



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS TERLEIRA VALADARES PEREIRA

***Influência da dieta vegan nas complicações micro e  
macrovasculares da diabetes mellitus tipo 2***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. CAROLINA MORENO

PROFESSORA DOUTORA LEONOR GOMES

NOVEMBRO/2021



***Influência da dieta vegan nas complicações micro e macrovasculares da diabetes mellitus tipo 2***

Artigo de Revisão Narrativa

Inês Terleira Valadares Pereira<sup>1,2</sup>

Ana Carolina Moreno Varela dos Santos, MD<sup>1,3</sup>

Maria Leonor Viegas Gomes, MD, PhD<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> inesterleira@hotmail.com, Avenida de Santana, nº 39, 3º esquerdo, 4910-225, Moledo

<sup>3</sup> carolinamoreno@sapo.pt, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-361, Coimbra

<sup>4</sup> leonorgomes@hotmail.com, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-361, Coimbra

Trabalho final do 6º ano com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Novembro de 2021 | Coimbra

## Índice

Resumo	5
Palavras-chave	5
Abstract	6
Keywords	6
Lista de abreviaturas	7
Introdução	9
Metodologia	10
1. Definição e fisiopatologia das complicações da DM	11
1.1. Complicações microvasculares	12
1.1.1. Nefropatia diabética	12
1.1.2. Retinopatia diabética	13
1.1.3. Neuropatia diabética	14
1.2. Complicações macrovasculares	15
1.2.1. Doença arterial coronária	16
1.2.2. Acidente vascular cerebral	16
1.2.3. Doença arterial periférica	16
2. Dieta <i>Vegan</i>	16
2.1. História e definição	16
2.2. Efeitos na saúde	17
2.3. Potenciais défices nutricionais	19
3. Dieta <i>Vegan</i> na DM2	22
3.1. Influência	22
3.2. Prevenção	25
3.3. Controlo e tratamento	26
4. Impacto da dieta <i>vegan</i> no controlo das complicações micro e macrovasculares da DM2	28
4.1. Retinopatia diabética	28
4.2. Nefropatia diabética	29
4.3. Neuropatia diabética	30
4.4. Complicações macrovasculares	30
Conclusões	33
Agradecimentos	34
Referências bibliográficas	35

## Resumo

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças mais comuns e de crescimento mais rápido em todo o mundo e as suas complicações micro e macrovasculares são a principal causa de morbimortalidade nos indivíduos com DM2.

O número de novos casos de diabetes aumentou muito nos últimos anos, não só devido a um diagnóstico mais precoce mas também devido a determinadas escolhas de estilo de vida, como dietas inadequadas e sedentarismo.

Uma dieta inadequada é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças crónicas e morte prematura, e é o principal fator relacionado com a prevalência da DM2. Uma dieta vegetariana tem mostrado consistentemente menor risco de eventos cardiometabólicos e de alguns cancros. Para além da exclusão da carne, uma dieta que não inclua ovos nem laticínios parece oferecer um benefício adicional. De facto, comparando com as dietas ovo-lacto-vegetarianas, as dietas *vegan* mostram proteção adicional contra a obesidade, hipertensão arterial, DM2 e mortalidade cardiovascular.

A implementação de uma dieta à base de plantas é custo-efetiva, pode reduzir o índice de massa corporal, a pressão arterial, a hemoglobina A1c e os níveis de colesterol, podendo também reduzir o número de fármacos necessários. Por estas razões, as dietas baseadas em plantas, como a dieta *vegan*, especialmente se forem aliadas ao exercício físico, mostram ser um excelente complemento ou alternativa ao tratamento da DM2, não só na medida em que podem prevenir o seu aparecimento, como também porque permitem atingir um melhor controlo glicémico e prevenir o desenvolvimento e a progressão das complicações da DM2.

Uma equipa multidisciplinar (endocrinologistas, nutricionistas, peritos do exercício físico) que esteja atenta aos potenciais défices nutricionais, sua suplementação, ajuste de medicação, controlo analítico e adaptação ao exercício físico, será fulcral no sucesso da evolução destes doentes.

Este artigo de revisão pretende estudar a influência da dieta *vegan* na prevenção e no tratamento das complicações micro e macrovasculares da DM2.

## Palavras-chave

Dieta *vegan*; diabetes; complicações; macrovasculares; microvasculares

## **Abstract**

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the most common and fastest growing diseases in the world and its micro and macrovascular complications are the main cause of morbidity and mortality in individuals with DM2.

The number of new cases of diabetes has increased dramatically in recent years, not only due to earlier diagnosis but also due to certain lifestyle choices, such as poor diets and sedentary lifestyles.

An inadequate diet is one of the main factors contributing to the development of chronic diseases and premature death, and it is the main factor related to the prevalence of DM2. A vegetarian diet has consistently been shown to lower the risk of cardiometabolic events and some cancers. In addition to excluding meat, a diet that does not include eggs or dairy products appears to offer an additional benefit. In fact, compared to ovo-lacto-vegetarian diets, vegan diets show additional protection against obesity, hypertension, DM2 and cardiovascular mortality.

Implementing a plant-based diet is cost-effective, can reduce body mass index, blood pressure, hemoglobin A1c and cholesterol levels, and it can also reduce the number of medications needed. For these reasons, plant-based diets, such as the vegan diet, especially if they are combined with physical exercise, prove to be an excellent complement or alternative to the treatment of DM2, not only because they can prevent its onset, but also because they allow to achieve better glycemic control and prevent the development and progression of DM2 complications.

A multidisciplinary team (endocrinologists, nutritionists, exercise experts) that is attentive to potential nutritional deficits, their supplementation, medication adjustment, analytical control and adaptation to exercise, will be crucial in the successful evolution of these patients.

This review article intends to study the influence of the vegan diet in the prevention and treatment of micro and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (DM2).

## **Keywords**

Vegan diet; diabetes; complications; macrovascular; microvascular

## **Lista de abreviaturas**

ADA – *American Diabetes Association*

AGEs - *Advanced glycation end products*

AVC – Acidente vascular cerebral

CT – Colesterol total

DAC – Doença arterial coronária

DAP – Doença arterial periférica

DCV – Doenças cardiovasculares

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DMO – Densidade mineral óssea

DRC – Doença renal crónica

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EUA – Estados Unidos da América

FGF21 - *Fibroblast growth factor 21*

HbA1c – Hemoglobina A1c

HC – Hidratos de carbono

HDL – *High-density lipoprotein*

HR - *Hazard ratio*

HTA – Hipertensão arterial

IC – Intervalo de confiança

IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1*

IMC – Índice de massa corporal

LDL – *Low-density lipoprotein*

MBG – Membrana basal glomerular

ND – Neuropatia diabética

NFD – Nefropatia diabética

ON – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PCR – *Polymerase chain reaction*

POPs – Poluentes orgânicos persistentes

RD – Retinopatia diabética

SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

TMAO – N-óxido de trimetilamina

VEGF - *Vascular endothelial growth factor*



## Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atingiu proporções epidémicas, com uma estimativa de 422 milhões de casos em todo o mundo, em 2014<sup>1</sup>. Os custos económicos relacionados com a diabetes aumentaram 26% de 2012 a 2017, o que se deve a um aumento da prevalência da DM2 e dos custos por doente. São necessárias estratégias para reduzir custos e fornecer cuidados otimizados<sup>2</sup>. Prevenir o aparecimento desta doença e encontrar formas mais sustentáveis de a gerir, podem ter efeitos positivos para a saúde da população bem como para a economia<sup>3</sup>.

Cerca de 90% dos diagnósticos de diabetes são casos de DM2, cujas causas são amplamente modificáveis com medidas de estilo de vida e dieta<sup>3</sup>. Como os fatores dietéticos e a obesidade desempenham um papel importante no risco de desenvolver DM2, mudanças nutricionais são um aspeto fundamental da gestão da doença<sup>4</sup>.

De acordo com a American Diabetes Association (ADA), uma variedade de padrões alimentares são aceitáveis na gestão da diabetes. O impacto das dietas vegetarianas no risco da DM2, controlo glicémico e prevenção de complicações têm sido o foco de vários estudos<sup>5</sup>.

As dietas vegetarianas abrangem vários tipos de dieta, incluindo a semivegetariana, pesco-vegetariana, lacto-vegetariana, ovo-vegetariana, ovo-lacto-vegetariana e *vegan* (com exclusão de todos os produtos de origem animal).

Estudos epidemiológicos encontraram uma prevalência mais baixa de DM2 em vegetarianos em comparação com não vegetarianos. Demonstrou-se que as dietas vegetarianas e, em especial, a dieta *vegan*, são ferramentas eficazes no controlo glicémico, com melhores resultados do que as dietas tradicionalmente recomendadas para doentes diabéticos. As dietas vegetarianas estão também associadas à redução do IMC, do perfil lipídico e da pressão arterial. Estudos indicam que as dietas vegetarianas podem ser universalmente usadas na prevenção e tratamento da DM2<sup>6</sup>.

Este artigo pretende rever as evidências que apoiam o uso de dietas à base de plantas, em particular da dieta *vegan*, na prevenção e tratamento da DM2 e suas complicações.

