



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA CAROLINA VASCONCELOS MELO

A REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 A PARTIR DE MANEJO
NÃO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ORIENTADOR: ANDREA TABORDA RIBAS DA CUNHA

MOSSORÓ
2021

ANA CAROLINA VASCONCELOS MELO

A REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 A PARTIR DE MANEJO
NÃO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Monografia apresentada à Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para entrada no Internato, no curso de
Medicina;

Orientador: Andrea Taborda Ribas da Cunha

MOSSORÓ
2021

© Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

V331r Vasconcelos Melo, Ana Carolina.
A REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 A PARTIR DE
MANEJO NÃO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA / Ana Carolina Vasconcelos Melo. -
2021.
78 f. : il.

Orientadora: Andrea Taborda Ribas da Cunha.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2021.

1. diabetes mellitus tipo 2. 2. remissão . 3.
terapias não farmacológicas . I. Ribas da Cunha,
Andrea Taborda, orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ANA CAROLINA VASCONCELOS MELO

A REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 A PARTIR DE MANEJO
NÃO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Monografia apresentada à Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para entrada no Internato, no curso de
Medicina;

Defendida em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Andrea Taborda Ribas da Cunha (UFERSA)

Presidente

Prof.Me. Ligiane Medeiros Diógenes (UFERSA)

Membro Examinador

Prof.Esp. Tammy Rodrigues (UFERSA)

Membro Examinador

MOSSORÓ
2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, que me guiou por todos esses anos, dando-me forças para persistir e sempre buscar minha melhor versão como ser humano e estudante.

Agradeço especialmente a minha mãe, que lutou e vibrou junto comigo no início dessa caminhada e que, com certeza, estaria orgulhosa de tudo que construí até aqui. Agradeço ao meu pai e meu irmão que, agora mais do que nunca, representam o motivo pelo qual eu continuo essa caminhada.

Agradeço ao meu amor, Rafael, por ter me apoiado nos momentos mais difíceis e ter conseguido tornar o caminho mais leve. Agradeço aos meus colegas de turma que compartilharam comigo tantos momentos nesses últimos anos, em especial Felipe e Milena, os quais foram meu maior apoio nesse percurso.

Agradeço a minha orientadora, pela paciência e ajuda em todo o processo de desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também, aos demais professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado.

RESUMO

Diabetes Mellitus tipo 2 caracteriza-se pela resistência à insulina e hiperglicemia, trazendo uma série de complicações à qualidade de vida, cujo tratamento envolve sobretudo o uso de hipoglicemiantes orais ou de insulina. É considerada um problema de saúde pública, acometendo 463 milhões de indivíduos. Diante disso, o presente estudo busca avaliar a possibilidade de remissão da doença a partir de terapias não farmacológicas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se as bases de dados PUBMED, LILACS e BVS. Foram utilizados os seguintes descritores: diabetes type 2, reversal, remission, low energy diet, weight loss, liver fat, pancreas fat. Foram selecionadas revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos de controle randomizados e artigos de revisão dentro da temática definida e escritos entre os anos de 2010 a 2020. De acordo com as informações coletadas, a remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 pode ser alcançada após cirurgia bariátrica. Dieta com restrição calórica voltada para perda de peso também permite a remissão da doença, a qual se mantém por pelo menos dois anos desde que mantido o peso perdido. Além da remissão da doença, também são observadas redução e prevenção das complicações advindas da doença, bem como melhora do perfil lipídico, dos níveis pressóricos e da qualidade de vida. Logo, as terapias não farmacológicas surgem como uma nova possibilidade de manejo do Diabetes Mellitus tipo 2, evitando os riscos do procedimento cirúrgico ou os efeitos colaterais dos medicamentos hipoglicemiantes.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Remissão. Terapias não farmacológicas

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus is defined by insulin resistance and hyperglycemia, bringing a series of complications to the way of life, whose treatment mainly involves the use of oral hypoglycemic agents or insulin. It is a public health problem, with 463 million people with the disease. This study seeks to assess the possibility of remission of the disease from non-pharmacological therapies. It is an integrative literature, using the PUBMED, LILACS and BVS databases. The keywords were: diabetes type 2, reversal, remission, low energy diet, weight loss, liver fat, pancreas fat. Systematic reviews, clinical trials, randomized control trials and review articles within the defined theme and written between the years 2010 to 2020 were selected. The remission of type 2 Diabetes Mellitus can be reached by bariatric surgery. Calorie restricted diet aimed at weight loss and maintenance also leads to diabetes remission, which remains for at least two years as long as the lost weight is maintained. There is also a reduction and prevention of complications from the disease, as well as an improvement in the lipid profile, blood pressure levels and quality of life. The non-pharmacological therapies are a new management possibility that avoids the risks of the surgical procedure and the side effects of the hypoglycemic drugs.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. Remission. Non-pharmacological.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A hipótese do ciclo duplo	26
Figura 2 - Procedimentos metabólicos mais comuns e suas frequências de uso	36
Figura 3 - Efeitos da terapia convencional e cirúrgica	42
Figura 4 - Efeitos de oito semanas de dieta hipocalórica	46
Figura 5 - Mudanças na resposta insulínica e gordura pancreática	47
Figura 6 - Perda de peso e alcance de remissão entre grupo controle e grupo intervenção ...	55
Figura 7 - Remissão do DM 2 de acordo com perda de peso, em doze meses	56
Figura 8 - Mudanças de peso nos participantes que completaram o programa e nos participantes que desistiram	57
Figura 9 - Mudanças no metabolismo hepático durante dois anos após a perda de peso	64
Figura 10 - Mudanças nos níveis lipídicos e função das células beta	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quantidade de textos encontrados a partir dos descritores usados	21
Tabela 2 - Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com diabetes mellitus	28
Tabela 3 - Medidas antropométricas antes e durante oito semanas de intervenção	45
Tabela 4 - Resposta metabólica com oito semanas de intervenção	47
Tabela 5 - Características dos participantes no início do estudo COUNTERBalance	50
Tabela 6 - Mudanças antropométricas durante período de oito semanas de dieta hipocalórica em pacientes com curto tempo e longo tempo de diagnóstico de DM 2	51
Tabela 7 - Medidas antropométricas em respondedores e não respondedores durante período de dieta hipocalórica e após seis meses da manutenção da perda de peso	51
Tabela 8 - Características dos participantes ao início do estudo DIRECT	54
Tabela 9 - Relação entre perda de peso e taxa de remissão do DM 2 ao final de dois anos do programa <i>Counterweight-Plus</i>	58
Tabela 10 - Resultados ao final de dois anos do estudo DIRECT	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidentes Vasculares encefálicos (AVE)
ADA	<i>American Diabetes Association</i> (ADA)
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
HLA	Antígeno leucocitário humano
APS	Atenção Primária à Saúde
CCK	Colecistoquinina
MHC-II	Complexo maior de histocompatibilidade de classe II
LADA	Diabetes autoimune latente do adulto
DM	Diabetes Mellitus (DM)
DM 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
ESF	Estratégia de Saúde da Família
GJA	Glicemia de jejum alterada
MES	<i>Glycemic medication effect score</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de massa corporal
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
MEV	Mudanças de estilo de vida
OMS	Organização Mundial da Saúde
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
PYY	Polipeptídeo YY
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
SNC	Sistema Nervoso Central
SOS	<i>Swedish Obese Subjects</i>
TGD	Tolerância à glicose diminuída
TOTG	Teste de tolerância oral à glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 O Diabetes Mellitus	14
2.2 O Diabetes Mellitus tipo 2	15
2.3 Diagnóstico e tratamento do Diabetes Mellitus	16
2.4 Dados epidemiológicos	17
3. HIPÓTESE	19
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivos Gerais	19
4.2 Objetivos Específicos	19
5. METODOLOGIA	19
5.1 Identificação do tema e formulação da hipótese	20
5.2 Coleta de dados	20
5.2 Método de coleta e análise de dados	21
6. REVISÃO DA LITERATURA	22
6.1 A fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2	22
6.1.1 A relação entre Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade	22
6.1.2 O acúmulo de gordura ectópica na fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2	24
6.1.3. O Diabetes Mellitus tipo 2 em indivíduos com IMC normal	26
6.2 A influência da dieta no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2	27
6.2.1 Efeitos da dieta low carb e da dieta rica em carboidratos no controle do Diabetes Mellitus tipo 2	28
6.2.2. As diferentes abordagens dietéticas no controle do Diabetes Mellitus tipo 2	31
6.3 A possibilidade de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2	33
6.4 A cirurgia bariátrica como método de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2	34

6.4.1 As diferentes técnicas de cirurgia metabólica e seus efeitos no Diabetes Mellitus tipo 2	35
6.4.2 A cirurgia metabólica e os mecanismos envolvidos na melhora do Diabetes Mellitus tipo 2	37
6.4.3 Os benefícios e os riscos da cirurgia metabólica	38
6.4.4 Os resultados da cirurgia metabólica comparados à terapia convencional no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2	40
6.5 Reversão do Diabetes Mellitus tipo 2 a partir da perda de peso	43
6.5.1 Estudo CounterPoint e seus impactos no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2	44
6.5.2 Estudo CounterBalance e a remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 em longo prazo	49
6.5.3 Estudo DIRECT	52
6.5.4 Os resultados do estudo DIRECT e a fisiopatologia da remissão do Diabetes Mellitus tipo 2	61
6.5.5 A importância do estudo DIRECT no maior entendimento do Diabetes Mellitus tipo 2	65
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS	70

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) define-se como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados, sobretudo, pela hiperglicemia diante da incapacidade de redução da quantidade de glicose sanguínea, sendo dividida em Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) e tipo 2 (DM 2). A DM 1 possui deficiência total da produção de insulina, enquanto a DM 2 relaciona-se com insuficiência insulínica e altos níveis de glicose desenvolvidos ao longo da vida, estando vinculada a fatores genéticos influenciados por fatores ambientais, como hábitos de vida, idade e massa ponderal. (KASPER, 2017)

Em todo o mundo, em 2019, 463 milhões de pessoas eram portadoras de DM 2, das quais 232 milhões ainda não eram diagnosticadas. Além disso, haviam estimativas de pelo menos 374 milhões de indivíduos com pré-diabetes, com o Brasil como o 5º país do mundo e o 1º da América Central e América do Sul com maior número de diabéticos, 16,8 milhões. (IDF, 2019)

Atualmente considerada como um problema de saúde pública, a DM 2 traz como principal preocupação o comprometimento à qualidade de vida, com desenvolvimento de lesões vasculares, neurológicas, renais e oftalmológicas, mais comuns naqueles pacientes sem tratamento adequado ou de longo tempo de diagnóstico. (MOLINA, 2014)

Nesse contexto, as metas terapêuticas envolvem justamente o controle da hiperglicemia, redução das complicações micro e macrovasculares de longo prazo e garantia de qualidade de vida. (KASPER, 2017)

Para atingir essas metas, na grande maioria dos casos, faz-se uma combinação de mudanças de hábitos de vida - dieta adequada, prática de exercícios físicos, perda de peso, cessação de tabagismo - com farmacoterapia. (DAVIES MJ *et al*, 2018) Além disso, assume-se, com frequência, tratar-se de uma doença de curso crônico em que, invariavelmente, alguns pacientes serão dependentes da insulina.

Contudo, esse paradigma de uma doença crônica e irreversível tem mudado diante da possibilidade de remissão da doença pautada no reforço das terapias não farmacológicas, sobretudo dieta com restrição calórica e perda de peso, que podem reduzir os sintomas ou mesmo reverter a hiperglicemia. (WHO, 2016)

As discussões sobre essa possibilidade tiveram seus primeiros delineamentos depois de observada remissão de DM 2 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, a qual, atualmente, é definida como cirurgia metabólica quando realizada com intenção de reduzir os

riscos cardiometabólicos e permitir o controle de DM2 não responsiva à terapia otimizada. (SBD, 2019)

Logo, é evidente a grande prevalência de DM 2 na sociedade, a qual é, muitas vezes, uma doença de difícil controle apesar das terapêuticas adotadas, tornando os pacientes, em sua maioria, dependentes da terapia medicamentosa. Em face disso, objetiva-se, nesse estudo, compilar e analisar os principais estudos que atestam a possibilidade e eficácia de terapias pautadas em medidas não farmacológicas, trazendo ao conhecimento de profissionais e pacientes novos meios de controle e possível reversão do DM 2.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) configura-se como um grupo variado de distúrbios metabólicos, os quais podem resultar em uma secreção inapropriada de insulina pelas células beta pancreáticas, em defeitos na ação da insulina ou em ambas as situações. (LOPES, 2016) Tal condição gera a incapacidade de reduzir a glicose sanguínea (KASPER, 2017), trazendo como consequência desse quadro um estado hiperglicêmico, com modificações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. (SMANIOTTO, 2015)

A etiologia é bastante diversificada, podendo-se considerar até 4 classificações a depender de sua gênese. Contudo, as duas classificações mais importantes, devido à maior relevância e incidência de casos no mundo, são a DM tipo 1 e a DM tipo 2. (LOPES, 2016)

O indivíduo com DM pode apresentar algumas complicações agudas em decorrência de tratamento medicamentoso inadequado ou por persistência de hábitos de vida que dificultam o controle da doença. Dentre essas complicações, pode-se citar o estado de hipoglicemia, cetoacidose diabética ou ainda um estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico. (LOPES, 2016)

Já o estado prolongado de hiperglicemia descompensada pode trazer complicações crônicas, com alterações teciduais e celulares que comprometem consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo. Elas podem ocorrer tanto a nível macro quanto microvascular. (TSCHIEDEL, 2014)

As complicações crônicas macrovasculares ocorrem por alterações nos grandes vasos e relacionam-se com doenças cardiovasculares, que aumentam sobremaneira o risco de infarto

agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e acidentes vasculares encefálicos (AVE). (LOPES, 2016) Nesse contexto, é válido ressaltar que o risco de morte por alterações vasculares é até três vezes maior em pacientes diabéticos, bem como representam cerca de 80% dos óbitos em portadores de DM. (TSCHIEDEL, 2014)

As complicações microvasculares, por sua vez, relacionam-se com glicosilações não enzimáticas irreversíveis de fatores protéicos plasmáticos e teciduais, os quais se ligam ao colágeno dos microvasos e facilitam o surgimento de lesões endoteliais e microtrombos. Como exemplos, tem-se a retinopatia e nefropatia diabética, bem como a neuropatia diabética. (LOPES, 2016). Esta última, está associada muitas vezes ao desenvolvimento do pé diabético, responsável por 40 a 60% das amputações de membro inferior por motivos não traumáticos. (BUS, 2019)

2.2 O Diabetes Mellitus tipo 2

A DM 2, por sua vez, representa a maioria dos casos de diabetes, 90 a 95%, caracterizando-se por resistência à insulina e disfunção na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Sua fisiopatologia também relaciona-se com fatores genéticos, os quais estão intimamente associados com condições ambientais, sobretudo sedentarismo e obesidade. (LOPES, 2016)

Do ponto de vista genético, observam-se polimorfismos em genes como PPAR-gama (relacionado com menor sensibilidade à insulina) e Kir 6.2 (regulador dos canais de potássio e consequente liberação de insulina). (KASPER, 2017) A junção da predisposição genética com as variantes ambientais supracitadas culminam em um quadro de resistência insulínica com déficit secretório de insulina e hiperglicemia crônica. (LOPES, 2016).

Acredita-se que a resistência insulínica precede a queda secretória de insulina, desenvolvendo-se por influência de fatores como idade, uso de medicamentos e sobretudo, obesidade. (KASPER, 2017) Nesse contexto, o tecido adiposo em excesso promove maior liberação de ácidos graxos livres na circulação, os quais tendem a se acumular nos músculos e no fígado, onde alteram enzimas que participam do processo de transdução dos sinais insulínicos. (LOPES, 2016) Essa alteração, provoca um estado de hiperinsulinemia compensatório devido à maior produção de insulina pelas células beta pancreáticas.

Ocorre ainda a liberação de citocinas pró-inflamatórias que alteram o GLUT-4, receptores de glicose presentes nas células musculares e adiposas. Tais condições contribuem

para menor captação celular de glicose, de forma que a glicose sanguínea acumula-se, gerando um quadro de hiperglicemia. (LOPES, 2016) O estado hiperglicêmico se acentua com a progressão da resistência insulínica, desencadeando então um quadro de tolerância à glicose diminuída (TGD), com elevação pós-prandial da glicose. (KASPER, 2017)

A medida que ocorre maior declínio da secreção de insulina, por exaustão das células beta pancreáticas, e capacidade cada vez menor de captação celular de glicose, observa-se um aumento da gliconeogênese, com maior produção de glicose, resultando em hiperglicemia de jejum e consequente diabetes manifesto. (KASPER, 2017)

Todo esse processo de desenvolvimento de resistência insulínica, tolerância à glicose diminuída e hiperglicemia de jejum levam anos para se desenvolver, definindo uma fase pré-clínica assintomática da doença. (SOLLITARI, 2014) Em vista disso, o perfil do paciente com DM 2 caracteriza-se por indivíduos acima dos 40 anos de idade ou idosos, em sua maioria obesos, sedentários e com fatores de risco cardiovascular associado. (LOPES, 2016)

Geralmente, no momento do diagnóstico, esses indivíduos relatam quadro pregresso de poliúria e polidipsia, bem como podem manifestar *acantose nigricans*, um sinal clássico de DM. Não obstante, podem apresentar ainda manifestações crônicas decorrentes da DM não tratada, como retinopatia, nefropatia ou neuropatia diabética. (KASPER, 2017)

2.3 Diagnóstico e tratamento do Diabetes Mellitus

O diagnóstico de DM é feito a partir de exames laboratoriais, como a avaliação da glicemia de jejum, o teste de tolerância oral à glicose - TOTG -, com ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, e a hemoglobina glicada - HbA1c - a qual permite avaliar os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses. (LOPES, 2016)

Níveis de glicemia em jejum maior ou igual 126 mg/dl, TOTG após 2 horas maior ou igual a 200 mg/dl e HbA1c maior ou igual a 6,5% caracterizam o quadro de DM estabelecido. Contudo, ressalta-se que, para estabelecer o diagnóstico, pelo menos dois desses exames devem estar alterados, com a repetição destes a partir de uma segunda amostra sanguínea.

Exceção à tal condição, são indivíduos que apresentam manifestações clínicas como polidipsia, poliúria, polifagia e perda ponderal, com dosagem de glicemia ao acaso maior ou igual a 200 mg/dl, a partir do qual já se pode fechar o diagnóstico de DM sem necessidade de outros exames laboratoriais. (SBD, 2019)

O tratamento, por sua vez, baseia-se exclusivamente na insulino-terapia, em casos de DM 1, razão pela qual, anteriormente, o termo insulino dependente era usado para definir os portadores de DM 1, fazendo a diferenciação com os indivíduos não insulino dependentes portadores de DM 2. (KASPER, 2017).

Hoje, sabe-se que DM 2 também pode evoluir para um quadro de insulino-dependência, com insulino-terapia preconizada como principal tratamento. Contudo, nos casos de DM 2, em sua maioria, o tratamento inicial é baseado em mudanças de estilo de vida (MEV) associada à terapia medicamentosa. (LOPES, 2016)

As MEV referem-se à dieta adequada, com menor ingestão de carboidratos e gorduras, prática de exercícios físicos e perda de peso. A farmacoterapia, por sua vez, envolve diversos fármacos hipoglicemiantes, com distintos mecanismos de ação, escolhidos a depender do grau de desenvolvimento da doença e das condições particulares de cada paciente.

O início da insulino-terapia em casos de DM 2 ocorre, geralmente, após alguns anos de desenvolvimento da doença, momento a partir do qual somente MEV e associação de diferentes hipoglicemiantes não são mais suficientes para manter a glicemia controlada. (SBD, 2019)

2.4 Dados epidemiológicos

Em todo o mundo, estima-se que há cerca de 1.110.100 indivíduos, entre 0 e 19 anos, diagnosticados com DM 1, com uma estimativa de 128.900 novos casos a cada ano. O Brasil se encontra em terceiro lugar no ranking de países com maiores números de novos casos de DM 1 entre adolescentes, com cerca de 7300 novos casos por ano, bem como em relação ao número de diagnósticos de DM 1 entre crianças e adolescentes, com 88300 indivíduos diagnosticados com a doença. (IDF, 2019)

Em relação à prevalência de DM 2, estima-se que tenham cerca de 463 milhões de pessoas, entre 20 e 79 anos, com a doença, sendo 79% delas provenientes de países em desenvolvimento. Além disso, um a cada dois diabéticos, não foram diagnosticados e, portanto, não sabem que possuem a doença.

Tais dados refletem a necessidade de melhoria no processo de detecção da doença ainda nos estágios iniciais, a fim de evitar os riscos agudos e crônicos do quadro glicêmico

descompensado e não tratado, os quais levam à piora da qualidade de vida, além do maior uso dos sistemas de saúde e aumento dos custos relacionados.

