

CONSIDERAÇÕES NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

NUTRITIONAL CONSIDERATIONS IN PATIENTS WITH TYPE DIABETES

ADOLFO LIMA PEREIRA¹, IGHOR MONTEIRO MOSCARDINI¹, FRANCINI SPILLERE TANQUELLA¹, LUIZ OTÁVIO DE OLIVEIRA FILHO¹, ROSENDO PIEVE PEREIRA JUNIOR¹, AHMAD KASSEM EL ZEIN¹, WELDER ALVEAR TORRANO MACHADO JUNIOR¹, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Médico, formado na faculdade Faminas-BH.

* Universidade José do Rosário Vellano, Rua São Miguel, 97 – Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31710-350. drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 27/02/2021. Aceito para publicação em 05/04/2021

RESUMO

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica que acomete milhões de adultos em todo o mundo durante os anos, estima-se que há 150 milhões de indivíduos diabéticos no mundo, sendo previsto o dobro desse número no ano de 2025. A diabetes mellitus é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis sanguíneos elevados de glicose no sangue, cujos efeitos a longo prazo da hiperglicemia contribuem para o surgimento de complicações macrovasculares e microvasculares. O aparecimento das complicações da diabetes mellitus está relacionada ao grau de controle metabólico, por isso medidas de prevenção, de detecção e de tratamento adequado nos vários níveis de atenção à saúde são importantes para a redução da mortalidade, das diversas complicações e das morbidades associadas à condição. O principal manejo no tratamento da diabetes mellitus consiste na orientação dietética e nutricional a fim de reduzir as complicações decorrentes dos efeitos metabólicos da diabetes, tais como redução do consumo de carboidratos, aumento do consumo de proteínas e de fibras e destituição de açúcar refinado e adoçantes na dieta dos indivíduos diabéticos, melhorando o prognóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus; Terapia nutricional; Tratamento.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that affects millions of adults worldwide over the years, it is estimated that there are 150 million diabetic individuals in the world, with double that number predicted in the year 2025. Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by high blood glucose levels in the blood, whose long-term effects of hyperglycemia contribute to the onset of macrovascular and microvascular complications. The onset of complications of diabetes mellitus is related to the degree of metabolic control, so preventive measures, detection and adequate treatment at the various levels of health care are important to reduce mortality, the various complications and morbidities associated with condition. The main management in the treatment of diabetes mellitus consists of dietary and nutritional guidance in order to reduce complications

resulting from the metabolic effects of diabetes, such as reduced consumption of carbohydrates, increased consumption of proteins and fibers and removal of refined sugar and sweeteners from diet of diabetic individuals, improving the prognosis of the disease.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus; Nutrition Therapy; Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) constitui um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por níveis sanguíneos elevados de glicose, hiperglicemia, que resultam de defeitos na secreção de insulina ou da ação deste hormônio nos tecidos-alvo¹. A prevalência de diabetes está aumentando no mundo, em parte devido ao estilo de vida, incluindo falta de atividade física e dietas pouco saudáveis, que acarretam sobrepeso e a obesidade. Cerca de 90% dos pacientes com DM são diagnosticados com DM tipo 2². Em 2017, 425 milhões de adultos em todo o mundo eram portadores de DM tipo 2³. O aumento pronunciado da prevalência é uma consequência da pandemia global de obesidade impulsionada pela urbanização e seu estilo de vida. Evidências substanciais indicam que a DM tipo 2 pode ser amplamente prevenida através da adesão a um estilo de vida saudável, que inclui o consumo de dieta de alta qualidade, exercício regular e manutenção de um peso corporal saudável⁴. Segundo a *World Health Organization*, em 2003 havia, aproximadamente, 150 milhões de indivíduos diabéticos no mundo, sendo previsto o dobro desse número para o ano de 2025⁴.

A hiperglicemia resultante da DM, acarretam aos sintomas da doença, como poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, turvação visual, parestesias, dentre outras características, e podem culminar em complicações metabólicas agudas, como a cetoacidose diabética e a síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica. Os efeitos em longo prazo da hiperglicemia contribuem para o surgimento de complicações macrovasculares, como doenças coronariana, doença vascular cerebral e doença

vascular periférica, complicações micro-vasculares, como doenças renal e ocular, e complicações neuropáticas, como comprometimento dos nervos^{2,4}. O aparecimento das complicações no DM está diretamente relacionado ao grau de controle metabólico, visto que estudos demonstraram que pacientes bem controlados evoluem com uma incidência menor de complicações em relação àqueles pacientes mal controlados. Portanto, medidas de prevenção, de detecção e de tratamento adequado nos vários níveis de atenção à saúde são extremamente importantes para a redução da mortalidade, das diversas complicações observadas no DM e das morbidades associadas à condição.

O tratamento das diversas formas do DM objetiva alcançar níveis normais de glicose sanguínea, euglicemia ou normoglicemia, evitando hipoglicemias e buscando uma adequação possível e satisfatória ao estilo de vida e à atividade usual do paciente. A literatura demonstra que existem componentes do tratamento da DM, tais como o tratamento nutricional, a atividade física, a monitorização, a terapia farmacológica e a educação. O manejo consiste basicamente por dietas e estilos de vida saudáveis, combinados com agentes redutores de glicose que visam prevenir ou retardar sintomas agudos de hiperglicemia e complicações de a doença^{3,4}.

