

Mestrado Integrado em Medicina

Efeitos da Dieta Vegan no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Inês Nunes Barbosa Leão

M

2022



Efeitos da Dieta Vegan no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Artigo de Revisão Sistemática

O presente artigo encontra-se submetido na revista científica Acta Médica Portuguesa.

Estudante

Inês Nunes Barbosa Leão

Nº de aluno: 201307770

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: inbl2695@gmail.com

Orientador

Prof. Dr. Luís Andrés Amorim Alves

Assistente de Medicina Geral e Familiar na USF Santo André de Canidelo

Docente Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientadora

Dr.^a Maria Raquel Peixoto Braga

Assistente Graduada Sénior de Medicina Geral e Familiar na USF Lagoa, ULS Matosinhos

Docente Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Junho, 2022

Efeitos da Dieta Vegan no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Autor: Inês Nunes Barbosa Leão

Inês Nunes Barbosa Leão

Orientador: Prof. Dr. Luís Andrés Amorim Alves



Coorientadora: Dr.^a Maria Raquel Peixoto Braga

Maria Raquel Peixoto Braga

Junho, 2022

Agradecimentos

Ao meu orientador e coorientadora, por todo o apoio disponibilizado ao longo do ano, por sempre estarem presentes e por me terem guiado no caminho certo a seguir ao longo do desenvolvimento desta revisão. Sinto-me muito grata por ter sido orientada por ambos e por me terem contagiado com o seu gosto pela investigação clínica.

À minha família, por todo o amor, paciência e apoio incondicional que me deram durante todo este percurso. Acreditaram sempre em mim e sou-lhes grata por isso. Agradeço à minha avó, por todo o apoio que sempre me deu e a inspiração que sempre foi para mim.

Por fim, à Marta por todo o apoio incondicional, pelo ânimo e estímulo contínuos e pela compreensão que sempre teve comigo. Aos meus amigos, o apoio e presença constante ao longo destes anos.

Resumo

Introdução: A Diabetes é uma doença crônica atualmente considerada como uma epidemia mundial, com impacto significativo nos doentes e nos gastos em saúde. Alterações do estilo de vida são fundamentais no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, tendo a nutrição um papel chave na gestão da doença. A dieta controlada por porção de hidratos de carbono é a dieta, atualmente, mais recomendada a indivíduos diabéticos, contudo estão a surgir novas dietas que têm vindo a demonstrar uma evidência científica crescente. A dieta vegan parece ter um benefício na gestão da Diabetes Mellitus tipo 2, de tal modo que a *American Diabetic Association* e a *Canadian Diabetes Association* incluíram esta dieta como recomendação para a melhoria do controlo glicémico, gestão do peso corporal e do risco cardiovascular.

Objetivo: Comparar os efeitos de uma dieta vegan com outras dietas, em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2, ao nível dos seguintes *outcomes*: IMC, HbA1c, glicemia em jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e albumina urinária.

Métodos: Foi efetuada uma revisão sistemática em Janeiro de 2022 com recurso à PubMed, TRIP Database e Scopus, pesquisando ensaios clínicos aleatorizados com os termos MeSH “*type 2 diabetes mellitus*”, “*vegan diet*” dos artigos, em língua inglesa, publicados entre 2000 e Janeiro de 2022.

Resultados: Foram analisados 5 ensaios clínicos aleatorizados, incluindo um estudo obtido a partir de revisões sistemáticas acerca do tema. No controlo glicémico, verificou-se uma tendência para redução mais significativa no grupo *vegan*, mas apenas na HbA1c se constatou que em 3 artigos foram atingidos resultados estatisticamente significativos. O IMC também apresentou uma maior tendência para a sua redução no grupo *vegan*, mas apenas com 2 artigos com diferenças estatisticamente significativas. A dieta *vegan* demonstrou resultados com uma redução do colesterol total e LDL, exceto num estudo, apesar de apenas 2 artigos apresentarem diferenças estatísticas significativas. Relativamente ao HDL, triglicerídeos e albumina urinária, os resultados não demonstraram diferenças tão favoráveis à dieta *vegan*, não se tendo obtido significado estatístico na comparação.

Conclusões: A dieta *vegan* está associada a uma ingestão de alimentos com um perfil bioquímico que parece ter um efeito anti hiperglicémico e cardioprotetor. Porém, são necessários mais estudos, com amostras maiores e de maior duração, para afirmar que a dieta *vegan* é uma dieta aceitável, segura e alternativa às outras dietas recomendadas, e que tem impacto na morbimortalidade causada pela Diabetes Mellitus tipo 2.

Palavras-chave (termos MeSH): “*type 2 diabetes mellitus*”, “*vegan diet*”

Abstract

Introduction: Diabetes is a chronic disease considered a worldwide epidemic, with a significant impact on patients and health costs. Lifestyle is fundamental to the treatment of type 2 diabetes mellitus, with nutrition playing a role in the management of the disease. The carbohydrate portion-controlled diet is currently the most recommended diet for diabetic patients, yet new diets have emerged and have been demonstrating growing scientific evidence. The vegan diet, which is based on the exclusion of animal origin foods, seems to be of benefit in the management of Type 2 Diabetes Mellitus, such that the American Dietetic Association and the Canadian Diabetes Association have added vegan diet to the recommendations in type 2 diabetic patient's diets, with improvement on glycemic control, management of body weight and cardiovascular risk.

Objective: To compare the effectiveness of a vegan diet to other diets in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus, with the following outcomes: BMI, HbA1c, fasting glucose, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and urinary albumin.

Methods: A systematic review was carried out in January 2022 using PubMed, TRIP Database and Scopus, searching for randomized clinical trials with MeSH terms "type 2 diabetes mellitus" and "vegan diet" of articles, in English, published between 2000 and January 2022.

Results: Five randomized clinical trials were analyzed, including one study obtained from systematic reviews on the topic. In terms of glycemic control, there was a more significant reduction, but only in HbA1c it was found that 3 articles reached statistical significance. BMI showed a greater decrease in the vegan group, but with only 2 studies showed statistical significance. Cholesterol and LDL also showed beneficial results, except for one study. However, only 2 articles showed statistical significance. Regarding HDL, triglycerides and urinary albumin, the results were not as beneficial and did not obtain statistical significance.

Conclusions: The vegan diet is associated with an intake of foods with a biochemical profile that appears to have an anti-hyperglycemic and cardioprotective. However, further studies, with larger samples and longer duration, are needed to affirm that the vegan diet is an acceptable, safe and an alternative diet to other diets recommended for diabetic patients.

Keywords (terms MeSH): "type 2 diabetes mellitus", "vegan diet"

Lista de Abreviaturas

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

HbA1c - Hemoglobina glicada

IMC - Índice de massa corporal

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

HDL - Lipoproteína de alta densidade

ADA - *American Diabetes Association*

CDA - *Canadian Diabetes Association*

KDA - *Korean Diabetes Association*

IMCL - Lípidos intramiocelulares

DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

Índice

<i>Agradecimentos</i>	<i>i</i>
<i>Resumo</i>	<i>ii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Lista de Abreviaturas</i>	<i>iv</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Metodologia</i>	<i>3</i>
Pergunta de revisão e Critérios de Inclusão e Exclusão	3
Extração dos dados	4
Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos analisados	4
<i>Resultados</i>	<i>5</i>
<i>Discussão</i>	<i>12</i>
<i>Conclusão</i>	<i>15</i>
<i>Apêndice</i>	<i>16</i>
Quadros	16
Figuras	26
<i>Bibliografia</i>	<i>28</i>

Introdução

A Diabetes é uma doença crónica atualmente considerada como uma epidemia mundial, com impacto significativo nos doentes e nos gastos em saúde.^{1,2} Afeta as capacidades funcionais e a qualidade de vida dos utentes, resultando numa morbilidade considerável e mortalidade prematura.¹ Há mais de duas décadas, a *International Diabetes Federation (IDF)* publicou o primeiro Atlas da Diabetes, onde estimava que 151 milhões de adultos tinham Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).³ Atualmente, cerca de 537 milhões de indivíduos, globalmente, são afetados por Diabetes (10,5% da população mundial), sendo que a DM2 representa a maioria dos casos.⁴ Mais de 1 milhão de mortes foram atribuídas a esta condição nos dados de 2017, sendo classificada como a 9ª causa de mortalidade mundial. A sua prevalência tem vindo a aumentar rapidamente em comparação com dados de 1990, quando a DM2 foi classificada como a 18ª causa de mortalidade mundial. Esta doença está associada a um aumento do risco de complicações macro e microvasculares, incluindo Enfarte Agudo do Miocárdio, Amputações do Membro Inferior, Doença Renal Terminal e Perda de Visão. Além disso, utentes geriátricos têm um risco aumentado de complicações fármaco dependentes, particularmente hipoglicemia.⁵

Segundo a IDF, em 2021, a prevalência da Diabetes na Europa, em adultos, foi estimada em 62,4 milhões, representando 9,2% da população regional nesta faixa etária. Em 2045, está previsto que, na Europa, 69,2 milhões de adultos tenham diabetes e 55,3 milhões de adultos diminuição da tolerância à glicose.⁴ No Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, com dados referentes a 2018, constatou-se que a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa, em adultos, foi de 13,6%.⁶ As razões para esta escalada epidémica da DM2 podem ser múltiplas, sendo que o índice de massa corporal (IMC), as dietas pouco saudáveis, o estilo de vida sedentário e o envelhecimento da população são importantes desencadeantes do desenvolvimento desta doença.