## **Metodologia**

A elaboração deste artigo de revisão narrativa teve por base uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrónicas *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando as palavras-chave: “Diabetes”, “Vegan”, “Diet”, “Complications”, “Macrovascular” e “Microvascular”.

A pesquisa foi realizada tendo em conta a data de publicação, incluindo artigos divulgados entre 2012 e 2021, salvo algumas exceções que, embora anteriores a 2012, apresentam ainda grande validade. Os artigos foram também selecionados tendo em conta os descritores do título e a sua relevância face ao tema em análise, confirmada na leitura e análise da discussão e respetivas conclusões. Caso algum se destacasse, o artigo era extraído, analisado e devidamente citado, consoante as normas disponibilizadas pela Universidade de Coimbra.

## 1. Definição e fisiopatologia das complicações da DM

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica caracterizada por elevados níveis sanguíneos de glicose que resultam de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, no contexto de uma disfunção das células beta pancreáticas, resistência à insulina ou ambas<sup>7</sup>. É uma das doenças mais comuns e de crescimento mais rápido em todo o mundo, tendo o número de pessoas com diabetes aumentado de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014. Entre 2000 e 2016, houve um aumento de 5% na mortalidade prematura por diabetes e em 2019, cerca de 1,5 milhão de mortes foram causadas diretamente pela diabetes<sup>1</sup>.

A diabetes está classicamente dividida em dois principais tipos, a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que ocorre mais frequentemente em idades jovens e está associada a uma produção deficiente de insulina, e a tipo 2 (DM2), que é a mais comum, sendo responsável por 90 a 95% de todos os casos, ocorre tipicamente mais tarde e caracteriza-se por uma ação ineficaz da insulina. No entanto, existem outros tipos de diabetes, nomeadamente as formas híbridas, outros tipos específicos (onde se inclui a diabetes monogénica), a diabetes não classificada, entre outros<sup>8</sup>. Embora todas as formas de diabetes sejam crónicas, a DM2 é a mais evitável, pois desenvolve-se com comorbilidades e é fortemente influenciada por fatores ambientais e de estilo de vida, como o excesso de peso e a inatividade física<sup>9</sup>.

A diabetes está associada a danos a longo prazo nos vasos de pequeno e grande calibre, referidos como os sistemas micro e macrovasculares, respetivamente. As complicações macrovasculares (doença cardiovascular) e microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia), são a principal causa de morbilidade e mortalidade nos indivíduos com DM2<sup>7</sup>. Embora o dano induzido pela hiperglicemia no sistema macrovascular (vasos coronários e cerebrais) seja a principal causa de morte nos indivíduos com DM2, o dano na rede microvascular do rim, olhos e nervos é muito mais comum e também tem um efeito substancial na mortalidade<sup>7</sup>. De facto, a nefropatia diabética (NFD) é a principal causa de doença renal crónica (DRC), a retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos e a neuropatia diabética (ND) é o fator de risco mais importante para amputação e ulceração do pé<sup>10,11</sup>.

O número de novos casos de diabetes aumentou muito nos últimos anos, em parte devido aos avanços na tecnologia e à capacidade de detetar a diabetes em estadios iniciais, mas também devido a determinadas escolhas de estilo de vida, como dietas inadequadas, falta de atividade física e aumento do sedentarismo. Uma dieta inadequada é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças crónicas e morte prematura, e é o principal fator relacionado com a prevalência da DM2. De acordo com estudos recentes, dietas ricas em carnes processadas, com altos teores de sódio e baixa ingestão de frutas e

vegetais, foram associadas a quase metade das mortes por eventos cardio-metabólicos nos Estados Unidos<sup>9,12</sup>.

Fortes evidências indicam que muitos casos de DM2 podem ser evitados com modificações do estilo de vida, nomeadamente mantendo um peso corporal saudável, seguindo uma dieta equilibrada, praticando exercício físico diariamente por pelo menos 30 min e evitando o tabaco e o álcool<sup>13</sup>.

O tratamento médico visa atingir valores individualizados de glicémia, pressão arterial (PA) e lípidos, bem como atrasar ou prevenir as complicações da diabetes. Portanto, os conselhos dietéticos são um dos pilares na gestão da DM2. Uma variedade de dietas têm-se mostrado eficazes no manuseamento da DM2, no entanto, há escassas evidências sobre qual a abordagem ideal para atingir um melhor controlo glicémico e gerir as complicações da DM2<sup>14</sup>.

### **1.1. Complicações microvasculares**

A nefropatia, a retinopatia e a neuropatia são as complicações microvasculares mais comuns da DM2, induzidas pela hiperglicemia crónica por meio de vários mecanismos, como a produção de *Advanced glycation end products* (AGEs), a criação de um microambiente pró-inflamatório e a indução de stress oxidativo<sup>15</sup>. As lesões nos pequenos vasos resultam de um estado de hiperconstrição como consequência da diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) e do aumento da secreção de endotelina-1. Além disso, a hiperglicemia crónica promove o espessamento das membranas vasculares, prejudicando o transporte seletivo e aumentando a permeabilidade a grandes moléculas, o que resulta numa disfunção endotelial<sup>16</sup>.

#### **1.1.1. Nefropatia Diabética**

A NFD ocorre em 20-40% dos doentes com DM. A DRC tipicamente desenvolve-se após 10 anos de duração da DM1 mas pode estar presente logo ao diagnóstico na DM2. A DRC pode progredir para doença renal em estadio terminal, com necessidade de diálise ou transplantação renal e é a principal causa de doença renal em estadio terminal nos EUA (Estados Unidos da América). De entre os doentes com DM1 ou DM2, a presença de DRC aumenta notavelmente o risco cardiovascular e os custos de saúde<sup>17</sup>. Aproximadamente 10% das mortes nos doentes com DM2 são devidas à insuficiência renal<sup>13</sup>.

A NFD resulta da formação de AGEs, fatores de crescimento e de alterações hemodinâmicas e hormonais. Estes fatores levam à libertação de espécies reativas de oxigénio e mediadores inflamatórios. Em conjunto, estas mudanças resultam em hiperfiltração

glomerular, hipertensão glomerular, hipertrofia renal e alteração da composição glomerular, que se manifesta clinicamente como albuminúria e hipertensão. Patologicamente, os rins passam por várias mudanças, incluindo a deposição (principalmente no mesângio) de matriz extracelular, espessamento da membrana basal glomerular (MBG), alterações proliferativas e atrofia tubular, resultando, em última análise, em fibrose intersticial e glomerulosclerose (a última via comum a muitas doenças renais)<sup>18</sup>. A hiperglicemia e o estado inflamatório alteram o endotélio fenestrado dos glomérulos, com perda da permeabilidade e seletividade glomerular, apoptose de células glomerulares e angiogénese anormal. A expressão de fatores angiogénicos (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), agrava ainda mais a albuminúria. Na NFD clássica observa-se expansão mesangial, espessamento da MBG e perda dos podócitos<sup>19</sup>.

A NFD é um diagnóstico clínico baseado na presença de albuminúria e/ou taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida, na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias de doença renal. A apresentação típica da NFD inclui uma diabetes de longa duração, retinopatia, albuminúria sem hematúria macroscópica e perda gradualmente progressiva da TFG. No entanto, sinais de DRC podem estar presentes logo ao diagnóstico ou sem evidência de retinopatia e, TFG reduzida sem albuminúria, tem sido frequentemente reportada na DM tipo 1 e 2<sup>11</sup>.

Devido ao seu curso insidioso, a avaliação da presença de DRC deve ser feita no momento do diagnóstico nos doentes com DM2 e anualmente a partir daí. O rastreio deve incluir a estimativa da TGF, após medição da creatinina sérica, e a avaliação do rácio albumina/creatinina numa amostra de urina<sup>11</sup>.

A NFD é reversível nos seus estádios iniciais, portanto, o diagnóstico e tratamento atempados podem ajudar na recuperação do dano renal<sup>20</sup>.

O tratamento específico destes doentes pode ser dividido em 4 principais áreas: redução do risco cardiovascular, controlo glicémico, controlo da PA e inibição do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). O objetivo do tratamento é o alcance de níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) <7% e de PA <140/90 mmHg, com o auxílio de um inibidor do SRAA<sup>18</sup>.

### **1.1.2. Retinopatia Diabética**

A RD é uma complicação vascular comum e altamente específica da DM, com a sua prevalência e progressão fortemente relacionadas com a duração da DM e com o nível de controlo glicémico. Um aumento de 1% na HbA1c está associado a um aumento de 30% no

risco de retinopatia, a um aumento de 20% na sua progressão e a quase 15% de risco aumentado de cegueira<sup>17,19,21</sup>.

A RD tem uma prevalência de cerca de 35% nos doentes diabéticos e é a principal causa de cegueira no mundo<sup>7</sup>. De facto, nos países desenvolvidos, a RD é a causa mais frequente de novos casos de cegueira em adultos entre os 20 e os 74 anos<sup>17</sup>.