Quanto à faixa etária acometida pela doença, estima-se que, do número total de diabéticos, cerca de 351,7 milhões estão em idade economicamente ativa, o que pode representar prejuízos à economia global caso tais indivíduos não tenham o controle adequado da doença e apresentem complicações que lhes impeçam de trabalhar. Ademais, a prevalência em homens é um pouco mais elevada do que em mulheres, com cerca de 17 milhões a mais de homens com DM que mulheres. (IDF, 2019)

Nesse mesmo contexto, mais de $\frac{1}{3}$ dos casos estão relacionados com o crescimento populacional e o envelhecimento, ocorrendo sobretudo na população mais idosa. Estima-se que haja cerca de 135,6 milhões de indivíduos, entre 65 e 99 anos, com diabetes. Esse número pode subir para 195 milhões, em 2030, e 276 milhões em 2045.

Tais dados mostram um aumento significativo da doença justamente no grupo que mais apresenta comorbidades, representando um desafio à saúde pública quanto a garantir uma boa assistência e evitar os possíveis danos provocados pela doença.

No que se refere ao Brasil, o país se encontra em 5º lugar no ranking de países com mais diabéticos, totalizando cerca de 16,8 milhões de brasileiros com DM em idade entre 20 e 79 anos. (IDF, 2019) Dados do Ministério da Saúde revelam um aumento de 61% nos casos de diabetes entre 2006 e 2017, em adultos que vivem nas capitais, podendo haver uma elevação dessa porcentagem ao se considerar também as demais cidades brasileiras. (BRASIL, 2018)

Além disso, as incidências se apresentaram maiores naqueles de faixa etária mais elevada, com indivíduos acima de 65 anos representando cerca de 23,5% dos casos de DM 2. De forma contrária à tendência mundial, as mulheres brasileiras apresentaram maior número de casos, cerca de 10%, enquanto os homens são 7,8%. (BRASIL, 2018)

Em se tratando da pré-diabetes, estima-se que cerca de 373,9 milhões de pessoas tenham tolerância à glicose diminuída. Deve-se atentar para o fato de que esse valor representa 80% da quantidade de indivíduos que já são diagnosticados com a doença, o que revela o alto potencial para um incremento dos números absolutos de DM 2, uma vez que os pré-diabéticos são candidatos ao desenvolvimento da doença. (IDF, 2019)

Além disso, esse alto número também revela maior preocupação não apenas quanto ao quadro glicêmico desses indivíduos, mas a possíveis eventos cardiovasculares aos quais eles

estão suscetíveis, uma vez que a pré-diabetes aumenta os riscos deles acontecerem. (IDF, 2019)

3. HIPÓTESE

Diabetes Mellitus tipo 2 pode ter reversão mediante terapias não farmacológicas, como restrição calórica e perda de peso.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

Identificar na literatura estudos que avaliam a possibilidade de remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 a partir de terapias não farmacológicas.

4.2 Objetivos Específicos

- Detalhar a fisiopatologia do desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2
- Ilustrar a influência da dieta e do controle de peso no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2
- Relatar a ocorrência de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2 em ausência de tratamento farmacológico

5. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual tem como fim a reunião e síntese de resultados de uma pesquisa realizada sobre determinado tema ou questão, de forma sistemática e bem definida.

O objetivo principal, portanto, é desenvolver um entendimento profundo e bem estruturado sobre o tema escolhido baseado nos estudos anteriores, tendo como fontes obras de referência no assunto, artigos publicados em revistas científicas, periódicos ou livros. (PEREIRA, 2019)

Seu principal diferencial quanto aos demais métodos de revisão de literatura consiste no fato de permitir um método de pesquisa mais amplo, incluindo diferentes tipos de estudos, como teóricos, quantitativos e qualitativos. Essa mescla permite maior potencial e abrangência das conclusões feitas a partir da revisão.

Logo, destaca-se que a revisão integrativa da literatura não é uma mera reprodução de assuntos já debatidos e estudados, mas uma análise criteriosa de pesquisas relevantes, com

potencial de suporte para tomada de decisões, melhoria da prática clínica e observação crítica sobre o assunto em estudo. (MENDES, 2008) Reforça-se, portanto, conceitos já estabelecidos, bem como desenvolve-se uma análise crítica e uma nova abordagem sobre o assunto em questão, permitindo a chegada de novas conclusões. (GONÇALVES, 2010)

Dessa forma, destaca-se que a revisão narrativa não configura-se apenas como uma mera reprodução e visualização de estudos já publicados, mas a possibilidade de um novo contato e uma nova forma de conhecimento sobre o tema definido a partir da percepção e análise do pesquisador. (MOREIRA, 2004)

A realização de uma revisão integrativa se baseia em seis etapas: (GRUPO ANIMA EDUCAÇÃO, 2014)

- 1º - identificação do tema, definição do problema e elaboração da hipótese norteadora
- 2º - definir critérios de inclusão/exclusão e realização das buscas em bases de dados
- 3º - definir as informações a serem extraídas dos vários estudos encontrados
- 4º - análise criteriosa e sistemática dos estudos selecionados
- 5º - interpretação, síntese e discussão dos resultados
- 6º - apresentação da síntese e do conhecimento produzido

5.1 Identificação do tema e formulação da hipótese

Este trabalho tem como hipótese norteadora “A remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 pode se desenvolver a partir de terapias não farmacológicas.”

5.2 Coleta de dados

As fontes primárias de informação usadas foram as bases de dados MEDLINE (via PubMed e via BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (via BVS).

A busca se deu pelo cruzamento das seguintes palavras chaves definidas: diabetes type 2, reversal, remission, low energy diet, weight loss, liver fat, pancreas fat. As seguintes associações foram então pesquisadas:

1. Diabetes Mellitus Type 2 pathophysiology and liver fat and pancreas fat;
2. diabetes type 2 and low energy diet management;
3. type diabetes 2 reversal and remission;

4. diabetes type 2 reversal and low energy diet;
5. diabetes mellitus type 2 reversal and liver and pancreas;
6. type 2 diabetes remission and weight loss;
7. type 2 diabetes remission and weight loss and not bariatric and not surgery.

Como critérios de inclusão foram considerados pesquisas de estudos de controle randomizados, artigos de revisão, metanálises e ensaios clínicos; publicados entre 2010 e 2020, nos idiomas inglês e português, cujo texto na íntegra fosse disponibilizado nas bases de dados utilizadas.

Os resultados desta etapa se encontram na **tabela 1**:

TABELA 1 - Quantidade de textos encontrados a partir dos descritores usados

descriptor usado nas bases de dados selecionadas	total de textos encontrados
diabetes Mellitus, Type 2 pathophysiology and liver fat and pancreas fat	32
diabetes type 2 and low energy diet management	225
type diabetes 2 reversal and remission	22
diabetes type 2 reversal and low energy diet	10
diabetes mellitus, type 2 reversal and liver and pancreas	17
type 2 diabetes remission and weight loss	290
type 2 diabetes remission and weight loss and not bariatric and not surgery	61
<u>total</u>	657

5.2 Método de coleta e análise de dados

Para cada um dos conjuntos de descritores utilizados (expostos na **tabela 1** acima), foi feita uma lista com os artigos selecionados, usando-se como critério de seleção, neste primeiro momento, aqueles que apresentavam as palavras-chaves ou semelhantes em seu título.

Logo, foram excluídos aqueles que não haviam sido publicados no período pré-determinado, que não tinham os descritores ou semelhantes em seu título e que não estavam em inglês ou português.

Ao todo foram selecionados 88 artigos, com 8 deles sendo escolhidos dentro do primeiro conjunto de descritores; 16 selecionados no segundo grupo; 7 no terceiro conjunto; 5 no quarto grupo; 9 no quinto conjunto; 27 no sexto grupo e, por fim, 16 no último grupo de descritores.

Então, todos os artigos selecionados foram postos em tabelas, observando-se que dos 88 artigos selecionados, 17 deles apareciam mais de uma vez nos resultados de pesquisa em mais de um conjunto de descritores utilizados. Dessa forma, excluindo-se esses artigos que estavam repetidos, restaram 55 artigos.

Realizou-se então a leitura do resumo desses artigos, sendo selecionados aqueles cujo tema se relacionava com os objetivos estabelecidos nesta pesquisa. Logo, nesta etapa, foram excluídos 11 artigos cujos resumos não se relacionavam ao tema desta pesquisa, que não permitiam acesso na íntegra ou que apresentavam texto sem elementos relevantes para o estudo.

Foram, então, definidos 44 artigos a serem usados, fazendo-se a leitura detalhada de cada um deles e o fichamento de suas informações mais relevantes para que, posteriormente, elas pudessem ser relacionadas no processo de escrita deste estudo.

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1 A fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2

6.1.1 A relação entre Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade

Para a grande maioria das fontes de literatura, a DM 2 é definida como uma doença crônica caracterizada pela secreção inadequada de insulina e resistência insulínica nos tecidos metabolizadores de glicose, de forma que a hiperglicemia é a principal manifestação clínica do diabetes. (YANG, 2013).

Etiologicamente, o DM 2 se configura como uma doença poligênica e multifatorial, o que implica em influência ambiental como forte preditor de seu desenvolvimento. (KASPER, 2017) Do ponto de vista genético, vários genes que atuam como fatores de risco já foram

relatados, embora não sejam critérios definitivos para que de fato ocorra o DM 2. (SATTAR, 2014).

Quanto às influências ambientais, entende-se que a obesidade, nutrição e atividades físicas são considerados fatores fundamentais na maior ou menor chance de um indivíduo desenvolver DM 2, sobretudo na sociedade atual, onde o sedentarismo, ritmo de vida e hábitos alimentares costumam ser mais deturpados. (KASPER, 2017)

Diante disso, a base fisiopatológica do DM 2, envolve uma resistência insulínica inicial compensada pela maior produção de insulina. Progressivamente, essa resistência à insulina aumenta, provocando uma exaustão das células beta pancreáticas que chegam à completa disfunção. (TAYLOR, 2019a)

Por muito tempo buscou-se a gênese dessa resistência insulínica, descobrindo-se uma forte associação com a maior concentração de adipócitos no organismo (YANG, 2013; KASPER, 2017).

Nesse contexto, para a maioria dos autores, existe uma sólida relação entre obesidade e o desenvolvimento de DM 2. Indivíduos obesos com índice de massa corporal (IMC) maior que 35 kg/m² têm risco 50 a 80 vezes maior de ter DM 2 se comparado aqueles com IMC dentro da normalidade. (SATTAR, 2014). Além disso, cerca de 80% dos diabéticos também são obesos. (YANG, 2013)

Logo, é fácil concluir que o aumento na prevalência da obesidade é um dos fatores principais que justificam, também, o aumento de casos de DM 2 no mundo. (SATTAR, 2014). Não à toa, a obesidade é considerada um problema de saúde pública, relacionado a diversas complicações metabólicas, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatose pancreática, também associadas ao desenvolvimento do DM 2. (YU, 2017)

Os indivíduos obesos possuem adiposopatia, definida como uma desregulação do tecido adiposo diante do excesso de triglicerídeos nele depositados. Ocorre então um aumento da lipólise, aumentando os níveis de ácidos graxos livres que passam a se depositar em outros tecidos. (YANG, 2013).

Partindo-se desse ponto, tem-se uma das hipóteses mais aceitas sobre a fisiopatologia do DM 2: o acúmulo de gordura ectópica em órgãos específicos, levando ao desenvolvimento de resistência à insulina por lipotoxicidade. (SATTAR, 2014)

6.1.2 O acúmulo de gordura ectópica na fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2

A hipótese do acúmulo de gordura ectópica sugere que o armazenamento de adipócitos no tecido subcutâneo, quando atinge limites além da capacidade do organismo do indivíduo, passa a ser estocado como gordura visceral, causando uma série de alterações que culminam no desenvolvimento do DM 2. (SATTAR, 2014)

O tecido adiposo visceral é responsável por liberar grande quantidade de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, o que provoca resistência insulínica, aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livre no plasma. (YU, 2017)

Acredita-se que o aumento da lipólise no tecido adiposo provoque o aumento de ácidos graxos livres que então são redistribuídos em outros locais, como fígado, pâncreas, coração, músculo esquelético, bem como podem ser depositados como gordura perivascular ou pericárdica. (YANG, 2013)

Nesse contexto, o fígado é o principal órgão onde ocorre esse acúmulo de gordura, visto que pelo menos 50% dos diabéticos tipo 2 possuem esteatose hepática - comumente relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica - e fortemente associada à resistência hepática à insulina. (SATTAR, 2014)

Uma vez nos hepatócitos, ou mesmo nas células beta pancreáticas, o excesso de lipídios gera estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e liberação de citocinas inflamatórias. (YANG, 2013) Essa lipotoxicidade culmina na resistência hepática à insulina, havendo menor sinalização desse hormônio, que perde sua capacidade de suprimir a gliconeogênese no fígado. A consequência disso é uma maior produção hepática de glicose, responsável pela hiperglicemia de jejum elevada observada nos pacientes diabéticos. (SATTAR, 2014)

Exemplo claro desse dano causado ao fígado foi demonstrado no estudo *The West of Scotland Coronary Prevention Study*, realizado com 6595 homens, acompanhados por um período de 15 anos. Amostras de plasmas foram coletadas e armazenadas nesse tempo, sendo analisadas a fim de permitir um estudo retrospectivo sobre os níveis de enzimas hepáticas naqueles que desenvolveram e nos que não desenvolveram DM 2. (TAYLOR, 2013)

Foi observado que o aumento de alanina aminotransferase (ALT) precedeu o diagnóstico de DM 2, embora, mesmo com aumentos gradativos, ainda tenha se mantido dentro dos níveis de normalidade. Tal fato, reflete os danos sobre o fígado mesmo antes do

diagnóstico da doença, com aumento gradual da gordura hepática e da resistência do fígado à insulina. (TAYLOR, 2013)

A nível pancreático, o acúmulo de gordura se relaciona com dois mecanismos principais: a substituição de células acinares mortas por tecido adiposo e o acúmulo intracelular de triglicerídeos. Nesse contexto, os lipídeos são provenientes dos ácidos graxos livres circulantes a partir do processo de lipogênese *de novo* e de ingestão calórica rica em gordura, de forma que dietas hipercalóricas influenciam diretamente no aumento de tecido adiposo visceral. (YU, 2017)

Relacionando a esteatose pancreática com a disfunção de células B, acredita-se em um processo de glicolipotoxicidade, partindo do fato de que a hiperglicemia, ao inibir processos metabólicos celulares que envolvem lipídios, promove o aumento do acúmulo intracelular de triglicerídeos. Ao mesmo tempo, a resistência insulínica reduz o efeito inibitório da insulina na lipólise periférica, de forma que há aumento da liberação de ácidos graxos livres circulantes. (YU, 2017)

Além disso, a lipotoxicidade atua nas células beta provocando uma dessensibilização dos receptores acoplados à proteína G40 (GPR40), o que diminui as sinalizações intracelulares que promovem a exocitose dos grânulos armazenadores de insulina e, logo, reduzem a liberação de insulina. (YANG, 2013)

A exposição crônica das células beta aos ácidos graxos livres influencia mecanismos de apoptose celular e estimula ainda mais a deposição de triglicerídeos. Logo, tem-se uma glicolipotoxicidade que leva à disfunção e eventual perda das células beta, com um ciclo contínuo de deterioração do estado glicometabólico. (YU, 2017)

A partir da hipótese do acúmulo de gordura ectópica se pode entender uma outra hipótese - chamada de *twin cycle* (hipótese do ciclo duplo) - colocada em questão quanto ao desenvolvimento da DM 2, visto que ambas estão diretamente relacionadas.

A hipótese do ciclo duplo envolve a existência de dois ciclos metabólicos viciosos, um no fígado e outro no pâncreas. O início desse ciclo relaciona-se com um balanço energético positivo elevado, de forma que o excesso de carboidratos ingerido é convertido em lipídios no fígado, sendo estocado como gordura. (TAYLOR, 2018)

A gordura armazenada no tecido adiposo, quando atinge o limiar de estocagem do indivíduo, também passa a ser estocada no fígado, contribuindo para a menor sensibilidade do fígado à insulina, não havendo mais supressão da produção hepática de glicose pela insulina.

Tem-se então um primeiro ciclo vicioso formado pela hiperinsulinemia e aumento da produção basal de glicose. (TAYLOR, 2018)

Um segundo ciclo vicioso começa a se formar quando o excesso de gordura no fígado é exportado como VLDL, que juntamente com o excesso de gordura subcutânea, é estocado no pâncreas, mais especificamente nas ilhotas pancreáticas. Nesse caso, a hiperglicemia pós-prandial aumenta e prolonga a secreção de insulina que estimula ainda mais a lipogênese de novo. Esse excesso de lipídios no pâncreas, ao longo do tempo, provoca desdiferenciação das células beta que, associada ao efeito inibitório dos ácidos graxos e da glicose, leva ao desenvolvimento clínico da diabetes. (TAYLOR, 2018)

Uma representação dessa hipótese se encontra a seguir, na **figura 1**.

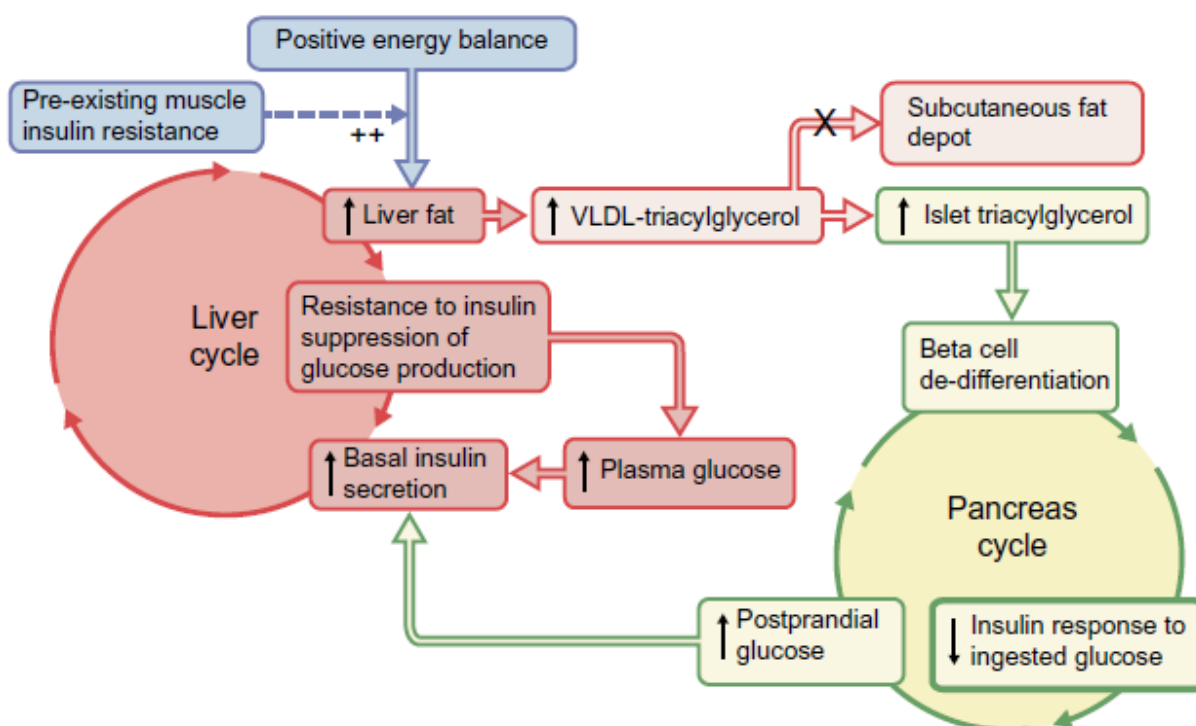


FIGURA 1: A hipótese do ciclo -duplo (Taylor, 2018)

6.1.3. O Diabetes Mellitus tipo 2 em indivíduos com IMC normal

Diante da comum associação do DM 2 a indivíduos obesos, sobressai-se o questionamento sobre o que explicaria o desenvolvimento da doença naqueles não obesos. É justamente essa avaliação que traz à tona a ideia de que a fisiopatologia do DM 2 tem relação muito maior com o ganho de peso individual do que com o fato de se atingir um determinado IMC. (TAYLOR, 2015)

Nesse contexto, surge a hipótese do limite de gordura pessoal, em que cada indivíduo tem um limite de peso o qual, quando ultrapassado, implica no desenvolvimento do DM 2. Lembrando da hipótese do acúmulo de gordura ectópica, em que há armazenamento de gordura visceral uma vez ultrapassado o limite de depósito no tecido adiposo, logo se entende que aqueles com IMC normal atingem esse máximo acúmulo de gordura subcutânea em pesos mais baixos. (SATTAR, 2014)

Assim como já mencionado, nesses casos o DM 2 se desenvolve a partir do acúmulo de gordura hepática e pancreática associada a maior ou menor suscetibilidade do organismo aos efeitos da lipotoxicidade. (TAYLOR, 2015)

Em resumo, o desenvolvimento do DM 2 relaciona-se diretamente com a maior ou menor capacidade do tecido subcutâneo de armazenar lipídios, de forma que alguns indivíduos vão desenvolver a doença com índices lipídicos muito menores do que outros. O que define essa maior ou menor capacidade são um conjunto de variáveis, como etnia, sexo e histórico familiar. (SATTAR, 2014)

6.2 A influência da dieta no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2

A epidemia global de diabetes, sobretudo do tipo 2, que se observa atualmente, encontra explicação nas mudanças de estilo de vida da sociedade, que envolvem o desenvolvimento econômico e urbanização, os quais levaram a mudanças no consumo alimentar, com maior ingestão de alimentos processados, em maiores porções e ricos em calorias. (LEY *et al*, 2014)

Tal conjuntura resulta no excesso de ganho de peso, com aumento do IMC, o maior fator de risco para desenvolvimento de DM2. Não à toa, existe uma forte relação entre essas duas condições, com mais de 50% dos indivíduos diabéticos tipo 2 sendo também obesos. Além disso, ressalta-se os riscos de hipertensão e doenças cardiovasculares que se tornam maiores quando existe essa associação entre DM 2 e obesidade. (HAMDY *et al*, 2018)

Nesse contexto, a terapia nutricional é uma das medidas fundamentais no que se refere ao autocuidado e tratamento de pacientes com DM 2, a partir da qual se busca a perda de peso e, conseqüentemente, reduzir os efeitos metabólicos provocados pela doença e os riscos de complicações microvasculares e cardiovasculares. (SBD, 2019)

Diante disso, é muito difundida a ideia da restrição calórica no processo de controle glicêmico e melhora do perfil lipídico do paciente diabético. (HAMDY *et al*, 2018) Diversos

tipos de dietas são abordados, como dietas de baixa ingestão de carboidratos - a dieta *low carb* -, dietas baseadas no jejum intermitente, dieta do mediterrâneo e dietas padrão com consumo predominante de carboidratos. Contudo, ainda não existe um consenso sobre qual abordagem dietética é a melhor para o controle da doença e sobre a proporção ideal dos macronutrientes a ser recomendada. (AJALA, 2013)

6.2.1 Efeitos da dieta *low carb* e da dieta rica em carboidratos no controle do Diabetes Mellitus tipo 2

Logo que se faz o diagnóstico de DM 2, a primeira medida indicada ao paciente é uma mudança de estilo de vida que envolve, principalmente, uma dieta voltada para o controle da doença. Essa dieta, em sua maioria, se baseia na restrição calórica, com uma redução da ingestão de carboidratos, principal responsável pelo aumento dos níveis glicêmicos.