Alterações do estilo de vida são cruciais para o tratamento da DM2, pelo que a nutrição tem um papel central na gestão da diabetes.⁷⁻⁹ Um dos maiores desafios para os indivíduos com diabetes é a mudança dos hábitos alimentares. A dieta controlada por porção de hidratos de carbono foi aconselhada durante muitos anos aos utentes diabéticos, mas atualmente, estão a surgir várias dietas diferentes que têm vindo a demonstrar evidência científica na melhoria do controlo metabólico.

No sentido de evitar as complicações associadas à DM2, devem ser instituídas medidas de autogestão da doença.⁷ A educação sobre a autogestão da diabetes fornecida pelo profissional de saúde inclui a educação alimentar/nutricional ou designada Terapia Nutricional Médica, noções básicas da doença que é a Diabetes, gestão dos fármacos e a prática de exercício físico.¹⁰ A Terapia Nutricional Médica disponibilizada para indivíduos com diabetes é eficaz na redução de hospitalizações e recurso a serviços médicos em cerca de 9,5% e 23,5%, respetivamente, o que por sua vez reduz os custos de saúde a longo prazo.

A diminuição da ingestão de calorias por meio de uma dieta hipocalórica para indivíduos obesos ou com sobrepeso, induz à perda de peso, o que, consequentemente, diminui os níveis de glicose no sangue.¹⁰ A obesidade é um importante fator de risco independente para desenvolver DM2 e outras complicações relacionadas com o peso, resultando em taxas significativas na morbilidade e mortalidade.¹¹ Mais de 90% dos doentes com DM2 têm sobrepeso ou obesidade, assim uma perda peso ligeira, de cerca de 5% do peso corporal total, poderá ter um impacto positivo significativo nos níveis de Hemoglobina A1c (HbA1c) nestes pacientes.¹⁰

As escolhas dietéticas são um dos principais impulsionadores na resistência à insulina, especialmente na população idosa e mais sedentária. O aumento do consumo de alimentos hipercalóricos como *fast food*, carnes e outras gorduras animais, hidratos de carbono altamente processados e refrigerantes com grandes percentagens de açúcar têm um papel crítico no crescente aumento da prevalência da DM2 mundialmente.¹² A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda uma variedade de padrões alimentares que são aceitáveis para a gestão da DM2, incluindo a dieta mediterrânea, a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e dietas de base vegetal (vegetarianismo).

A dieta vegetariana estrita ou vegan é definida como uma dieta que tem por base a abstenção do consumo de alimentos de origem animal, com um portfólio de alimentos pouco ou nada processados que parecem ter benefício na gestão da DM2. Existem várias razões para a adoção deste tipo de dieta, sejam elas por motivações éticas, crenças religiosas, impacto ambiental e cultural ou por questões de saúde.¹³ O interesse pela dieta vegetariana tem vindo a aumentar por todo o mundo, sendo que múltiplos estudos têm vindo a demonstrar que uma dieta vegetariana bem planeada, com o auxílio de profissionais da nutrição, pode prevenir a Diabetes.^{12,14} Este tipo de dieta pode englobar, principalmente, alimentos como cereais, legumes, frutas, vegetais crus e cozinhados, frutos secos, sementes

e algas marinhas, com impacto significativo na hipertensão, obesidade, hiperlipidemia, mortalidade cardiovascular e cancro.^{13,15}

Atualmente, a ADA e a *Canadian Diabetes Association* (CDA) incluem a dieta vegetariana e vegan como recomendação para a melhoria do controlo glicémico, gestão do peso corporal e do risco cardiovascular.^{8,16}

O objetivo desta revisão sistemática é determinar se, em indivíduos com DM2, a dieta vegan em comparação com outras dietas tem um impacto favorável na diminuição do valor dos seguintes *outcomes*: IMC, HbA1c, glicemia em jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e albumina urinária.

Metodologia

Revisão sistemática de artigos publicados na PubMed, Trip Database e Scopus. A pesquisa decorreu em Janeiro de 2022, tendo sido considerados ensaios clínicos aleatorizados redigidos na língua inglesa, publicados nos últimos 22 anos, desde Janeiro 2000 até Janeiro 2022. Numa primeira fase, a pesquisa de ensaios clínicos aleatorizados incluiu os termos MeSH: “type 2 diabetes mellitus” e “vegan diet” na PubMed, as keywords “type 2 diabetes mellitus” e “vegan diet” no Scopus e, por fim, na Trip Database foi utilizado o motor de pesquisa pelo método PICO, utilizando em P “type 2 diabetes mellitus” e I “vegan diet”. As chaves de pesquisa utilizadas nas bases de dados acima referidas estão descritas na Tabela 1. Esta fase inicial de pesquisa está representada na Figura 1. Numa segunda fase, no sentido de completar e verificar se em revisões sistemáticas de reconhecida qualidade seria possível encontrar artigos originais que tivessem escapado à pesquisa nas bases generalistas, foi feita uma leitura das revisões sistemáticas e meta análises encontradas e descartadas na pesquisa inicial. A segunda fase de pesquisa está representada na figura 2.

Pergunta de revisão e Critérios de Inclusão e Exclusão

A questão clínica que conduziu à revisão sistemática¹⁷ foi baseada no método PICO: P (População), I (Intervenção), C (Comparadores), O (*Outcomes*) e S (Desenho do estudo). Os principais elementos do estudo estão representados na Tabela 2.

Foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatorizados que se focaram em indivíduos com mais de 18 anos e diagnosticados com DM2, segundo os critérios da ADA. Os participantes que apresentavam outras comorbidades, nomeadamente hipertensão ou hiperlipidemia/dislipidemia, foram também incluídos. Ensaios clínicos que incluíram crianças, adolescentes e mulheres grávidas foram excluídos. Da mesma forma, participantes com Diabetes Mellitus tipo 1, pré diabetes e doença renal crónica foram excluídos.

Estudos que se basearam em intervenções que apenas incluíam um tipo de alimento ou suplementos, que utilizavam suplementos como placebo, ou recorriam ao exercício físico e/ou medicação como co-intervenção apenas num grupo, foram excluídos. Além disso, os estudos que utilizavam como intervenção uma dieta de muito baixas calorias (<600 kcal por dia) foram também excluídos, uma vez que não são recomendados pela CDA e não são recomendados por mais de 3 meses sem supervisão clínica pela ADA. Artigos de revisão e duplicados foram excluídos. Além disso, estudos que utilizavam uma dieta vegetariana, tais como pesco-vegetariano e ovo-lacto vegetariano, mas que não excluía completamente os produtos animais, foram excluídos.

Extração dos dados

Inicialmente numa primeira pesquisa, obtiveram-se 28 artigos na PubMed, 199 artigos na Trip Database e 113 artigos na Scopus. Foram excluídos todos os artigos que desviavam do objetivo ou que não eram ensaios clínicos aleatorizados. Após leitura do título e *abstracts*, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e remoção dos artigos duplicados, foram excluídos 336 artigos, resultando um total de 4 artigos. Numa segunda pesquisa, após leitura de 1 revisão sistemática¹⁸ na íntegra, foi acrescentado 1 ensaio clínico aleatorizado (figura 2).

Assim, a amostra total incluiu 5 ensaios clínicos randomizados (figura 1).

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos analisados

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi baseada na ferramenta de risco de viés da Cochrane¹⁹, na qual cada estudo foi avaliado como

“*high*”, “*low*”, “*moderate*” ou “*unclear*” em relação ao risco de viés, ao nível de 6 domínios: sequência de geração aleatória e ocultação da alocação (ambos riscos de viés de seleção), participantes e responsáveis pelo estudo cegos (viés de performance), ocultação da avaliação dos resultados (viés de deteção), dados dos resultados incompletos (viés de atrito) e relatórios seletivos (viés de notificação). Numa pontuação com um total de 5 pontos, estudos com 5.0-4.5 pontos são considerados “*low*”, com 4.0-3.5 pontos “*moderate*” e <3.5 pontos “*high*”, em relação ao risco de viés. Se não existir informação suficiente para avaliar o risco de viés, os estudos são considerados “*unclear*”.

Após avaliar os ensaios clínicos randomizados para o viés de seleção, a maioria foi classificada como “*low risk*”, exceto Lee et al. que não descreve de forma detalhada o método utilizado para gerar a sequência de geração aleatória e, também, não é claro quanto à ocultação da alocação. Além disso, nenhum estudo foi possível que os participantes e intervenientes fossem cegos.

Embora não tenha sido possível manter o estudo cego, foi mantida cega a avaliação dos resultados, sendo um aspeto importante para este tipo de avaliação. Em relação ao viés de deteção, a maioria foi classificada como “*low risk*”, uma vez que os resultados foram analisados por um profissional de estatística independente do estudo. Contudo, Lee et al. foi classificado como “*high risk*”, pois não esclarece quanto à ocultação na avaliação dos resultados.

Relativamente ao viés de atrito, 100% dos estudos foram classificados com “*low risk*”, pois foi feita uma descrição detalhada dos participantes, bem como a perda dos mesmos e os respetivos motivos e, além disso, uma análise com intenção de tratar.

Assim, nenhum ensaio clínico incluído nesta revisão sistemática foi considerado “*low risk*”, principalmente devido à impossibilidade de dupla ocultação em ensaios clínicos com intervenção dietética.

Resultados

Cinco ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão e de exclusão para análise.