A fase mais precoce da RD (retinopatia não proliferativa) é caracterizada por um enfraquecimento da barreira hemato-retiniana, espessamento da membrana basal vascular e a morte de pericitos (células contráteis que envolvem as células endoteliais da retina)<sup>22,23</sup>. Situações de hipoxia prolongadas, devido a alterações no tónus e permeabilidade vasculares, podem levar à retinopatia proliferativa, durante a qual novos vasos sanguíneos crescem e, eventualmente, rebentam na mácula. A combinação da neovascularização fibrosa e do edema macular, que afeta a visão central e é causado por retenção de fluídos, resulta em perda de visão e pode até levar a descolamentos fracionais da retina e a hemorragias vítreas ou pré retinianas<sup>11,23</sup>.

Os “Standards in Medical Care” de 2021 afirmam que os doentes com DM1 devem fazer um exame oftalmológico completo 5 anos após o início da diabetes, enquanto nos doentes com DM2, este deve ser feito no momento do diagnóstico da doença. Se não houver evidência de retinopatia e a glicemia estiver bem controlada, um exame de acompanhamento deve ser realizado a cada 1–2 anos. Se qualquer nível de RD estiver presente, os exames devem ser repetidos pelo menos uma vez por ano. Se a retinopatia estiver a progredir ou se houver risco de perda de visão, os exames devem ser feitos com maior frequência<sup>17</sup>.

O controlo glicémico, a PA e a dislipidemia são fatores de risco bem definidos no desenvolvimento e progressão da RD<sup>11</sup> e, por isso, controlos glicémico, lipídico e tensional otimizados são essenciais para reduzir o risco ou abrandar a progressão da RD<sup>17</sup>.

### **1.1.3. Neuropatia Diabética**

A neuropatia periférica ocorre em cerca de 50% dos indivíduos com DM e é a principal causa de neuropatia no mundo. A manifestação mais comum é a polineuropatia distal simétrica<sup>24</sup> que leva a uma diminuição da sensibilidade distal, o que predispõe a úlceras do pé e consequentes amputações<sup>19</sup>.

Até 50% dos doentes com ND periférica podem ser assintomáticos e, portanto, se a ND não for identificada e se não forem implementados cuidados preventivos, os doentes correm o risco de ter lesões nos seus pés<sup>17</sup>. Deste modo, como os doentes podem não perceber quando há uma ferida aberta nos seus pés, podem desenvolver-se úlceras e infeções. Uma infeção tem sempre o potencial de se alastrar e, como resultado, a única

solução para evitar uma disseminação sistémica da infeção é a amputação dos segmentos afetados<sup>9</sup>.

A fisiopatologia da ND envolve tanto a disfunção dos vasos sanguíneos que suportam os nervos, como a lesão induzida pela hiperglicemia nas próprias células nervosas<sup>23</sup>.

As *guidelines* da *American Diabetes Association* (ADA) referem que o rastreio da ND deve ser feito logo ao diagnóstico, nos doentes com DM2, e 5 anos após o diagnóstico nos casos de DM1, sendo que depois deve ser efetuado pelo menos anualmente<sup>17</sup>.

O controlo glicémico é considerado a medida preventiva mais valiosa<sup>11</sup>.

## **1.2. Complicações macrovasculares**

As doenças cardiovasculares (DCV), incluindo a doença coronária, doença vascular periférica e doença cerebrovascular, são a principal causa de morbimortalidade nos EUA. Em pacientes com DM2, as DCV desenvolvem-se normalmente 14,6 anos antes e com maior gravidade, do que em indivíduos sem DM<sup>13</sup>. Sendo a causa mais comum de mortalidade em pacientes diabéticos, a mortalidade por DCV é responsável por 52% das mortes nos doentes com DM2 e por 44% das mortes na DM1<sup>25</sup>.

É importante ter em conta a DM como um fator de risco de DCV, uma vez que as fases iniciais das complicações vasculares podem já estar presentes antes do diagnóstico da DM. A glicose plasmática em jejum está linearmente e significativamente associada ao risco de DCV<sup>26</sup> e níveis elevados de HbA1c aumentam o risco de complicações cardiovasculares<sup>27</sup>. De facto, as DCV, onde se incluem o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), a Doença Arterial Periférica (DAP) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC), são comuns nos doentes diabéticos e a sua prevalência aumenta com o agravamento do controlo glicémico, devido a um maior risco de aterosclerose acelerada e de outros efeitos lipotóxicos e glucotóxicos mais diretos. Outros fatores de risco concomitantes, como o tabagismo, a hipertensão arterial (HTA), a obesidade e dislipidemia aumentam ainda mais a probabilidade dessas complicações<sup>26</sup>.

Em geral, doentes com DM2 e DCV apresentam alterações do perfil lipídico ou dislipidemia. O colesterol LDL (*low-density lipoprotein*) é altamente suscetível à oxidação e glicação, o que resulta num aumento das suas propriedades aterogénicas. Indivíduos com DM2 apresentam níveis diminuídos de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*), o que também contribui para o desenvolvimento da aterosclerose, uma vez que o HDL é o principal interveniente no transporte reverso do colesterol ou no seu efluxo, crucial para proteção contra

a aterosclerose. Assim, um objetivo terapêutico é criar um equilíbrio mais saudável de LDL e HDL em pessoas com DM2, a fim de prevenir complicações cardiovasculares<sup>16</sup>.

### **1.2.1. Doença arterial coronária**

Em doentes sem história prévia de EAM, o risco em 7 anos de EAM é de 20,2% e 3,5% para diabéticos *versus* não diabéticos, respetivamente. Da mesma forma, em doentes com história de EAM, o risco em 7 anos de EAM é de 45,0% e 18,8% para diabéticos e não diabéticos, respetivamente<sup>25</sup>.

### **1.2.2. Acidente Vascular Cerebral**

Uma meta análise, com 102 estudos prospetivos, mostrou que doentes diabéticos apresentam um risco 2,3 vezes superior de desenvolver um AVC isquémico e 1,6 vezes superior de desenvolver um AVC hemorrágico, em comparação com doentes não diabéticos<sup>25,28</sup>.

### **1.2.3. Doença Arterial Periférica**

Entre doentes com 65 ou mais anos, os diabéticos têm uma taxa 2 vezes superior de DAP, bem como um risco 2,5 vezes superior de claudicação intermitente. Em doentes diagnosticados com DAP, o risco de desenvolver uma ulceração isquémica é aumentado em mais de 20% a 10 anos, com uma probabilidade 3 vezes maior em diabéticos<sup>25</sup>.

## **2. Dieta Vegan**

### **2.1. História e definição**

As primeiras culturas alimentares humanas eram baseadas em plantas. Grandes religiões, como o Budismo e o Hinduísmo recomendam um estilo de vida vegetariano desde a sua conceção. Os registos históricos da alimentação vegetariana começaram no século VI a.C pelos seguidores do Orfismo. O filósofo grego Pitágoras é considerado o pai do vegetarianismo ético e o modo de vida pitagórico foi seguido por várias personalidades importantes e influenciou a nutrição vegetariana até o século XIX. Na Europa, a nutrição vegetariana parcialmente desapareceu durante a Idade Média e na Era Renascentista, contudo, na Idade do Iluminismo, várias personalidades aderiram ao vegetarianismo. A primeira sociedade vegetariana foi iniciada na Inglaterra em 1847. A Sociedade Vegetariana Internacional foi fundada em 1908 e a primeira sociedade *vegan* começou em 1944. Uma mudança de paradigma ocorreu na viragem do século 21, quando o primeiro preconceito de que o vegetarianismo levava à desnutrição, foi substituído por evidências científicas que mostraram que a nutrição vegetariana reduzia o risco da maioria das doenças



contemporâneas. Hoje, a nutrição vegetariana tem ganho crescimento internacional e é cada vez mais aceite. As principais razões para esta tendência são, não só preocupações com a saúde, mas também questões éticas, ecológicas e sociais<sup>29</sup>.

A principal diferença entre as várias formas de vegetarianismo é a exclusão de categorias específicas de alimentos da dieta. Estas formas incluem o veganismo, que tem as mais estritas exclusões dietéticas, excluindo da sua dieta quaisquer produtos ou subprodutos de origem animal, como o leite e os seus derivados, os ovos e até mesmo o mel e a gelatina de origem animal<sup>30,31</sup>. “The Vegan Society” define o veganismo como “uma filosofia e um modo de vida que busca excluir, na medida do possível e praticável, todas as formas de exploração e crueldade para com os animais para alimentação, roupas ou qualquer outro propósito; e, por extensão, promove o desenvolvimento e o uso de alternativas sem animais para o benefício dos mesmos, dos humanos e do meio ambiente. Em termos dietéticos, denota a prática de dispensar todos os produtos derivados total ou parcialmente de animais”<sup>32</sup>.

A dieta *vegan* está principalmente ligada a crenças religiosas e éticas, preocupações ambientais, culturais e valores sociais, bem como benefícios potenciais para a saúde<sup>31</sup>.

O veganismo tem ganho popularidade e exposição em todo o mundo ocidental e a sua prevalência na Europa encontra-se atualmente entre 1-10%, variando entre países<sup>31</sup>. Estudos realizados na União Europeia, mostraram que a percentagem de indivíduos que reportaram ser vegetarianos é de  $\approx 5\%$ <sup>33</sup>. Nos EUA, uma pesquisa realizada em 2009 sugere que  $\approx 3,2\%$  dos adultos sejam vegetarianos e  $\approx 0,5\%$  sejam veganos<sup>34</sup>.