A obesidade tem importância na patogenia do DM tipo 2, visto que aproximadamente 80% dos pacientes com DM estão significativamente acima do peso, 25% acima do peso ideal. Estudos demonstram que mesmo em indivíduos não diabéticos, um aumento significativo do peso induz a redução da tolerância aos carboidratos, níveis aumentados de insulina e diminuição de resposta tecidual à insulina.

O impacto da DM nas pessoas que vivem com a condição pode ser profundo em termos de morbimortalidade, bem como um ônus para os Serviço Nacional de Saúde (NHS), indivíduos com diabetes têm maior probabilidade de serem internados em hospitais e pode ter um efeito significativo na qualidade de vida dos pacientes⁵. A DM é um grande fator de risco de disfunção renal, amputação de membros inferiores, retinopatia, doença cardiovascular e outras comorbidades como acidente vascular cerebral, que podem levar a problemas de deglutição e desnutrição^{1,2,5}.

A terapia nutricional atua na prevenção e no controle da DM. Estudos demonstraram que uma dieta com conteúdo calórico muito baixo, 400 a 500 calorias/dia, conhecida como dieta Allen, era comumente usada para tratar o diabetes antes do descobrimento dos medicamentos hipoglicemiantes⁶. As dietas com restrição extrema de carboidratos de aproximadamente 2% e restrição de gordura em aproximadamente 70% foi usada por Elliot P. Joslin⁷ no tratamento do diabetes, essas dietas excêntricas foram descritas como bem-sucedidas na adequação nutricional em pacientes com DM. Outro estudo demonstrou que a redução da ingestão de gordura em

aproximadamente 10% exigiu um aumento compensatório de outros nutrientes e, neste caso, eram os carboidratos que são acrescidos na dieta, que chegaram a aproximadamente 55% a 60%⁸ apresentando efeitos benéficos na terapia nutricional do paciente com DM.

Diversos autores têm demonstrado que adequação da alimentação em pacientes portadores de DM tipo 2, tais como consumo de alimentos com baixo índice glicêmico e ricos em fibras alimentares, induzem menor aumento nos níveis séricos de glicose e insulina no período pós-prandial. O consenso publicado pela *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) enfatiza sobre a importância da mudança de estilo de vida no tratamento da DM⁹. Desse modo, as orientações nutricionais, associadas às mudanças de estilo de vida, são consideradas essenciais para o controle do DM. Porém, diversos são os desafios para a adesão às recomendações nutricionais por parte dos pacientes diabéticos. Por isso, torna-se necessário conscientizar o paciente sobre a importância da adesão ao tratamento, que resultará em melhor controle da doença. Alguns estudos estabeleceram o conceito de nutrição de precisão, também conhecida como nutrição personalizada, que tem sido estudada para adequar o tratamento e melhorar do prognóstico dos pacientes com DM¹⁰.

O presente artigo tem como objetivo relatar sobre as considerações nutricionais em pacientes com diabetes tipo 2 com o objetivo de melhorar a sobrevida e o prognóstico dos pacientes com diabetes mellitus.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura que descreve sobre o manejo nutricional e a orientação dietética recomendadas para pacientes diabéticos. Neste estudo foram utilizados materiais disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde. O processo de revisão iniciou-se com uma busca utilizando palavras chaves de acordo com os Descritores em Ciências na Saúde (DeSC), tais como Diabetes Mellitus, Nutrition Therapy e Therapy, que foram conectados pelo descritor booleano AND que revelaram diversos artigos na BVS Brasil. Vários dos artigos encontrados se apresentavam indexados nas bases de dados do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), entre outras. Os critérios de inclusão limitaram-se a artigos publicados na íntegra, no idioma inglês e português e publicação entre o ano de 1995 a 2021. Os critérios de exclusão foram trabalhos que não abordavam sobre o tema, publicados em outra língua que não a portuguesa e a inglesa e que fossem publicados em anos anteriores a 1995. Após refinados, a partir da leitura do texto na íntegra foram selecionados 53 artigos por tratarem com mais detalhes a respeito da temática. Diante da seleção dos artigos, cada artigo foi submetido a uma leitura no qual foram

extraídos dados que compuseram a caracterização da amostra, foram destacados em cada artigo a adequação da terapia nutricional em pacientes diabéticos para agrupamento das informações e o início do processo de síntese.

3. DESENVOLVIMENTO

O controle ineficiente do DM acarreta uma desordem metabólica, causando alterações macrovasculares e microvasculares, que ocorrem quando a hiperglicemia é mais frequente, quando a DM é não controlada. A preocupação com o elevado custo econômico e social associado ao DM tipo 2 faz com que seja necessária a implementação de ações que visem ao controle glicêmico e evitem a progressão e complicação da doença nos indivíduos.

A elaboração de políticas públicas e o desenvolvimento de atividades educativas em saúde, como as nutricionais, são estratégias eficazes na redução dos gastos relacionados à doença. Além disso, a história natural do DM demonstra seu perfil crônico e oligossintomático, podendo permanecer imperceptível por muitos anos. O tratamento da doença envolve alterações no estilo de vida, principalmente em relação aos hábitos alimentares, realização de atividade física e uso de medicamentos.