Barnard et al.²⁰ realizou o primeiro ensaio clínico randomizado em doentes com DM2. Este estudo consistiu na introdução de uma dieta vegan ou vegetariana estrita a um grupo de indivíduos, em contraste com o grupo controlo, o qual foi intervencionado com uma dieta convencional recomendada nas *guidelines* da ADA

em 2003. A amostra foi constituída por um total de 99 indivíduos com DM2, definida com uma glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões ou com um diagnóstico prévio de DM2, com o uso de medicação hipoglicémica há pelo menos 6 meses, e com idades compreendidas entre os 27 e 82 anos. Foram excluídos indivíduos com HbA1c $< 6,5\%$ ou $> 10,5\%$ que eram insulino-tratados há mais de 5 anos, fumadores, com abuso de álcool ou drogas, grávidas, sob medicação instável e com uma dieta vegetariana prévia. Os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo experimental (n= 49) que recorreu a uma dieta *low-fat vegan* e o grupo controlo (n= 50) com a dieta recomendada pela ADA *guidelines* 2003, e foram seguidos durante 22 semanas.

A base da alimentação vegan deste estudo consistiu em vegetais, frutas, grãos e leguminosas. Os participantes do grupo vegan erradicaram produtos de origem animal e foram aconselhados a evitar gorduras adicionadas e produtos processados, devendo sempre favorecer alimentos com baixo índice glicémico, como feijão e vegetais verdes. Não foram impostas restrições quanto às porções das refeições e às calorias e hidratos de carbono ingeridos. A dieta ADA foi, por outro lado, individualizada para cada participante, com base no peso corporal e valores séricos do colesterol. Indivíduos com um IMC ≥ 25 kg/m² foi-lhes prescrita uma dieta com um défice calórico de 500-1000 Kcal por dia. Todos os participantes de ambos os grupos foram suplementados com vitamina B12 (100 µg de 2 em 2 dias).

No final do ensaio clínico, cerca de 43% (21 dos 49) do grupo vegan e 26% (13 dos 50) do grupo controlo reduziu o recurso à medicação antidiabética ou insulínica, principalmente devido a episódios de hipoglicemia. A HbA1c diminuiu 0,96% no grupo vegan e 0,56% no grupo ADA (p= 0,089; ajuste ao valor basal p= 0,091). Excluindo os participantes que alteraram a medicação, a HbA1c diminuiu em 1,23% no grupo vegan, em comparação com 0,38% no grupo com dieta da ADA *guidelines* (p=0,01; ajuste ao valor basal p= 0,007). O peso corporal foi também avaliado e demonstrou uma diminuição de 5,8kg no grupo vegan e 4,3kg no grupo ADA (p= 0,082; ajuste ao valor basal p= 0,066), o que constituiu uma redução dos valores de IMC de 2,1 kg/m² no grupo vegan e 1,5 kg/m² no grupo controlo. Dos que mantiveram a sua medicação inalterada, os participantes do grupo vegan perderam 6,5kg, comparativamente aos participantes do grupo ADA que perderam 3,1kg (p< 0,001; ajuste ao valor basal p= 0,001). Ao nível dos valores de IMC, houve uma descida de 2,3 kg/m² no grupo vegan e 1,1 kg/m² no grupo controlo. Quanto aos valores do colesterol, dos que não alteraram a sua medicação para a

Dislipidemia (80% do grupo vegan e 82% do grupo ADA), o colesterol total desceu 33,5 mg/dL no grupo vegan e 19,0 mg/dL no grupo ADA ($p=0,0125$). Alterações no LDL foram de -22,6 mg/dL no grupo vegan e -10,7 mg/dL no grupo ADA ($p=0,023$). Alterações no HDL foram de -6,0 mg/dL no grupo vegan e -2,8 mg/dL no grupo ADA ($p=0,14$). As alterações nos triglicerídeos foram -22,2 mg/dL e -22,8 mg/dL no grupo vegan e grupo ADA, respectivamente ($p=0,98$). A diferença entre redução da albumina urinária não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Contudo, após o ajuste dos valores basais, a albumina urinária demonstrou uma maior tendência para reduzir no grupo vegan, -18,4 mg/24h, do que no grupo ADA, -11,3 mg/24h ($p=0,013$).

A mesma amostra de indivíduos com os mesmos critérios de inclusão e exclusão, foram acompanhados por mais 52 semanas (um total de 74 semanas)¹⁹, sendo que se continuou a verificar a perda de peso sustentada e equivalente ao observado nos valores acima em ambos os grupos (-4,4 kg no grupo vegan e -3,0 kg no grupo ADA), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,25$). Esta alteração do peso corporal constituiu uma diferença de -1.6 e -1.1 kg/m², respectivamente. Os valores de HbA1c, sem atenção aos ajustes de medicação, obtiveram uma redução de -0,34% no grupo vegan e -0,14% no grupo ADA ($p=0,43$). Contudo, no sentido de remover o fator confundidor que é o efeito dos ajustes de medicação, foram conduzidas mais análises e, antes de qualquer alteração da medicação antidiabética, houve uma redução absoluta da HbA1c de -0,40% no grupo vegan, comparativamente ao grupo ADA com uma alteração de +0,01% ($p=0,03$). Além disso, houve uma redução do colesterol total (-21,6 mg/dL vs -14,8 mg/dL; $p=0,31$), do LDL (-13,5 mg/dL vs -9,4 mg/dL; $p=0,51$), do HDL (-1,0 mg/dL vs -1,3 mg/dL; $p=0,89$) e dos triglicerídeos (-33,9 mg/dL vs -7,8 mg/dL; $p=0,41$) nos grupos vegan e ADA, respectivamente.

Foi realizado um outro ensaio clínico controlado e randomizado por Bunner et al.²¹, em que os intervenientes foram adultos, com idades compreendidas entre os 18 e 65 anos, diagnosticados com DM2 e que já apresentavam complicações órgão-alvo, nomeadamente, neuropatia diabética há pelo menos 6 meses. Os critérios de exclusão incluíram défice de vitamina B12, consumo alcoólico de mais de 2 copos por dia, uso de drogas ilícitas nos últimos 6 meses, gravidez, medicação instável ou doença psiquiátrica, atual adesão a uma dieta vegan e incapacidade ou falta de intenção em participar em todos os componentes do estudo. Os participantes foram rastreados quanto à vitamina B12, já que a sua deficiência pode causar neuropatia independente da diabetes.

A amostra deste estudo incluiu 35 participantes, os quais foram divididos em dois grupos, o grupo de intervenção, com dieta vegan, e o grupo controlo, com dieta habitual dos participantes, com recurso a uma sequência de alocação gerada a partir de uma tabela de números aleatórios. Houve uma desistência e a exclusão de um elemento por défice de vitamina B12.

O grupo de intervenção foi instruído a participar numa aula de nutrição semanal que os acompanhava e oferecia uma educação nutricional e suporte social por 20 semanas. A dieta do grupo de intervenção excluía qualquer produto de origem animal, limitava um consumo máximo de 20-30 gramas de lípidos por dia e favorecia alimentos com baixo índice glicémico, tais como vegetais, frutas e grãos. Um exemplo de uma refeição deste grupo experimental foi papas de aveia com passas de uva, massa com molho *marinara*, vegetais grelhados com arroz e estufado de lentilhas. Além disso, os participantes foram suplementados com 1000 cmg de meticobalamina (vitamina B12). O grupo controlo foi suplementado da mesma forma e foi pedido que não houvesse alterações no padrão habitual da dieta, durante 20 semanas.

Em termos do peso corporal, houve uma redução média de 7kg no total das 20 semanas de duração do estudo no grupo de intervenção, em comparação com 0,6kg no grupo controlo ($p < 0,001$), o que representou uma descida no IMC de -2.4 e -0.2 no grupo vegan e grupo controlo, respetivamente. Quanto à média de HbA1c, também houve uma diminuição, menos acentuada, de 0,8 pontos percentuais no grupo com dieta vegan, contudo os valores de HbA1c permaneceram inalterados no grupo controlo ($p = 0,07$). Apesar de ter sido pedido aos participantes que não alterassem a medicação, vários ajustes foram feitos, principalmente devido a episódios de hipoglicemia. A dose da medicação da diabetes foi reduzida para 10 participantes e aumentada para 2 participantes do grupo vegan, em comparação com a redução da dose de 1 participante e aumento em 2 participantes, no grupo controlo. O colesterol total teve um decréscimo de 12,1 mg/dL no grupo vegan e 2,2 mg/dL no grupo controlo ($p = 0,20$). Em específico, o LDL diminuiu 7,8 mg/dL no grupo de intervenção, em contrapartida o LDL do grupo controlo aumentou 0,4 mg/dL ($p = 0,35$). O HDL diminuiu 5,2 mg/dL e 2,4 mg/dL no grupo vegan e grupo controlo, respetivamente ($p = 0,34$). Quanto à medicação antilipídica, um maior número de participantes do grupo vegan reduziu a medicação, comparativamente ao grupo com a dieta convencional (quatro versus zero). Da mesma forma, menor número de indivíduos do grupo

experimental aumentou a medicação para o colesterol, relativamente ao grupo sem alterações dietéticas (um versus três).

Lee et al.²² realizou um ensaio clínico randomizado com intervenientes diagnosticados com DM2 que foram designados aleatoriamente para seguir uma dieta vegan (n=46), excluindo qualquer produto de origem animal, ou uma dieta convencional recomendada pela *Korean Diabetes Association* (KDA) 2011 (n=47), por 12 semanas. Foram medidos os valores de HbA1c ao fim de 0, 4 e 12 semanas. Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram: idades compreendidas entre 30 e 70 anos, o uso de medicação antidiabética há pelo menos 6 meses e com um nível de HbA1c de 6,0-11,0% no início do ensaio. Foram excluídos todos os participantes que aumentaram a medicação hipoglicémica ou adicionaram uma nova medicação nos últimos 2 meses, que já praticavam uma dieta vegetariana, doentes grávidas ou com complicações severas como insuficiência renal crónica.