## **2.2. Efeitos na saúde**

Vários estudos têm mostrado os efeitos benéficos da dieta *vegan* na saúde humana devido ao maior consumo diário de frutas frescas, vegetais, leguminosas, frutos secos, legumes e sementes, sugerindo que os indivíduos veganos adotam comportamentos mais saudáveis, em comparação com indivíduos que seguem diferentes tipos de dieta<sup>31</sup>.

A dieta vegetariana tem mostrado consistentemente menor risco de eventos cardiometabólicos e de alguns cancros e, para além da exclusão da carne, uma dieta que não inclua ovos nem laticínios parece oferecer um benefício adicional. De facto, comparando com as dietas ovo-lacto-vegetarianas, as dietas *vegan* mostram proteção adicional contra a obesidade, HTA, DM2 e mortalidade cardiovascular<sup>35</sup>.

Um estudo coorte prospetivo refere que as dietas vegetarianas no geral estão associadas a uma redução de 20% no risco de desenvolver cancro colorretal comparando com dietas não

vegetarianas<sup>36</sup>. Uma meta-análise abrangente relata um efeito protetor significativo da dieta vegetariana contra a incidência e/ou mortalidade por doença cardíaca isquêmica (-25%) e incidência total de cancro (-8%), sendo que a dieta *vegan* conferiu uma redução significativa (-15%) do risco de incidência total de cancro<sup>37</sup>.

Semivegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos e veganos têm cerca de metade do risco de desenvolver diabetes, comparando com indivíduos não-vegetarianos<sup>38</sup>. Um ensaio clínico recente, randomizado e controlado, demonstrou que, no contexto de uma dieta *vegan* com baixo teor de gordura, a baixa ingestão de gorduras trans e saturadas e o aumento do conteúdo relativo em ácidos gordos poliinsaturados, particularmente os ácidos linoleico e  $\alpha$ -linolenico, estão associados à diminuição da massa gorda e da resistência à insulina, e ao aumento da secreção de insulina<sup>39</sup>.

Um ensaio clínico randomizado e controlado com 75 indivíduos obesos que seguiram uma dieta baseada em plantas ou uma dieta controlo, mostrou que apenas o grupo *vegan* apresentou reduções significativas no peso corporal (efeito do tratamento -6,5 kg; Intervalo de confiança [IC] 95% -8,9 a -4,1;  $p < 0,001$ ), massa gorda (efeito do tratamento -4,3 kg; IC 95% -5,4 a -3,2;  $p < 0,001$ ) e marcadores de resistência à insulina (efeito do tratamento -1,0 IC 95% -1,2 a -0,8;  $p = 0,004$ ). A diminuição da massa gorda foi associada a um aumento da ingestão de proteína vegetal e diminuição da ingestão de proteína animal<sup>40</sup>.

Um estudo caso controlo realizado por Goff *et al.* comparou os perfis bioquímicos de veganos com omnívoros (igualados em género, idade e índice de massa corporal [IMC]) e mostrou que o grupo de 21 veganos apresentou valores de PA mais baixos (-11,0 mmHg; IC 95% -20,6 a -1,3;  $p = 0,027$ ) e menores concentrações plasmáticas em jejum de triglicédeos (-0,7 mmol/L; IC 95% -0,9 a -0,4;  $p < 0,001$ ) e de glicose (-0,4 mmol/L; IC 95% -0,7 a -0,09;  $p = 0,05$ ) do que o grupo dos 25 omnívoros, bem como um perfil bioquímico cardioprotetor e protetor das células beta pancreáticas<sup>41,42</sup>.

A implementação de uma dieta à base de plantas é custo-efetiva, pode reduzir o IMC, a PA, a HbA1C e os níveis de colesterol. Estas dietas podem ainda reduzir o número de medicamentos necessários para tratar doenças crónicas, diminuir as taxas de mortalidade por doença cardíaca isquêmica e conferir proteção contra doenças inflamatórias, como a artrite reumatóide. Por estas razões, as dietas baseadas em plantas, como a dieta *vegan*, podem ser úteis como terapia nutricional médica e devem ser consideradas pelos médicos, especialmente nos doentes com HTA, DM, DCV ou obesidade<sup>42,43</sup>.

### 2.3. Potenciais défices nutricionais

No que toca aos potenciais défices nutricionais decorrentes de uma alimentação *vegan*, pouco se sabe se podem resultar em alguma implicação negativa na saúde. Estudos sugerem que os indivíduos que seguem este tipo de dieta são mais propensos a mostrar deficiências em macro, bem como em micronutrientes e há dúvidas se uma dieta *vegan* deve ser suplementada com vários nutrientes<sup>31</sup>. Muitos estudos mostraram que uma dieta vegetariana ou *vegan* bem planeada pode fornecer todos os nutrientes necessários para uma boa saúde. No entanto, ainda permanece alguma preocupação sobre a possibilidade da baixa ingestão de determinados nutrientes, como a vitamina B12, vitamina D, cálcio e ácidos gordos n-3 em dietas vegetarianas ou *vegan* mal selecionadas e/ou não fortificadas<sup>44</sup>.

Geralmente, indivíduos que seguem uma dieta baseada em plantas não correm o risco de deficiência em proteínas. Os aminoácidos essenciais são encontrados, não só na carne, laticínios e ovos, mas também em muitos alimentos vegetais. Portanto, uma dieta bem equilibrada à base de plantas fornecerá quantidades adequadas de aminoácidos essenciais e evitará a deficiência em proteínas<sup>43</sup>. Alles *et al.*, demonstraram que alcançar uma ingestão adequada de proteínas é viável mesmo quando se consome apenas alimentos vegetais (apenas 27,3% dos veganos estavam abaixo da faixa aceitável)<sup>45</sup>. Os veganos devem procurar atender à ingestão necessária de proteínas, consumindo alimentos vegetais ricos em proteínas, como sementes, frutos secos, leguminosas, análogos de carne processada e alimentos com proteína de soja<sup>46</sup>. Embora a ingestão de alguns aminoácidos essenciais em dietas *vegan* seja mais baixa do que em dietas não *vegan*<sup>47</sup>, de acordo com Mariotti *et al.*, as dietas *vegan* incluem uma variedade de alimentos proteicos, como grãos e legumes, e não se espera que a ingestão proteica seja insuficiente<sup>48</sup>. Além disso, a proteína vegetal, por praticamente não conter ácidos gordos saturados nem gordura trans, em comparação com a proteína animal, está associada a pressões arteriais mais baixas, baixos valores de LDL e melhor sensibilidade à insulina, com conseqüente diminuição do risco de DCV e taxas de mortalidade mais baixas<sup>31,49</sup>.

A vitamina B12 é necessária para a formação do sangue e divisão celular<sup>43</sup> e é um componente crucial no desenvolvimento cerebral e na manutenção de uma normal função do sistema nervoso central<sup>50</sup>. A sua deficiência é um problema grave e pode levar ao desenvolvimento de uma anemia macrocítica e a danos irreversíveis nos nervos<sup>43</sup>. Em particular, os valores de vitamina B12 podem ser relativamente baixos em vegetarianos, especialmente em indivíduos que seguem uma dieta *vegan* não suplementada com vitamina B12, o que compromete o perfil vantajoso deste tipo de alimentação. A vitamina B12 é o cofator essencial necessário para a conversão da homocisteína em componentes não

prejudiciais e serve como cofator em diferentes reações enzimáticas<sup>50</sup>. A deficiência de vitamina B12 resulta em valores elevados de homocisteína plasmática, os quais parecem ter um efeito aterogênico, aumentando o risco de desenvolver DCV. Esta relação inversa entre os níveis de homocisteína e de vitamina B12 deve-se à exclusão da dieta de alimentos de origem animal (única fonte de vitamina B12) e, por isso, indivíduos que sigam este tipo de dieta devem ser aconselhados a tomar suplementos de vitamina B12<sup>33,44,51,52,53</sup>. Deste modo, a monitorização regular do perfil de vitamina B12 pode ser benéfica na deteção e tratamento precoces da deficiência metabólica de vitamina B12 e, possivelmente, na prevenção de doenças relacionadas com a aterosclerose<sup>54</sup>. Pawlak *et al.*, na sua revisão sistemática, referem que foram relatados défices de vitamina B12 de 47,8% em veganos e de 86,5% e 69,1% em veganos estritos e moderados, respetivamente. Esses resultados sugerem que a prevalência da deficiência de vitamina B12 entre veganos é especialmente alta e que o facto desta ser superior em veganos estritos claramente indica a importância do consumo de alimentos fortificados em vitamina B12 ou de suplementos de vitamina B12. A prevalência deste défice nutricional em veganos que consumiram alimentos fortificados foi de 0%, no entanto, é preciso ressaltar que, mesmo entre este grupo de participantes, os investigadores documentaram um declínio constante na vitamina B12 sérica ao longo dos 5 anos de duração do estudo. Este achado indica que, na prevenção a longo prazo da deficiência de vitamina B12, doses mais elevadas do que a habitualmente usada em alguns alimentos fortificados pode ser necessária. Isso pode ser especialmente relevante para indivíduos mais velhos, devido ao declínio na taxa de absorção relacionado com a idade<sup>55</sup>.

