Clifton, P. M. (2009). 'Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo'. *Am J Clin Nutr*, **90**, 1, pp. 23-32.

Do Carmo, I., Dos Santos, O., Camolas, J., Vieira, J., Carreira, M., Medina, L., Reis, L., Myatt, J. e Galvão-Teles, A. (2008). 'Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005'. *Obes Rev*, **9**, 1, pp. 11-9.

Dyson, P. A. (2010). 'The therapeutics of lifestyle management on obesity'. *Diabetes Obes Metab*. **12**, 11, pp. 941-6.



Eades, M. R. e Eades, M. D. (1996). *Protein Power*. Nova Iorque: Bantam Books.

Ford, E. S. (2005). 'Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence'. *Diabetes Care*, **28**, pp. 1769–78.

Foster-Powell, K., Holt, S. H. A. e Brand-Miller, J. C. (2002) 'International table of glycemic index and glycemic load values'. *Am J Clin Nutr*, **76**, pp. 5-56.

Gardner, C. D., Kiazand, A., Alhassan, S., Kim, S., Stafford, R. S., Balise, R. R., Kraemer, H. C. e King, A. C. (2007). 'Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial'. *JAMA*, **297**, 9, pp. 969-77.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith Jr, S. C., Spertus, J. A., Costa, F. (2006). 'Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement'. *Curr Opin Cardiol*, **21**, pp. 1–6.

Hession, M., Rolland, C., Kulkarni, U., Wise, A. e Broom, J. (2009). 'Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities'. *Obes Rev*, **10**, 1, pp. 36–50.

Higgins, J. P. T. e Deeks, J. J. (2011). *Selecting studies and collecting data. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Versão 5.1.0). Disponível on-line em: <http://www.cochrane-handbook.org>. Último acesso em 22-04-2012.

Hu, T., Mills, K. T. e Yao, L., Demanelis, K., Eloustaz, M., Yancy, W. S., Jr, Kelly, T. N., He, J. e Bazzano, L. A. (2012). 'Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials'. *Am J Epidemiol*, **176**, 7, pp. S44-54.

Jadad, A. R., Moore, R. A., Carrol, D., Jenkinson, C., Reynolds, J. M., Gavaghan, D. J. e McQuay, H. J. (1976). 'Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?'. *Control Clin Trials*, **17**, 1, pp. 1-12.

Johnston, C. S., Tjinn, S. L., Swann, P. D., White, A., Hutchins, H., Sears, B. (2006). 'Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets'. *Am J Clin Nutr*, **83**, pp. 1055-1061.

Johnstone, A. M., Horgan, G. W., Murison, S. D., Bremner, D. M. e Lobley, G. E. (2008). 'Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum'. *Am J Clin Nutr*, **87**, 1, pp. 44-55.

Kelly, T., Yang, W., Chen, C.S., Reynolds, K. e He, J. (2008). 'Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030'. *Int J Obes*, **32**, pp. 1431-7.

Klein, S., Sheard, N. F., Pi-Sunyer, X., Daly, A., Wylie-Rosett, J., Kulkarni, K., Clark, N. G., American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity e American Society for Clinical Nutrition. (2004). 'Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition'. *Am J Clin Nutr*, **80**, 2, pp. 257-63.

Krauss, R. M., Blanche, P. J., Rawlings, R. S., Fernstrom, H. S. e Williams, P. T. (2006). 'Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia'. *Am J Clin Nutr*, **83**, 5, pp. 1025–1031.

Krieger, J. W., Sitren, H. S., Daniels, M. J. e Langkamp-Henken, B. (2006). 'Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression'. *Am J Clin Nutr*, **83**, pp. 260–74.

Look AHEAD Research Group e Wing, R. R. (2010). 'Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial'. *Arch Intern Med*, **170**, 17, pp. 1566-75.

McCrorry, M. A., Suen, V. M. e Roberts, S. B. (2002). 'Biobehavioral influences on energy intake and adult weight gain'. *J Nutr*, **132**, pp. 3830S–3834S.

Melanson, K. J., Westerterp-Plantenga, M. S., Saris, W. H., Smith, F. J. e Campfield, L. A. (1999). 'Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat'. *Am J Physiol*, **277**, pp. R 337-345.

Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D. e Katan, M. B. (2003). 'Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials'. *Am J Clin Nutr*, **77**, 5, pp. 1146-55.