Neste estudo, o grupo que adotou uma dieta vegan foi pedido para que seguisse uma dieta que consistia em cereais integrais, fruta e legumes. Foram dadas instruções específicas: ingestão de arroz integral, evitar arroz branco, evitar alimentos processados com farinha de arroz ou farinha de trigo, evitar qualquer produto de origem animal e favorecer alimentos com baixo índice glicémico. A quantidade de calorias e o tamanho das porções não foram restringidos. Por outro lado, o grupo controlo seguiu a dieta recomendada nas *guidelines KDA* 2011, com restrição da sua ingestão diária de calorias, planeada de forma individualizada, com base no peso corporal, atividade física e necessidade de controlo de peso. As restrições das calorias totais foram comprimidas em 50-60% hidratos de carbono, 15-20% proteína (se a função renal for normal), < 25% lípidos, < 7% gordura saturada, com ingestão mínima de gordura trans e 200 mg/dia de colesterol.

O *outcome* primário foi o nível de HbA1c e os *outcomes* secundários foram o IMC, a circunferência da cintura, pressão sistólica e diastólica, glicemia em jejum e os valores de LDL, HDL e triglicerídeos. Apenas iremos considerar os valores de HbA1c, IMC, glicemia em jejum e valores de LDL, HDL e triglicerídeos. Os valores de HbA1c sofreram uma redução ao longo do tempo em ambos os grupos: -0,5% no grupo vegan ($p<0,01$) e -0,2% no grupo convencional ($p<0,05$). Contudo, a diferença entre os valores iniciais de HbA1c e os valores finais desta medida no grupo com dieta vegan foi tendencialmente maior relativamente ao grupo com dieta convencional ($p=0,017$). Quando a análise foi restrita a indivíduos com alta adesão, a diferença acentua-se, isto é, com -0,9% no grupo vegan e -0,3% no grupo convencional ($p=0,010$). Em relação aos *outcomes* secundários, o IMC reduziu ao

fim de 12 semanas apenas no grupo vegan ($p=0,092$) e os valores de LDL, triglicerídeos e glicemia em jejum não obtiveram diferenças significativas em ambos os grupos. Os indivíduos com alta adesão não tiveram resultados diferentes nos *outcomes* secundários.

Por fim, foi considerado um último ensaio clínico orientado por Barnard et al.²³ que, mais uma vez, teve como objetivo verificar se a dieta vegan melhoraria o controle glicêmico, através do peso corporal, concentração sérica de lipídios, controle tensional e da função renal, de forma mais eficaz do que uma dieta com porções restritas em indivíduos diagnosticados com DM2. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: Indivíduos com diagnóstico de DM2, definido por valores de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões distintas ou diagnóstico médico prévio com medicação instituída há pelo menos 6 meses; hemoglobina glicada entre 6,5-10,5%; com idade acima de 18 anos; vontade e capacidade de cumprir uma dieta *low-fat* vegan ou uma dieta restrita em quantidade de porções; medicação antidiabética inalterada há pelo menos 1 mês antes do início do estudo. Os critérios de exclusão deste ensaio clínico foram: IMC > 45 kg/m²; consumo alcoólico superior a 2 copos por dia, história de abuso alcoólico ou dependência recente; uso de drogas ilícitas nos últimos 6 meses; gravidez; sinais ou sintomas de diabetes mal controlada, incluindo poliúria, polidipsia, visão turva ou perda ponderal incontrolável; medicação instável; com dieta atual com padrão vegetariano; sem fluência no idioma inglês. Foram lecionadas aulas semanais de 1h numa clínica de endocrinologia, acompanhando, assim, os participantes ao longo de todo o ensaio clínico. Todos os indivíduos do presente estudo foram suplementados com vitamina B12.

O estudo em causa contou com uma amostra total de 45 indivíduos, que foram aleatoriamente distribuídos pelo grupo vegan ($n= 21$) ou grupo com porções controladas ($n=24$). Além disso, 2 participantes do grupo vegan e 3 do grupo controle foram excluídos por não completarem as 20 semanas do estudo. Assim sendo, o número total foram 19 no grupo vegan e 21 no grupo controle.

Relativamente ao peso corporal, foi demonstrada uma redução de 6,3kg no grupo vegan e 4,4kg no grupo controle ($p=0,10$), o que representou -2.3 e -1.5 no grupo vegan e controle, respetivamente ($p=0,075$). Por outro lado, os valores de HbA1c reduziram 0,40% em ambos os grupos ($p= 0,68$) e a glicemia em jejum decresceu 16,0 mg/dL no grupo vegan e 12,5 mg/dL no grupo controle ($p= 0,71$). Em relação ao colesterol total e LDL, as suas concentrações no início do estudo já apresentariam valores baixos em ambos os grupos, refletindo o uso de fármacos

hipolipemiantes pela maioria dos participantes. Para além disso, vários participantes do estudo alteraram a sua dose da medicação hipolipemiante, apesar da solicitação para não o fazer, resultando apenas em 14 indivíduos do grupo vegan e 16 do grupo controlo que concluíram o ensaio clínico sem reportarem modificação na sua medicação lipolipemiante. A concentração de LDL diminuiu significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,89$). A concentração de triglicérideos, por outro lado, aumentou no grupo vegan e diminuiu no grupo controlo de forma não significativa. A diferença entre os grupos não atingiu um valor estatístico significativo ($p=0,06$). Finalmente, a avaliação da função renal não demonstrou alterações consequentes durante o estudo.

Resumindo, todos os ensaios clínicos randomizados reportaram uma redução da HbA1c, entre $-1.23\%^{20}$ e $-0.34\%^{24}$ após intervenção com a dieta vegan, ao passo que no grupo controlo não se verificou uma redução em todos os ensaios clínicos. Quando se verificou uma redução, esta foi menos acentuada, sendo que os valores variaram entre -0.6^{20} e $+0.01^{24}$ e apenas 3 artigos originais atingiram significância estatística na redução deste valor^{20,22,24}. Ao nível da glicemia em jejum, todos os ensaios clínicos revelaram uma diminuição mais acentuada dos seus valores no grupo vegan, contudo os resultados não foram estatisticamente significativos. Um outro parâmetro avaliado foi o IMC, no qual se constatou que, mais uma vez, houve uma maior tendência para a redução no grupo vegan do que no grupo controlo, tendo 2 ensaios clínicos mostrado significância estatística^{20,21}.

Relativamente ao colesterol total e LDL, todos os ensaios clínicos apresentaram uma diminuição mais acentuada no grupo vegan, exceto Barnard et al.²³ que obteve uma descida mais significativa no grupo controlo. Apenas 2 artigos originais apresentaram significância estatística, quando a medicação tinha sido inalterada^{20,24}. Quanto ao HDL, todos os estudos demonstraram uma redução com uma maior magnitude no grupo vegan, exceto Barnard et al.²⁴ e Lee et al.²². Por um lado, Barnard et al.²⁴ apresentou dois valores de HDL, sendo que quando foi feito o ajuste da medicação houve uma maior redução no grupo controlo, ao passo de que quando a medicação era inalterada a maior redução dos valores de HDL foi no grupo vegan. No caso de Lee et al., não houve uma redução de HDL nos dois grupos, mas sim um aumento, pelo que o grupo vegan teve o aumento maior. Nenhum dos estudos apresentou significado estatístico. Quanto aos triglicérideos, todos apresentaram uma diminuição mais acentuada no braço de dieta vegan, exceto Lee et al.²², Bunner et al.²¹ e Barnard et al.²³, mas sem significado estatístico.

A albumina urinária demonstrou uma redução mais significativa no grupo vegan, exceto no ensaio clínico de Barnard et al.²³ que aumentou os seus valores e diminuiu no grupo vegan e controlo, respetivamente. Apenas um estudo revelou ser estatisticamente significativo²³. Todos os valores dos resultados nos respetivos *outcomes* estão representados nas tabelas 4,5,6,7,8,9,10 e 11.

Discussão

A DM2 é um distúrbio metabólico caracterizado por um estado crónico de hiperglicemia, associado a uma resistência à atividade da insulina e diminuição da sua produção. A longo prazo é uma doença com impacto significativo na vida do utente, podendo resultar, se não for controlada, em complicações incapacitantes. O tratamento da DM2 deve ser individualizado, segundo parâmetros de controlo glicémico, peso corporal e colesterol sérico, ajustando-se às necessidades do indivíduo. O nível de HbA1c é sugerido como o alvo de controlo metabólico para a maioria das pessoas com DM2, tendo como valor um alvo igual ou inferior a 7%²⁵, pois foi demonstrado que, uma vez atingido este valor, ocorre uma redução das complicações microvasculares e, a longo prazo, da doença macrovascular.²⁶

Atualmente, a DM2 é considerada uma doença poligénica e multifatorial^{27,28}, associada a fatores de risco ambientais como o estilo de vida. Esta revisão sistemática procurou fornecer evidência de que modificar a qualidade de macronutrientes pode melhorar o controlo glicémico e o risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares, nomeadamente, microalbuminúria, avaliado através da albumina urinária de 24h, e no risco cardiovascular, avaliado ao nível da concentração de colesterol sérico total, de HDL, de LDL, triglicédeos e IMC.