O cálcio é conhecido como o "nutriente ósseo" porque quase 99% do cálcio no corpo humano adulto está contido nos ossos como hidroxapatite. Depois do cálcio, a vitamina D (coleciferol) é o próximo nutriente do osso, bem conhecido por proteger a saúde óssea. A vitamina D ativa [1,25 (OH) 2D (calcitriol)] aumenta a mineralização e a formação do osso. A vitamina D é obtida da dieta como coleciferol (vitamina D3) de fontes animais (principalmente de gorduras de peixes, gema de ovo e leite fortificado) e em muito menor grau como ergocalciferol (vitamina D2) de fontes vegetais (principalmente cogumelos que foram expostos à luz ultravioleta)<sup>56</sup>. Bakaloudi *et al.*, referem no seu estudo que aproximadamente 76% dos veganos consumiram menos cálcio do que o valor de referência<sup>31</sup>. Elorinne *et al.* compararam o estado nutricional de 22 veganos com 19 indivíduos não veganos e reportaram que a concentração sérica total de vitamina D (25-hidroxivitamina D2 e D3) foi 34% menor nos veganos do que nos não vegetarianos. No entanto, os veganos apresentaram concentrações mais altas de 25-hidroxivitamina D2 ( $p < 0,001$ )<sup>57</sup>. Embora os estudos sejam escassos, há evidências de que as dietas vegetarianas, especialmente a *vegan*, têm impacto nos valores da Densidade Mineral Óssea (DMO), podendo aumentar a predisposição para

osteoporose, com conseqüente aumento do risco de fraturas. Uma metanálise de 9 estudos, incluindo 1880 mulheres e 869 homens com idades compreendidas entre 20-79 anos, feita como o objetivo de estimar o efeito das dietas vegetarianas na DMO, levou à conclusão de que, no geral, a DMO é cerca de 4% mais baixa em vegetarianos do que em omnívoros, tanto para o colo do fêmur como para a coluna lombar, e que os veganos evidenciaram uma DMO da coluna lombar 6% inferior aos omnívoros<sup>33</sup>. Poucos estudos examinaram a relação entre a dieta *vegan* e o risco de fratura. Num estudo prospetivo com 210 mulheres na pós-menopausa, a incidência de fratura em 2 anos não foi significativamente diferente entre as que seguiram uma dieta *vegan* (5,7%) ou omnívora (5,4%)<sup>58</sup>. Por outro lado, um estudo prospetivo muito mais amplo com 29380 consumidores de carne, 8037 consumidores de peixe, 15499 vegetarianos e 1982 veganos concluiu que, em comparação com os consumidores de carne, os riscos de fratura da anca foram maiores em consumidores de peixe (*hazard ratio* [HR] 1,26; IC 95% 1,02 a 1,54), vegetarianos (HR 1,25; IC 95% 1,04 a 1,50) e veganos (HR 2,31; IC 95% 1,66 a 3,22). Os veganos apresentaram também riscos mais elevados de fraturas totais (HR 1,43; IC 95% 1,20 a 1,70), nas pernas (HR 2,05; IC 95% 1,23 a 3,41) e em outros locais principais (HR 1,59; IC 95% 1,02 a 2,50) do que os consumidores de carne<sup>59</sup>. Dietas *vegan* bem planeadas e equilibradas asseguram um consumo de cálcio e vitamina D adequado e essencial para a saúde óssea, com recurso a alimentos ricos em cálcio (tofu, mostarda, nabo, couve) e outros fortificados com vitamina D (leite de soja e grãos de cereais). Suplementos de vitamina D podem ser necessários para aqueles em risco de baixa DMO ou com déficit comprovado desta vitamina<sup>43</sup>.

As dietas vegetarianas fornecem uma alta ingestão de ácidos gordos ómega-6, mas são baixas em ácidos gordos ómega-3, já que a sua principal fonte são peixes oleosos, que estão ausentes nas dietas vegetarianas. Observou-se que os vegetarianos apresentavam menores concentrações plasmáticas de ácidos gordos ómega-3 em comparação com os omnívoros, podendo surgir implicações relevantes para a saúde, uma vez que estes são cruciais para o desenvolvimento do cérebro e da retina, e exercem importantes efeitos neurológicos, anti-inflamatórios, antitrombóticos e cognitivos<sup>60</sup>. Deste modo, alimentos ricos em gorduras ómega-3, como sementes de linhaça moídas, óleo de linhaça, nozes e óleo de canola, devem ser enfatizados<sup>43</sup>.

O ferro obtido dos alimentos vegetais (como feijão, soja, espinafres, aveia, repolho) tem menor biodisponibilidade do que o ferro obtido da carne. As reservas de ferro podem ser menores nos indivíduos que seguem uma dieta *vegan*, no entanto, a ADA reporta que a anemia por déficit de ferro é rara, mesmo nestes indivíduos<sup>43</sup>.

Desde modo, o risco de efeitos adversos devido a deficiências em micronutrientes, não deve ser subestimado<sup>61</sup>. Tal como todas as outras dietas, quando não satisfazem as necessidades nutricionais individuais, podem ser prejudiciais para a saúde. Assim, aqueles que optam por uma dieta com restrições, como a dieta *vegan*, devem assegurar a ingestão adequada de nutrientes, podendo necessitar de suplementos, principalmente os indivíduos pertencentes a grupos mais vulneráveis como as grávidas, lactentes e crianças<sup>62</sup>. Em suma, apesar dos veganos terem maior risco de défices nutricionais, estes podem ser ultrapassados com escolhas apropriadas de alimentos, bem como com recurso a suplementos, se necessário.

### 3. Dieta *Vegan* na DM2

#### 3.1. Influência

Os estudos epidemiológicos encontraram uma prevalência mais baixa de DM2 entre vegetarianos em comparação com não vegetarianos<sup>63,64,65</sup>. Tonstad *et al.* avaliaram a prevalência de DM2 em indivíduos que seguem diferentes tipos de dietas vegetarianas em comparação com não vegetarianos. Os resultados mostraram que a prevalência de DM2 aumentou incrementalmente entre esses grupos, sendo a mais baixa de 2,9% em veganos, seguida de 3,2% no grupo dos ovo-lacto-vegetarianos, 4,8% nos pescovegetarianos, 6,1% nos semivegetarianos e de 7,6% no grupo dos não vegetarianos<sup>63</sup>. Este risco reduzido deve-se provavelmente a uma melhoria do IMC, a uma maior ingestão de fibras, a uma menor ingestão de gorduras e à exclusão de proteínas de origem animal e ferro heme da dieta. Estudos de intervenção mostraram que dietas vegetarianas, especialmente a dieta *vegan*, são ferramentas eficazes no controlo glicémico e que essas dietas têm um maior controlo na glicose plasmática do que as dietas tradicionalmente recomendadas para pacientes com DM<sup>6</sup>.

As dietas *vegan* estão associadas a uma maior produção de *fibroblast growth factor 21* (FGF21). O FGF21, ao se opor ao efeito estimulador da hormona do crescimento na produção hepática de *insulin-like growth factor 1* (IGF-I), é responsável pela regulação negativa do IGF-I plasmático observada em veganos que seguem dietas com teor modesto de proteína. O efeito favorável das dietas *vegan* no risco de obesidade - possivelmente mediado em parte pelo FGF21 - em conjunto com a proporção relativamente baixa de gordura saturada para insaturada na maioria das dietas *vegan*, pode ter um impacto benéfico na sensibilidade à insulina e na lipotoxicidade das células beta e, portanto, ajuda na prevenção e controlo da diabetes em veganos. Foi também demonstrado que o FGF21 age diretamente nas células beta para prevenir a sua apoptose, que iria contribuir para o aparecimento e progressão da diabetes<sup>66</sup>.

Embora haja crença de que não existe cura para a DM2, vários estudos demonstram que uma dieta *vegan*, ou à base de plantas, tem sucesso no controlo das complicações da DM2 através de uma redução da HbA1c, do IMC e do índice lipídico<sup>4,67,68,69,70,71,72</sup>. A redução desses fatores como resultado desses estudos indica que há evidências substanciais de que uma dieta à base de plantas pode reduzir e potencialmente prevenir a DM2<sup>9</sup>.

Foi realizada uma metanálise de estudos observacionais com o objetivo de comparar os efeitos da dieta *vegan* com uma dieta omnívora nos fatores de risco cardio-metabólicos. Os resultados mostraram que os indivíduos veganos consumiram menos energia (-11%; IC 95% -14 a -8) e menos gordura saturada (-51%; IC 95% -57 a -45). Em comparação com os controlos, os veganos apresentaram valores mais baixos de IMC (-1,72 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% -2,30 a -1,16), perímetro abdominal (-2,35 cm; IC 95% -3,93 a -0,76), LDL (-0,49 mmol/L; IC 95% -0,62 a -0,36), triglicédeos (-0,14 mmol/L; IC 95% -0,24 a -0,05), glicemia em jejum (-0,23 mmol/L; IC 95% -0,35 a -0,10), PA sistólica (-2,56 mmHg; IC 95% -4,66 a -0,45) e PA diastólica (-1,33 mmHg; IC 95% -2,67 a -0,02), com  $p < 0,0001$  para todos<sup>72</sup>. Da mesma forma, Mishra *et al.*, usando indivíduos com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e/ou DM2 previamente diagnosticada, estudou os efeitos de uma dieta baseada em plantas e baixa em gorduras *versus* uma dieta controlo na ingestão alimentar, peso corporal, concentrações plasmáticas de lipídios, PA e a HbA1C, sendo estes parâmetros determinados no início do estudo e após 18 semanas. Os resultados mostraram que, entre os que completaram o estudo, as alterações médias no peso corporal foram de -4,3 kg e -0,08 kg nos grupos de intervenção e controlo, respetivamente ( $p < 0,001$ ). O colesterol total (CT) e LDL caiu 13,7 e 13,0 mg/dL no grupo de intervenção e 1,3 e 1,7 mg/dL no grupo controlo ( $p < 0,001$ ). Os níveis de HbA1C diminuíram 0,7 e 0,1 pontos percentuais no grupo intervenção e controlo, respetivamente ( $p < 0,01$ )<sup>68</sup>.