Segundo a ADA, a melhor estratégia nutricional para a promoção da saúde e redução do risco de doença crônica é a obtenção de nutrientes adequados a partir de uma alimentação variada, moderada e equilibrada, baseada nos pilares da Pirâmide de Alimentos¹¹. A dieta indicada para pacientes diabéticos deve ser rica em fibras, a fibra solúvel favorece o controle de dislipidemias e da glicemia, por reduzir a absorção de colesterol e carboidratos no âmbito intestinal com baixos teores de gordura saturada, sal e açúcares simples. Além disso, as dietas moderadas em carboidratos e proteínas e de baixo teor lipídico são especialmente indicadas para portadores de diabetes. Além disso, as medidas antropométricas e bioquímicas atuam na avaliação do estado nutricional e evolução dos indivíduos diabéticos, a fim de monitorar as mudanças apresentadas e a traçar o tipo de tratamento dietético mais adequado para o indivíduo.

O sucesso nutricional aos pacientes diabéticos, está relacionado, também com a conscientização dos mesmos sobre a importância do consumo de uma dieta apropriada e a adesão ao tratamento, prevenindo as complicações agudas e crônicas da doença e melhorando a qualidade de vida dessas pessoas.

Um dos objetivos da nutrição de precisão é cumprir as recomendações nutricionais para tratar ou prevenir distúrbios metabólicos¹². As atividades nutricionais para desenvolver as recomendações nutricionais mais abrangentes e dinâmicas, baseadas em alterar parâmetros de interação no ambiente interno e externo de uma pessoa ao longo da vida, exige abordagens nutricionais de precisão que incluem, além da genética, outros fatores, como hábitos alimentares, comportamento alimentar, atividade física, microbiota

e metaboloma¹³. O padrão alimentar é uma combinação geral de alimentos benéficos que são habitualmente consumidos, que juntos produzem efeitos sinérgicos à saúde. A redução da ingestão de mono e dissacarídeos, como bebidas açucaradas e consumo de alimentos feitos de açúcar refinado, em pacientes diabéticos, facilita a obtenção do objetivo de um balanço energético equilibrado ou negativo e assim estabilização ou redução de peso¹⁴. Os óleos vegetais, ricos em ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, são preferíveis às gorduras animais e a ingestão adequada de micronutrientes, como vitaminas, minerais e oligoelementos, é um fator para a saúde, para os diabéticos tipo 1 e os diabéticos tipo 2^{13,14}.

De acordo com a Sociedade Internacional de Nutrigenética e Nutrigenômica (ISNN), o futuro da nutrição de precisão deve ser discutido sobre a estratificação das diretrizes para subgrupos populacionais por idade, gênero e outros determinantes sociais, abordagens emitidas a partir de uma fenotipagem profunda e refinada, e uma nutrição baseada em genética, em variantes genéticas raras com alta penetrância e em impactos da resposta dos indivíduos a determinados alimentos¹⁵. Essa categorização dos pilares de nutrição de precisão inclui uma análise mais aprofundada para exploração dos desafios que a ciência da nutrição deve enfrentar nos próximos anos para evoluir no contexto crescente prevalência de obesidade e distúrbios metabólicos associados, resultantes em grande parte da adoção em larga escala de comportamentos alimentares não saudáveis em um ambiente alimentar obesogênico no qual tornar-se cada vez mais difícil aderir a padrões alimentares saudáveis¹⁶.

O gerenciamento do peso é crucial para o gerenciamento do diabetes, uma redução de peso de 5% a 10% do peso corporal inicial é frequentemente recomendado¹⁷ ao iniciar o manejo dietético adequado, foi demonstrado que melhora controle glicêmico e outros resultados relacionados ao diabetes, demonstraram que a redução de peso está relacionada a necessidade reduzida de uso medicamentos anti-hiperglicêmicos em pacientes diabéticos¹⁸.

Diante desse cenário, os desafios para se implementar uma dieta a um paciente diabético consistem na adesão às recomendações nutricionais por pacientes diabéticos, principalmente devido às dificuldades financeiras para aquisição dos tipos de alimentos mais apropriados ao tratamento, a influência da família no consumo de alimentos, além da falta de clareza na análise da relação custo-benefício entre adesão às orientações e os fatores de risco associados às descompensações glicêmicas.

4. DISCUSSÃO

Um estudo controlado randomizado (DIRECT) relatou que a dieta pobre em carboidratos foi a mais eficaz para melhorar os níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) em pacientes com diabetes¹⁹, os resultados deste estudo sugerem que a dieta pobre em

carboidratos pode estabilizar as flutuações de glicose no sangue. Estudos retrospectivos demonstraram que a perda de peso corporal e a melhora nos perfis lipídicos induzidos pela dieta pobre em carboidratos foram mantidos por até 6 anos, demonstrando a melhora da filtração glomerular estimada (TFGe) em pacientes com estágio de doença renal crônica e contribuiu também para a regressão da aterosclerose²⁰.

A reavaliação do baixo teor de carboidratos nas dietas feita em um estudo de meta-análise de ensaios clínicos randomizados de Santos *et al*²¹, observou-se um total de 23 artigos que foram selecionados a partir de ensaios clínicos publicados envolvendo pelo menos 100 indivíduos com um período de intervenção de pelo menos 3 meses. Os resultados mostraram que a dieta pobre em carboidratos teve efeitos positivos não apenas na redução da glicose no sangue, nos perfis lipídicos, em particular, colesterol lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos, e no peso, mas também na pressão arterial²¹. Portanto, os benefícios da dieta pobre em carboidratos para melhorar os níveis de glicose no sangue, peso corporal, perfis lipídicos, e pressão arterial foram demonstradas em ensaios clínicos randomizados (nível de evidência 1)^{20,21}. Em resposta a essas descobertas, as diretrizes da ADA 2013 recomendaram que dieta pobre em carboidratos deve ser tratamento de primeira escolha para diabetes²¹.