A Sociedade Brasileira de Diabetes, segundo sua mais recente diretriz, recomenda para os pacientes diabéticos uma dieta com a proporção de macronutrientes semelhantes àquelas recomendadas para a população em geral, (SBD, 2019) como se pode observar na **Tabela 2**, abaixo.

Macronutrientes	Ingestão recomendada diária
Carboidratos (CHO)	45 a 60%; é possível usar padrões alimentares com menor teor de carboidratos para DM2 de forma individualizada e acompanhada por profissional especializado
Sacarose	Máximo 5 a 10% do VET
Frutose	Não se recomenda adição aos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo 14 g/1.000 kcal, 20 g/1.000 kcal para DM2
Gordura total (GT)	20 a 35% do VET; dar preferência para ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados; limitar saturados em até 10% e isenta de trans
Proteína	15 a 20% do VET
Micronutrientes	Ingestão recomendada diária
Vitaminas e minerais	Seguem as recomendações da população sem diabetes

VET: valor energético total (considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população sem diabetes, em todas as faixas etárias).

TABELA 2: Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com diabetes *mellitus* (SBD, 2019)

Da mesma forma, a *American Diabetes Association* (ADA) sugere a ingestão de pelo menos 150g diários de carboidratos por indivíduos com DM 2. (HAMDY *et al*, 2018) Quanto ao tipo de carboidrato que deve ser ingerido, são preferidos aqueles com maior teor de fibra, com menor índice glicêmico e carga glicêmica, os quais provocam um menor pico de resposta insulínica. (LEY *et al*, 2014)

Por outro lado, muito se recomenda também a dieta *low carb* como melhor manejo dietético para DM 2. Esse tipo de dieta consiste em reduzir significativamente a ingestão de carboidratos, substituindo-os por gordura, levando ao melhor controle glicêmico e uma perda de peso mais rápida. Contudo, sabe-se que esse tipo de dieta tende a aumentar os níveis de gordura saturada, levando ao aumento do LDL - principal fator de risco para doenças cardiovasculares. (TAY *et al*, 2015)

Diante disso, inúmeros estudos têm sido realizados com intuito de comparar os efeitos desses dois principais tipos de dieta - *low carb* e dieta padrão com maior proporção de carboidratos - no controle de DM 2. Um desses estudos, analisou dez ensaios clínicos randomizados realizados com pacientes diabéticos tipo 2, os quais tinham como objetivo comparar mudanças nos níveis de HbA1c, no IMC e no perfil lipídico provocadas pela dieta *low carb* e pela dieta rica em carboidratos. (SNORGAARD *et al*, 2017)

Os ensaios clínicos avaliados tiveram duração de 3 meses, 6 meses, 1 ano e 2 anos; envolvendo um total de 1376 indivíduos com DM 2, em sua maioria com IMC acima de 26 kg/m². Em todos os ensaios, os participantes foram divididos em dois grupos, um seguindo uma dieta com predominância de carboidratos e outro seguindo a dieta *low carb*, bem como foram acompanhados por médicos e nutricionistas. (SNORGAARD *et al*, 2017).

A análise dos resultados desses diferentes ensaios clínicos demonstrou que a perda de peso e redução do IMC ocorreu de forma semelhante com os dois tipos de dieta, tanto nos estudos de curto prazo quanto nos de longo prazo. (SNORGAARD *et al*, 2017)

Quanto aos níveis de HbA1c, estes apresentaram uma queda mais acentuada, logo nos primeiros meses, quando realizada a dieta *low carb*. Da mesma forma, o uso de medicações hipoglicemiantes após 3 a 6 meses de dieta teve maior redução nos participantes que seguiram a dieta *low carb*. Contudo, a quantidade de desistentes nesse tipo de dieta também foi maior, refletindo uma de suas principais desvantagens: a dificuldade de adesão a longo prazo. (SNORGAARD *et al*, 2017)

Dentro desse mesmo contexto, realizou-se um estudo clínico randomizado controlado no *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation Clinical Research Unit*, na Austrália, entre maio de 2012 e setembro de 2013. Foram selecionados 115 pacientes diabéticos tipo 2, com IMC entre 26 kg/m² e 45 kg/m², com idade de 35 a 68 anos e níveis de HbA1c acima de 7% naqueles que não faziam uso de medicações. (TAY *et al*, 2015)

Os planos dietéticos foram montados para que houvesse uma restrição calórica moderada, com ingestão diária de 1357 a 2143 kcal e gasto energético diário de 500 a 1000 kcal. A dieta *low carb* foi seguida por 57 participantes, com um plano nutricional composto por 14% de carboidratos, 28% de proteínas e 58% de gordura; por sua vez, os outros participantes seguiram uma dieta com 53% de carboidratos, 17% de proteínas e 30% de gordura. (TAY *et al*, 2015)

Além da dieta, os participantes realizavam atividade física supervisionada pelo menos 3 vezes na semana e tinham consultas regulares com a equipe de saúde responsável pelo estudo. Em cada encontro, era medido o peso, enquanto avaliações de HbA1c, glicose em jejum, uso de medicações hipoglicemiantes, níveis séricos de lipídeos e pressão arterial foram avaliados no início do estudo, com 24 semanas e depois com 52 semanas. (TAY *et al*, 2015)

Dos 115 pacientes, 78 completaram o estudo, com 41 deles na dieta *low carb* e 37 na dieta convencional. Quando comparados os controles glicêmicos, níveis de HbA1c e a glicemia em jejum, observou-se reduções similares em ambos os grupos, independentemente da dieta realizada. A diferença observada foi quanto à variação glicêmica ao longo do dia, a qual foi menor no grupo em dieta *low carb*, cujos participantes se mantiveram euglicêmicos na maior parte do tempo. (TAY *et al*, 2015)

Quanto ao uso de medicações, mais da metade (52%) dos participantes seguindo a dieta *low carb* tiveram redução de 20% ou mais no *glycemic medication effect score* (MES), indicando a menor necessidade do uso de remédios. No grupo que seguia a dieta com maior proporção de carboidratos, apenas 21% dos participantes tiveram essa redução. O menor uso de medicações traz como vantagens o menor custo com tratamento e a diminuição dos efeitos colaterais provocados pelo seu uso. (TAY *et al*, 2015)

Quanto ao perfil lipídico, a dieta *low carb* promoveu maiores reduções nos níveis de triglicerídeos e aumentou os níveis de HDL colesterol. Quanto aos níveis de LDL colesterol, bem como de insulina e pressão arterial, ambas as dietas promoveram reduções similares. Ao contrário de outros estudos, neste foi demonstrado que ambas as dietas melhoraram os níveis de LDLc, sendo este resultado explicado pela substituição dos carboidratos por gordura insaturada na dieta *low carb*. (TAY *et al*, 2015)

Estudos anteriores comparando essas duas dietas mostraram resultados variados, com alguns deles com maior perda de peso na dieta *low carb* e outros sem grandes diferenças. Neste estudo, as dietas tinham a mesma quantidade de calorias, com proporções distintas entre

os macronutrientes, com a perda de peso sendo semelhante em ambas, o que sugere que a perda de peso se associa ao déficit calórico, independentemente da composição de macronutrientes na dieta. (TAY *et al*, 2015)

Logo, os resultados encontrados nos estudos mencionados corroboram a ideia de que tanto uma dieta *low carb* quanto uma dieta rica em carboidratos ajudam no processo de perda de peso e controle de DM 2. A princípio a perda de peso pode ser mais rápida na dieta *low carb*, mas a longo prazo o total de peso perdido em ambas as dietas se equiparam. (HAMDY *et al*, 2018)

A principal diferença se encontra no melhor controle lipídico promovido pela dieta *low carb*, visto que há um aumento maior dos níveis de HDL, bem como o melhor controle glicêmico, uma vez que a menor ingestão de carboidratos reduz a liberação de insulina pelo organismo, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo a hiperglicemia pós-prandial. (HAMDY *et al*, 2018)

6.2.2. As diferentes abordagens dietéticas no controle do Diabetes Mellitus tipo 2

Embora se mostre eficaz no controle glicêmico de pacientes com DM 2, uma das principais desvantagens da dieta *low carb* é a sua dificuldade de aderência a longo prazo. Por esta razão, diversos outros tipos de dietas também são estudadas quanto a sua eficácia no manejo de DM 2. Dentre elas, a dieta intermitente, com curto período de severa restrição energética seguido por longos períodos de dieta habitual, tem sido sugerida como uma possível estratégia de controle dietético. (CARTER, 2018)

Nesse contexto, foi realizado um ensaio clínico randomizado no *Sansom Institute of Health Research*, na *University of South Australia*, entre abril de 2015 e setembro de 2017. Participaram deste estudo 137 indivíduos com DM 2, acima do peso ou obesos, os quais foram randomizados em dois grupos com abordagem nutricional distinta. (CARTER, 2018)

Dos 137 participantes do ensaio clínico, haviam 77 mulheres e 60 homens com idade média de 61 anos, IMC médio de 36 kg/m² e média de HbA1c de 7,3%. De forma aleatória eles foram distribuídos em dois grupos principais: 67 deles no grupo de dieta de restrição calórica diária e 70 deles no grupo de jejum intermitente. Dos 137 indivíduos, 97 completaram o estudo, com 19 desistentes no primeiro grupo e 21 no segundo. (CARTER, 2018)

Aqueles selecionados para realizar o jejum intermitente foram submetidos a uma dieta de 500 a 600 kcal por dia apenas em dois dias da semana, não consecutivos, seguindo com a dieta habitual nos demais dias. Os demais foram submetidos a uma dieta de restrição calórica contínua, com ingestão diária de 1200 a 1500 kcal. Os participantes tinham consultas regulares, onde eram avaliados seus níveis sanguíneos de glicose, peso, o seguimento do plano nutricional, bem como o uso de medicamentos. (CARTER, 2018)

A análise final mostrou que os níveis de HbA1c tiveram redução semelhante em ambos os grupos; a perda de peso também foi equivalente nos dois grupos, com 20% dos participantes perdendo de 5 a 10% de peso corporal e 22% perdendo mais de 10% do peso corporal. Da mesma forma, houve melhora no perfil lipídico dos participantes de ambos os tipos de dieta. (CARTER, 2018)

Este foi o primeiro estudo com essa duração comparando os efeitos de uma dieta de restrição calórica diária com o jejum intermitente em pacientes com DM 2. Os resultados mostram que uma dieta com dois dias de jejum intermitente se equipara à dieta de restrição calórica diária, com melhora do controle glicêmico. (CARTER, 2018)

Dentre os demais tipos de dietas existentes, uma metanálise reunindo diversos estudos de comparação entre elas, mostrou que a dieta mediterrânea e dietas com ingestão de carboidratos com baixo índice glicêmico também mostram redução dos níveis de HbA1c. Da mesma forma, a dieta mediterrânea também promove melhora nos parâmetros de triglicerídeos, HDL colesterol e LDL colesterol. (AJALA, 2013)

Quando comparada com dietas convencionais, a dieta mediterrânea mostrou melhor controle glicêmico, maior perda de peso e perfil lipídico mais favorável. Aqui, ressalta-se que a dieta mediterrânea tem uma menor quantidade de gordura monoinsaturada, o que contribui para melhora do perfil lipídico, sensibilidade à insulina e concentração pós-prandial de glicose. (AJALA, 2013)

Logo, diante de todo o exposto, torna-se ainda mais evidente que, de fato, não existe uma dieta específica que deva ser indicada para o paciente com DM 2. Na verdade, a terapia nutricional no manejo da doença busca, sobretudo, uma alimentação variada e equilibrada, individualizada de acordo com o paciente. (SBD, 2019)

Não existe uma proporção ideal entre macro e micronutrientes que deva ser aplicada, mas sim um plano nutricional ajustado a cada paciente, em que os principais objetivos são promover a obtenção e manutenção da perda de peso, o controle glicêmico, melhora do perfil

lipídico, adequação dos níveis pressóricos e, sobretudo, a possibilidade de boa adesão à dieta para que seus objetivos sejam atingidos. (SBD, 2019)

6.3 A possibilidade de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2

Ainda hoje, tem-se o paradigma de que o DM 2 é uma doença progressiva e incurável, cuja terapêutica consiste no controle dos sintomas e na tentativa de evitar, a longo prazo, suas complicações, como cegueira, falência renal, amputações de membro inferior e mortalidade. (SALA *et al*, 2012)

O controle glicêmico é fundamental no que se refere à redução da morbimortalidade de pacientes diabéticos. Nesse contexto, as principais estratégias de tratamento envolvem mudanças do estilo de vida e uso de medicações hipoglicemiantes. (WU *et al*, 2016)

Porém, apesar da grande quantidade de medicamentos voltados para DM 2, parcela considerável dos pacientes falham em alcançar as metas recomendadas para o controle glicêmico e para a redução dos riscos cardiovasculares. (CHONDRONIKOLA, 2016) Além disso, pelo menos 50% dos pacientes se tornam insulino-dependentes no curso de 10 anos após o diagnóstico. (TAYLOR, 2019a)

A condição crônica relacionada à doença, associada a suas complicações e impacto na qualidade e expectativa de vida daqueles que a possuem, traz à luz discussões sobre medidas de controle mais eficientes ou, até mesmo, capazes de promover sua remissão.

Diante desse cenário, o recente relatório sobre diabetes da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2016, discute sobre a possibilidade de alcançar a reversão ou remissão da doença a partir da perda de peso e restrição calórica. (HALLBERG *et al*, 2019)

Entende-se por “remissão” o alcance de níveis de glicose abaixo dos níveis considerados diabéticos, em ausência do uso de medicações. (ANG, 2018) Outra definição assume que a reversão ocorre quando os níveis de HbA1c estão abaixo do limite para diabetes, ou seja, abaixo de 6,5%, por um período considerável de tempo sem uso de medicações para controle glicêmico. (HALLBERG *et al*, 2019)

Essa reversão pode ser parcial - HbA1c menor que 6,5% sem uso de medicações de controle por 1 ano - ou completa - HbA1c menor que 5,7% sem uso de medicações de controle por 1 ano. (HALLBERG *et al*, 2019)

Ressalta-se que alcançar essa remissão, contudo, não faz parte dos planos e metas terapêuticas do tratamento padrão do DM 2 definido pelos sistemas de saúde, mesmo havendo

um número considerável de estudos demonstrando a possibilidade de reversão da doença a partir de cirurgia bariátrica e de dietas de restrição calórica ou restrição de carboidratos (HALLBERG *et al*, 2019)

6.4 A cirurgia bariátrica como método de reversão do Diabetes Mellitus tipo 2

O maior fator de risco relacionado ao DM 2 é a obesidade, com 80 a 90% dos diabéticos tipo 2 sendo também obesos. Nesse contexto, sabe-se que uma das principais intervenções indicadas para pacientes obesos é a realização de cirurgia bariátrica, levando a uma perda significativa de peso e reduzindo os riscos cardiovasculares inerentes a essa condição. (SALA *et al*, 2012)

Além da grande perda de peso, investigadores, na década de 80, também observaram melhora significativa e, em alguns casos, até mesmo remissão de DM 2. Desde então diversos estudos foram realizados, demonstrando resultados semelhantes. (SCHAUER *et al*, 2016)

Diante disso, a cirurgia bariátrica é também definida como cirurgia metabólica quando realizada em pacientes obesos e diabéticos tipo 2 a fim de reduzir os riscos cardiometabólicos e permitir o controle do DM 2 não responsivo à terapia convencional otimizada. (SBD, 2019)

Nesse contexto, um painel de 48 especialistas internacionais em diabetes levou ao desenvolvimento de um consenso formal para gerar novas diretrizes sobre o estudo e o uso de cirurgias metabólicas no manejo do DM 2. (CUMMINGS, 2018)

Essas novas recomendações foram oficializadas na Segunda Cúpula de Cirurgia do Diabetes (DSS-II), realizada em setembro de 2015 e organizada em conjunto com a *Diabetes UK*, a *American Diabetes Association (ADA)*, a *International Diabetes Federation*, a *Chinese Diabetes Society* e a *Diabetes India*. (CUMMINGS, 2018)

O objetivo principal da DSS-II foi revisar as evidências quanto à segurança e eficácia da cirurgia metabólica como possibilidade de tratamento do DM 2, já discutidas desde a primeira cúpula, realizada em 2007, e estabelecer novas diretrizes. (SCHAUER *et al*, 2016)

Como resultado, definiu-se que a cirurgia bariátrica e metabólica deve ser considerada como opção de tratamento padrão do DM 2 para pacientes com controle inadequado da doença, IMC acima de 30 kg/m² - ou acima de 27,5 kg/m² para indivíduos asiáticos. (CUMMINGS, 2018)

As recomendações foram adotadas por 52 sociedades internacionais, incluindo a ADA, a *European Association for the Study of Obesity*, the *Endocrine Society*, the *American*

Association of Clinical Endocrinologists (AACE), bem como diversas organizações nacionais de diabetes em diversos países europeus e sul-americanos. (CUMMINGS, 2018)

6.4.1 As diferentes técnicas de cirurgia metabólica e seus efeitos no Diabetes Mellitus tipo 2

Os estudos realizados com o objetivo de avaliar os impactos da cirurgia metabólica no desenvolvimento do DM 2 são variados, ocorrendo tanto antes quanto depois das últimas diretrizes definidas pela DSS-II.

Nesse contexto, estima-se que após a realização da cirurgia bariátrica, a taxa de remissão do DM 2 seja de 76,8% a 92%. Além disso, observa-se redução da inflamação, melhora da função renal e diminuição do risco cardiovascular e das complicações micro e macrovasculares. (ANG, 2018)

A cirurgia emprega métodos que reduzem a ingestão de alimentos ou impedem sua absorção, podendo ser realizada por via aberta ou laparoscópica. Logo, existem três procedimentos principais, a depender da técnica utilizada. Nos procedimentos restritivos, tem-se uma diminuição da capacidade de armazenamento gástrico, a exemplo da gastrectomia em manga laparoscópica (*sleeve gastrectomy*) ou da banda gástrica ajustável. (ZEVE, 2012)

Os procedimentos com técnicas disabsortivas consistem em reduzir o tempo de contato do alimento ingerido com as enzimas digestivas encontradas no suco biliopancreático, criando-se uma síndrome disabsortiva proposital e levando a uma intensa perda de peso. Como exemplo, cita-se a derivação biliopancreática. (ZEVE, 2012)

Por fim, as cirurgias mistas combinam restrição e dissaborção, exemplificada pelo *By-pass* gástrico em Y de Roux, considerada a técnica padrão e a mais usada. Neste procedimento, o volume do estômago é reduzido a sua porção mais proximal, com aproximadamente 30 mL. (SALA *et al*, 2012)

Além disso, faz-se uma secção do jejuno proximal e uma anastomose do reservatório gástrico ao restante do jejuno que não foi seccionado. Após o procedimento, os alimentos ingeridos são desviados do estômago, do duodeno e do jejuno proximal. (SALA *et al*, 2012)

A **figura 2** abaixo resume cada uma das técnicas descritas, bem como sua frequência de uso nas cirurgias metabólicas.