Um ensaio clínico randomizado e controlado foi feito para comparar os efeitos de uma dieta *vegan* e de uma dieta convencional para diabéticos no controlo glicémico, em pacientes previamente diagnosticados com DM2. O estudo ocorreu ao longo de 12 semanas e, no final, os resultados mostraram que os níveis de HbA1c diminuíram significativamente em ambos os grupos, no entanto, as reduções foram maiores no grupo *vegan* do que no grupo convencional (-0,5% *versus* -0,2%;  $p = 0,017$ ). Ao considerar apenas os participantes com alta adesão, a diferença na redução dos níveis de HbA1c entre os grupos foi ainda maior (-0,9% *versus* -0,3%)<sup>71</sup>. Os participantes do grupo da dieta *vegan*, após apenas 12 semanas, foram capazes de diminuir quase uma percentagem inteira nos níveis de HbA1c, o que se revela significativo, pois normalmente os níveis de HbA1c são geralmente consistentes<sup>9,71</sup>. Após cerca de 3 meses, uma dieta baseada em plantas mostra ter um grande impacto nos níveis de HbA1c e, à medida que esse nível diminui, diminuem também as chances de complicações adicionais, e a doença torna-se mais fácil de controlar<sup>9</sup>.

Uma dieta à base de plantas com baixo teor de gordura influencia o consumo de nutrientes e a composição corporal de várias formas que podem, por sua vez, afetar a sensibilidade à insulina. Pelo facto dessas dietas serem pobres em gordura e ricas em fibras, geralmente causam reduções na densidade energética da dieta e na ingestão calórica<sup>73</sup>, estando associadas a redução do peso corporal, aumento da sensibilidade à insulina e redução dos fatores de risco cardiovasculares. Os potenciais benefícios a nível cardiovascular podem ser especialmente importantes para indivíduos com diabetes, para os quais a DCV é a principal causa de mortalidade<sup>4</sup>.

A melhoria do controlo glicémico obtida com as dietas vegetarianas e *vegan* pode levar à redução da necessidade de insulina e de antidiabéticos orais nos doentes com DM2. Por exemplo, Barnard *et al.* relataram que 43% do grupo *vegan* alterou a sua medicação. Em comparação, 26% do grupo de controlo, que seguiu uma dieta da ADA baseada na contagem de hidratos de carbono (HC), alterou os seus medicamentos<sup>74</sup>. Da mesma forma, num estudo de Kahleova *et al.*, 43% dos participantes do grupo experimental e 5% dos participantes do grupo controlo reduziram os seus medicamentos para diabetes ( $p < 0,001$ ), para além de que, aqueles que seguiram a dieta vegetariana, também obtiveram uma maior redução do peso corporal, maior sensibilidade à insulina e maior perda de gordura subcutânea e visceral<sup>75</sup>.

O risco de DM2 está fortemente relacionado com a obesidade. As taxas de diabetes atingiram proporções epidémicas de acordo com a Organização Mundial de Saúde, refletindo o rápido aumento na prevalência de obesidade em todo o mundo. Seria de esperar que, devido ao seu IMC relativamente baixo, os vegetarianos teriam um risco menor de diabetes comparando com os não-vegetarianos<sup>44</sup>. Estudos mostraram que os semivegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos e veganos têm cerca de metade do risco de desenvolver diabetes comparando com indivíduos não-vegetarianos<sup>38</sup>. Estas descobertas levaram alguns autores a propor um papel para as dietas vegetarianas e *vegan* no controlo do diabetes tipo 2<sup>4</sup>.

Evidências epidemiológicas e experimentais sugerem também que a exposição crónica a produtos químicos como poluentes orgânicos persistentes (POPs) pode perturbar o metabolismo da glicose e lipídico<sup>76</sup>. Como os alimentos de origem animal ricos em gordura, incluindo peixes, são as principais fontes de exposição a POPs, a prática de uma dieta *vegan*, que exclui qualquer produto de origem animal, pode ser benéfica em termos de evitar a exposição aos POPs<sup>71</sup>.

Estudos mostram que o aumento do consumo de carnes vermelhas ou processadas está associado a um risco aumentado de DM2, doença arterial coronária (DAC), HTA, AVC, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas<sup>77</sup>. De facto, o consumo de carnes vermelhas e processadas está fortemente associado ao aumento das concentrações



de glicose em jejum e de insulina e ao risco de diabetes. Potenciais etiologias para a associação entre o consumo de carne e a diabetes incluem o aumento dos ácidos gordos saturados, AGEs, nitratos/nitritos, ferro heme (o aumento das reservas de ferro está associado a resistência à insulina e ao aumento do risco de DM2<sup>78</sup>), trimetilamina, ON, aminoácidos ramificados e produtos químicos desreguladores endócrinos<sup>79</sup>.

Dados de estudos transversais e prospectivos sugerem que indivíduos que consomem regularmente carne podem ter até 2 vezes maior risco de desenvolver diabetes, em comparação com indivíduos que evitam totalmente a carne. Indivíduos que comem carne regularmente tendem a ter maiores concentrações plasmáticas de CT e de LDL, valores de PA mais elevados, maior risco de HTA e maior peso corporal, contribuindo todos para um maior risco cardiovascular, principal perigo na diabetes. Todas essas condições melhoram quando a carne deixa de ser consumida. De facto, as concentrações dos lípidos plasmáticos melhoram, devido à redução da ingestão de ácidos gordos saturados e colesterol e ao aumento da fibra solúvel e de outros constituintes vegetais; a PA diminui, devido à adição de certos componentes dos alimentos vegetais (como o potássio) e à alteração do conteúdo em macronutrientes da dieta; e o peso corporal diminui, devido à redução da densidade energética da dieta<sup>78</sup>.

Muitos assumem que uma dieta rica em HC é a principal causa do aparecimento da DM mas na verdade, dietas ricas em gordura, principalmente animal, levam a uma elevação dos lípidos no sangue, que podem causar resistências à insulina pela inibição do transportador de glicose para as células musculares. Assim, o aumento dos lípidos faz com que as células se tornem mais resistentes à insulina, resultando numa acumulação gradual de glicose sérica, com elevação dos níveis de açúcar no sangue em apenas 3 horas. Comer açúcar não leva à formação de placas nos vasos, pois o excesso de açúcar é armazenado na forma de glicogénio. São as carnes processadas, ricas em gorduras saturadas, que resultam na formação de placas e no aumento dos níveis de colesterol<sup>9</sup>.

### **3.2. Prevenção**

A DM2 é uma doença amplamente evitável por meio de mudanças no estilo de vida, incluindo a promoção do exercício físico e modificações dietéticas em direção a uma redução no consumo de produtos de origem animal e a uma maior ingestão de alimentos saudáveis à base de plantas. A incidência de DM2 aumenta progressivamente entre veganos, ovo-lacto-vegetarianos e não vegetarianos e, por isso, a adesão gradual a uma dieta *vegan* oferece uma proteção cada vez maior contra o risco de DM2<sup>80</sup>.

Como referido anteriormente, Tonstad *et al.*, em 2013, mostrou que os semivegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos e veganos têm cerca de metade do risco de desenvolver DM2 comparando com indivíduos não-vegetarianos. Entre aqueles que estavam livres de diabetes, o risco de desenvolver a doença foi reduzido em 77% para veganos e em 54% para ovo-lacto-vegetarianos, em comparação com não vegetarianos (ajuste para idade). Quando o IMC e outros fatores de confusão foram ajustados, a associação permaneceu forte. Veganos eram 62% menos propensos a desenvolver diabetes, enquanto os ovo-lacto-vegetarianos eram 38% menos propensos<sup>38</sup>.

Mesmo o consumo de pequenas quantidades de carne mostrou aumentar o risco de desenvolver diabetes. Um estudo que examinou 8401 adultos sem diabetes descobriu que, após 17 anos de acompanhamento, aqueles que consumiam carne apenas uma vez por semana tinham um risco 29% maior de desenvolver diabetes do que aqueles que se abstinham, e esse risco aumentou para 38% se o consumo fosse de carnes processadas. A adesão, ao longo da vida, a uma dieta vegetariana foi associada a uma redução de 74% no risco de desenvolver diabetes em comparação com uma dieta que incluía o consumo semanal de carne<sup>81</sup>.