A Iniciativa de Saúde da Mulher relatou um estudo que a dieta pobre em gordura falhou na prevenção de eventos cardiovasculares e de câncer e também prejudicou o controle glicêmico em pacientes com diabetes²². Além disso, em 2013, o estudo PREDIMED (Prevenção com Dieta Mediterrânea) relatou que a ingestão mais alta de gordura animal era útil para a prevenção de doenças cardiovasculares²³. O estudo PREDIMED foi realizado na Espanha para examinar os efeitos preventivos da dieta rica em gordura animal nas doenças cardiovasculares, os resultados mostraram que os grupos que consumiam gordura de origem animal tiveram menos eventos cardiovasculares^{22,23}. Além disso, subanálises demonstraram que as dietas mediterrâneas, que são ricas em gordura animal, atrasaram o aparecimento da diabetes e foram relatadas como eficazes para o manejo do diabetes em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados²³.

Estudos demonstraram que os diabéticos tipo 1 e tipo 2 podem ter entre 45 e 60% da energia total consumida sob a forma de ingestão de carboidratos, estudos de corte mostram que vegetais, grãos integrais, legumes e frutas devem ser preferidas como fonte de carboidratos. Produtos de cereais integrais são preferíveis aos produtos de farinha branca, além de uma ingestão diária de fibras de pelo menos 25-29 g/d é recomendado, metade da fibra deve estar em forma de fibra solúvel, como pectinas, inulina²⁴.

A proteína na dieta é importante no manejo nutricional do DM²⁵. As recomendações atuais não apoiam a restrição proteica em adultos com DM tipo 2. Estudos demonstraram que em pacientes com DM, especialmente quando mal controlados, perdem uma

quantidade significativa de massa muscular magra à medida que envelhecem, especialmente com a falta de exercícios físicos, promovendo a acelerada perda de massa muscular e podendo acarretar sarcopenia profunda²⁵. Diversas organizações não recomendam a restrição significativa de proteínas abaixo da dose recomendada de 0,8 g/kg por dia para pacientes com doença renal diabética que não estão em diálise²⁶. No estudo sobre a modificação da dieta na doença renal (MDRD), a atribuição a uma dieta pobre em proteínas de aproximadamente 0,6 g/kg por dia em comparação com a proteína média dieta de aproximadamente 1,3 g/kg por dia em pacientes com doença renal avançada pode impedir o declínio progressivo da taxa de filtração glomerular em 3 anos²⁷. Os primeiros resultados de uma meta-análise de estudos clínicos randomizados também não mostraram efeitos reais benéficos da restrição proteica em pacientes com nefropatia diabética. As diretrizes de Joslin defendem uma ingestão diária de proteínas não inferior a 1,2 g/kg de peso corporal ajustado, o que equivale aproximadamente a 20% a 30% do total de calorias diárias²⁸. Uma maior ingestão de proteínas reduz a fome, melhora a saciedade e minimiza a perda de massa muscular magra durante a redução de peso.

Uma pesquisa randomizada, demonstrou que a hemoglobina glicada e a redução de peso demonstrou que uma dieta pobre em carboidratos, rica em gordura insaturada e pobre em gordura saturada obteve maiores melhorias no perfil lipídico, estabilidade da glicose no sangue e reduções nos medicamentos para diabetes, sugerindo-o como uma estratégia eficaz para o gerenciamento otimizado de DM tipo 2²⁹. Estudos demonstraram que reduzir a carga glicêmica (GL) por restrição modesta do total de carboidratos para aproximadamente 40% a 45% da ingestão calórica diária total, favorecendo carboidratos de baixo índice glicêmico (IG) também demonstraram melhor efeito sobre os níveis de glicose no sangue em pacientes com DM2 em comparação com os planos convencionais de refeição rica em carboidratos. Os alimentos com propriedades de baixo IG geralmente são ricos em fibras alimentares e grãos integrais, que também melhoram a qualidade geral da dieta³⁰.

O aumento da ingestão de fibras alimentares tem sido fortemente recomendado como parte do tratamento da diabetes devido ao seu benefício na indução de saciedade, aumentando o trânsito gastrointestinal e melhorando o nível geral de glicose no sangue, aproximadamente 20 a 35 g por dia, aproximadamente 50 g de fibra por dia, se tolerado, é eficaz para melhorar a hiperglicemia pós-prandial³¹. A fibra alimentar de alimentos não processados, como legumes, frutas, sementes, nozes, e leguminosas, é preferível, mas estudos demonstraram que se necessário o suplemento de fibra, como psyllium, resistente amido e beta-glucano podem ser adicionados para atingir o requisito total de fibra alimentar^{30,31}. Estudos demonstraram que a ingestão de fibra em quantidades suficientes apresenta um efeito favorável

no metabolismo da glicose e da insulina³². Portanto, há um consenso nas diretrizes em incentivar o consumo de alimentos fontes de fibras, tais como grãos integrais, leguminosas, hortaliças e frutas^{33,34}. Estudos demonstraram um impacto positivo do aumento do consumo de fibras no controle glicêmico, caracterizando no estudo que 9,5% dos pacientes que obtiveram controle glicêmico dependeram do consumo de fibras.