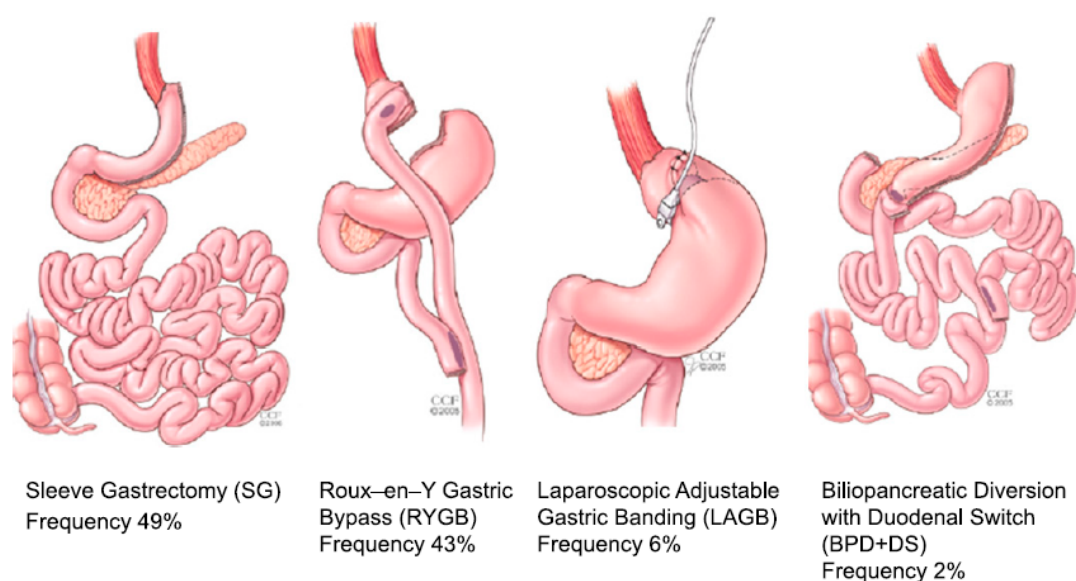


FIGURA 2: procedimentos metabólicos mais comuns e sua frequência de uso.

(SCHAUER *et al*, 2016)

No que se refere à relação da cirurgia metabólica com o DM 2, ressalta-se que as diferentes técnicas bariátricas não possuem o mesmo efeito na perda de peso e melhora do DM 2. A eficiência da cirurgia no controle glicêmico depende da técnica utilizada. (SALA *et al*, 2012)

As técnicas disabsortivas ou mistas, levam à reversão do DM 2 poucos dias após a cirurgia, mesmo antes de qualquer perda de peso significativa. Com técnicas restritivas, por sua vez, esse resultado ocorre quando o paciente já perdeu cerca de 29% de peso após a cirurgia. (SALA *et al*, 2012)

Esses resultados mostram que os efeitos hipoglicemiantes das técnicas disabsortivas ou mistas não dependem apenas da perda de peso. Enquanto no uso de técnicas restritivas, a melhora do controle glicêmico e a perda de peso estão diretamente ligados. (SALA *et al*, 2012)

Ainda nessa temática, os resultados de dois ensaios clínicos controlados demonstraram que, para perda de peso semelhante, pacientes submetidos ao *By-pass* gástrico em Y de Roux apresentaram melhor controle glicêmico do que aqueles submetidos a gastrectomia, quando avaliados 1 ano e 3 anos após a cirurgia. (CHONDRONIKOLA, 2016)

Aqueles que fizeram desvio biliopancreático, por sua vez, têm maiores taxas de remissão de DM 2 do que aqueles submetidos ao *By-pass* gástrico em Y de Roux, quando avaliados 2 anos e 5 anos após o procedimento. (CHONDRONIKOLA, 2016)

Apesar disso, a técnica do desvio biliopancreática é o procedimento menos utilizado, sendo a técnica mais utilizada nas cirurgias bariátrica-metabólica o *By-pass* gástrico em Y de Roux, seguido pela banda gástrica ajustável por via laparoscópica. (SCHAUER *et al*, 2016)

6.4.2 A cirurgia metabólica e os mecanismos envolvidos na melhora do Diabetes Mellitus tipo 2

O mecanismo fisiológico e molecular exato por trás do processo de remissão do DM 2 após a cirurgia bariátrica-metabólica ainda não é muito bem definido, embora seja clara a relação entre os dois. (ANG, 2018) Até então, sabe-se que muitos dos efeitos não são resultados apenas da perda peso na homeostase da glicose, mas também de diversos mecanismos que levam diretamente à redução da glicose sanguínea. (CUMMINGS, 2018)

Inicialmente, acreditava-se que a remissão de DM 2 após a cirurgia bariátrica se relacionava com a menor ingestão calórica logo após a cirurgia, o que ajudaria na melhora mínima da função das células beta residuais do paciente. Contudo, se esse fosse o único mecanismo, a rápida melhora de DM 2 ocorreria em todos os procedimentos cirúrgicos bariátricos, independentemente da técnica realizada. (SALA *et al*, 2012)

Comparativamente, as taxas de remissão de DM 2 após cirurgia bariátrica realizada com a banda gástrica ajustável - uma técnica restritiva - é de 48%, enquanto com o *By-pass* gástrico em Y de Roux essa taxa é de 84%. Além disso, o ritmo de remissão é muito maior neste último caso, sustentando a ideia de que a remissão de DM 2 após técnicas restritivas se relaciona com o tempo e redução da perda de peso, e não redução da ingestão de alimentos. (SALA *et al*, 2012)

Avaliações mais recentes sugerem que os efeitos metabólicos da cirurgia são independentes da perda de peso, ocorrendo antes mesmo disso e sem relação com a quantidade de peso perdido. (KATSOGIANNOS *et al*, 2020)

Logo após a cirurgia, células enteroendócrinas do trato gastrointestinal são metabolicamente alteradas devido ao desvio intestinal. Diante disso, acredita-se que as modificações metabólicas induzidas pela redução do fluxo gastrointestinal, após cirurgia

bariátrica com técnicas disabsortivas, são as responsáveis pela remissão de DM 2, daí o conceito de cirurgia metabólica. (SALA *et al*, 2012)

As alterações hormonais se relacionam com respostas mais rápidas ou elevadas de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo inibidor gástrico (GIP) e polipeptídeo YY (PYY) no estado pós-prandial. (KATSOGIANNOS *et al*, 2020) Além disso, também ocorrem alterações na liberação de grelina, leptina e colecistoquinina (CCK), os quais também impactam o comportamento alimentar pelo eixo intestino-cérebro. (HALLBERG *et al*, 2019)

O fluxo gastrointestinal reduzido leva à uma entrega mais rápida de glicose ao jejuno distal, contribuindo para o aumento da resposta do GLP-1 e, conseqüentemente, para a secreção de insulina. Tal fato, associado aos efeitos do GLP-1 no sistema nervoso central (SNC), promove redução da ingestão de alimentos, o que explica em parte a melhora da tolerância à glicose. (KATSOGIANNOS *et al*, 2020)

A ação desses hormônios impacta no controle glicêmico, visto que eles aumentam a secreção de insulina - diminuindo a hiperglicemia pós-prandial - e diminuem a produção hepática de glicose. Como resultado, observa-se uma melhor depuração sistêmica da carga pós-prandial. (CHONDRONIKOLA, 2016)

6.4.3 Os benefícios e os riscos da cirurgia metabólica

Diante do exposto, torna-se clara a relação entre cirurgia bariátrica-metabólica e reversão de DM 2, embora a eficácia desse processo dependa do tipo de técnica realizada. De toda forma, sabe-se que ocorre uma rápida melhora da glicemia, antes mesmo de qualquer perda de peso, refletindo a ação de respostas neuroendócrinas ao fluxo intestinal alterado. (HALLBERG *et al*, 2019)

Além disso, os benefícios a longo prazo da cirurgia bariátrica-metabólica não se limitam à perda de peso e remissão do DM 2, ocorrendo também melhora da sobrevida, menor incidência de IAM, AVE e câncer. (CHONDRONIKOLA, 2016)

Evidências acumuladas ao longo das últimas três a quatro décadas sugerem a ideia de que a cirurgia bariátrica-metabólica é o método de intervenção mais efetivo na perda de peso. (SCHAUER *et al*, 2016) Essa perda de peso é um preditor significativo do retorno para euglicemia, havendo melhora não apenas dos níveis glicêmicos, mas também redução do uso de hipoglicemiantes orais e de insulina. (HALLBERG *et al*, 2019)

Logo, como principais consequências da cirurgia bariátrica-metabólica tem-se a perda de peso, melhoria e possível remissão do DM 2, redução no uso de medicamentos hipoglicemiantes e melhora da qualidade de vida, com queda nos fatores de risco cardiovasculares. Não à toa, incluir a cirurgia metabólica como um tratamento padrão para DM 2 significa um passo à frente nos cuidados e pesquisas voltados para a doença. (SCHAUER *et al*, 2016)

Contudo, como toda cirurgia, não se pode deixar de mencionar os riscos envolvidos. Dentre eles a mortalidade, a ocorrência de hérnias incisionais, a necessidade de reoperação e, principalmente, as deficiências nutricionais que ocorrem devido ao desvio do fluxo intestinal, podendo ocorrer em 35 a 80% dos casos. (SCHAUER *et al*, 2016)

Diante disso, o paciente pode apresentar, posteriormente, anemia, deficiência de cálcio, de ferro e de vitamina B12, devendo ser feita a reposição desses nutrientes. Relacionado a isso, os riscos a longo prazo envolvem o desenvolvimento de doença óssea metabólica, osteoporose e ocorrência de fraturas. Logo, essas complicações devem ser avaliadas e comparadas com as consequências de não se realizar a cirurgia, como a persistência da obesidade e do DM 2, bem como da necessidade de continuar usando medicamentos hipoglicemiantes. (CUMMINGS, 2018)

Ademais, ressalta-se que grande parte dos pacientes podem ter reganho de peso ou recorrência das comorbidades associadas à obesidade. Aproximadamente 10 a 15% dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica-metabólica não perdem a quantidade de peso adequada ou apresentam um reganho de peso significativo nos primeiros cinco anos após a cirurgia. (HALLBERG *et al*, 2019)

Aproximadamente 50% daqueles que alcançam a remissão do DM 2 apresentam recaída no período de cinco a dez anos após a cirurgia. Além do novo ganho de peso, outros fatores pré-operatórios que também influenciam são idade, pior controle glicêmico, uso de insulina e maior tempo de diagnóstico da doença. (CHONDRONIKOLA, 2016)

Obesos submetidos ao *By pass* gástrico em Y de Roux são mais propensos a alcançarem remissão quando o tempo de duração da doença é menor que cinco anos ou quando o quadro não é muito severo. As remissões, nesses casos, têm uma taxa de 95%, comparada com 75% quando há um tempo de diagnóstico de seis a dez anos e de 54% quando há mais de dez anos. (SALA *et al*, 2012)

Logo, um curto período de diagnóstico e melhores controles glicêmicos antes da cirurgia resultam em maiores chances de remissão de DM 2, sugerindo que a cirurgia bariátrica deve ser uma terapia de intervenção precoce nos pacientes obesos com DM 2. (SALA *et al*, 2012)

Em resumo, a cirurgia metabólica é indicada para pacientes com DM 2 e IMC acima de 35 kg/m², os quais podem ser beneficiados quanto à melhora das comorbidades relacionadas à obesidade e melhora do controle glicêmico, quando comparados com pacientes exclusivamente em terapia medicamentosa. (SCHAUER *et al*, 2016)

6.4.4 Os resultados da cirurgia metabólica comparados à terapia convencional no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2

Diante do surgimento da cirurgia bariátrica-metabólica como uma nova possibilidade de tratamento de pacientes com DM 2, inúmeros debates surgiram quanto à possibilidade de remissão da doença a partir da perda de peso obtida por terapias convencionais, pautadas na atividade física e dieta adequada.

Nesse contexto, muitos estudos foram realizados a fim de demonstrar a eficácia e superioridade da cirurgia bariátrica-metabólica diante das terapias convencionais de tratamento do DM 2.

Um desses estudos, o *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery 2* (LABS-2), mostrou que a reversão de DM 2 a longo prazo é maior quando se realiza o *Bypass* gástrico em Y de Roux do que com a simples perda de peso, sugerindo que a cirurgia impacta em fatores metabólicos que contribuem para o manejo da doença. (HALLBERG *et al*, 2019)

O *Swedish Obese Subjects* (SOS) foi outro estudo que avaliou os benefícios a longo prazo da cirurgia bariátrica comparado ao tratamento não cirúrgico de pacientes obesos. Em um período de 20 anos, a perda de peso chegou a 26% nos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica-metabólica, enquanto naqueles submetidos à terapia convencional essa taxa foi de apenas 1%. (SCHAUER *et al*, 2016)

Quanto às taxas de remissão do DM 2, observou-se índice de 72% em dois anos e 36% em dez anos após a cirurgia, enquanto esses índices foram de 21% e 13%, respectivamente, quando analisados pacientes em tratamento não cirúrgico. (SCHAUER *et al*, 2016)

Além disso, o seguimento do estudo SOS, em 15 anos, demonstrou menor mortalidade cardiovascular naqueles que realizaram a cirurgia bariátrica-metabólica, com redução de 50%

das complicações microvasculares e incidência de 41,8 por 1000 pessoas/ano no grupo controle e de 20,6 por 1000 pessoas/ano no grupo submetido à cirurgia. (SCHAUER *et al*, 2016)

Uma outra metanálise, realizada por Wu *et al*, envolveu oito ensaios clínicos randomizados, comparando os resultados da cirurgia bariátrica-metabólica e do tratamento não cirúrgico no manejo do DM 2. Um total de 619 participantes diabéticos tipo 2 foram avaliados na metanálise, com 341 deles submetidos à cirurgia bariátrica e 278 ao tratamento convencional, com mudanças dietéticas, realização de atividades físicas e farmacoterapia. (WU *et al*, 2016)

Os resultados do estudo revelaram maiores mudanças nos níveis de HbA1c, no peso e IMC dos pacientes submetidos à cirurgia. As mudanças no perfil lipídico foram semelhantes em ambos os grupos. Por sua vez, a taxa de remissão do DM 2 foi de 47,5% quando realizada cirurgia bariátrica-metabólica, contra 6,8% diante de tratamento não cirúrgico. (WU, *et al*, 2016)

O avanço mais significativo nas pesquisas sobre a cirurgia metabólica foi a realização e a publicação de 11 ensaios clínicos controlados comparando a cirurgia metabólica com o tratamento medicamentoso para DM 2. Todos esses estudos incluíram pacientes diabéticos tipo 2 e obesos, totalizando 794 participantes, com tempo de seguimento variando de seis meses a cinco anos. (SCHAUER *et al*, 2016)

Os procedimentos cirúrgicos analisados foram *By pass* gástrico em Y de Roux, desvio biliopancreático, banda gástrica laparoscópica e gastrectomia vertical. Oito dos estudos analisados compararam um desses procedimentos com o tratamento medicamentoso para DM 2, enquanto três compararam dois procedimentos cirúrgicos entre si. Quanto ao grupo controle, o tratamento convencional envolvia as medidas indicadas pelas principais diretrizes de manejo de DM 2: intervenções no estilo de vida e uso de intensa farmacoterapia. (SCHAUER *et al*, 2016)

Em linhas gerais, todos os estudos demonstraram que a cirurgia bariátrica-metabólica permite uma redução de 2 a 3,5% dos níveis de HbA1c, enquanto a terapia não cirúrgica leva à redução de apenas 1 a 1,5%. Com exceção de um único estudo, todos os outros demonstraram superioridade da intervenção cirúrgica quanto à perda de peso, melhora dos níveis de HbA1c, remissão do DM 2, redução dos riscos cardiovasculares e melhora do perfil lipídico e da qualidade de vida. (SCHAUER *et al*, 2016)

Ainda nesse contexto, um estudo realizado por *Dixon and colleagues* randomizou pacientes com IMC entre 30 e 40 kg/m² e diabéticos tipo 2 com até dois anos de duração em dois grupos: um submetido a tratamento convencional e outro submetido ao tratamento cirúrgico. (TAYLOR, 2008)

O grupo convencional foi tratado com programas de intensa modificação de estilo de vida, planos dietéticos, uso de hipoglicemiantes orais e insulina, sendo acompanhados por seis semanas. O grupo de tratamento cirúrgico foi submetido à banda gástrica ajustável via laparoscópica. O primeiro resultado avaliado foi a remissão de DM 2, definido como HbA1c abaixo de 6,2% e níveis de glicose em jejum abaixo de 126 mg/dL. (TAYLOR, 2008)

Em dois anos, a remissão foi alcançada por 13% do grupo de tratamento convencional e 73% do grupo cirúrgico. Os níveis de glicose caíram de 158 mg/dL para 138 mg/dL no primeiro grupo e para 106 mg/dL no segundo. Essas alterações foram associadas com redução do peso de 106 kg para 105 e 85 kg nos dois grupos, respectivamente. (TAYLOR, 2008)

Um comparativo das mudanças ocorridas nos participantes submetidos ao tratamento convencional e à cirurgia metabólica é demonstrado na **figura 3** abaixo.

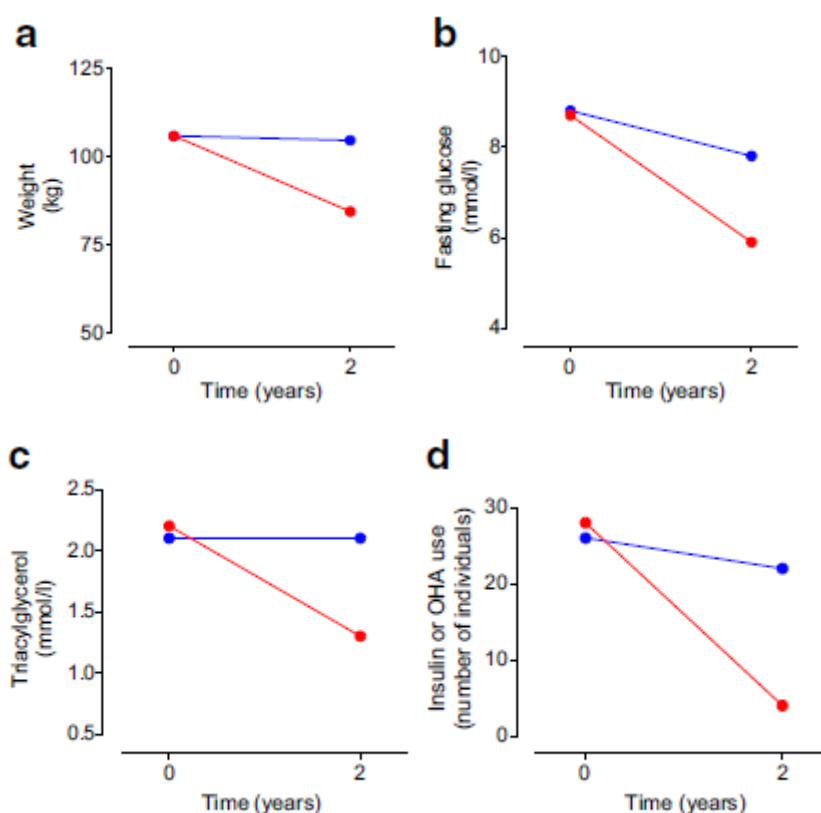


FIGURA 3: efeitos da terapia convencional (linha azul) e da banda gástrica ajustável (linha vermelha) no (A) peso corporal (B) glicose plasmática de jejum (C) triglicerídeos plasmáticos (D) necessidade de uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. (TAYLOR, 2008)

Essa perda acentuada de peso pós-cirurgia bariátrica associada às mudanças nos níveis glicêmicos corrobora a forte influência do excesso de peso na fisiopatologia da doença, sobretudo naqueles indivíduos suscetíveis. Cerca de 60% a 90% dos casos da DM 2 têm relação com ganho de peso ou obesidade. (MOTTALIB *et al* 2015)

Dessa forma, uma perda de 10% de peso já é suficiente para melhora do controle glicêmico e redução de fatores de risco. (MOTTALIB *et al* 2015) Não à toa, a maioria das diretrizes das principais sociedades de diabetes indicam como medida de controle da doença uma perda de 5% a 10% do peso corporal. (LESLIE *et al* 2016)

6.5 Reversão do Diabetes Mellitus tipo 2 a partir da perda de peso

Em busca de alternativas, uma grande quantidade de estudos também avalia a possibilidade de reversão de DM 2 por métodos não cirúrgicos. Os resultados encontrados por estes estudos mostram que a perda de peso diminui a resistência à insulina, melhora os níveis plasmáticos de glicose e reduz a necessidade do uso de medicações após uma dieta de baixa ingestão de calorias. (HALLBERG, 2019)

Como já mencionada, a hipótese do ciclo duplo explica que o excesso de ingestão calórica inicia um acúmulo de gordura hepática, provocando resistência do fígado à insulina e aumentando sua produção de glicose - causando a hiperglicemia de jejum - e os níveis plasmáticos basais de insulina. Essa condição precipita um ciclo vicioso, em que o excesso de insulina estimula a lipogênese *de novo*, levando ao acúmulo cada vez maior de gordura hepática. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Como resultado, o excesso dessa gordura no fígado passa a ser exportada como VLDL para outros locais, dentre eles o pâncreas. Inicia-se, então, um segundo ciclo vicioso, em que o excesso de gordura no pâncreas prejudica o funcionamento das células B e, consequentemente, reduz ainda mais a produção de insulina e leva à hiperglicemia pós-prandial. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

A ideia de que a remissão do DM 2 também pode ser alcançada unicamente pela redução de peso a partir de restrição calórica se sustenta nesse mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da doença.