Todos os ensaios clínicos randomizados reportaram uma tendência para a redução da HbA1c entre -1.23%²⁰ e -0.34%²⁴ após intervenção com a dieta vegan, pelo que 3 artigos originais atingiram significância estatística^{20,22,24}. Ao nível da glicemia em jejum, todos os ensaios clínicos revelaram uma predisposição para diminuição mais acentuada dos seus valores no grupo vegan, contudo não foram estatisticamente significativos. Um outro parâmetro avaliado foi o IMC, no qual se constatou que, mais uma vez, houve uma maior tendência para redução no grupo vegan do que no grupo controlo, com 2 ensaios clínicos com significância estatística^{20,21}. O principal mecanismo que poderá explicar os resultados acima e que se pensa estar por detrás da maioria das intervenções dietéticas no controlo

glicémico é o controlo do peso corporal, particularmente na gordura visceral²⁹⁻³¹. No entanto, das dietas apresentadas nos ensaios clínicos presentes nesta revisão, parece haver outros mecanismos de interferência³².

A maioria das dietas recomendadas na gestão da DM2 têm por base restrições quanto à quantidade de porções em cada refeição, calorias ingeridas e quantidade de hidratos de carbono. No caso da dieta vegan, verificou-se que não havia nenhuma restrição a este nível, exceto em Bunner et al.²¹ Apesar desta dieta ser caracteristicamente alta em hidratos de carbono, todos os ensaios clínicos envolvidos nesta revisão demonstraram um efeito benéfico ao nível da redução dos valores de glicose em jejum, com uma magnitude superior às outras dietas comparadas nos estudos. Como explicação para este parâmetro, podemos atribuir ao facto de que a dieta vegan tem elevada quantidade de fibra e baixa quantidade de gordura, resultando numa diminuição da densidade energética.²⁹

A fibra contida na dieta vegan tem um papel importante na redução de glicose pós-prandial, por mecanismos de redução do esvaziamento gástrico e, consequentemente, uma digestão e absorção mais lenta de hidratos de carbono³³. Além disso, a fibra não é enzimaticamente digerida em subunidades absorvíveis, pelo que cerca de 40% é fermentada numa cadeia curta de ácidos gordos que são transformados em energia³⁴. Desta forma, a energia contida na fibra por unidade de peso é baixa, contribuindo para uma baixa densidade energética. Além disso, tem um papel importante no aumento da secreção de ácido biliar. A par disto, o facto de uma alimentação rica em fibra conter menos densidade energética para a mesma quantidade de peso dos alimentos, está associado ao aumento da saciedade e diminuição da energia calórica ingerida^{35,36}.

Um outro mecanismo que pode explicar o efeito da dieta vegan poderá ser pela redução dos lípidos intramiocelulares (IMCL)³⁷. Existe uma forte evidência de que os IMCL estão aumentados em indivíduos com reduzida sensibilidade à insulina, comparativamente aos indivíduos com considerável sensibilidade à insulina³⁸⁻⁴². Um estudo caso demonstrou que a concentração de IMCL era 31% inferior no grupo vegan do que no grupo onívoro ($p=0,01$), e consequentemente foi também avaliado o efeito ao nível da função das células beta que, por sua vez, revelaram uma melhoria de função⁴³.

Em relação ao colesterol total e LDL, todos apresentaram uma predisposição para a diminuição mais acentuada no grupo vegan, exceto Barnard et al.²³ que obteve uma descida mais significativa no grupo controlo. Apenas 2 artigos originais apresentaram significância estatística, quando a medicação tinha sido

inalterada^{20,24}. O efeito que a dieta vegan tem na redução do colesterol⁴⁴, pode dever-se ao facto de que este tipo de dieta é, na sua base, baixa em gordura saturada e alta em fibra, o que por sua vez tem um grande impacto ao nível das complicações cardiovasculares. O risco cardiovascular é um parâmetro que deve ser monitorizado no indivíduo diabético, pois trata-se da primeira causa de morbilidade e mortalidade na diabetes.

Seria de esperar que a dieta vegan, caracteristicamente associada a uma ingestão de elevadas quantidades de hidratos de carbono, pudesse ter um efeito no sentido de aumentar o nível sérico de triglicerídeos²⁹. No entanto, todos apresentaram uma tendência para a sua diminuição e de forma mais acentuada no grupo vegan, exceto Lee et al.²², Bunner et al.²¹ e Barnard et al.²³, mas sem diferenças estatisticamente significativas. A par disto, decorreram outros estudos que avaliaram este mesmo parâmetro, tendo sido verificado que dietas com ingestão de elevadas quantidades de hidratos de carbono refinados poderiam ter um papel no aumento da concentração de triglicerídeos em alguns indivíduos⁴⁴. Uma dieta rica em fibra, com baixo índice glicémico, como as dietas vegans englobadas nos estudos considerados, parecem ter um papel na redução dos triglicerídeos, aliado ao facto da própria perda de peso poder ter esse efeito.

Por outro lado, os valores de HDL demonstraram diferenças desfavoráveis tanto ao nível da dieta vegan como das várias dietas controlo, exceto em Lee et al. que ao invés de apresentar uma redução dos seus valores, demonstrou um aumento em ambos os grupos, com uma magnitude maior no grupo vegan. Contudo, nenhum estudo obteve diferenças estatisticamente significativas. Uma meta-análise⁴⁵ procurou analisar esta questão, tendo demonstrado que os valores de HDL tendem a reduzir, tal como foi observado nos ensaios clínicos avaliados, no início da perda de peso, mas se se mantiver uma perda de peso sustentada os valores de HDL aumentam.

A albumina urinária foi avaliada no sentido de perceber se haveria um benefício clínico quanto às repercussões microvasculares, nomeadamente ao nível do rim. Foi demonstrada uma redução tendencialmente mais significativa no grupo vegan, exceto Barnard et al.²³ que revelou um aumento dos seus valores e diminuição no grupo vegan e controlo, respetivamente. Verificou-se um IC de -7.1²⁰ e -27.4²⁴, o que representa uma diferença significativa entre os grupos. Contudo, não é extrapolado em termos estatísticos, sendo que apenas Barnard et al.²³ apresentou significado estatístico.

Existiram vários fatores que tornaram difícil a comparação dos resultados entre os estudos, tais como a duração do follow-up, as alterações da medicação, o nível inicial de HbA1c e de IMC, entre outros. Além disso, uma outra limitação encontrada foi a dificuldade em saber, com certeza, a extensão de participantes que eram 100% aderentes à dieta de intervenção. Outras limitações foram o número reduzido de ensaios clínicos incluídos, os tamanhos amostrais pequenos e o facto de ser impossível ensaios clínicos duplo-cegos com intervenção na dieta, o que dificulta a retirada de conclusões mais definitivas. Além disso, durante o processo de pesquisa nas várias bases de dados, foi feita uma tentativa de aceder à EMBASE, a qual não foi possível.

Conclusão

Conclui-se assim, que a dieta vegan está associada a uma ingestão de alimentos com um perfil bioquímico que parece ter um efeito anti hiperglicémico e cardioprotetor.

Contudo, não existem muitos estudos nos quais a intervenção tenha por base uma dieta vegan exclusiva, mas sim uma dieta *plant based*, que engloba alimentos de origem animal, como ovos, leite, entre outros. Desta forma, para que se consiga obter resultados estatisticamente significativos, são necessários mais estudos nesta temática e por períodos de tempo mais longos, com amostras maiores. Só assim, é possível afirmar com certeza que a dieta vegan é uma dieta aceitável, segura e alternativa às outras dietas recomendadas a indivíduos com diabetes e se esta terá real impacto na diminuição da morbilidade e mortalidade por causa cardiovascular.

É, também, importante salientar que a dieta vegan apresenta alguns efeitos adversos associados à exclusão de alguns nutrientes a longo prazo. Apesar da dieta vegan ser baixa em gordura total e saturada, em colesterol e alta em fibra e hidratos de carbono complexos, em comparação com dietas omnívoras^{46,47}, é uma dieta em que o planeamento é de extrema importância para que se consiga adequar a ingestão de micronutrientes às necessidades de cada indivíduo. Desta forma, é recomendado um apoio nutricional, por nutricionistas especializados em dietas vegan, para colmatar a tendência que o veganismo tem para défices de vitamina B12, vitamina D, cálcio, ferro e baixo aporte de proteína⁴⁸.