As vantagens de estratificar a população de acordo com o perfil metabólico (metabotipagem) é a possibilidade de escalar conselhos nutricionais de precisão para grupos de indivíduos relativamente uniforme, por exemplo, como a inflamação de baixo grau é conhecida por ser um fator importante no desenvolvimento à resistência à insulina, a busca de estratégias nutricionais voltadas para o alívio do estado inflamatório torna-se uma abordagem atraente para nutrição de precisão³⁵. Nesse sentido, estudos recentes com base nos perfis metabólicos basais, como perfis de lipoproteína plasmática e ácidos graxos, biomarcadores cardiometabólicos ou níveis de insulina e glicemia em jejum e pós-prandiais, revelaram a capacidade de discriminar entre respondedores e não respondedores a um tratamento específico ou intervenção, revisada recentemente por Riedl *et al.*³⁶. Além disso, resultados preliminares de uma intervenção na dieta em adolescentes com sobrepeso e obesidade sugere que os efeitos benéficos dos suplementos anti-inflamatórios (ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, vitamina C, vitamina E e polifenóis) na sensibilidade à insulina são limitados aos pacientes com o metabótipo menos favorável, cujos diferentes componentes (altos níveis de HOMA-IR e colesterol) também servem como preditores independentes dos resultados da suplementação nutricional³⁷. Evidências emergentes sugerem que os perfis pré e pós-metabólicos em pacientes submetidos a intervenção nutricional pode fornecer informações valiosas sobre as capacidades dos metabótipos para prever uma dada resposta aos nutrientes e para determinar a influência de alimentos individuais, refeições integrais e padrões alimentares nos níveis de metabólitos plasmáticos. O maior consumo de peixes gordurosos e ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 de cadeia longa (PUFA), de óleos vegetais e nozes mostraram proteção contra a mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com DM tipo 2³⁸.

A contagem de carboidratos tem sido a base para determinar as necessidades de insulina durante a refeição em pacientes com diabetes tipo 1. Inicialmente, pensava-se que apenas carboidratos afetam a hiperglicemia pós-prandial, mas com o monitoramento da glicose mostrou-se que a gordura, a proteína e o GI têm um efeito significativo na excursão glicêmica pós-prandial³⁹. O consumo de uma refeição rica em gordura resulta em hiperglicemia pós-prandial tardia sustentada. Wolpert e colegas observaram que 50 g de gordura causavam hiperglicemia significativa mais de 5 horas, mesmo quando a insulina adicional foi

injetada. A ingestão de proteínas também induz uma excursão tardia na glicemia pós-prandial. No entanto, seu efeito varia de acordo com a quantidade de carboidratos concomitantes. Adicionando 35 g de proteína a 30 g carboidratos aumentaram a concentração de glicose no sangue 2,6 mmol/L às 5 horas⁴⁰, o estudo demonstrou também que ingerir 12,5 a 50,0 g de proteína por si só não afetam a glicemia pós-prandial. No entanto, aumentar a ingestão de proteínas para 75 a 100g aumentou significativamente a glicose plasmática pós-prandial. Assim, o estudo conclui que uma refeição com alto teor de gordura e proteína pode exigir uma dose mais alta de insulina para controlar o atraso pós-prandial do que uma refeição com menos gordura e proteínas, mesmo que combinada com a mesma quantidade de carboidratos.

O perfil da microbiota intestinal está se tornando uma prioridade nas intervenções nutricionais, e o impacto dos fatores dietéticos específicos sobre a diversidade ecológica do intestino é atualmente objeto de muitas investigações em andamento⁴¹. O desenvolvimento de intervenções nutricionais baseadas em perfis individuais é focado na otimização da composição microbiana intestinal, tanto na riqueza quanto na diversidade, e em evidências emergentes sugere que o perfil da microbiota intestinal deva ser incluído como um recurso essencial da nutrição de precisão. De fato, a composição e a diversidade da microbiota intestinal foram identificadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de vários distúrbios metabólicos, incluindo a síndrome metabólica e DM tipo 2.

Um aspecto relevante do microbioma intestinal é o fato de que sua composição e diversidade podem ser modulada pela composição genética do hospedeiro⁴². Mas ainda mais relevante para o campo da nutrição de precisão é o fato de que a interação entre dieta e origem genética do hospedeiro também é capaz de modular a composição da microbiota intestinal. Outros exemplos que destacam a relevância da microbiota intestinal na nutrição de precisão relataram seu papel na relação entre o consumo de carne vermelha e o desenvolvimento da aterosclerose e doença cardiovascular⁴³. Nestes estudos, o aumento dos níveis plasmáticos de trimetilamina (TMA) em jejum, produzido pelo metabolismo da microbiota intestinal e seu metabólito proaterogênico trimetilamina-N-óxido (TMAO) foram observados em camundongos e seres humanos, concomitante ao aumento do risco de aterosclerose, após ingestão oral de L-carnitina e fosfatidilcolina, ambas a carne vermelha era a principal fonte. A recomendação de reduzir a ingestão de carne vermelha pode ser mais focada em indivíduos com configurações microbianas intestinais mais propensas a metabolizar esses nutrientes em espécies pró-aterogênicas⁴³. Outras recomendações gerais, como a substituição do consumo de açúcar por adoçantes artificiais, também revelaram que tal abordagem pode não ser potencialmente benéfico para um subgrupo populacional, como em pacientes com DM, conforme

relatado por Corella *et al.* (2017)⁴⁴. Nesse estudo, um aumento na ingestão de adoçantes levou ao desenvolvimento de intolerância à glicose no subgrupo de indivíduos com microbiota intestinal sensível. Um estudo recente mostrou que a diversidade bacteriana intestinal pode ser afetada pelo consumo recente de adoçante, aspartame e acesulfame de potássio. Em resumo, estas descobertas sugerem uma ligação entre biomarcadores de microbiomas resultantes de intervenções nutricionais, da capacidade das interações entre gene e dieta de modificar a composição da microbiota intestinal, da ligação existente entre o consumo de alimentos, do desenvolvimento de doenças e da diversidade de bactérias intestinais⁴⁵. No total, essas descobertas sugerem que a microbiota intestinal deve ser considerada ao elaborar conselhos nutricionais individualizados.