Acredita-se que, reduzindo a ingestão calórica, obtém-se uma redução dos níveis de gordura hepática e pancreática, permitindo a recuperação da sensibilidade do fígado à insulina

e a rediferenciação de células beta, as quais podem produzir insulina novamente. Logo, entende-se que os dois ciclos formados podem ser revertidos se o excesso de gordura que os iniciou for removido. (TAYLOR, 2019)

Essa ideia ganhou mais destaque após resultados divulgados do estudo *Action for Health in Diabetes (Look AHEAD)*, feito com 5145 diabéticos tipo 2 e obesos, envolvendo um intenso programa de intervenção, com dieta hipocalórica e prática de exercícios físicos a fim de promover a perda de peso. (HALLBERG, 2019)

Seu objetivo não era avaliar a possibilidade de remissão do DM 2, contudo, ao final do programa 11,5% dos participantes apresentaram tal resultado, com perda média de peso de 8kg, em um ano. (LEAN *et al*, 2019) Além disso, observou-se que a remissão foi mais frequente naqueles que alcançaram maior perda de peso, tinham menor tempo de diagnóstico, menor HbA1c basal e que não faziam uso de insulina. (THOM *et al*, 2020)

Diante dos resultados demonstrados pelo *Look AHEAD* e dos inúmeros estudos subsequentes sobre a fisiopatologia do DM 2, proporcionados também pelos achados da cirurgia bariátrica-metabólica, diversos estudos foram realizados a fim de demonstrar a remissão do DM 2 a partir de dieta hipocalórica e perda de peso. (MOTALLIB *et al*, 2015)

6.5.1 Estudo *CounterPoint* e seus impactos no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2

Desde que a sensibilidade à insulina foi relacionada à regulação da produção hepática de glicose, o acúmulo de gordura no fígado passou a ser um fator central no desenvolvimento de DM 2. (TAYLOR, 2019)

Nesse ínterim, também se tomou conhecimento da rápida normalização dos níveis glicêmicos após a realização de cirurgia bariátrica, relacionada não apenas com as mudanças endócrinas, mas também com a perda de peso e as reduções dos níveis de gordura corporal. (TAYLOR, 2019)

Logo, observou-se que poderia ser alcançado um mecanismo de reversão do DM 2 uma vez que se desfizesse o ciclo-duplo, proposto como base fisiopatológica do desenvolvimento da doença.

Nesse contexto, o estudo *COUNTERacting Pancreatic InhibitiOn of INSulin secretion by Triglyceride* (COUNTERpoint) foi desenvolvido para testar a hipótese de reversão do DM 2 a partir de um balanço energético negativo, com redução da esteatose hepática e pancreática

levando à normalização da sensibilidade à insulina e da função das células beta. (TAYLOR, 2012)

Foram selecionados para o estudo indivíduos com DM 2, com idade 35 e 65 anos, níveis de HbA1c entre 6,5% e 9%, IMC entre 25 e 45 kg/m² e com menos de quatro anos de diagnóstico. Dois participantes desistiram da dieta nas primeiras quatro semanas, enquanto outro desistiu por razões não relatadas. (LIM *et al*, 2011)

Dessa forma, o estudo completo foi realizado com 11 indivíduos, 9 homens e 2 mulheres, os quais foram submetidos a um período de 8 semanas de dieta hipocalórica. Um grupo controle foi formado com 9 participantes randomizados por peso, idade e sexo, os quais não tinham histórico familiar de diabetes, não estavam usando medicações e apresentavam o TOTG dentro do normal. (LIM *et al*, 2011)

O balanço energético negativo foi obtido a partir de uma dieta de baixa ingestão calórica, a qual consistia em uma fórmula líquida com 510 quilocalorias (kcal) e porções de vegetais sem amido, totalizando 600 kcal por dia. (LIM *et al*, 2011)

Os participantes deveriam beber pelo menos 2 litros de água por dia e manter os níveis normais de atividade física. Além disso, os hipoglicemiantes orais foram retirados no primeiro dia da dieta. (LIM *et al*, 2011)

Antes do início da dieta foram mensurados a sensibilidade à insulina, o conteúdo de gordura hepática e pancreática, a função das células beta e o peso. Essas variáveis foram reavaliadas na primeira, na quarta e na oitava semana do estudo. O grupo controle, por sua vez, foi analisado apenas uma única vez, não sendo submetido a qualquer intervenção dietética. (LIM *et al*, 2011)

Os resultados dessas variáveis podem ser vistos na **tabela 3**.

Variable	Controls	Baseline	Week 1	Week 4	Week 8
Weight (kg)	101.5±3.4	103.7±4.5	99.7±4.5*	94.1±4.3*	88.4±4.3**†
BMI (kg/m ²)	33.4±0.9	33.6±1.2	32.3±1.2*	30.5±1.2*	28.7±1.3**†
Fat mass (kg)	36.2±2.7	39.0±3.5	36.6±3.6*	31.7±3.7*	26.3±4.0*
ffm (kg)	64.7±3.8	64.7±3.0	63.2±3.1	62.4±3.0*	62.1±3.0*
Waist circumference (cm)	105.0±1.5	107.4±2.2	104.4±2.2*	99.7±2.4*	94.2±2.5**†
Hip circumference (cm)	109.8±2.4	109.5±2.9	108.3±2.7*	105.0±2.6*	99.5±2.6**†

TABELA 3: medidas antropométricas antes e durante oito semanas da intervenção dietética em comparação ao grupo controle.

(LIM *et al*, 2011)

Durante todo o período, os participantes receberam suporte contínuo dos pesquisadores, bem como ao final das oito semanas foram instruídos no processo de transição da dieta líquida para o retorno à dieta normal quanto ao que comer e em quais quantidades. (LIM *et al*, 2011)

Após uma semana do início da dieta, a glicose plasmática de jejum média caiu de 165 mg/dL para 106,2 mg/dL, mantendo-se neste nível pelo resto das 8 semanas. Os valores de HbA1c caíram de 7,4% para 5,8%; os níveis de insulina basal caíram de 21,744 mIU/L para 10.512 mIU/L na primeira semana e para 9,36 mIU/L na oitava semana. (LIM *et al*, 2011)

A produção hepática de glicose diminuiu logo na primeira semana, permanecendo estável até o final do estudo, não diferindo muito dos níveis encontrados no grupo controle. A sensibilidade hepática à insulina cresceu de 43% para 74%. Da mesma forma, a quantidade de gordura no fígado caiu em 30% na primeira semana, chegando a reduzir em 70% ao final das oito semanas. (LIM *et al*, 2011)

As reduções nos níveis de glicose plasmática, na produção hepática de glicose e no conteúdo de gordura do fígado podem ser vistos na **figura 4** abaixo.

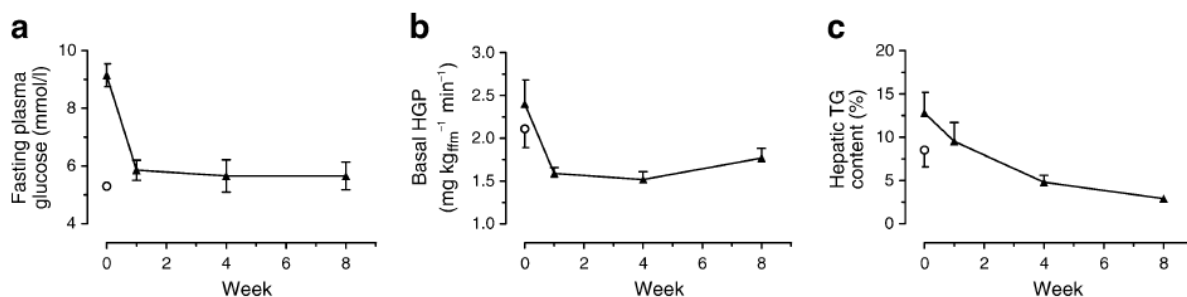


FIGURA 4: efeitos de 8 semanas de dieta hipocalórica: (a) glicose plasmática em jejum

(b) produção hepática de glicose (c) conteúdo de gordura hepática.

(LIM *et al*, 2011)

Para quantificar as mudanças na função das células B, mediu-se diretamente a secreção de insulina de primeira fase e a máxima secreção de insulina. No início do estudo, a resposta insulínica de primeira fase foi ausente e a máxima secreção de insulina foi menos de 60% dos valores de controle. (TAYLOR, 2012)

Semana após semana, observou-se um aumento da resposta insulínica, de forma que após as oito semanas, a resposta insulínica de primeira fase estava dentro dos níveis normais,

enquanto a secreção máxima de insulina era semelhante a taxas dos indivíduos do grupo controle. (TAYLOR, 2012)

Houve melhora da secreção de insulina de primeira fase, bem como os níveis de gordura pancreática também reduziram, de 8% para 6%, conforme pode ser observado na **figura 5**. (LIM *et al*, 2011)

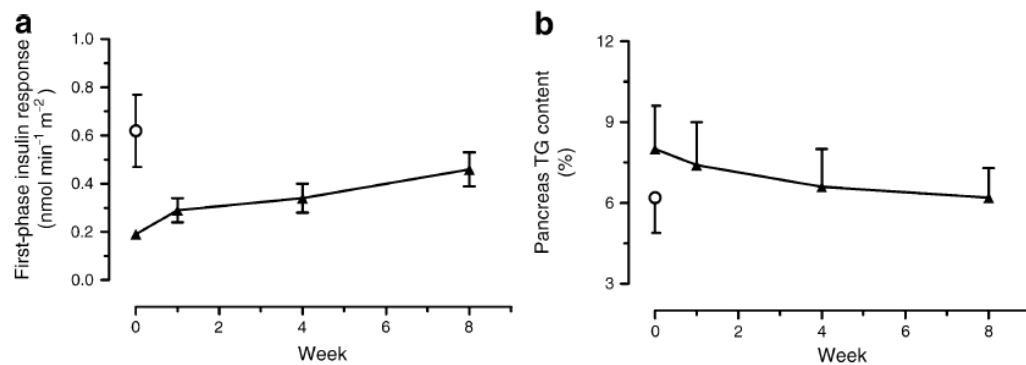


FIGURA 5: (a) mudança na resposta insulínica de primeira fase (b) mudança no conteúdo de gordura pancreática durante um período de oito semanas de intervenção dietética em indivíduos diabéticos tipo 2 (triângulos) Os círculos em branco indicam o grupo controle.

(LIM *et al*, 2011)

Quanto ao peso, observou-se uma perda média de 15 quilogramas (kg) ao longo das oito semanas de intervenção, o equivalente a cerca de 15% do peso inicial dos participantes. Houve uma perda de 3,9 kg na primeira semana, de 5,7 kg entre a primeira e quarta semana e de 5,7 kg nas últimas quatro semanas. (LIM *et al*, 2011)

Um resumo das mudanças metabólicas encontradas pode ser visto na **tabela 4**.

Fasting concentrarion	Controls	Baseline	Week 1	Week 4	Week 8
Hba1C (%)	5.7 ± 0.1	7.4 ± 0.3	7.1 ± 0.3	6.5 ± 0.2	6.0 ± 0.2
Plasma glucose (mmol/L)	5.3 ± 0.1	9.2 ± 0.4	5.9 ± 0.4	5.7 ± 0.6	5.7 ± 0.5
Plasma insulin (pmol/L)	115 ± 27	151 ± 31	73 ± 10	57 ± 11	65 ± 15
Triacylglicerol (mmol/L)	1.8 ± 0.1	2.4 ± 0.5	1.2 ± 0.1	1 ± 0.1	1.3 ± 0.3

TABELA 4: resposta metabólica com oito semanas de intervenção em pacientes com DM 2 em comparação ao grupo controle.

(LIM *et al*, 2011)

Em uma avaliação doze semanas após completado o estudo, observou-se um novo ganho de peso médio de 3 kg. Contudo, os níveis hepáticos e pancreáticos de gordura se mantinham, os níveis de HbA_{1c} não haviam mudado e um discreto aumento de glicose plasmática de jejum foi observado, de 102,6 mg/dL para 109,8 mg/dL. Além disso, 3 participantes apresentaram retorno do DM 2, demonstrado pelo TOTG com glicose após 2 horas em 198 mg/dL. (LIM *et al*, 2011)

O estudo COUNTERpoint demonstrou que os níveis de glicose e a função das células beta podem ser restaurados unicamente a partir de uma dieta com baixa ingestão calórica e sem o uso de qualquer medicação hipoglicemiante. (TAYLOR, 2019)

Em resumo, nos primeiros sete dias de uma ingestão calórica muito reduzida os níveis de gordura hepática caíram em 30%, permitindo a melhora da sensibilidade do fígado à insulina e, conseqüentemente, reduzindo sua produção de glicose. Tais fatos permitem confirmar a ocorrência do primeiro ciclo vicioso descrito na hipótese do ciclo duplo. (TAYLOR, 2012)

Ao longo das oito semanas, observou-se uma redução da quantidade de gordura pancreática, melhora na secreção de insulina de primeira fase e no pico de secreção máxima deste hormônio, refletindo um retorno funcional das células beta pancreáticas. Logo, pode-se concluir que as células beta não são permanentemente danificadas no DM 2, mas sim metabolicamente inibidas. (TAYLOR, 2012)

Após 12 semanas do período de intervenção, os participantes haviam ganhado em torno de 3 kg, porém sem mudanças em sua HbA_{1c} e sem aumento de gordura no fígado e no pâncreas. Isso tudo confirma a hipótese de que as anormalidades na secreção de insulina e a resistência à insulina possuem uma etiologia em comum: a lipotoxicidade no fígado e no pâncreas. (LIM *et al*, 2011)

Ressalta-se, contudo, que este estudo teve como uma de suas principais limitações o tamanho da amostra muito reduzido, cujos participantes tinham um tempo de duração da doença relativamente curto, com até 4 anos. Tais condições não permitem afirmar que a reversão do DM 2 seja uma realidade para qualquer indivíduo, sobretudo naqueles com tempo mais longo de diagnóstico. (LIM *et al*, 2011)

Apesar destas limitações, não se pode negar que os resultados do estudo COUNTERPoint são de fundamental importância, sendo a primeira evidência, em seres humanos, de que as alterações das células beta no DM 2 podem ser revertidas diante de uma

dieta de restrição calórica, bem como corrobora a hipótese dos efeitos inibitórios do acúmulo de ácidos graxos no processo de resistência à insulina e redução de sua secreção.(LIM *et al*, 2011)

6.5.2 Estudo *CounterBalance* e a remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 em longo prazo

Diante dos resultados alcançados com o estudo COUNTERPoint e dos questionamentos acerca de sua durabilidade, o estudo *COUNTERacting Beta cell failure by Long term Action to Normalize Calorie Intake* (COUNTERBalance) foi desenvolvido.

O objetivo principal do estudo era definir a durabilidade, dentro de seis meses, das mudanças clínicas e fisiopatológicas após uma dieta hipocalórica e retorno à dieta isocalórica. Além disso, testou-se a hipótese de que indivíduos que alcançaram níveis glicêmicos normais após uma dieta de baixa ingestão calórica manteriam a normoglicemia caso seu peso permanecesse estável. (STEVEN *et al*, 2016)

O estudo foi planejado em três fases: um período de oito semanas de dieta hipocalórica, seguidos de duas semanas com retorno gradual à alimentação isocalórica e posteriormente um programa estruturado para perda e manutenção do peso, por um período de seis meses. (STEVEN *et al*, 2016)

Foram selecionados 30 indivíduos com DM 2, com idade entre 25 e 80 anos, IMC entre 27 e 45 kg/m². Destes, 15 tinham menos de 4 anos de diagnóstico, enquanto os outros 15 tinham mais de 8 anos de diagnóstico, sendo, portanto, denominados como curto tempo e longo tempo de doença. (STEVEN, 2015)

Antes do início da dieta, foram avaliados medidas antropométricas, glicose sanguínea de jejum e pressão sanguínea, sendo medidos novamente na primeira, na quarta e na oitava semana. Além disso, foram suspensas as medicações hipoglicemiantes antes do início do estudo. (STEVEN, 2015)

As características dos participantes no início do estudo se encontram na **tabela 5** abaixo.

	Short- duration (n = 15)	Long- duration (n = 14)	P
Gender: male/ female	7/8	8/6	
Age, years	52.1 ± 2.6	61.6 ± 2.0	0.007
Weight, kg	99.0 ± 3.7	96.9 ± 3.8	0.683
BMI, kg/m ²	34.2 ± 0.8	34.3 ± 1.2	0.905
Diabetes duration, years	2.3 ± 0.3	12.7 ± 1.2	< 0.001
Fasting plasma glucose, mmol/l	9.6 ± 0.7	13.4 ± 0.8	0.001
HbA _{1c} , mmol/mol	55 ± 2	70 ± 4	0.004
HbA _{1c} , %	7.2 ± 0.2	8.6 ± 0.4	
Diabetes treatment, <i>n</i>			
Diet	4	3	
Metformin	11	10	
Sulphonylurea	3	8	
Insulin	0	3	
Anti-hypertensives, <i>n</i>	6	11	
Statins, <i>n</i>	9	10	

TABELA 5: características dos participantes no início do estudo COUNTERBalance.

(STEVEN, 2015)

A dieta hipocalórica inicial consistia em refeições líquidas e vegetais sem amido, realizadas três vezes ao dia, totalizando uma ingestão de 700 kcal diárias. Além disso, os participantes foram estimulados a consumirem pelo menos dois litros por dia de líquidos livres de caloria e a manterem seu nível habitual de atividade física. (STEVEN, 2015)

A fase seguinte se caracterizou pela reintrodução alimentar, com a ingestão de comidas sólidas compondo uma dieta isocalórica. Nesse momento, os participantes que alcançaram glicose plasmática de jejum abaixo de 126 mg/dL foram classificados como respondentes. (STEVEN *et al*, 2016)

Após essas duas fases, seguiu-se um período de seis meses cujo objetivo era manter a perda de peso. Para tanto, foram oferecidos acompanhamentos individuais, cujo objetivo principal era evitar o reganho de peso. (STEVEN *et al*, 2016)

Aqueles que não atingiram uma perda de peso mínima na primeira semana foram excluídos, de forma que 29 participantes finalizaram as duas primeiras fases do estudo, sendo 15 deles com curto tempo de diagnóstico e 14 com longo tempo de diagnóstico. (STEVEN *et al*, 2016)

Na fase hipocalórica, a perda de peso média na primeira semana foi de 4 kg em ambos os grupos. Na quarta semana, aqueles com curto tempo de diagnóstico perderam cerca de 9 kg enquanto os demais perderam 8,4 kg. (STEVEN, 2015)

Logo, a perda de peso na primeira fase do estudo foi semelhante entre os dois grupos, com perda média de 14,2 kg. O IMC caiu de 34,1 kg/m² para 29,1 kg/m² naqueles com curto tempo de diagnóstico e de 34,3 kg/m² para 29,5 kg/m² naqueles com maior tempo de doença. (STEVEN, 2015) Esses dados são resumidos nas **tabelas 6 e 7**.

	Baseline	Week 1	Week 4	Week 8
Weight, kg				
Short-duration	99.0 ± 3.7	95.1 ± 3.6	90.2 ± 3.6	84.5 ± 3.5
Long-duration	96.9 ± 3.8	93.2 ± 3.6	88.6 ± 3.4	83.0 ± 3.2
Waist circumference, cm				
Short-duration	110.0 ± 2.3	107.6 ± 2.2	102.9 ± 2.4	98.0 ± 2.5
Long-duration	113.8 ± 3.0	112.3 ± 2.9	107.0 ± 2.9	101.4 ± 2.9
Hip circumference, cm				
Short-duration	115.7 ± 2.4	114.3 ± 2.5	112.2 ± 2.5	107.9 ± 2.4
Long-duration	117.3 ± 3.0	115.8 ± 3.1	113.1 ± 3.2	109.9 ± 3.1
Waist-hip ratio				
Short-duration	0.95 ± 0.02	0.94 ± 0.02	0.93 ± 0.02	0.91 ± 0.02
Long-duration	0.97 ± 0.02	0.97 ± 0.02	0.95 ± 0.02	0.92 ± 0.02

TABELA 6: mudanças antropométricas durante período de oito semanas de dieta hipocalórica em pacientes com curto tempo e longo tempo de diagnóstico de DM 2.