Noakes, M., Foster, P. R., Keogh, J. B., James, A. P., Mamo, J. C. e Clifton, P. M. (2006). 'Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk'. *Nutr Metab*, **3**, pp. 7.

Nordmann, A. J., Nordmann, A., Briel, M., Keller, U., Yancy, W. S. Jr., Brehm, B. J. e Bucher, H. C. (2006). 'Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials'. *Arch Intern Med*, **166**, 3, pp. 285-93.

Paoli, A., Canato, M., Toniolo, L., Bargossi, A. M., Neri, M., Mediat, M., Alesso, D., Sanna, G., Grimaldi, K. A., Fazzari, A. L. e Bianco, A. (2011). 'The ketogenic diet: an underappreciated therapeutic option?'. *Clin Ter*, **162**, 5, pp. e145-53.

Reaven, G. M. (2005). 'The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment'. *Annu Rev Nutr*, **25**, pp. 391– 406.

Robinson, K. A. e Dickersin, K. (2002). 'Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed'. *Int J Epidemiol*, **31**, 1, pp. 150-153.

Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D.H., Anton, S. D., McManus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M., Laranjo, N., Leboff, M. S., Rood, J.

C., de Jonge, L., Greenway, F. L., Loria, C. M., Obarzanek, E. e Williamson, D. A. (2009). 'Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates'. *N Engl J Med*, **360**, 9, pp. 859-73.

Schugar, R. C. e Crawford, P. A. (2012). 'Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **15**, 4, pp. 374-80.

Sharman, M. J., Gómez, A. L., Kraemer, W. J. e Volek, J. S. (2004). 'Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men'. *J Nutr*, **134**, 4, pp. 880-5.

Stock, A. L. e Yudkin, J. (1970). 'Nutrient intake of subject of low carbohydrate diet used in treatment of obesity'. *Am J Clin Nutr*, **23**, pp. 948–952.

Tay, J., Brinkworth, G. D., Noakes, M., Keogh, J. e Clifton, P. M. (2008). 'Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects'. *J Am Coll Cardiol*, **51**, 1, pp. 59-67.

Vernon, M. C. e Eberstein, J. A. (2004). *Atkins Diabetes Revolution. The Groundbreaking Approach to Preventing and Controlling Type 2 Diabetes*. Nova Iorque: William Morrow.

Volek, J. S., Ballard, K. D., Silvestre, R., Judelson, D. A., Quann, E. E., Forsythe, C. E., Fernandez, M. L. e Kraemer, W. J. (2009). 'Effects of dietary carbohydrate restriction versus low-fat diet on flow-mediated dilation'. *Metab*, **58**, 12, pp. 1769-77.

Volek, J. S., Sharman, M. J., Gómez, A. L., DiPasquale, C., Roti, M., Pumerantz, A., Kraemer, W.J. (2004). 'Comparison of a very low-carbohydrate and low-fat diet on fasting lipids, LDL subclasses, insulin resistance, and postprandial lipemic responses in overweight women'. *J Am Coll Nutr*, **23**, pp. 177–184.

Volek, J. S., Sharman, M. J., Love, D. M., Avery, N.G., Gómez, A.L., Scheett, T.P., Kraemer, W.J. (2002). 'Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet'. *Metabolism*, **51**, 7, pp. 864–70.

Volek, J. S, e Sharman, M. J. (2004). ‘Cardiovascular and hormonal aspects of verylow-carbohydrate ketogenic diets’. *Obes Res*, **12**, pp. 115S–23S.

Walsh, C. O., Ebbeling, C. B., Swain, J. F., Markowitz, R. L., Feldman, H. A. e Ludwig, D. S. (2013). ‘Effects of diet composition on postprandial energy availability during weight loss maintenance’. *PLoS One*, **8**, 3, pp. e58172.

Westman, E. C., Yancy, W. S. Jr., Olsen, M. K., Dudley, T. e Guyton, J. R. (2006). ‘Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses’. *Int J Cardiol*, **110**, 2, 212-6.

World Health Organization (WHO) (2013). *Obesity and overweight Fact Sheet No. 311*. Disponível *on-line* em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Último acesso em 21-04-2013.

Yancy, W. S. Jr., Olsen, M. K., Guyton, J. R., Bakst, R. P. e Westman, E. C. (2004). ‘A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial’. *Ann Intern Med*, **140**, 10, pp. 769-77.