Em 2018, Chen *et al.*, usando uma amostra de 6798 participantes do Estudo de Rotterdam na Holanda, estudou a diferença nas associações da resistência à insulina, pré-diabetes e DM2 entre dietas baseadas em plantas e dietas baseadas em animais. A adesão a uma dieta à base de plantas foi medida atribuindo aos participantes uma pontuação no índice alimentar à base de plantas, utilizando as respostas a um questionário de frequência alimentar. Eles descobriram que uma pontuação mais alta nesse índice estava associada a menor resistência à insulina ( $\beta$  -0,09; IC 95% -0,10 a -0,08), menor risco de pré-diabetes (HR 0,89; IC 95% 0,81 a 0,98) e menor risco de DM2 (HR 0,82; IC 95% 0,73 a 0,92), após o ajuste para o estilo de vida e características sociodemográficas. Mesmo após o ajuste para o IMC, essas associações permaneceram significativas para resistência à insulina ( $\beta$  -0,05; IC 95% -0,06 a -0,04) e risco de DM2 (HR 0,87; IC 95% 0,79 a 0,99)<sup>82</sup>.

### **3.3. Controle e tratamento**

A adesão à dieta nos doentes com DM2 é muito baixa. Em geral, assim como no tratamento farmacológico, os fatores que mais contribuem para a falta de adesão são a falta de literacia em saúde, a percepção do paciente sobre a doença, a complexidade do tratamento, limitações financeiras, fatores psicológicos e falta de apoio social. Intervenções que contribuem para uma melhor adesão à dieta são aquelas em que os profissionais de saúde consideram as crenças culturais e o ambiente familiar e social do doente, assim como

intervenções multifatoriais, que se focam na compreensão e percepção da doença e da dieta, no apoio e seguimento do doente<sup>83</sup>.

Uma preocupação comum para a maioria dos profissionais de saúde ao recomendar uma dieta *vegan* é a adesão, a consciência e a aprovação dos doentes a uma dieta estrita sem carne ou derivados<sup>73</sup>.

Um estudo feito num grupo de doentes com DM2 revelou que uma dieta *vegan* com baixo teor de gordura levou a maiores reduções na ingestão de gordura, gordura saturada e colesterol e a maiores aumentos na ingestão de fibras e HC complexos, em comparação com uma dieta seguindo as diretrizes da ADA de 2003, mas não foi vista como menos aceitável. A aceitabilidade pelos doentes não deve ser vista como uma barreira ao seu uso clínico. A dieta *vegan* requer um pouco mais de esforço inicial, mas foi experimentada como menos restritiva inicialmente, e ambas as dietas foram consideradas geralmente aceitáveis pela maioria dos participantes<sup>84</sup>.

É especialmente desafiador para os doentes fazer grandes mudanças no estilo de vida, quando os seus hábitos estão enraizados e permanecem os mesmos por muitos anos. Por esta única razão, é tão importante que a prevenção e a educação sobre comportamentos de estilo de vida positivos comecem desde cedo. A prática de exercício e a escolha de uma alimentação saudável são temas que devem ser enfatizados, para que as crianças e as gerações mais novas saibam como se proteger das doenças crónicas evitáveis, assim como aprendemos que as vacinas e a lavagem das mãos nos podem proteger das doenças transmissíveis<sup>9</sup>.

A revisão dos dados mostra que uma mudança em direção a uma dieta mais baseada em plantas é necessária no tratamento da DM2, bem como na redução do risco de desenvolver a doença. Estudos demonstraram o impacto da dieta *vegan* na redução significativa do IMC, dos níveis de HbA1c e dos níveis lipídicos, que são todos os principais fatores que contribuem para as complicações e degradação posterior da DM2. Estas fortes evidências mostram que uma dieta *vegan* pode reverter a progressão da DM2 bem como prevenir o seu aparecimento<sup>9</sup>. Uma vez que estas dietas resultam num melhor controlo glicémico e estão associadas a uma redução do risco de desenvolver as comorbilidades associadas à DM, comparando com as dietas convencionais para a DM, a recomendação destas dietas a doentes diabéticos pode resultar numa melhor adesão e melhores resultados<sup>6</sup>.

Em muitos casos, a adoção de uma dieta vegetariana, especialmente *vegan*, pode resultar na descontinuação da medicação ou da terapia com insulina e, por isso, é importante rever e ajustar as doses dos fármacos, de modo a prevenir hipoglicémias<sup>6</sup>. Dependendo das comorbilidades, os doentes devem ser monitorizados de perto e regularmente no que toca

aos níveis glicose no sangue, PA, peso, entre outros. O médico pode precisar de ajustar os medicamentos e, em alguns casos, a necessidade de certos medicamentos pode ser totalmente eliminada. Considerando o risco de deficiência de certos nutrientes, as equipas de saúde devem incluir um nutricionista para fornecer conselhos dietéticos e avaliar a necessidade de suplementações<sup>6,43</sup>.

As dietas vegetarianas contêm grandes quantidades de fibras, vitaminas, minerais, antioxidantes, polifenóis e fitoquímicos, e baixas quantidades de gorduras saturadas e gorduras trans. Além disso, a proteína consumida pelos vegetarianos geralmente contém fibras e grandes quantidades de vitaminas e minerais benéficos<sup>3</sup>. Como Satija *et al.* demonstraram, uma dieta vegetariana rica em alimentos não saudáveis, como grãos refinados, gorduras saturadas e açúcares adicionados, está positivamente associada à DM2 em comparação com uma dieta vegetariana com menores quantidades desses nutrientes<sup>85</sup>. Os alimentos que são importantes consumir no seguimento de uma dieta vegetariana para o tratamento do diabetes são cereais integrais, frutas, vegetais, frutos secos, legumes e gorduras insaturadas. Por essas razões, o conhecimento clínico e a educação do doente são extremamente importantes para garantir a adesão a uma dieta vegetariana saudável<sup>3</sup>.

#### **4. Impacto da dieta *vegan* no controlo das complicações micro e macrovasculares da DM2**

Como previamente mencionado, além de melhorarem o controlo glicémico, as dietas vegetarianas ou *vegan* podem oferecer benefícios no que toca aos fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente nos lípidos séricos e na PA, em comparação com dietas omnívoras<sup>35</sup>. Vários estudos acerca da DM2 e/ou obesidade mostraram maiores taxas de perda de peso e melhorias metabólicas (redução dos valores de HbA1c, LDL, HDL e CT) com uma dieta baseada em plantas, do que com uma dieta omnívora<sup>50</sup>. Em adição, um estudo realizado em doentes obesos, comparando os 4 tipos de dietas baseadas em plantas (*vegan*, vegetariana, pesco-vegetariana e semi-vegetariana) com uma dieta omnívora, revelou que a perda de peso foi superior no grupo *vegan*<sup>70</sup>.

##### **4.1. Retinopatia diabética**

Adicionalmente ao alívio da isquémia microvascular que está na base da neovascularização da retina, uma dieta *vegan* tem a capacidade de suprimir a angiogénese reativa, na medida em que diminui os níveis de atividade do IGF-1. Estudos mostraram que a resposta das células endoteliais ao VEGF é substancialmente potenciada pelo IGF-1. O

aumento dos níveis de IGF-1 no vítreo dos doentes diabéticos parece derivar da circulação sistémica e, por isso, a diminuição dos níveis de atividade do IGF-1 atingida com uma dieta *vegan*, pode-se traduzir num menor risco de retinopatia proliferativa<sup>86</sup>.

#### 4.2. Nefropatia diabética

Uma dieta pobre em proteínas ou uma dieta *vegan* têm o potencial de retardar o início da glomeruloesclerose diabética, na medida em que previnem a diminuição da resistência da arteríola aferente, que promove hipertensão glomerular<sup>86</sup>.

Um estudo recente confirmou que as carnes vermelhas e as carnes processadas estão adversamente associadas ao risco de DRC, enquanto os frutos secos, laticínios com baixo teor em gordura produtos e leguminosas são protetores contra o desenvolvimento de DRC<sup>87</sup>.

Existem vários benefícios de uma dieta *vegan* ou vegetariana na gestão da DRC: (1) A ingestão de gordura animal está associada à albuminúria e outros componentes relacionados com a carne, como colina e carnitina, que são convertidos pela flora intestinal em trimetilamina e N-óxido de trimetilamina (TMAO), estando estes associados à aterosclerose e fibrose renal. (2) A dieta *vegan* leva a uma diminuição da carga de ácidos, enquanto a ingestão de alimentos de origem animal aumenta a acidogénese e a produção de amónia; esta alcalinização favorável da dieta *vegan* pode ter efeitos adicionais além dos que seriam obtidos pela mera ingestão de bicarbonato de sódio. (3) Há menos fósforo absorvível na proteína vegetal e as frutas e vegetais frescos são menos propensos a ter aditivos conservantes à base de fósforo, que são frequentemente usados para processamento das carnes. (4) Maior ingestão de fibra alimentar, para além de uma modulação favorável dos AGEs, aumenta a motilidade gastrointestinal e diminui a probabilidade de obstipação, que é um provável contribuidor para a hipercalemia. (5) Uma dieta *vegan* baseada em frutas e vegetais frescos diminui a probabilidade de exposição a aditivos à base de potássio. (6) Há impactos potencialmente favoráveis sobre o microbioma intestinal levando a uma menor produção de toxinas urémicas e de outras substâncias desfavoráveis. Existem outros benefícios de uma maior ingestão de proteína à base de plantas, como a redução da probabilidade de cálculos renais e a redução do risco de DCV devido a maior ingestão de antioxidantes naturais, incluindo carotenóides, tocoferóis e ácido ascórbico<sup>88</sup>.