(STEVEN, 2015)

	Responders (n = 12)			Nonresponders (n = 17)		
	Baseline	After VLCD	After 6 months	Baseline	After VLCD	After 6 months
Weight (Kg)	99.8 ± 3.2	84.1 ± 3.1	84.4 ± 3.2	96.7 ± 3.9	83.6 ± 3.5	84.8 ± 3.7
BMI (kg/m ²)	34.0 ± 0.8	28.6 ± 0.8	28.7 ± 0.7	34.4 ± 1.1	29.8 ± 1.1	30.2 ± 1.1

TABELA 7: medidas antropométricas em respondentes e não respondentes durante período de dieta hipocalórica e após seis meses de manutenção da perda de peso.

(STEVEN, 2015)

Quanto aos níveis glicêmicos, ao longo das oito semanas de dieta hipocalórica, os níveis de glicose em jejum caíram de 172,8 mg/dL para 104,4 mg/dL no primeiro grupo, e de 241.2 para 151.2 mg/dL naqueles com mais tempo de diagnóstico de DM 2. A HbA1c caiu de 7,2% para 6,1% naqueles com menos tempo de diagnóstico e de 8,6% para 8% naqueles com mais tempo. (STEVEN, 2015)

Nesse contexto, após as oito semanas de dieta hipocalórica, 87% daqueles com DM 2 de curta duração e 50% daqueles com DM 2 de longa duração alcançaram níveis não diabéticos de glicose em jejum. (STEVEN *et al*, 2016)

A resposta da glicose à restrição calórica aguda foi heterogênea no grupo de longo tempo de doença, com alguns dos participantes obtendo boa resposta já na primeira semana, enquanto outros não tiveram boa resposta em momento algum. (STEVEN, 2015)

Em geral, aqueles que tiveram boa resposta eram mais novos, tinham DM 2 com menos tempo de duração e menores níveis de glicose em jejum no início do estudo, bem como faziam uso de menor quantidade de hipoglicemiantes. (STEVEN, 2015)

Durante a fase de reintrodução alimentar, 40% dos participantes (11) tinham glicose em jejum abaixo de 126 mg/dL. Após os seis meses de manutenção da perda de peso, 14 deles apresentaram glicemia menor que 126 mg/dL. Nesse período, a glicose em jejum caiu de 162 mg/dL para 108 mg/dL nos respondentes, enquanto nos demais a glicose em jejum caiu de 234 mg/dL para 198 mg/dL. (STEVEN *et al*, 2016)

O retorno da glicose plasmática para níveis não diabéticos foi acompanhado pela melhora na secreção de insulina, sem a necessidade do uso de hipoglicemiantes. A sensibilidade hepática à insulina também melhorou. (STEVEN *et al*, 2016)

A perda de peso reduziu os níveis de gordura hepática, melhorando a sensibilidade à insulina. Essa menor quantidade de gordura no fígado também diminuiu a produção de VLDL-TG, a lipoproteína responsável por levar os triglicerídeos para o pâncreas. (STEVEN *et al*, 2016)

Além disso, ressalta-se que apesar da perda de peso, muitos indivíduos permaneceram obesos ou acima do peso, embora não tenha se observado uma redistribuição da gordura subcutânea para o fígado. Tal observação corrobora a ideia do limite pessoal de gordura, em que cada indivíduo tem um limite a partir do qual determinada quantidade de gordura armazenada no tecido subcutâneo passa a ser estocada no fígado, pâncreas e demais locais. (STEVEN *et al*, 2016)

Logo, o estudo COUNTERBalance mostrou ser possível manter a remissão do DM 2 por pelo menos seis meses nos indivíduos que alcançam níveis glicêmicos não diabéticos após uma dieta de baixa ingestão calórica e que mantém a perda de peso. (STEVEN *et al*, 2016)

Contudo, assim como no estudo COUNTERPoint, também se observou limitações relacionadas à quantidade reduzida de participantes, bem como se levantou o questionamento sobre a possibilidade de se alcançar a remissão do DM 2 a partir dos cuidados que os pacientes diabéticos geralmente recebem na atenção primária à saúde. (STEVEN *et al*, 2016)

6.5.3 Estudo DIRECT

Diante dos resultados obtidos no estudo COUNTERPoint e COUNTERBalance, realizou-se o *Diabetes Remission Clinical Trial* (DIRECT), cujo objetivo foi determinar se

um programa de tratamento desenvolvido para obter a remissão do DM2 pode ser efetivamente aplicado como rotina dentro dos cuidados de atenção primária, onde normalmente os pacientes diabéticos são manejados. (LESLIE *et al*, 2016)

Além disso, buscou-se identificar as mudanças fisiopatológicas associadas à remissão e se esta era possível ser mantida no longo prazo. Nesse contexto, desenvolveu-se um estudo clínico randomizado, entre Julho de 2015 e Agosto de 2016, realizado em centros de atenção primária na Escócia e na Inglaterra. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Inicialmente, os centros de atenção primária foram responsáveis por recrutar os participantes, os quais seriam posteriormente randomizados em grupos de intervenção, submetidos ao programa *Counterweight-Plus*, e grupo controle, o qual realizaria o tratamento padrão do DM 2 preconizado pelas diretrizes. (LEAN *et al*, 2018)

Foram incluídos no estudo participantes que tinham entre 20 e 65 anos de idade, IMC entre 27 kg/m² e 45 kg/m², com diagnóstico de DM 2 de até seis anos, níveis de HbA1c acima de 6,5% no indivíduos manejados apenas com dieta e acima de 6% naqueles em uso de hipoglicemiantes orais. (ZHYZHNEUSKAYA *et al*, 2020)

Foram excluídos aqueles que faziam uso de insulina, tinham níveis de HbA1c acima de 12%, com perda de peso maior que 5 kg nos seis meses anteriores, além de indivíduos com doenças cardiovasculares ou em tratamento farmacológico para obesidade. (LEAN *et al*, 2019)

No cálculo de tamanho da amostra necessário, determinou-se a necessidade de, no mínimo, 280 participantes para que pudesse ser obtida uma taxa de sucesso de 80%. Esse cálculo assumiu uma taxa de remissão do DM 2 em 22% dos participantes do grupo de intervenção, em um ano, comparado a uma taxa de 5% no grupo controle. (LEAN *et al*, 2019)

Ao final de todo o processo de recrutamento, 298 indivíduos foram selecionados, com 149 deles no grupo controle e 149 no grupo intervenção. Estes foram acompanhados por dois anos, em que o grupo controle foi avaliado em três ocasiões distintas para coletas de dados, enquanto o grupo intervenção teve, ao todo, 35 consultas durante esse mesmo período. (LESLIE *et al*, 2016)

Além disso, ambos os grupos tinham participantes com características semelhantes no início do estudo, como pode se observar na **tabela 8**.

	Intervention group (n = 149)	Control group (n = 149)
Sex		
Female	66 (44%)	56 (38%)
Male	83 (56%)	93 (62%)
White ethnicity	146 (98%)	147 (99%)
Age (years)	52.9	55.9
Weight (Kg)	101.0	98.8
BMI (kg/m ²)	35.1	34.2
Waist (cm)	107.5	
HbA1c (%)	7.7%	106.5
Fasting glucose (mg/dL)	166	158.8
Time since diagnosis (Years)	3.0	3.0
Prescribed oral antidiabetic	111	115
Number of oral antidiabetic		
0	38 (26%)	34 (23%)
1	65 (44%)	79 (53%)
+ 2	46 (31%)	36 (24%)
Triglycerides (mmol/L)	1.83	1.66

TABELA 8: características dos participantes ao início do estudo.

(LEAN *et al*, 2019)

O programa *Counterweight-Plus* caracterizou-se por um período de doze semanas com substituição total da dieta por fórmulas preparadas a fim de fornecer um consumo diário máximo de 825 a 853 kcal. Foram retirados os hipoglicemiantes, anti-hipertensivos e diuréticos em uso, os quais foram reintroduzidos de acordo com o acompanhamento clínico dos participantes. (LESLIE *et al*, 2016)

A fim de permitir certa flexibilidade, essa primeira fase poderia se estender por até vinte semanas nos casos de pacientes que não conseguissem atingir a perda de 15 kg dentro das doze semanas previstas. Da mesma forma, se o paciente conseguisse reduzir seu IMC para abaixo de 23 kg/m² nessa primeira fase antes do tempo proposto, ele poderia logo seguir para a próxima fase do programa. (LESLIE *et al*, 2016)

A segunda fase caracterizou-se por uma transição gradual para uma dieta baseada em alimentos de acordo com as diretrizes, tendo duração variável de 2 a 8 semanas, até que houvesse uma dieta completa baseada em alimentos voltada para manutenção da perda de peso. (LESLIE *et al*, 2016)

No primeiro momento, os participantes tiveram uma primeira consulta de acompanhamento uma semana após o início da dieta, retornando depois a cada duas semanas até o início da fase de reintrodução alimentar, em que faziam monitoração semanal do peso e tinham consultas de avaliação também a cada duas semanas. (LESLIE *et al*, 2016)

Por fim, a última fase, de manutenção da perda de peso, caracterizou-se por uma dieta baseada em alimentos, individualizada para cada paciente a fim de evitar um novo ganho de peso, e por avaliações mensais. (LEAN *et al*, 2019)

Todos os participantes receberam materiais de suporte descrevendo o plano terapêutico para cada fase da intervenção, bem como foram estimulados à prática de atividade física diária. Além disso, foram traçados planos de resgate em caso de reganho de peso ou recorrência do DM 2. (LESLIE *et al*, 2016)

Nos casos de reganho de peso maior do que 2 kg durante a fase de manutenção, foi oferecido um plano de recuperação de duas a quatro semanas com substituição parcial das refeições. Se o ganho de peso fosse maior que 4 kg, os participantes voltavam para mais quatro semanas de total substituição da dieta, seguidos de quatro semanas de reintrodução alimentar, novamente. (LEAN *et al*, 2019)

Em cada um dos estágios foram medidas altura, peso corporal (em uso de roupas leves e sem calçados), circunferência da cintura e do quadril, pressão arterial, além da coleta de sangue para análise de uréia plasmática, eletrólitos, função hepática, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, HbA1c, glicose e marcadores de proteína metabólica. (LESLIE *et al*, 2016)

Quanto aos resultados, de acordo com o demonstrado na **figura 6** abaixo, observa-se que, no primeiro ano, houve uma perda de 15 kg ou mais em 36 participantes do grupo intervenção e em nenhum participante do grupo controle. As taxas de remissão do DM2, nesses dois grupos, em doze meses de estudo, foram de 46% (68/147) e 4% (6/147) respectivamente. (LEAN *et al*, 2018)

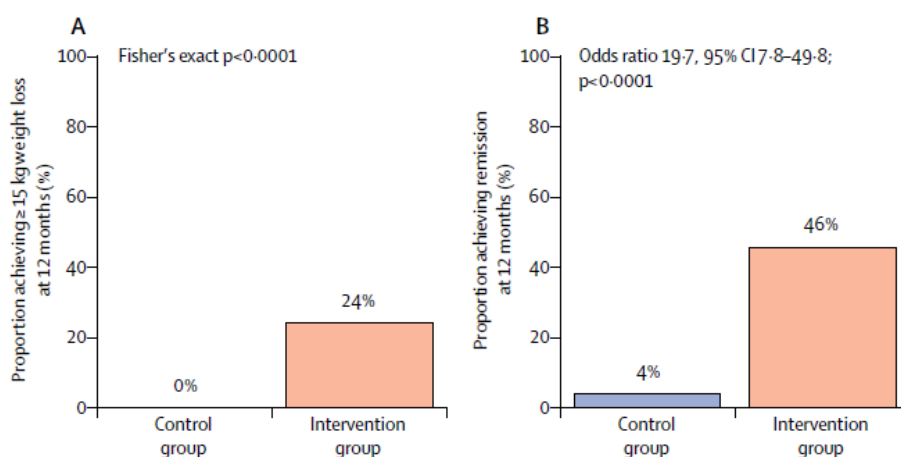


FIGURA 6: perda de peso e alcance de remissão entre o grupo controle e o grupo intervenção.

(A) perda de peso > 15 kg em doze meses (B) taxas de remissão do DM 2 - HbA1c < 6,5%

sem uso de hipoglicemiantes nos últimos dois meses

(LEAN *et al*, 2018)

No grupo submetido ao programa *Counterweigh-Plus*, observou-se uma perda de peso de 14,5 kg na fase inicial, com aumento de 1 kg na fase de reintrodução alimentar e ganho de 1,9 kg na fase de manutenção de peso. (LEAN *et al*, 2018)

Ainda nesse contexto, 89 participantes perderam até 5 kg, dos quais 7% (6/89) alcançaram a remissão; 56 indivíduos perderam entre 5 kg e 10 kg, com 34% (19/46) em remissão; 57% (16/28) dos 28 participantes que perderam entre 10 kg e 15 kg entraram em remissão e 86% (31/36) daqueles que perderam mais de 15 kg também alcançaram a remissão. (LEAN *et al*, 2018)

Tais dados mostram a forte correlação entre a quantidade de peso perdida e o aumento das taxas de remissão. Não à toa, em ambos os grupos, entre os participantes que não perderam peso nenhum deles atingiu a remissão do DM 2. (LEAN *et al*, 2018)

A **figura 7** demonstra essa relação entre a perda de peso e as taxas de remissão.

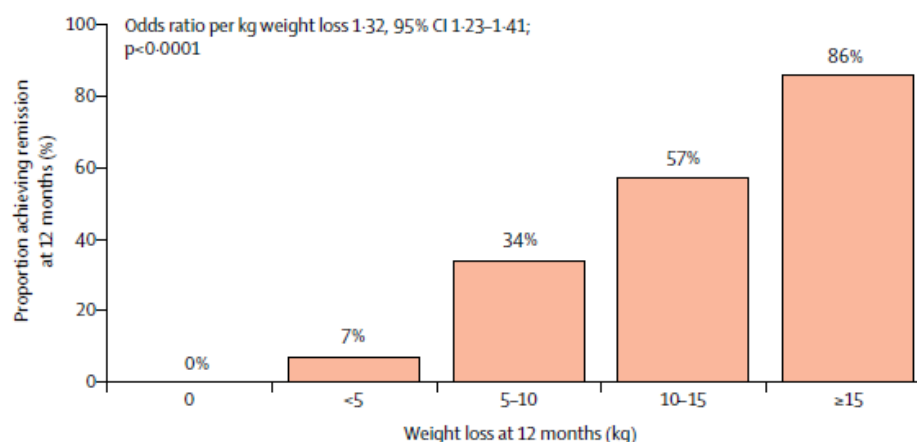


FIGURA 7: remissão do DM 2 de acordo com a perda de peso, em doze meses (em ambos os grupos)
(LEAN *et al*, 2018)

Ainda nesse contexto, os participantes do grupo intervenção que estavam realmente engajados tiveram uma perda total de peso de 14,5 kg ao final da fase inicial, com pequenos aumentos de peso de 1 kg na fase de reintrodução e de 1,9kg na fase de manutenção do peso. (LEAN *et al*, 2018)

Esses pacientes que completaram a fase de total substituição de dieta tiveram uma perda de peso muito maior. Da mesma forma, aqueles que completaram a fase de reintrodução alimentar também apresentaram menor ganho de peso quando comparado aos indivíduos que

começaram e não terminam cada fase do programa, conforme pode ser visto na **figura 8** logo abaixo. (LEAN *et al*, 2018)

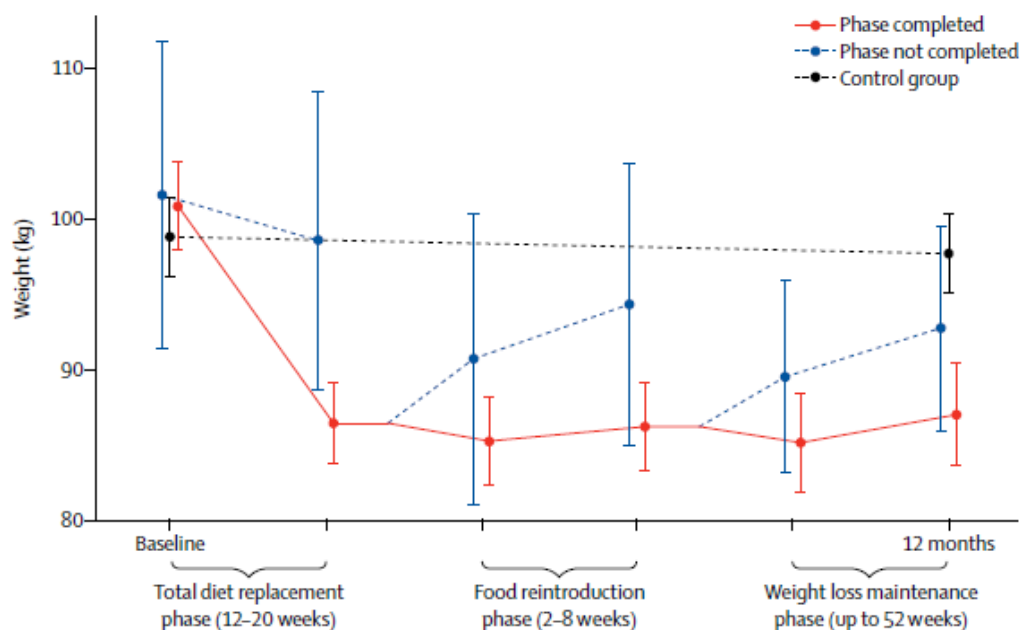


FIGURA 8: mudanças no peso nos participantes que completaram o programa e nos participantes que desistiram em uma das fases do programa.

(LEAN *et al*, 2018)

Quanto ao uso de medicações, a proporção de participantes que não tomavam nenhum hipoglicemiante ou que tomavam um ou mais era similar entre os grupos. Em um ano, 109 (74%) dos 148 do grupo intervenção não tomavam nenhum hipoglicemiante, comparado com 27 (18%) dos 148 do grupo controle. (LEAN, 2018)

No mesmo contexto, dos 80 participantes do grupo intervenção que tomavam anti-hipertensivos no início do estudo, 38 deles tiveram seu uso descontinuado. Ao final dos doze meses, foi prescrito o uso destes medicamentos para 47 indivíduos do grupo intervenção e para 91 do grupo controle. Além disso, o uso de outras medicações além de antidiabéticos e anti-hipertensivos era menor no grupo intervenção. (LEAN, 2018)

Objetivando avaliar a manutenção desses resultados no longo prazo, novos dados foram coletados ao final de dois anos do início do programa. Dos 149 participantes iniciais, em ambos os grupos, 116 (78%) do grupo de intervenção e 140 (94%) do grupo controle participaram dessa avaliação aos 24 meses. (LEAN *et al*, 2019)

Contudo, dados quanto ao peso e níveis de HbA1c foram obtidos a partir de relatórios dos centros de prática, de forma que foram avaliados resultados de 272 participantes, com 129 deles do grupo intervenção e 143 do grupo controle. (LEAN *et al*, 2019)

Em dois anos, uma perda de peso de 15 kg ou mais foi observada em 17 (11%) participantes do grupo de intervenção e 3 (2%) do grupo controle. No primeiro grupo, 36 (24%) mantiveram uma perda de pelo menos 10 kg durante os dois anos. A taxa de remissão de DM 2, em dois anos, foi de 36% (53/149) no grupo intervenção e de 3% (5/149) no grupo controle. (LEAN *et al*, 2019)

Quanto aos 272 participantes que tinham dados coletados ao final dos dois anos, a remissão foi alcançada em 5% (8/154) daqueles que perderam menos de 5 kg, em 29% (21/73) daqueles com perda de peso entre 5 kg e 10 kg, em 60% (15/25) dos que perderam entre 10 kg e 15 kg, em 64% (29/45) dos que perderam pelo menos 10 kg e em 70% (14/20) dos participantes que perderam mais de 15 kg. (LEAN *et al*, 2019)

Os dados acima podem ser resumidos na **tabela 9**.