Estudos demonstraram que não há suplementação específica de vitaminas e minerais para pacientes com DM, exceto aqueles com suspeita de deficiências. No entanto, a adequação dos nutrientes é importante e deve ser alcançada por meio de um equilíbrio da ingestão alimentar de alta qualidade porque o controle glicêmico deficiente geralmente está associado a deficiências de micronutrientes. Alguns pacientes específicos com DM que requerem suplementação adicional, incluindo aquelas em dietas com restrição calórica, indivíduos idosos, vegetarianos e mulheres grávidas e lactantes. A vitamina D pode modificar risco de diabetes por seu efeito na homeostase da glicose. Estudos longitudinais demonstraram que a baixa concentração sérica de vitamina D está associada com risco aumentado de complicações macrovasculares e microvasculares em pacientes com DM 2. No entanto, uma revisão sistemática recente e metanálises que incluíram 35 ensaios clínicos relataram que a suplementação de vitamina D3 não demonstrou nenhum benefício efeito sobre os resultados glicêmicos ou a sensibilidade à insulina a curto prazo⁴⁶.

A American Dietetic Association usou o termo Terapia Nutricional médica (MNT) para articular melhor os cuidados e processos nutricionais apropriados no tratamento do diabetes⁴⁷. O MNT pode ser descrito como terapia nutricional intensiva, focada e estruturada, com o objetivo de mudar o comportamento alimentar de pacientes com diabetes. Apesar dos recentes progressos no manejo farmacológico do diabetes, o MNT continua sendo uma ferramenta crucial alcançar o controle glicêmico ideal. O principal objetivo do MNT é atingir e manter um ótimo controle glicêmico e metabolismo metabólico, melhoria através de escolhas alimentares saudáveis, considerando os aspectos pessoais, necessidades dos pacientes, preferências e padrões de estilo de vida. Estudos demonstraram que o MNT adequado reduz a hemoglobina glicada em 0,5% a 2% em pacientes com DM 2 e em 0,3% a 1% em pacientes com DM tipo 1⁴⁸. O MNT também demonstrou ser particularmente benéfico após o diagnóstico inicial de diabetes e em pacientes com controle glicêmico deficiente. O MNT

deve ser fornecido por nutricionistas registrados ou por outros profissionais de saúde.

A fórmula nutricional específica para diabetes (DSNF) é geralmente usado como parte do MNT para facilitar a redução inicial de peso e, ao mesmo tempo, melhorar o controle glicêmico. Os DSNFs fornecem aproximadamente 190 a 350 calorias por porção, eles possuem composição balanceada de macronutrientes, incluindo fibra, e são frequentemente fortificados com vitaminas e minerais. Como esses produtos são projetados especificamente para pacientes com diabetes, eles contêm carboidratos GI/GL baixos, maior proteína de soro de leite que caseína e contêm misturas únicas de aminoácidos⁴⁹. Essa combinação demonstrou consistentemente melhorar a glicose plasmática pós-prandial e a resposta a insulina do que as fórmulas padrão. O DSNF reduziu a glicose plasmática pós-prandial em 18,5 mg/dL, reduziu o pico de glicose excursão em 28,6 mg/dL e redução da necessidade de insulina em 26% a 71% em comparação com fórmulas padrão. A excursão pós-prandial à glicose no plasma é sempre um grande desafio clínico e contribuiu para a complicação cardiovascular em pacientes com DM. O DSNF também melhora a secreção de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1)⁵⁰. Em resposta à comida, pacientes com diabetes tipo 2 frequentemente apresentam menor resposta ao GLP-1 do que indivíduos saudáveis. O hormônio GLP-1 desempenha um papel importante na homeostase da glicose, estimulando secreção de insulina, suprimindo a produção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade. Verificou-se que o uso de DSNFs para alimentação por sonda em pacientes hospitalizados com DM melhora os parâmetros metabólicos, reduz o tempo de internação hospitalar e diminui o custo total do hospital em comparação com as fórmulas padrão⁵¹. Como os DSNFs são também fortificados com vitaminas e vários micronutrientes, seu uso em pacientes desnutridos com DM, especialmente em idosos, demonstrou melhorar a nutrição nutricional geral. Uma metanálise demonstrou que dietas ricas em ácidos graxos monoinsaturados demonstraram aumentar o colesterol HDL e reduzir outros componentes dos perfis lipídicos. O colesterol HDL é útil para reduzir o risco de doença cardiovascular. O resultado da metanálise confirmou o papel positivo do DSF no aumento do colesterol HDL. No entanto, os testes de sensibilidade não demonstraram consistência em termos do efeito de DSF sobre o colesterol HDL, o que poderia explicar por que os pesquisadores podem relutar em recomendar o uso de alto teor de gordura no DSF devido ao risco de alterações no perfil lipídico. Isso também pode ser devido ao fato de que houve diferenças nos resultados de estudos sobre o efeito do DSF no perfil lipídico⁵².