Apêndice

Quadros

Quadro I – Expressões de pesquisa

Sites	Expressões de pesquisa
PubMed (<i>Clinical Queries</i>)	("type 2 diabetes mellitus" "vegan diet") AND (Therapy/Broad[filter])
TRIP database (PICO)	P: type 2 diabetes mellitus I: vegan diet
Scopus (Query String)	TITLE-ABS- KEY (type 2 diabetes AND mellitus, AND vegan AND diet)

Quadro II – Elementos do estudo

Descrição	Abreviação	Elementos da pergunta clínica
População	P	Adultos com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
Intervenção	I	Dieta <i>vegan</i>
Comparador	C	Outras dietas
<i>Outcomes</i>	O	HbA1c, IMC, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicerídeos e albumina urinária
Desenho do estudo	S	Ensaios clínicos aleatorizados

Quadro III - Características dos estudos controlados randomizados

Referência	Participantes	Estudo	Follow-up (semanas)	Dieta Controlo	RV (Pontuação)
Barnard (2006) ²⁰	99 (49V + 50C)	P	22	Dieta ADA	4
Barnard (2009) ²⁴	99 (49V + 50C)	P	74	Dieta ADA	4
Bunner (2015) ²¹	33 (17V + 16C)	P	34	Dieta habitual	4
Lee (2016) ²²	93 (47V + 46C)	P	12	Dieta KDA	3.5
Barnard (2018) ²³	40 (19V + 21C)	P	20	Dieta por porções controladas	4

V= vegan; C= Controlo; P= paralelo; RV= Risco de viés

Num total de 5 pontos, estudos com 5.0-4.5 pontos são considerados “*low*” com 4.0-3.5 pontos “*moderate*” e <3.5 pontos “*high*”, em relação ao risco de viés. Foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool*¹⁹

Quadro IV - Alterações nos valores Hemoglobina glicada (HbA1c) (%)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controle			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^a	8.0 (1.1)	7.1 (1.0)	-1.0 (1.2)*	7.9 (1.0)	7.4 (1.0)	-0.6 (1.1)**	-0.4 (-0.9 a 0.1)	0.09
Barnard (2006) ^b	8.07 (1.24)	6.84 (0.84)	-1.23 (1.38)	7.88 (0.93)	7.50 (1.03)	-0.38 (1.11)	-0.85 (-1.51 a 0.19)	0.01
Barnard (2009) ^a	8.05 (0.16)	7.71 (0.19)	-0.34 (0.19)	7.93 (0.14)	7.79 (0.18)	-0.14 (0.17)	-0.20 (-0.71 a 0.30)	0.43
Barnard (2009) ^b	8.05 (0.16)	7.65 (0.15)	-0.40 (0.14)	7.93 (0.14)	7.94 (0.16)	+0.01 (0.13)	-0.41 (-0.78 a -0.04)	0.03
Bunner (2015)	8.0 (1.7)	7.2 (1.4)	-0.8 (1.2)	7.8 (1.6)	7.8 (1.4)	0.0 (0.9)	-0.7 (-1.5 a 0.1)	0.07
Lee (2016) ^e	7.7 (1.3)	7.1 (1.3)	-0.5 (0.8)‡	7.4 (1.0)	7.2 (0.9)	-0.2 (0.7)	-	0.017
Lee (2016) ^f	7.5 (1.2)	6.6 (0.9)	-0.9 (0.8)‡	7.4 (1.1)	7.2 (1.0)	-0.3 (0.7)	-	0.010
Barnard (2018) ^b	6.7	6.2	-0.4	6.8	6.2	-0.4‡	0.1 (-0.2 a 0.6)	0.68

Os valores estão apresentados em média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^aValores com ajuste de medicação antidiabética e ^bvalores com medicação antidiabética inalterada. ^eValores dos participantes todos e ^fValores referentes aos indivíduos com alta adesão. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, ‡ P< 0.01, || P< 0.05 e † P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro V - Alterações na glicemia em jejum

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controle			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^a	163.5 (53.2)	128.0 (35.5)	-35.5 (48.3)*	160.4 (40.7)	125.8 (34.4)	-34.6 (44.7)*	-0.9 (-19.5 a 17.6)	0.92
Barnard (2006) ^b	177.4 (53.2)	128.2 (32.4)	-49.2 (55.0)‡	160.3 (37.0)	132.2 (36.9)	-28.2 (45.0)	-21.2 (-47.6 a 5.5)	0.12
Barnard (2009) ^a	163.5 (7.6)	144.0 (7.7)	-19.5 (7.1)‡	160.4 (5.8)	146.4 (8.03)	-14.0 (8.2)	-5.5 (-27.1 a 16.0)	0.61
Barnard (2009) ^b	163.5 (7.6)	149.4 (8.1)	-14.1 (5.8)‡	160.4 (5.8)	153.9 (8.1)	-6.5 (6.7)	-7.6 (-25.3 a 10.1)	0.40
Bunner (2015)	160.6 (73.5)	134.6 (51.6)	-25.9 (65.0)	157.4 (60.5)	138.2 (51.3)	-19.2 (55.6)	-6.8 (-49.0 a -35.5)	0.75
Lee (2016)	138.4 (52.4)	125.2 (38.0)	-13.2 (47.4)	126.3 (37.7)	126.3 (33.0)	0.0 (39.1)	-	0.146
Barnard (2018) ^b	125.0	109.0	-16.0	126.0	101.0	-12.5	7.5 (-14 a 44)	0.71

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^aValores com ajuste de medicação antidiabética e ^bvalores com medicação antidiabética inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, † P< 0.01, ‡ P< 0.05 e ‡ P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro VI- Alterações do IMC (kg/m²)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controlo			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^a	33.9 (7.8)	31.8 (7.5)	-2.1 (1.5)*	35.9 (7.0)	34.3 (7.3)	-1.5 (1.5)*	-0.6 (-1.2 a 0.1)	0.08
Barnard (2006) ^b	36.1 (7.5)	33.8 (7.2)	-2.3 (1.5)	36.0 (5.8)	34.9 (5.9)	-1.1 (1.2)	-1.2 (-1.9 a -0.5)	0.001
Barnard (2009) ^a	33.9 (1.1)	32.3 (1.2)	-1.6 (0.3)*	35.9 (1.0)	34.8 (1.1)	-1.1 (0.3)**	-0.5 (-1.4 a 0.4)	0.25
Bunner (2015)	35.9 (6.0)	33.5 (5.7))	-2.4 (1.5)*	36.2 (7.1)	36.0 (7.1)	-0.2 (1.2)	-2.2 (-3.2 a -1.2)	< 0.001
Lee (2016)	23.9 (3.4)	23.5 (3.4)	-0.5 (0.9)‡	23.1 (2.4)	23.0 (2.4)	-0.1 (0.6)	-	0.092
Barnard (2018) ^b	34.9 (1.5)	32.6 (1.3)	-2.3 (0.4)**	33.0 (1.3)	31.5 (1.2)	-1.5 (0.2)**	-0.8 (-1.7 a 0.1)	0.075

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^aValores com ajuste de medicação antidiabética e ^bvalores com medicação antidiabética inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, ‡ P< 0.01, || P< 0.05 e † P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro VII - Alterações no colesterol total (mg/dL)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controlo			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^c	187.0 (37.4)	159.3 (31.9)	-27.7 (28.5)*	198.9 (44.0)	174.6 (36.2)	-24.2 (30.5)*	-3.5 (-15.3 a 8.3)	0.56
Barnard (2006) ^d	190.5 (36.8)	156.9 (25.1)	-33.5 (21.5)*	194.9 (40.9)	175.9 (36.2)	-19.0 (28.5)‡	-14.5 (-25.8 a -3.2)	0.01
Barnard (2009) ^c	187.0 (5.3)	165.5 (4.5)	-21.6 (4.2)*	198.9 (6.2)	184.1 (5.5)	-14.8 (5.1)‡	-6.8 (-19.9 a 6.4)	0.31
Barnard (2009) ^d	187.0 (5.3)	166.6 (4.0)	-20.4 (3.3)*	198.9 (6.2)	192.1 (6.4)	-6.8 (4.3)‡	-13.7 (-24.4 a -2.9)	0.01
Bunner (2015)	171.2 (48.4)	159.1 (42.6)	-12.1 (37.8)	173.4 (41.4)	175.6 (34.0)	2.2 (25.6)	-14.4 (-36.9 a 8.2)	0.20
Lee (2016)	-	-	-	-	-	-	-	-
Barnard (2018) ^d	157.4 (7.6)	146.4 (7.8)	-10.9 (6.5)	155.6 (6.0)	136.7 (7,1)	-18.9 (3.8)**	8.0 (-7.0 a 23.0)	0.28

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^cValores com ajuste de medicação lipolipemiante e ^dvalores com medicação lipolipemiante inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, ‡ P< 0.01, || P< 0.05 e † P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro VIII - Alterações no LDL (mg/dL)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controle			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^c	104.4 (32.9)	88.0 (27.8)	-16.4 (30.6)**	118.5 (41.5)	103.1 (33.3)	-15.4 (25.1)*	-1.0 (-12.3 a 10.3)	0.86
Barnard (2006) ^d	107.3 (34.3)	84.6 (22.5)	-22.6 (22.0)*	115.3 (40.4)	104.6 (33.7)	-10.7 (23.3)	-11.9 (-22.2 a -1.7)	0.02
Barnard (2009) ^c	104.4 (4.7)	90.9 (4.4)	-13.5 (4.3)‡	117.7 (5.9)	108.3 (5.4)	-9.4 (4.5)	-4.1 (-16.4 a 8.2)	0.51
Barnard (2009) ^d	104.4 (4.7)	90.8 (3.7)	-13.5 (2.6)‡	117.7 (5.9)	114.3 (5.9)	-3.4 (3.9)	-10.1 (-19.4 a -0.8)	0.03
Bunner (2015)	89.0 (38.3)	81.2 (34.2)	-7.8 (28.9)	95.4 (43.6)	97.8 (34.5)	0.4 (21.0)	-8.2 (-25.8 a 9.5)	0.35
Lee (2016)	92.7 (28.5)	89.9 (32.3)	-2.8 (17.8)	102.8 (39.0)	97.8 (36.1)	-1.0 (29.3)	-	0.732
Barnard (2018) ^d	75.6 (8.1)	63.7 (7.7)	-11.9 (3.9)‡	74.8 (4.9)	62.1 (4.6)	-12.7 (3.6)‡	0.8 (-10.1 a 11.6)	0.89