<u>perda de peso</u>	<u>taxa de remissão do DM 2</u>
menos de 5 kg	5% (8 de 154)
mais de 5 kg e menos de 10 kg	29% (21 de 73)
mais de 10 kg e menos de 15 kg	60% (15 de 25)
mais de 15 kg	70% (14/20)

TABELA 9: Relação entre a perda de peso e taxa de remissão do DM 2 ao final de dois anos do programa *Counterweight-Plus*

Ressalta-se ainda que 50 participantes tiveram um novo ganho de peso nesse período, com 4 deles mantendo a remissão apesar do pequeno ganho de peso. Todos esses indivíduos tinham HbA1c entre 6,5% e 6,63%. Por sua vez, ao final dos dois anos, 18% (22/119) dos participantes do grupo controle e nenhum dos 51 participantes do grupo intervenção que faziam uso de hipoglicemiantes tinham HbA1c abaixo de 6,5%. (LEAN *et al*, 2019)

No grupo intervenção, a HbA1c caiu de 7,7%, no início do estudo, para 7,1% ao final dos dois anos, com 11 (74%) participantes usando antidiabéticos orais no início e 51 (40%) ao final dos dois anos. (LEAN *et al*, 2019)

Dos 129 participantes do grupo intervenção que tinham dados sobre o uso de medicações, 41% (53/129) estavam em remissão do DM 2, 40% (51/129) faziam uso de hipoglicemiantes e 19% (25/129) não alcançaram remissão e também não faziam uso de qualquer tratamento medicamentoso. (LEAN *et al*, 2019)

Entre o início e o final dos dois anos do programa, a média de perda de peso no grupo intervenção foi de 7,6 kg, enquanto o novo ganho médio de peso ao longo do segundo ano foi de 2,6 kg. No grupo controle, a perda média de peso foi de 2,3 kg entre o início e o final dos dois anos de estudo, com uma perda média de 1,3 kg ao longo do segundo ano. (LEAN *et al*, 2019)

Os participantes que tiveram uma perda de peso média de 15,5 kg e alcançaram a remissão do DM 2 entre o primeiro e o segundo ano, tiveram um reganho de 4,3 kg ao longo do segundo ano. Por sua vez, aqueles que tiveram retorno do DM 2 após um ano de programa, o ganho de peso foi maior. (LEAN *et al*, 2019)

Entre os participantes que mantiveram a remissão (53) do DM 2 ao final dos dois anos de programa, houve uma perda média de 10,4 kg nesse período. Aqueles que alcançaram a remissão no primeiro ano e, posteriormente, tiveram retorno (17) do DM 2 tiveram perda média de 3,7 kg, enquanto aqueles que não alcançaram a remissão (197) em momento algum tiveram perda média de peso de 3,2 kg. (LEAN *et al*, 2019)

Dos 143 participantes do grupo intervenção com dados sobre as fases de tratamento, cerca de metade deles precisaram dos planos de recuperação, com breve momento de substituição total ou parcial da dieta ou até mesmo com a oferta de orlistat. 71 (50%) deles não usaram nenhum plano, 49 (34%) usaram um, 15 (10%) usaram dois e 8 (6%) usaram três ou mais planos de recuperação. (LEAN *et al*, 2019)

Quanto aos níveis de HbA1c, no grupo controle, estes permaneceram em 7,5% ao longo de todo o programa, com 77% dos participantes (115/149) em uso de hipoglicemiantes no início do estudo e 84% (120/149) ao final dos dois anos. (LEAN *et al*, 2019)

No grupo intervenção, a HbA1c média caiu de 7,7%, no início do *Counterweight-Plus*, para 7,1% no final do estudo, bem como 3% (4/119) dos participantes tinham HbA1c abaixo de 6%. Além disso, o número de participantes usando hipoglicemiantes caiu de 74% (111/149) no início do estudo para 40% (51/129) ao final do estudo. (LEAN *et al*, 2019)

A pressão sistólica média ao final dos dois anos caiu cerca de 1,4 mmHg quando comparada com o início no grupo controle, e 4,3 mmHg no grupo intervenção. Os níveis de

triglicerídeos caíram cerca de 17,7 mg/dL no grupo controle e 35,43 mg/dL no grupo intervenção. Em dois anos, o HDL colesterol aumentou cerca de 3,8 mg/dL no grupo controle e 7,7 mg/dL no grupo intervenção. (LEAN *et al*, 2019)

A **tabela 10** abaixo apresenta um resumo de todas as alterações anteriormente relatadas.

	Baseline	12 months	24 months	Change from baseline at 24 months
Bodyweight (kg)	..	..	..	..
Intervention (n=129*)	101.0 (16.7)	90.4 (16.4)	93.2 (17.2)	-7.6 (6.5)
Control (n=143*)	98.8 (16.1)	97.7 (16.4)	96.4 (16.3)	-2.3 (5.2)
HbA _{1c} (mmol/mol)	..	..	..	..
Intervention (n=129*)	60.4 (13.7)	50.6 (13.3)	54.4 (15.9)	-5.2 (16.4)
Control (n=143*)	58.2 (11.5)	59.6 (12.1)	58.6 (14.4)	0.4 (15.5)
HbA _{1c} (%)	..	..	..	..
Intervention (n=129*)	7.7 (1.3)	6.8 (1.2)	7.1 (1.5)	-0.5 (1.5)
Control (n=143*)	7.5 (1.1)	7.6 (1.1)	7.5 (1.3)	0.0 (1.4)
Number of prescribed oral antidiabetes drugs†	..	..	..	..
Intervention (n=129*)	1.1 (0.9)	0.4 (0.7)	0.6 (0.9)	-0.6 (0.8)
Control (n=143*)	1.1 (0.8)	1.3 (0.9)	1.3 (1.0)	0.3 (0.6)
Number of prescribed antihypertensive drugs	..	..	..	..
Intervention (n=129*)	1.0 (1.2)	0.5 (0.7)	0.7 (0.9)	-0.3 (0.9)
Control (n=143*)	1.0 (1.1)	1.0 (1.0)	1.1 (1.1)	0.1 (0.5)
Systolic blood pressure (mm Hg)	..	..	..	..
Intervention (n=113*)	132.7 (17.5)	133.0 (16.3)	130.3 (13.6)	-4.3 (18.7)
Control (n=140*)	137.2 (16.0)	135.8 (14.6)	135.4 (14.0)	-1.4 (13.4)

TABELA 10: resultados ao final de dois anos do estudo DIRECT

(LEAN *et al*, 2019)

Dessa forma, observa-se como principal conclusão do estudo DIRECT o fato de que a continuidade da remissão de DM 2 é possível, com uma taxa de remissão de 46% (68/149) no primeiro ano e se mantendo em 36% (53/149) no grupo que se submeteu à intervenção. Além disso, 70% daqueles que mantiveram uma perda de peso maior que 15 kg, mantiveram a remissão no período de dois anos. (LEAN *et al*, 2019)

Esses dados estendidos do primeiro ano para um período de dois anos mostram que alcançar e manter uma perda de peso é o fator dominante por trás da remissão de DM 2. Os participantes que tiveram reincidência do DM 2 entre o primeiro e o segundo ano do programa apresentaram um reganho de peso maior do que aqueles que mantiveram a remissão. (LEAN *et al*, 2019)

Além disso, níveis de pressão sanguínea, lipídios e qualidade de vida também melhoraram, com poucos participantes precisando de anti-hipertensivos quando comparado ao grupo controle.

Contudo, ressalta-se que o estudo DIRECT também apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Destaca-se, nesse contexto, uma possível interferência nos resultados obtidos no grupo controle, visto que após a divulgação na mídia dos resultados do primeiro ano do programa, alguns participantes assumiram, por conta própria, medidas para perda de peso. (LEAN *et al*, 2019)

Como consequência disso, 9 participantes do grupo controle perderam mais de 10 kg no segundo ano de estudo, comparado com apenas dois no primeiro ano. Além disso, nenhum participante deste grupo havia perdido mais de 15 kg com um ano de estudo, enquanto três deles alcançaram essa meta no segundo ano. (LEAN *et al*, 2019)

Apesar disso, as diferenças na taxa de remissões e perda de peso entre os grupos mostraram maior favorecimento no grupo intervenção, ao final dos dois anos de estudo. (LEAN *et al*, 2019)

6.5.4 Os resultados do estudo DIRECT e a fisiopatologia da remissão do Diabetes Mellitus tipo 2

Após observados os resultados obtidos com o estudo DIRECT, foi selecionado um subgrupo de participantes a fim de avaliar alterações nos mecanismos fisiopatológicos relacionados à hipótese do ciclo duplo que explicassem a remissão do DM 2, bem como os mecanismos envolvidos na recorrência da doença naqueles que já haviam alcançado sua remissão.

Para a realização deste estudo, 57 participantes do estudo DIRECT foram selecionados, cujos parâmetros e variáveis analisadas seriam comparados com um grupo controle de não diabéticos. Nesse contexto, foram classificados como respondentes aqueles que alcançaram HbA1c abaixo de 6,5% e glicose sanguínea menor que 126 mg/dL sem uso de hipoglicemiantes. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Entre os 57 participantes selecionados, 38 foram classificados como respondentes. Com um ano de estudo, oito participantes desistiram. Dos 38 respondentes, seis desistiram, enquanto quatro tiveram reincidência da doença. Dos 18 não respondentes, dois desistiram e um não tinha dados dos níveis de VLDL. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Ao final de dois anos do estudo, outros três participantes classificados como não respondentes desistiram e mais um não tinha dados de seus níveis de VLDL. Entre os respondentes, mais oito deles tiveram recorrência do DM 2, e mais um também não tinha dados dos níveis de VLDL. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Aqueles que não atingiram HbA1c abaixo de 6,5% e glicemia de jejum abaixo de 126 mg/dL - ou seja, os não respondentes -, tinham maior tempo de diagnóstico da doença e maiores níveis iniciais de HbA1c. Além disso, também tinham maior quantidade de gordura hepática e VLDL, relacionados a maior lipogênese *de novo*. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

No início do estudo, esse grupo tinha maiores níveis de HbA1c, menores níveis de insulina plasmática basal e menor resposta insulínica de primeira fase quando comparado com aqueles classificados como respondedores. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Em dois anos, a perda de peso foi semelhante entre respondentes e não respondentes. A taxa de remissão nos primeiros cinco meses foi de 69%, caindo para 64% no primeiro ano e 61% (20/33) ao final de dois anos. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Naqueles que haviam alcançado a remissão inicial da doença e, posteriormente, tiveram retorno do DM 2, o novo ganho médio de peso foi de 11,3 kg, entre os primeiros cinco meses e dois anos. Os níveis de HbA1c subiram de 6% para 8% , bem como houve aumento da glicose plasmática de 106,6 mg/dL para 145,8 mg/dL. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Da mesma forma, os níveis de gordura hepática aumentaram, bem como houve aumento da produção hepática de VLDL1-TG e seus níveis plasmáticos, fato diretamente relacionado com o aumento da gordura intrapancreática. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Por sua vez, aqueles que mantiveram a remissão durante esse período tiveram novo ganho médio de peso de 6,6 kg. Os níveis de HbA1c caíram de 7,4% para 6% e os níveis de glicose plasmática caíram de 150 mg/dL para 101,5 mg/dL. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Além disso, ocorreu um aumento muito pequeno da produção de VLDL1-TG, não ocorrendo mudanças significativas nos seus níveis plasmáticos e na gordura intrapancreática. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

No que se refere ao acúmulo de gordura, todo o grupo inicial tinha uma quantidade de gordura hepática muito acima do grupo controle não diabético. Após a perda de peso, contudo, esses níveis se tornaram semelhantes em ambos os grupos. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Além disso, durante os cinco meses iniciais até os dois anos finais do estudo, houve um aumento gradual da gordura hepática tanto nos respondentes quanto nos não respondentes. Apesar disso, apenas estes últimos alcançaram níveis muito diferentes do grupo controle não diabético. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

As mudanças no conteúdo hepático de gordura refletem as mudanças de peso dos participantes no primeiro e no segundo ano do estudo, corroborando novamente a ideia do limite pessoal de gordura. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Não obstante, cabe lembrar a forte associação entre gordura hepática e resistência à insulina, de forma que a perda de peso promove uma reversão dessas anormalidades metabólicas, reduzindo a gordura hepática e melhorando a sensibilidade deste órgão à insulina. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Os níveis de VLDL1-TG foram maiores em todo o grupo de diabéticos, com queda na produção após a perda de peso, atingindo níveis similares aos do grupo controle não diabético. Entre um e dois anos, houve uma diferença significativa entre os respondentes e não respondentes. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

A **figura 9** abaixo reflete as mudanças citadas.

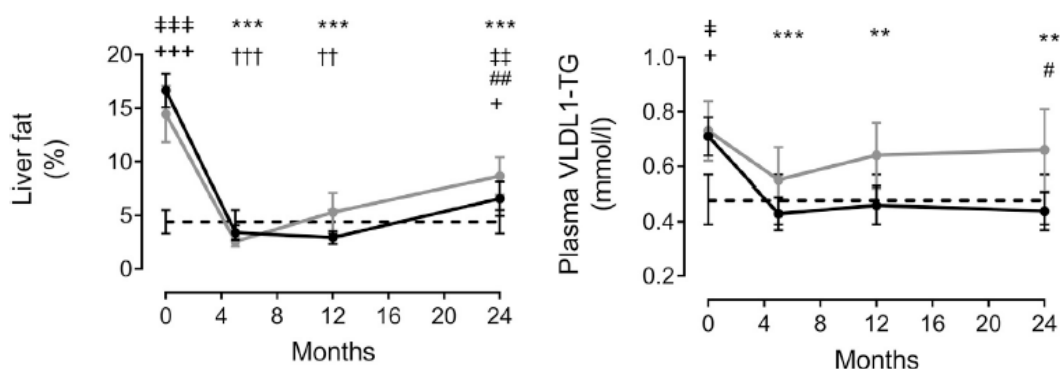


FIGURA 9: Mudanças no metabolismo hepático durante dois anos após a perda de peso.

(1) quantidade de gordura hepática (2) quantidade plasmática de VLDL1-TG

após 5 meses, 12 meses e 24 meses

(AL-MRABEH *et al*, 2020)

No que se refere à gordura intrapancreática, esta era maior nos diabéticos quando observada no início do estudo. A perda de peso provocou redução similar de gordura pancreática nos respondentes e não respondentes, embora ela tenha continuado a cair nos respondedores após o período de cinco meses a um ano. Após dois anos, a gordura

intrapaneática caiu cerca de 1,65% nos respondentes e apenas 0,5% nos não respondentes. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Quanto aos níveis de insulina, observou-se que a resposta de insulina de primeira fase era mínima nos diabéticos ao início do estudo. Após os primeiros cinco meses, ocorreu um aumento nos que foram classificados como respondentes e praticamente nenhuma mudança nos demais participantes. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Embora tenha se mantido uma resposta à insulina de primeira fase em níveis abaixo do normal nos respondentes, ainda assim foi suficiente para manter o controle sanguíneo de glicose em níveis não diabéticos, demonstrado pelos níveis de HbA1c. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

As mudanças no conteúdo de gordura hepática e pancreática, bem como na resposta insulínica podem ser representadas na **figura 10**.

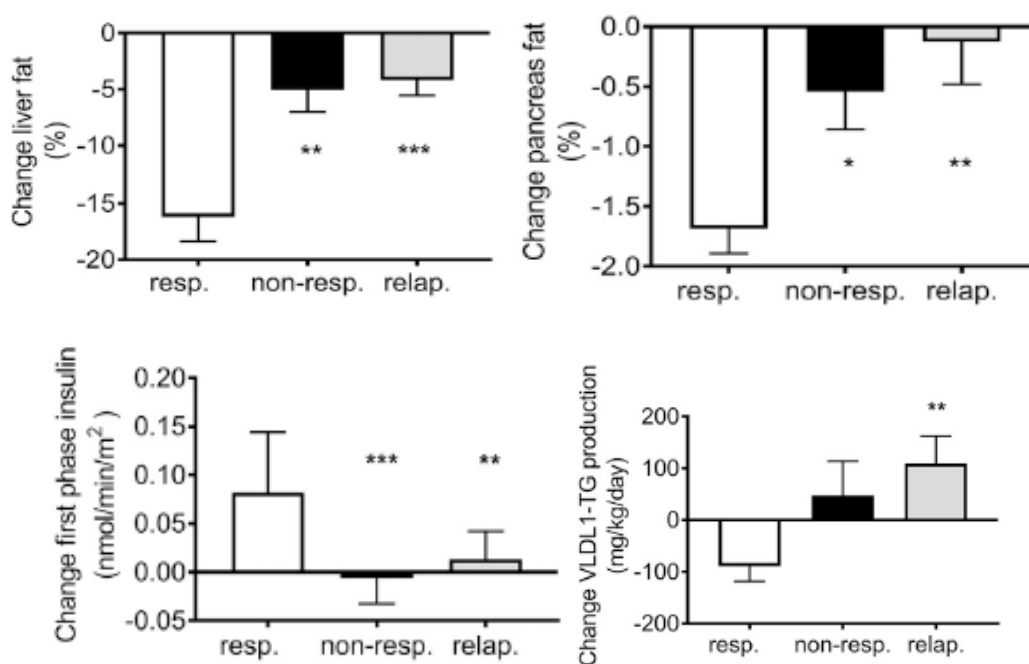


FIGURA 10: Mudanças nos níveis lipídicos e função das células beta entre o início do estudo e ao final de dois anos, em respondentes, não respondentes e pacientes com retorno do DM 2 após remissões inicial

(1) mudanças na gordura hepática (2) gordura intra-pancreática (3) função das células-beta representada pela resposta insulínica de primeira fase (4) produção hepática de VLDL1-TG.

(AL-MRABEH *et al*, 2020)

Além disso, observou-se uma relação entre a redução dos níveis de gordura no fígado e no pâncreas com a restauração da resposta insulínica de primeira fase. Essa redução nos níveis de gordura hepática e pancreática confirmam a hipótese do ciclo duplo, visto que

quando reduzidos ocorre diminuição dos efeitos tóxicos sobre as células B, permitindo a recuperação daquelas remanescentes. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

Tal fato justifica a melhora da resposta insulínica, bem como fala a favor de haver uma desdiferenciação destas células quando há estresse lipídico, e não morte celular por apoptose. Logo, o estudo demonstra que o estresse gerado sobre as células B é reversível, pelo menos na maioria dos diabéticos ainda nos primeiros anos de diagnóstico da doença. (AL-MRABEH *et al*, 2020)

6.5.5 A importância do estudo DIRECT no maior entendimento do Diabetes Mellitus tipo 2

Os estudos *CounterPoint* e *CaunterBalance*, como já citado, demonstraram a remissão do DM 2 em indivíduos submetidos a um intenso programa de perda de peso. Contudo, a quantidade de participantes não era muito significativa, bem como não foi avaliado se essa remissão seria sustentável no longo prazo.

Nesse contexto, o estudo DIRECT se desenvolveu com o objetivo de responder essas questões, criando-se um programa totalmente direcionado para a atenção primária, onde a maioria dos pacientes diabéticos são manejados. Muito mais que isso, o estudo DIRECT, a exemplos de diversos outros estudos, corrobora mais uma vez a hipótese do ciclo duplo envolvida na fisiopatologia do DM 2.