A utilização do perfil glicêmico permite mostrar ao profissional bem como ao paciente a importância da adesão nutricional para o controle da glicemia, uma vez que hipo e hiperglicemias, quando ocasionadas por

erros alimentares, podem ser corrigidas. Segundo a ADA, o uso da automonitorização permite ao paciente avaliar se as metas glicêmicas recomendadas estão sendo atingidas ou não, auxilia nos ajustes medicamentosos necessários e nas condutas não farmacológicas, tais como atividade física e intervenção nutricional. Estudo de Durán e cols.⁵³ sugerem que o perfil glicêmico faça parte da rotina e do tratamento do paciente diabético, até mesmo em indivíduos recém-diagnosticados.

5. CONCLUSÃO

A diabetes mellitus é considerada uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia, resultante do defeito da secreção ou deficiência na ação insulínica. O manejo nutricional e a orientação dietética recomendada para pacientes diabéticos consistem na recomendação de uma dieta pobre em carboidratos, a fim de melhorar os níveis de glicose no sangue, diminuição do peso corporal, melhora dos perfis lipídicos e da pressão arterial, sendo reafirmada pela ADA 2013 a recomendação de uma dieta pobre em carboidratos para pacientes diabéticos. A hemoglobina glicada e a redução de peso é um dos benefícios de uma dieta pobre em carboidratos, rica em gordura insaturada e pobre em gordura saturada, além de promover melhorias no perfil lipídico, estabilidade da glicose no sangue e reduções do uso dos medicamentos hipoglicemiantes. Além disso, a ingestão de gordura animal atua na prevenção de doenças cardiovasculares, sendo um macronutriente importante na dieta dos pacientes com diabetes.

O consumo de proteína na dieta é importante no manejo nutricional do paciente diabético. Os alimentos ricos em fibras alimentares e grãos integrais também melhoram a qualidade geral da dieta, visto que o aumento da ingestão de fibras alimentares tem sido fortemente recomendado como parte do tratamento da diabetes devido ao seu benefício na indução de saciedade, aumentando o trânsito gastrointestinal e melhorando o nível geral de glicose no sangue. A recomendação de reduzir a ingestão de carne vermelha pode ser mais focada em indivíduos com configurações microbianas intestinais mais propensas a metabolizar esses nutrientes em espécies pró-aterogênicas.

As recomendações dietéticas para substituição do consumo de açúcar por adoçantes artificiais, também revelaram não ser benéfico para pacientes com diabetes mellitus, sendo uma opção não adoçar os líquidos e alimentos, visto que a ingestão de adoçantes e açúcar refinado pode acarretar intolerância à glicose em indivíduos com microbiota intestinal sensível. O maior consumo de peixes gordurosos e ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 de cadeia longa, de óleos vegetais e nozes mostraram proteção contra a mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2.

Os desafios no que tangem à implementação de uma nutrição adequada ao paciente diabético consiste na adesão às recomendações nutricionais por pacientes

diabéticos, além da falta de conhecimento sobre as complicações decorrentes de uma diabetes mellitus não controlada, dificultando a adesão às orientações e o combate aos fatores de risco associados às descompensações glicêmicas.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Jansink R, Braspenning J, Laurant M, Keizer E, Elwyn G, Weijden TD, Grol R. Minimal improvement of nurses' motivational interviewing skills in routine diabetes care one year after training: A cluster randomized trial. *BMC Fam. Pract.* 2013; 14, 44.
- [2] Holman N, Young B, Gadsby R. What is the current prevalence of diagnosed and yet to be diagnosed diabetes in the UK. *Diabetes Med.* 2014; 510–511.
- [3] International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*, 8th edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
- [4] Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:56–64.
- [5] Holmes C, Dyer P. Diabetes training for nurses: The effectiveness of an inpatient diabetes half-day workshop. *J. Diabetes Nurs.* 2013; 17:86–94.
- [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35:1364–79.
- [7] US Department of Health Human Services. *Dietary guidelines for Americans 2015–2020*. New York: Skyhorse Publishing. 2017.
- [8] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:3821–42.
- [9] International Diabetes Federation [Internet]. *Global Guideline for Type 2 Diabetes Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 1995.
- [10] Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Hu FB, Willett WC. Improvements in US diet helped reduce disease burden and lower premature deaths, 1999–2012; overall diet remains poor. *Health Aff.* 2015; 34:1916–22.
- [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(Suppl 1):S4–S36.
- [12] Betts JA, Gonzalez JT. Personalised nutrition: What makes you so special? *Nutr. Bull.* 2016, 41:353–359.
- [13] McMahon G, Taylor AE, Davey Smith G, Munafò MR. Phenotype refinement strengthens the association of AHR and CYP1A1 genotype with caffeine consumption. *PLoS ONE* 2014; 9:e103448.
- [14] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, Mc Combie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018; 391(10120):541–51.
- [15] Ouellette C, Rudkowska I, Lemieux S, Lamarche B, Couture P, Vohl MC. Gene-diet interactions with polymorphisms of the MGLL gene on plasma low-density lipoprotein cholesterol and size following an omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation: A clinical trial. *Lipids Health Dis.* 2014; 13:86.
- [16] Rudkowska I, Pérusse L, Bellis C, Blangero J, Després JP, Bouchard C, Vohl MC. Interaction between