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^cValores com ajuste de medicação lipolipemiante e ^dvalores com medicação lipolipemiante inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, ‡ P< 0.01, || P< 0.05 e ¶ P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro IX - Alterações no HDL (mg/dL)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controlo			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^c	52.3 (19.7)	47.3 (16.9)	-5.0 (7.1)*	49.8 (14.5)	46.6 (11.8)	-3.2 (11.0)	-1.8 (-5.5 a 1.9)	0.34
Barnard (2006) ^d	54.6 (21.0)	48.6 (18.4)	-6.0 (6.8)	49.2 (15.5)	46.4 (12.2)	-2.8 (11.6)	-3.2 (-7.5 a 1.1)	0.14
Barnard (2009) ^c	52.3 (2.8)	51.3 (2.6)	-1.0 (1.0)	49.8 (2.1)	48.6 (2.1)	-1.3 (1.7)	0.3 (-3.7 a 4.2)	0.89
Barnard (2009) ^d	52.3 (2.8)	51.4 (2.8)	-0.9 (1.1)	49.8 (2.1)	49.2 (2.1)	-0.7 (1.7)	-0.3 (-4.3 a 3.8)	0.90
Bunner (2015)	52.1 (15.1)	46.8 (11.4)	-5.2 (10.1)	47.4 (18.9)	45.0 (16.9)	-2.4 (6.9)	-2.9 (-8.9 a 3.2)	0.34
Lee (2016)	50.0 (12.3)	52.2 (14.9)	2.2 (8.8)	51.2 (13.3)	51.7 (13.0)	0.5 (8.2)	-	0.459
Barnard (2018) ^d	54.6 (4.6)	51.2 (4.8)	-3.4 (1.6)	57.7 (3.8)	56.6 (3.9)	-1.1 (1.5)	-2.4 (-6.8 a 2.1)	0.29

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^cValores com ajuste de medicação lipolipemiante e ^dvalores com medicação lipolipemiante inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, †P< 0.01, || P< 0.05 e ‡P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro X - Alterações nos triglicerídeos (mg/dL)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controlo			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^c	148.1 (112.5)	119.7 (56.0)	-28.5 (80.0)	158.1 (133.1)	132.9 (114.4)	-25.1 (124.7)	-3.3 (-45.2 a 38.6)	0.87
Barnard (2006) ^d	140.3 (89.1)	118.2 (57.3)	-22.2 (58.5)	157.4 (143.0)	134.6 (122.9)	-22.8 (134.3)	0.6 (-45.9 a 47.2)	0.98
Barnard (2009) ^c	148.1 (16.1)	114.2 (9.7)	-33.9 (12.7)	158.1 (18.8)	150.3 (28.8)	-7.8 (28.9)	-26.1 (-89.2 a 37.0)	0.41
Barnard (2009) ^d	148.1 (16.1)	120.0 (10.2)	-28.1 (10.3)	158.1 (18.8)	158.1 (29.1)	0.0 (28.7)	-28.1 (-89.0 a 32.9)	0.36
Bunner (2015)	151.0 (66.3)	155.7 (61.6)	4.7 (56.2)	152.6 (88.8)	174.5 (110.6)	21.9 (68.9)	-17.2 (-61.2 a 26.8)	0.43
Lee (2016)	130.3 (61.7)	143.7 (92.4)	13.4 (72.8)	147.7 (113.8)	128.8 (57.9)	-18.9 (81.9)	-	0.053
Barnard (2018) ^d	155.9 (25.9)	176.7 (31.1)	-20.8 (21.4)	115.6 (10.8)	90.7 (8.7)	-24.9 (7.1)‡	45.7 (-2.1 a 93.6)	0.06

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^cValores com ajuste de medicação lipolipemiente e ^dvalores com medicação lipolipemiente inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, ‡ P< 0.01, || P< 0.05 e † P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Quadro XI - Alterações na albumina urinária/24h (mg/dL)

Referência	Grupo Vegan			Grupo Controlo			Diferença entre grupo Média (IC 95%)	Valor p
	Inicial	Final	Dif	Inicial	Final	Dif		
Barnard (2006) ^{b,d}	33.0 (51.8)	14.6 (17.8)	-18.4 (39.0)	55.0 (263.1)	43.7 (212.0)	-11.3 (53.9)	-7.1 (-25.9 a 11.7)	0.45
Barnard (2009) ^{a,c}	33.0 (7.4)	20.2 (4.6)	-12.8 (7.0)	55.0 (37.2)	69.5 (47.2)	14.6 (12.0)	-27.4 (-55.1 a 0.3)	0.05
Bunner (2015)	-	-	-	-	-	-	-	-
Lee (2016)	-	-	-	-	-	-	-	-
Barnard (2018) ^{b,d}	0.7	0.8	0.2	0.6	0.6	-0.05	0.75 (0.1 a 9.8)	0.027

Os valores estão apresentados como média (DP quando possível); Dif = Diferença; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio Padrão. ^aValores com ajuste de medicação antidiabética, ^bvalores com medicação antidiabética inalterada e ^dvalores com medicação lipolipemiante inalterada. Estão listados valores P como comparação entre as alterações dos grupos. *P< 0.0001, **P< 0.001, † P< 0.01, || P< 0.05 e ‡ P< 0.01 para alterações entre os grupos.