Como observado, pelo menos metade dos indivíduos diabéticos tipo 2, com até seis anos de diagnóstico, podem voltar ao controle glicêmico em níveis não diabéticos a partir do uso de um método voltado para a perda e manutenção do peso. (TAYLOR *et al*, 2018)

Essa perda do peso provoca uma redução do acúmulo de gordura, a qual vai para níveis abaixo do limite pessoal do indivíduo, permitindo uma recuperação da sensibilidade hepática à insulina e retorno funcional das células beta, com melhora da secreção de insulina. (TAYLOR, 2019b)

Esses achados estão de acordo com o conceito do limite pessoal de gordura, influenciado por fatores genéticos relacionados à capacidade do tecido subcutâneo de estocar gordura, sugerindo que o IMC é apenas uma guia geral quanto ao peso metabólico saudável para um indivíduo. (TAYLOR, 2019b)

A capacidade de armazenamento de gordura no tecido adiposo varia entre os indivíduos, de forma que alguns podem atingir seu limite em IMC dentro do normal, o que explica, por exemplo, mulheres diabéticas com $\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$. (TAYLOR, 2018)

Contudo, deve-se ressaltar que, notavelmente, todos os estudos sobre remissão de DM 2 envolvem indivíduos com IMC acima de 27 kg/m^2 , não sendo de conhecimento se pessoas com DM 2 e IMC normal também podem alcançar remissão da doença diante de restrição calórica e perda de peso. (TAYLOR, 2019b)

Nesse contexto, acredita-se que muitos desses indivíduos possam ter sido diagnosticados incorretamente com DM 2, possuindo, na verdade, diabetes tipo MODY ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA). (TAYLOR, 2019b)

Além disso, a partir dos resultados dos diferentes estudos, pode-se constatar que a perda de peso e redução dos níveis ectópicos de gordura não garantem a remissão do DM 2. Logo, questiona-se porque alguns indivíduos têm células beta mais suscetíveis ou não à desdiferenciação diante da exposição crônica ao excesso de ácidos graxos. (TAYLOR, 2019b)

Acredita-se que exista forte influência genética devido ao fato de que 72% daqueles com IMC acima de 40 kg/m^2 não possuem diabetes. Da mesma forma, grande quantidade de pessoas com IMC normal (abaixo de 25 kg/m^2) possuem diabetes. (TAYLOR, 2019b)

Sabe-se, portanto, que a história natural do declínio de células B segue cursos diferentes de tempo entre os indivíduos, havendo também relação do tempo de doença com a capacidade de recuperação das ilhotas pancreáticas. Essa observação traz implicações importantes para o início da abordagem clínica de pacientes com DM 2. (TAYLOR *et al*, 2018)

Atualmente, o manejo inicial consiste em um período de ajuste ao diagnóstico e farmacoterapia com mudanças de estilo de vida, as quais, em sua maioria, são modestas. Logo, nota-se que uma perda significativa de peso desde o momento do diagnóstico pode ser mais apropriado para prevenir a perda funcional das células B. (TAYLOR *et al*, 2018)

Baseadas nessas constatações, foram conduzidas comparações de análises demográficas e dados clínicos do estudo DIRECT, a fim de investigar se é possível, no início do tratamento, prever quais indivíduos são mais propensos a conseguirem remissão da doença. (THOM *et al*, 2020)

Para tanto, assumiu-se que a perda de peso é a principal responsável pela maior chance de remissão, avaliando-se outros fatores preditores que podem estar associados ou não à perda

de peso. Diante disso, o preditor inicial mais forte foi a menor quantidade de hipoglicemiantes prescritos, com maiores chances de remissão quando a perda de peso ocorreu antes da introdução do primeiro ou segundo hipoglicemiante. (THOM *et al*, 2020)

Da mesma forma, melhor qualidade de vida e ausência de problemas com dor também se mostraram preditores de alcance de remissão, porém sem relações com a perda de peso. Nesse contexto, altos níveis de ansiedade e depressão, bem como uso de antidepressivos, foram avaliados como fatores que podem dificultar o alcance da remissão do DM 2. (THOM *et al*, 2020)

Quanto à durabilidade da remissão, observou-se que esta depende da manutenção do peso perdido e a reemergência da doença se relaciona com um novo ganho de peso. No estudo DIRECT, a reincidência do DM 2 esteve relacionada ao reganho de peso e novo acúmulo de gordura hepática e pancreática. (THOM *et al*, 2020)

Ainda nesse íterim, aqueles que alcançam a remissão do DM 2 ainda são predispostos à recorrência da doença caso haja um retorno ao acúmulo excessivo e crônico de gordura. Daí a importância da manutenção do peso em um nível abaixo do limite de gordura pessoal, alcançado a partir da dieta, a qual deve considerar as particularidades de cada paciente. (TAYLOR, 2018)

Esses achados são consistentes com o fato de que tanto o desenvolvimento de DM 2, quanto sua remissão, é determinado pelo fato de se estar acima ou abaixo do seu limite pessoal de gordura no fígado e pâncreas, confirmando a hipótese do ciclo-duplo. (THOM *et al* 2020)

Diante de todo o exposto, os resultados do estudo DIRECT mostram que a perda de peso a partir de uma dieta de restrição calórica tem grandes chances de levar à remissão do DM 2. Tal fato coloca em questionamento a necessidade de uma cirurgia bariátrica para que seja alcançada uma grande perda de peso e remissão do DM 2, quando se sabe que um programa não cirúrgico pode promover esse mesmo resultado. (LEAN *et al*, 2019)

Ademais, os resultados do estudo DIRECT também ajudam a vencer a relutância que se observa em colocar a perda de peso como principal estratégia de manejo na atenção primária, justificada pela dificuldade de se controlar o peso ou mesmo pela crença de que recuperar o peso perdido é inevitável. (LEAN *et al*, 2019)

Apesar disso, não se pode negar as limitações que envolvem o uso de uma dieta hipocalórica para perda de peso. Dietas restritivas são extremamente difíceis de serem

mantidas, não sendo sustentáveis no longo prazo, o que facilmente pode permitir um consumo calórico exagerado e um novo ganho de peso. (LEAN *et al*, 2019)

Justamente por isso, no que se refere ao manejo de DM 2 baseado na restrição calórica e perda de peso, um dos pontos que ainda precisam ser analisados e reestruturados é a garantia do suporte adequado para que se mantenha o peso perdido e a remissão da doença. (LEAN *et al*, 2019)

Não à toa, a maioria das diretrizes recentes sobre DM 2 têm enfatizado a necessidade de individualização das medidas adotadas, ao passo que mais estudos realizados na atenção primária precisam ser realizados a fim de definir qual a melhor dieta e os comportamentos de suporte que permitam manter a remissão de DM 2. (TAYLOR, 2019b)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diabetes Mellitus (DM) define-se como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados, sobretudo, pela hiperglicemia que ocorre diante da incapacidade de redução da quantidade de glicose sanguínea. Por muito tempo, foi definida como uma doença crônica que compromete a qualidade de vida. Atualmente, acomete cerca de 463 milhões de indivíduos e é considerada um problema de saúde pública.

Contudo, esse paradigma de uma doença crônica e irreversível tem mudado diante da possibilidade de remissão da doença pautada no reforço das terapias não farmacológicas, sobretudo dieta com restrição calórica e perda de peso, que podem reduzir os sintomas ou mesmo reverter a hiperglicemia.

Diversos estudos que atestam a possibilidade e a eficácia dessas terapias não farmacológicas foram avaliados, trazendo ao conhecimento de profissionais de saúde e pacientes novos meios de controle e possível reversão do DM 2.

Sabe-se que o excesso de gordura gera um processo de glicolipotoxicidade no fígado e no pâncreas, causando maior resistência à insulina, hiperglicemia e menor produção de insulina pelas células beta pancreáticas. Dessa forma, a redução do peso permitiria a redução dessa glicolipotoxicidade e, conseqüentemente, o retorno às funções hepática e pancreáticas normais. Tal fato foi inicialmente observado em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica que apresentaram remissão do DM 2. Embora eficaz, sabe-se que essa remissão pode ser obtida por métodos não cirúrgicos e com menos riscos ao indivíduo.

Nesse contexto, a principal medida indicada ao paciente diabético é a mudança de estilo de vida que envolve a reeducação alimentar a fim de garantir uma perda e manutenção do peso a fim de controlar a doença.

A dieta *low carb* permite uma redução inicial de peso mais rápida e um melhor controle lipídico pelos maiores níveis de HDL. Apesar disso, esta é uma dieta de difícil adesão a longo prazo. Da mesma forma, outros tipos de dieta como jejum intermitente ou dieta mediterrânea também não mostram diferenças significativas em relação às dietas convencionais, no que se refere ao controle glicêmico.

Por esta razão, não existe até o momento uma dieta padrão específica para indivíduos com DM 2. Na verdade, a terapia nutricional no manejo da doença deve ser baseada em uma alimentação variada e equilibrada, que se adeque às particularidades de cada paciente e que tenha como objetivo o controle glicêmico associado à perda e manutenção do peso.

A partir dessa perda de peso, sabe-se ser possível alcançar a remissão do DM 2, como demonstrado pelo estudo COUNTERPoint, em que os níveis de glicose e a função das células beta foram restaurados a partir de uma dieta inicial de baixa ingestão calórica, sem uso de qualquer medicação hipoglicemiante.

Da mesma forma, o estudo COUNTERBalance demonstrou que a remissão da doença pode ser mantida por pelo menos seis meses nos indivíduos que alcançam níveis glicêmicos não diabéticos após uma dieta de restrição calórica e manutenção da perda de peso. Esse resultado pode se estender ainda por dois anos ou mais, como demonstrado pelo estudo DIRECT.

Logo, constata-se que a remissão do DM 2 é uma possibilidade capaz de ser atingida diante de uma dieta voltada para a perda e manutenção do peso, sem a necessidade do uso de hipoglicemiantes orais ou de insulina. Apesar dos resultados animadores quanto a essa possibilidade, estes se limitam a pacientes diabéticos e obesos.

Portanto, não se sabe se pacientes diabéticos com IMC dentro da normalidade podem ser favorecidos pela perda de peso. Cita-se, justamente, a ausência dessas informações como uma das limitações desta pesquisa, devido à escassez de estudos que envolvessem a remissão do DM 2 nesse grupo de indivíduos.

Por fim, destaca-se a necessidade de mais estudos, com uma quantidade maior de participantes e por um período maior de tempo, a fim de constatar o alcance da remissão do DM 2 e sua durabilidade no longo prazo. Tal necessidade se justifica pelo fato de que os

estudos disponíveis até o momento envolveram um número limitado de participantes e só avaliaram a manutenção da reversão da doença por um período de dois anos.

Além disso, ressalta-se a importância de uma maior disseminação desses resultados, a fim de permitir uma mudança no foco do manejo de pacientes diabéticos. Nesse contexto, o manejo desses pacientes poderia ser concentrado muito mais nas mudanças de estilo de vida, com reeducação alimentar, manutenção de peso e hábitos de vida saudáveis. Tais medidas evitam o excesso do uso de medicações e, conseqüentemente, os efeitos colaterais que as acompanham.

REFERÊNCIAS

AL-MRABEH, A. ZHYZHNEUSKAYA, S. V. PETERS, C. *et al.* **Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss.** *Cell Metabolism*, vol. 31, no. 2, 2020. doi:10.1016/j.cmet.2019.11.018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.018>. Acesso em 28 ago. 2020

AJALA, O. ENGLISH, P. PINKNEY J. **Systematic Review and Meta-analysis of Different Dietary Approaches to the Management of Type 2 Diabetes.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 97, no. 3, March 2013, pp 505–516., doi: 10.3945/ajcn.112.042457. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>. Acesso em 27 set. 2020.

ANG, Gary Yee. **Reversibility of diabetes mellitus: Narrative review of the evidence.** *World Journal of Diabetes*, vol 9, no 7, 2018, pp. 127-131., doi:10.4239/wjdv9i7.127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068740/>. Acesso em 31 ago. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 130.: il. Disponível em:

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
e ISBN 978-85-334-2615-3. Acesso em 18 mai. 2019.

BUS, S. A. *et al.* **IWGDF Guideline on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes**, 2019. Disponível em:
<https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/02-IWGDF-prevention-guideline-2019.pdf>. Acesso em 3 jun. 2019.

CARTER S, CLIFTON PM, KEOGH JB. **Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial.** *JAMA Network Open*, vol. 1, no. 3, 2018, doi:10.001/jamanetworkopen.2018.0756. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324303/>. Acesso em 13 set. 2020.

CHONDRONIKOLA M, HARRIS LL, KLEIN S. **Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass?** *Journal of Internal Medicine*, vol. 280, no 5, 2016, pp. 476-486., doi:10.1111/joim.12527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117433/>. Acesso em 13 set. 2020

CUMMINGS DE, RUBINO F. **Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals.** *Diabetologia*, vol. 61, no. 2, 2017, pp. 257-264., doi:10.1007/s00125-017-4513y. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448954/>. Acesso em 12 set. 2020.

DAVIES ML, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, *et al.* **Management of Hyperglycemia 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*, vol. 41, no. 12, 2018, pp. 2669-2701., doi:10.2337/dci18-0033. Disponível em:
<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>. Acesso em 20 set 2020.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020**. São Paulo: Clannad; 2019

GONÇALVES, L. S. V. **A família e o portador de transtorno mental: estabelecendo um vínculo para a reinserção à sociedade**. UFMG, Minas Gerais. 2010. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/2405.pdf>. Acesso em 12 ago. 2020.

GRUPO ANIMA EDUCAÇÃO. **Manual Revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências**. Belo Horizonte, 2014. Disponível em: http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf. Acesso em 12 ago. 2020

HALLBERG, S J. GERSHUNI, V M. HAZBUN, T L. ATHINARAYANAN, S J. **Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence**. *Nutrients*, vol. 11, no. 4, 2019, p. 766., doi:10.3390/nu11040766. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520897/>. Acesso em 20 set. 2020.

HAMDY O, TASABEHJI M, ELSEAIDY T, *et al.* **Fat Versus Carbohydrate-Based Energy-Restricted Diets for Weight Loss in Patients With Type 2 Diabetes**. *Current Diabetes Reports*, vol. 18, no. 12, 2018, doi:10.1007/s11892-018-1103-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209021/>. Acesso em 12 ago. 2020

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas, 9th edn**. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>. Acesso em 18 mai. 2019

KASPER, Dennis L. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 19. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KATSOGIANNOS, P. KAMBLE, P.G. WIKLUND, U. *et al.* **Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery**. *Endocrine*, vol. 67, no. 2, 2020, pp. 344–353.,

doi:10.1007/s12020-020-02203-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02203-w>. Acesso em 12 ago. 2020.

LEAN, M. LESLIE, W. BARNES, A. *et al.* **Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial.** *The Lancet*, vol. 391, no. 10120, 2018, pp. 541-551., doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1). Acesso em 20 set. 2020.

LEAN, M. LESLIE, W. BARNES, A. *et al.* **Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial.** *The Lancet Diabetes Endocrinology*, vol. 7, no. 5, 2019, pp. 344-355., doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3). Acesso em 12 ago. 2020.

LESLIE, W. FORD, I. SATTAR, N. *et al.* **The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial.** *BMC Family Practice*, vol. 17, no. 1, 2016, doi:10.1186/s12875-016-0406-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754868/>. Acesso em 20 set. 2020.

LEY, S. HAMDY, O. MOHAN, V. *et al.* **Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies.** *The Lancet*, vol. 383, no. 9933, 2014, pp. 1999-2007., doi:10.1016/S0140-6736(14)60613-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751088/>. Acesso em 20. set. 2020.

LIM, E. HOLLINGSWORTH, K. ARIBISALA, B. *et al.* **Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol.** *Diabetologia*, vol. 54, n. 10, pp. 2506-2514, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168743/>. Acesso em 1 out. 2020.

LOPES, Antonio Carlos. **Tratado de clínica médica**, volume 1 / Antonio Carlos Lopes. 3.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

MENDES, K. SILVEIRA, R. GALVAO, C. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Texto contexto - enfermagem*, vol. 17, no. 4, pp. 758-764. Florianópolis, Dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em 2 jul. 2020.

MOLINA, P.E. **Fisiologia Endócrina “Lange”**. 4ª Edição. Editora Artmed, 2014. Porto Alegre.

MOREIRA, W. **Revisão de Literatura e Desenvolvimento Científico: conceitos e estratégias para confecção.** *Revista Janus*, ano 1 nº 1. 2º semestre de 2004. Lorena, São Paulo. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/19/o/Revis__o_de_Literatura_e_desenvolvimento_cient__fico.pdf. Acesso em 18 mai. 2019.

MOTTALIB, A. SAKR, M. SHEHABELDIN, M. *et al.* **Diabetes Remission after Nonsurgical Intensive Lifestyle Intervention in Obese Patients with Type 2 Diabetes**, *Journal of Diabetes Research*, vol. 2015, article ID 468704, 4 pages, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/468704>. Acesso em 12 ago. 2020.

PEREIRA, CAMILA C. *et al.* **Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos.** 2ª edição. Curitiba. UniOpet, 2019. Disponível em: <https://www.opet.com.br/biblioteca/wp-content/uploads/2020/07/Manual-para-elaboracao-de-trabalhos-academicos-web-2-edicao.pdf>. Acesso em 2 jul 2020.

SALA, P. TORRINHAS, R. HEYMSFIELD, S. *et al.* **Type 2 diabetes mellitus: a possible surgically reversible intestinal dysfunction.** *Obesity Surgery*, vol. 22, no. 1, pp. 167-176, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-011-0563-2>. Acesso em 1 out. 2020.

SATTAR, N. GILL, J. **Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat?** *BMC Medicine*, 2014. doi:10.1186/s12916-014-0123-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0123-4>. Acesso em 12 ago. 2020.

SCHAUER, P. MINGRONE, G. IKRAMUDDINA, S. *et al.* **Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes.** *Diabetes Care*, vol. 39, no. 6, pp. 902-911, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc16-0382>. Acesso em 20 set. 2020.

SMANIOTTO, M. *et al.* **Aspectos epidemiológicos de pacientes com diabetes mellitus em uma unidade básica de saúde na cidade de Chapecó- SC.** *Biosaúde*, Londrina, v. 17, n. 1, 2015. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/25286>. Acesso em 18 mai. 2019.

SNORGAARD, O. POULSEN, G. ANDERSEN, H. *et al.* **Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes.** *BMJ Open Diabetes Research and Care*, vol. 5, no. 1, 2017. doi:10.1136/bmjdr-2016-000354. Disponível em: <https://drc.bmj.com/content/5/1/e000354>. Acesso em 1 out. 2020.

SOLLITARI, Lilian H. **Rastreamento do Diabetes Mellitus tipo 2 por agentes comunitários de saúde: desenvolvimento de um método em atenção primária.** Dissertação mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2014. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-29102014-144649/pt-br.php>. Acesso em 18 mai. 2019.

STEVEN S, TAYLOR R. **Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes.** *Diabetes Medicine*, vol. 32, no. 9, pp. 1149-1155, 2015. doi:10.1111/dme.12722. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dme.12722>. Acesso em 20 set. 2020.

STEVEN S, HOLLINGSWORTH KG, AL-MRABEH, *et al.* **Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders.** *Diabetes Care*, vol. 39, no. 5, pp. 808-815, 2016. doi:

10.2337/dc15-1942. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc15-1942>. Acesso em 1 out. 2020.

TAY, J. Luscombe-Marsh, N. Thompson, C. et al. **Comparison of low-carbohydrate and high-carbohydrate diets of type 2 diabetes management: a randomized trial.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102, no. 4, pp. 780-90, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>. Acesso em 20 set. 2020.

TAYLOR, R. **Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause.** *Diabetologia*, vol 51, no. 10, pp. 1781–1789, 2008. doi:10.1007/s00125-008-1116-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>. Acesso em 1 out. 2020.

TAYLOR, R. **Banting Memorial Lecture 2012: reversing the twin cycles of type 2 diabetes.** *Diabetic Medicine*, vol. 30, no. 3, pp. 267-275, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dme.12039>. Acesso em 20 set. 2020.

TAYLOR, R. HOLMAN, RR. **Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold.** *Clinical Science*, vol. 128, no. 7, pp. 405-410., 2015. doi: 10.1042/CS20140553. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/CS20140553>. Acesso em 12 ago. 2020.

TAYLOR, R. BARNES, A. **Translating aetiological insight into sustainable management of type 2 diabetes.** *Diabetologia*, vol. 61, no. 2, pp. 273-283, 2017. doi:10.1007/s00125-017-4504-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448962/>. Acesso em 12 ago. 2020.

TAYLOR, R. AL-MRABEH, A. ZHYZHNEUSKAYA, S. et al. **Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery.** *Cell Metabolism*, vol. 28, no. 4, p. 547-556, 2018. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.003>. Acesso em 1 out. 2020.

TAYLOR, R. **Calorie restriction for long-term remission of type 2 diabetes.** *Clinical Medicine*, vol. 19, no. 1, pp. 37-42, 2019. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-37. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-37>. Acesso em 20 set. 2020.

TAYLOR, R. AL-MRABEH, A. SATTAR N. **Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 7, no. 9, pp. 726-736, 2019. doi:10.1016/s2213-8587(19)30076-2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2). Acesso em 12 ago. 2020.

THOM, G. MESSOW, C. LESLIE, W. et al. **Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT).** *Diabetic Medicine*. 2020, doi:10.1111/dme.14395. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dme.14395>. Acesso em 1 out. 2020.

TSCHIEDEL, Balduino. Complicações crônicas do diabetes. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 102, n. 5, p. 7-12, set/out 2014. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>. Acesso em 12 ago. 2020.

WHO (World Health Organization). **Global Report on Diabetes.** Genebra, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Acesso em 20 set. 2020.

WU, G. CAI, B. YU, F. et al. **Meta-analysis of bariatric surgery versus non-surgical treatment for type 2 diabetes mellitus.** *Oncotarget*, vol. 7, no. 52, pp. 87511-87522, 2016. doi:10.18632/oncotarget.11961. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11961>. Acesso em 12 ago. 2020.

YANG, J. KANG, J. GUAN, Y. **The mechanisms linking adiposopathy to type 2 diabetes.** *Frontiers of Medicine*, vol. 7, no. 4, pp.433-444, 2013. doi:10.1007/s11684-013-0288-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-013-0288-9>. Acesso em 20 set. 2020.

YU, T. WANG, C. **Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism.** *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 8, no. 6, pp. 735-747, 2017. doi:10.1111/jdi.12665. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668526/>. Acesso em 12 ago. 2020.

ZEVE, J L M. NOVAIS, P O. JUNIOR, N O. **Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura.** *Revista Ciência & Saúde*, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p. 132-140, jul./dez. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2012.2.10966>. Acesso em 1 out. 2020.

ZHYZHNEYSKAYA, S. AL-MRABEH, A. PETERS, C. *et al.* **Time course of normalisation of functional beta cell capacity in DiRECT after weight loss in type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, vol. 43, no. 4, pp. 813-820, 2020. doi:10.2337/dc19-0371. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc19-0371>. Acesso em 12 ago. 2020.