- Common Genetic Variants and Total Fat Intake on Low-Density Lipoprotein Peak Particle Diameter: A Genome-Wide Association Study. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2015; 8:44–53.
- [17] Ojo O and Brooke J Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with Diabetes: A systematic review. *Nutrients*. 2014; 6:5142–5152.
- [18] Jones, S.; Honnor, M.; Castro, E.; Alsmadi, A. Management of people with diabetes receiving artificial nutrition: A review. *J. Diabetes Nurs*. 2017; 21:179–183.
- [19] Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I: Four-year follow-up after twoyear dietary interventions. *N Engl J Med*. 2012; 367:1373–1374.
- [20] Tirosch A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A, Kovsan J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Thiery J, Stampfer MJ, Shai I: Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36:2225–2232.
- [21] Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, Fenster A, Mallett C, Liel-Cohen N, Tirosch A, Bolotin A, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ, DIRECT Group: Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2010; 121:1200–1208.
- [22] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr, American Diabetes Association: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3821–3842.
- [23] Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB: Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:968–979.
- [24] Davis RM, Hitch AD, Salaam MM, Herman WH, ZimmerGaller IE, Mayer-Davis EJ. TeleHealth improves diabetes self-management in an underserved community: Diabetes TeleCare. *Diabetes Care*. 2010; 33(8):1712–7.
- [25] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S, PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv. Res*. 2014; 14, 579.
- [26] The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). In Computer Program; Version 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Copenhagen, Denmark. 2014.
- [27] Lansink M, van Laere KM, Vendrig L, Rutten GE. Lower postprandial glucose responses at baseline and after 4 weeks use of a diabetes-specific formula in diabetes type 2 patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93, 421–429.
- [28] Alish, CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Hustead DS, Hegazi RA, Mustad VA. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther*. 2010; 12, 419–425.
- [29] Lansink M, Hofman Z, Genovese S, Rouws CHFC, Ceriello A. Improved Glucose Profile in Patients with Type 2 Diabetes with a New, High-Protein, Diabetes-Specific Tube Feed During 4 Hours of Continuous Feeding. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr*. 2017; 41, 968–975.
- [30] Mesejo A, Montejo-Gonzalez JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, Escirbano JA, Malpica AB, Lozano FM. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: A prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit. Care*. 2015; 19, 390.
- [31] Vahabzadeh D, Valizadeh Hasanloei MA, Vahdat Shariatpanahi Z. Effect of high-fat, low-carbohydrate enteral formula versus standard enteral formula in hyperglycemic critically ill patients: A randomized clinical trial. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2019; 39:173–180.
- [32] Mello V, Laaksonen DE. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(5):509-18.
- [33] Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2007.
- [34] American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31 Suppl 1:S61-78.
- [35] Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, *et al.* Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367:1387–1396.
- [36] Brunkwall L, Chen Y, Hindy G, Rukh G, Ericson U, Barroso I, Johansson I, Franks PW, Orho-Melander M, Renstrom F. Sugar-sweetened beverage consumption and genetic predisposition to obesity in 2 Swedish cohorts. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016; 104:809–815.
- [37] Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, Jensen MK, Liang L, Curhan GC, Pasquale LR, Wiggs JL, *et al.* Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: Gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ*. 2014; 348, g1610.
- [38] Ojo O, Ojo OO, Adebowale F, Wang XH. The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018; 10, 373.
- [39] Chang KT, Lampe JW, Schwarz Y, Breyer KL, Noar, KA, Song X, Neuhouser ML. Low Glycemic Load Experimental Diet More Satiating Than High Glycemic Load Diet. *Nutr. Cancer*. 2012; 64, 666–673.
- [40] Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, *et al.* Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012; 35(12):2650–64.
- [41] Koochakpoor G, Daneshpour MS, Mirmiran P, Hosseini, SA, Hosseini-Esfahani F, Sedaghatikhayat B, Azizi F. The effect of interaction between Melanocortin-4 receptor polymorphism and dietary factors on the risk of metabolic syndrome. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2016; 13, 35.
- [42] Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, Curi R, de Luis DA, Gil Á, *et al.* Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics* 2016; 9, 12–27.
- [43] Allison DB, Bassaganya-Riera J, Burlingame B, Brown AW, le Coutre J, Dickson SL, van Eden W, Garssen J, Hontecillas R, Khoo CSH, *et al.* Goals in Nutrition Science 2015–2020. *Front. Nutr*. 2015; 2, 1–13.

- [44] Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí V, Ordovas JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: A guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017; 17, 495–513.
- [45] Srinivasan B, Lee S.; Erickson, D. Precision nutrition— Review of methods for point-of-care assessment of nutritional status. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2017; 44, 103–108.
- [46] Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014; 11(3):177–80.
- [47] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(Suppl 1):S120–43.
- [48] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(4):780–90.
- [49] Jefferis BJ, Sartini C, Lee I-M, Choi M, Amuzu A, Gutierrez C, et al. Adherence to physical activity guidelines in older adults, using objectively measured physical activity in a population-based study. *BMC Public Health.* 2014; 14:382.
- [50] Lacroix A, Hortobágyi T, Beurskens R, Granacher U. Effects of supervised vs. unsupervised training programs on balance and muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2017; 47(11): 2341–61.
- [51] Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016; 229(2):R67–81.
- [52] Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9733):2223–33.
- [53] Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes.* 2010; 2(3):203-11.