Figuras

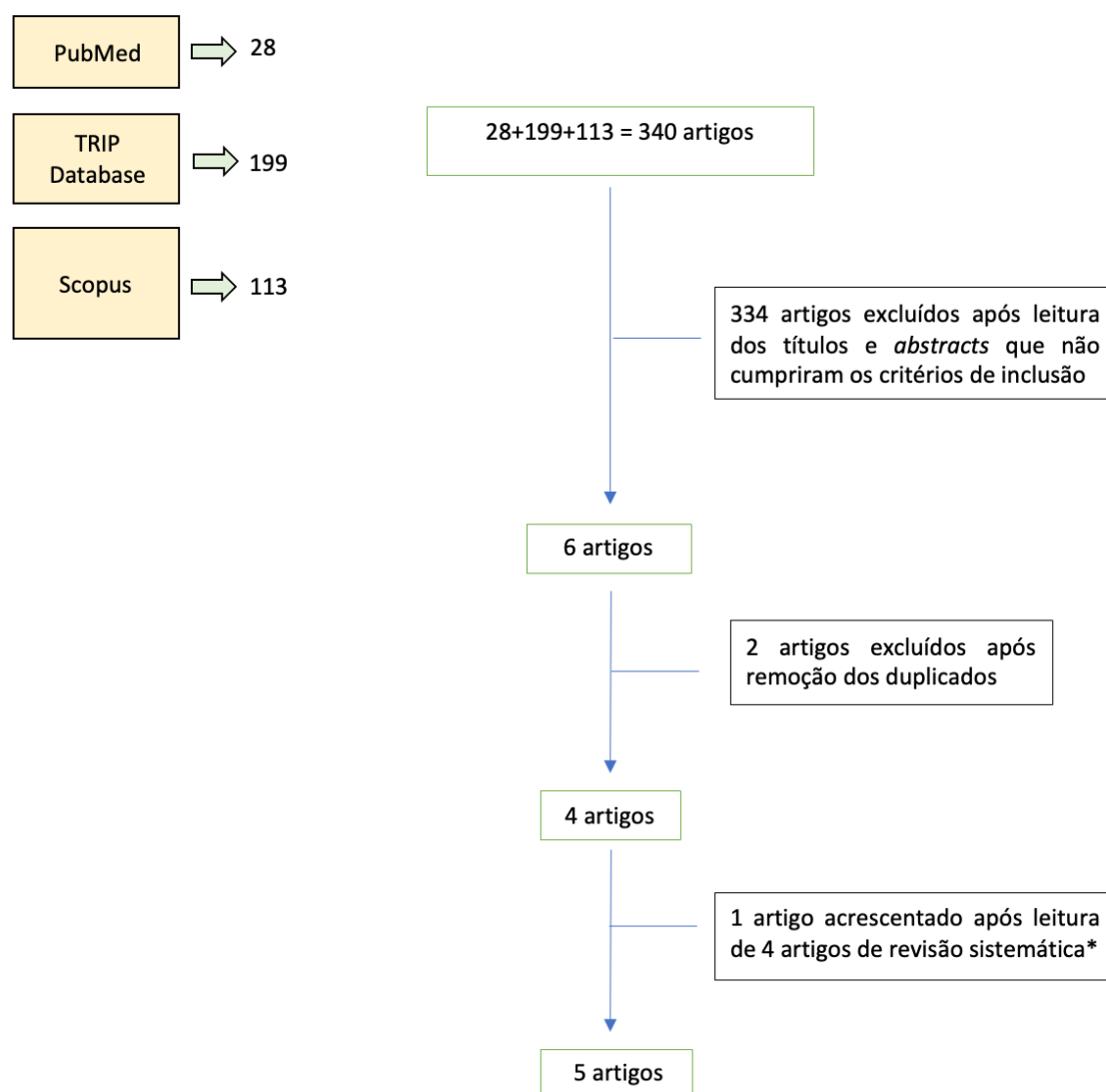


Figura 1 – Fluxograma da primeira fase de processo de seleção de artigos

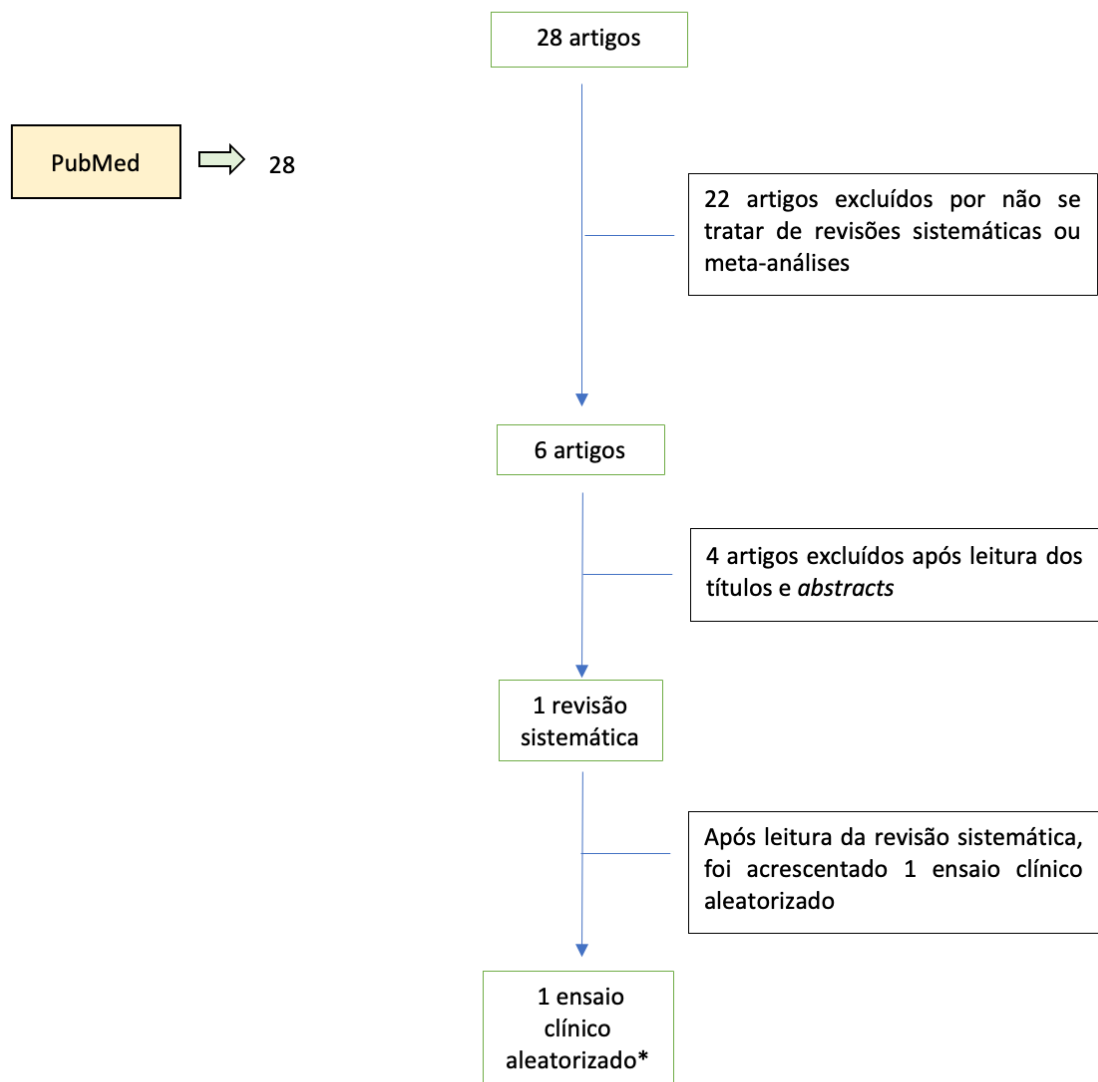


Figura 2 – Fluxograma da segunda fase de processo de seleção de artigos

Bibliografia

1. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. World Health Organization; 2016. Accessed May 20, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
2. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Icks A, Kuß O, Rathmann W. Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. *Diabet Med*. 2017;34(6):855-861. doi:10.1111/dme.13336
3. Gan D, International Diabetes Federation. *Diabetes atlas 2000*. International Diabetes Federation; 2000.
4. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. In: Edward J Boyko, Dianna J Magliano Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte, Phil Riley Pouya Saeedi, Hong Sun. <https://diabetesatlas.org/>
5. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. In: Suvi Karuranga, Joao da Rocha Fernandes, Yadi Huang, Belma Malanda. <https://diabetesatlas.org/>
6. Diabetes: Factos e Números os anos de 2016, 2017 e 2018. [www.spd.pt / diabetes@spd.pt / observatorio@spd.pt](http://www.spd.pt/diabetes@spd.pt/observatorio@spd.pt)
7. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372-1382. doi:10.2337/dc15-0730
8. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, et al. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:533-542. doi:10.2147/JMDH.S69000
9. Weaver RG, Hemmelgarn BR, Rabi DM, et al. Association between participation in a brief diabetes education programme and glycaemic control in adults with newly diagnosed diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014;31(12):1610-1614. doi:10.1111/dme.12513
10. American Diabetes Association. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement_1):S65-S72. doi:10.2337/dc18-S007
11. Wu W, Liu L, Zhu H, et al. Butyrolactone-I, an efficient α -glucosidase inhibitor, improves type 2 diabetes with potent TNF- α -lowering properties through modulating gut microbiota in db/db mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2019;33(11):12616-12629. doi:10.1096/fj.201901061R
12. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9933):1999-2007. doi:10.1016/S0140-6736(14)60613-9
13. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970-1980. doi:10.1016/j.jand.2016.09.025
14. Tuso PJ, Ismail MH, Ha BP, Bartolotto C. Nutritional update for physicians: plant-based diets. *Perm J*. 2013;17(2):61-66. doi:10.7812/TPP/12-085
15. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3640-3649. doi:10.1080/10408398.2016.1138447
16. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S64-S79. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.009
17. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Port*. 2019;32(3):227. doi:10.20344/amp.11923
18. Pollakova D, Andreadi A, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D, Tubili C. The Impact of Vegan Diet in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(6):2123. doi:10.3390/nu13062123
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for

- assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
20. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, et al. A Low-Fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1777-1783. doi:10.2337/dc06-0606
 21. Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e158. doi:10.1038/nutd.2015.8
 22. Lee YM, Kim SA, Lee IK, et al. Effect of a Brown Rice Based Vegan Diet and Conventional Diabetic Diet on Glycemic Control of Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized Clinical Trial. Meyre D, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0155918. doi:10.1371/journal.pone.0155918
 23. Barnard ND, Levin SM, Gloede L, Flores R. Turning the Waiting Room into a Classroom: Weekly Classes Using a Vegan or a Portion-Controlled Eating Plan Improve Diabetes Control in a Randomized Translational Study. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(6):1072-1079. doi:10.1016/j.jand.2017.11.017
 24. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1588S-1596S. doi:10.3945/ajcn.2009.26736H
 25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S83-S96. doi:10.2337/dc22-S006
 26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi:10.2337/dc14-S081
 27. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007;24(5):451-463. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x
 28. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):E6275. doi:10.3390/ijms21176275
 29. Barnard ND, Scialli AR, Turner-McGrievy G, Lanou AJ, Glass J. The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. *Am J Med*. 2005;118(9):991-997. doi:10.1016/j.amjmed.2005.03.039
 30. Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011;28(5):549-559. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x
 31. Le LT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients*. 2014;6(6):2131-2147. doi:10.3390/nu6062131
 32. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1392-1398. doi:10.1056/NEJM200005113421903
 33. Livesey G, Tagami H. Interventions to lower the glycemic response to carbohydrate foods with a low-viscosity fiber (resistant maltodextrin): meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):114-125. doi:10.3945/ajcn.2008.26842
 34. Story JA, Kritchevsky D. Bile acid metabolism and fiber. *Am J Clin Nutr*. 1978;31(10 Suppl):S199-S202. doi:10.1093/ajcn/31.10.S199
 35. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev*. 2001;59(5):129-139. doi:10.1111/j.1753-4887.2001.tb07001.x
 36. Kendall A, Levitsky DA, Strupp BJ, Lissner L. Weight loss on a low-fat diet: consequence of the imprecision of the control of food intake in humans. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(5):1124-1129. doi:10.1093/ajcn/53.5.1124
 37. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664-671. doi:10.1056/NEJMoa031314
 38. Falholt K, Jensen I, Lindkaer Jensen S, et al. Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1988;5(1):27-31. doi:10.1111/j.1464-5491.1988.tb00936.x
 39. Phillips DI, Caddy S, Ilic V, et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity:

- evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism*. 1996;45(8):947-950. doi:10.1016/s0026-0495(96)90260-7
40. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997;46(6):983-988. doi:10.2337/diab.46.6.983
 41. Forouhi NG, Jenkinson G, Thomas EL, et al. Relation of triglyceride stores in skeletal muscle cells to central obesity and insulin sensitivity in European and South Asian men. *Diabetologia*. 1999;42(8):932-935. doi:10.1007/s001250051250
 42. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia*. 1999;42(1):113-116. doi:10.1007/s001250051123
 43. Goff LM, Bell JD, So PW, Dornhorst A, Frost GS. Veganism and its relationship with insulin resistance and intramyocellular lipid. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(2):291-298. doi:10.1038/sj.ejcn.1602076
 44. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003;290(4):502-510. doi:10.1001/jama.290.4.502
 45. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-328. doi:10.1093/ajcn/56.2.320
 46. Turner-McGrievy GM, Barnard ND, Scialli AR, Lanou AJ. Effects of a low-fat vegan diet and a Step II diet on macro- and micronutrient intakes in overweight postmenopausal women. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2004;20(9):738-746. doi:10.1016/j.nut.2004.05.005
 47. Turner-McGrievy GM, Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, Gloede L, Green AA. Changes in nutrient intake and dietary quality among participants with type 2 diabetes following a low-fat vegan diet or a conventional diabetes diet for 22 weeks. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(10):1636-1645. doi:10.1016/j.jada.2008.07.015
 48. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(6):748-765. doi:10.1053/jada.2003.50142