Um estudo feito na Tailândia avaliou a diferença entre os parâmetros renais em 25 veganos e em 25 indivíduos não vegetarianos. Os valores de azoto ureico, rácio azoto ureico/creatinina, proteinúria e creatinina plasmática foram substancialmente melhores nos indivíduos veganos<sup>6,89</sup>. A literatura revela que uma dieta baseada em plantas também diminui

a produção de toxinas urémicas, o estado inflamatório e o stress oxidativo. Uma dieta à base de plantas pode atrasar a progressão da DRC, proteger o endotélio, e diminuir a proteinúria. De facto, um estudo coorte realizado em 2019 demonstrou que a dieta *vegan* foi significativamente associada a uma prevalência mais baixa de DRC, comparando com omnívoros. Se tais associações forem causais, dietas *vegan* podem ser úteis na redução da ocorrência de DRC e na sua prevenção<sup>90</sup>.

Azadbakht, *et al.*, realizaram um ensaio clínico randomizado onde, durante quatro anos, seguiram adultos diabéticos com macroalbuminúria (300-1000 mg de excreção de proteína total/dia). No grupo de intervenção substituíram metade da proteína animal por proteína de soja. Os resultados mostraram que, comparativamente ao grupo de controlo, o grupo de intervenção apresentou uma melhoria significativa na proteinúria (-150 mg/dia *versus* +502 mg/dia), juntamente com diminuições significativas no colesterol total (-23 mg/dL *versus* +10 mg/dL, p=0,01), colesterol LDL (-20 mg/dL *versus* +6 mg/dL, p=0,01) e glicose em jejum (-18 mg/dL *versus* +11 mg/dL, p=0,03)<sup>91</sup>.

#### **4.3. Neuropatia diabética**

Um estudo recente mostrou que indivíduos que consumiram uma dieta *vegan* suplementada com vitamina B12 durante 20 semanas apresentaram um risco reduzido de dor neuropática relacionada com a DM. Ao fim das 20 semanas, os participantes experienciaram uma diminuição de 9,1 pontos num questionário de dor (de 22,6 no início do estudo a 13,5 às 20 semanas). Em contraste, no grupo de controlo, que também recebeu um suplemento de vitamina B12, mas não consumiu uma dieta *vegan*, a diminuição foi de apenas 0,9 pontos durante o mesmo período de tempo<sup>6,92</sup>.

#### **4.4. Complicações macrovasculares**

Um componente importante do controlo da DM2 é a redução do risco de DCV, pois os diabéticos têm um risco 2 a 4 vezes maior de sofrer de DCV<sup>93</sup>. Crowe *et al.*, examinou numa grande amostra britânica de 44561 indivíduos, o risco de doença cardíaca isquémica em vegetarianos *versus* não vegetarianos. Comparativamente aos não vegetarianos, os vegetarianos apresentaram valores mais baixos de IMC (-1,2 kg/m<sup>2</sup>; IC 95% -1,3 a -1,1), colesterol não HDL (-0,45 mmol/L; IC 95%; -0,60 a -0,30) e PA sistólica (-3,3 mmHg; IC 95% -5,9 a -0,7). É importante ressaltar que os vegetarianos tiveram um risco 32% menor (HR 0,68; IC 95% 0,58 a 0,81) de doença cardíaca isquémica do que os não vegetarianos<sup>94</sup>.

Como referido anteriormente, é notório que a dieta *vegan* tem efeitos altamente favoráveis nos fatores de risco lipídicos. Estudos revelaram que, aliada ao exercício físico regular e à redução do stress, a dieta *vegan* pode interromper a progressão de lesões estenóticas coronárias e, desse modo, ter um impacto substancial na redução do risco de DCV em diabéticos<sup>86</sup>.

Uma meta-análise de 7 estudos prospetivos que incluiu 124706 participantes relatou uma redução de 29% na mortalidade por doença cardíaca isquémica, de 16% na mortalidade por doenças circulatórias e 12% na mortalidade por doença cerebrovascular com dietas vegetarianas<sup>95</sup>.

De todos os fatores de risco associados ao AVC, a HTA é o mais relevante. Estudos revelaram que uma dieta vegetariana está associada a uma PA sistólica e PA diastólica 6,9 mmHg e 4,7 mmHg inferior, respetivamente, comparando com dietas omnívoras. Ensaios clínicos com dietas vegetarianas ou *vegan*, com pelo menos 6 meses de duração, resultaram numa redução média de 4,8 mmHg na PA sistólica e 2,2 mmHg na PA diastólica<sup>53,96</sup>.

Estudos demonstraram que o consumo de proteína de origem animal, o excesso de adição de açúcares e gordura saturada (características de uma dieta ocidental altamente processada, baseada em animais), aumenta os valores de LDL. A inflamação é parte integrante da aterosclerose e os vegetarianos demonstraram ter valores de *polymerase chain reaction* (PCR) mais baixos, sendo que intervenções dietéticas ricas em alimentos vegetais não refinados têm demonstrado reduzir a PCR. O transporte reverso de colesterol é inibido pela TMAO, um fator de risco conhecido para a DCV, que é elevada pós-prandialmente pelo consumo de L-carnitina e colina e altos teores de gordura nas refeições. Carne, laticínios e ovos são fontes ricas em L-carnitina e colina. Este processo é dependente da microbiota intestinal, que é bastante diferente em veganos, que não produzem tanta TMAO. As intervenções com dietas à base de plantas melhoram a função endotelial, conforme avaliado pela dilatação mediada pelo fluxo arterial braquial<sup>53</sup>.

A aterosclerose associada à alta ingestão calórica, de carnes, gorduras e HC simples continua a ser a principal causa de mortalidade nos EUA e noutros países ocidentais. Para além da genética, fatores dietéticos e de estilo de vida estão implicados no fenómeno da aterosclerose. Assim como os antioxidantes evitam a oxidação do LDL, os polifenóis das plantas podem ter efeitos protetores no sistema vascular. Por outro lado, os metabólitos da L-carnitina (originários da ingestão de carne) são um potencial marcador preditivo de DAC. A associação com aterosclerose é evidenciada em omnívoros, mas não em vegetarianos, apoiando os benefícios de uma dieta baseada em plantas na DAC<sup>49,97</sup>. Uma mudança em direção a uma dieta baseada em plantas pode conferir efeitos protetores contra a

aterosclerose, aumentando na circulação os fatores de proteção endotelial, enquanto reduz os fatores que são prejudiciais às células endoteliais<sup>97</sup>.



## Conclusões

As dietas vegetarianas, em particular a dieta *vegan*, especialmente se forem aliadas ao exercício físico, mostram ser um excelente complemento ou alternativa ao tratamento da DM2, não só na medida em que podem prevenir o seu aparecimento, como também porque permitem atingir um melhor controlo glicémico e prevenir o desenvolvimento e a progressão das complicações da DM2.

A dieta *vegan* é uma dieta eficaz no controlo da DM2. É capaz de reduzir os valores da glicémia em jejum e os níveis de HbA1c, podendo levar à descontinuação da medicação hipoglicémica oral. Melhora ainda o IMC e o perfil lipídico, podendo, com todas estas alterações, contribuir para a qualidade de vida dos doentes.

Educação e aconselhamento apropriados são necessários para garantir que estas dietas sejam adequadamente planeadas de modo a prevenir potenciais défices nutricionais associados à remoção da carne.

Nos casos em que os doentes se mostrem renitentes em seguir uma dieta *vegan*, é importante considerar as suas preferências e abertura para fazer outras mudanças dietéticas relevantes. Um objetivo eficaz pode ser fazer modificações progressivas na dieta, como consumir menos carne processada ou reduzir a ingestão de carne, de modo a mudar as dietas para mais próximas da dieta *vegan*.

Sessões de esclarecimento e informação acerca da diabetes e da dieta *vegan* poderão melhorar a perceção dos doentes face à sua doença e fomentar a adesão a esta dieta, abordando possíveis barreiras à mudança e benefícios com a mesma. O desenvolvimento de práticas mais standardizadas e fáceis de usar sobre como seguir uma dieta *vegan* da forma mais correta poderia superar a disparidade nas recomendações e, assim, aumentar a frequência com que os profissionais de saúde recomendam esta dieta. O seguimento e apoio contínuo dos doentes é importante para a adoção e manutenção da dieta.

Mais investigação é necessária de modo a estabelecer uma relação mais pormenorizada entre a influência da dieta *vegan* nas diversas complicações da DM2. São necessários mais estudos de longa duração para validar os efeitos benéficos destas dietas e para explorar os seus efeitos a longo prazo em doentes com DM2.

## **Agradecimentos**

A realização desta revisão contou com importantes apoios, sem os quais não seria possível a sua execução e aos quais estou imensamente grata.

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup>. Carolina Moreno, pela sua disponibilidade, apoio e motivação constantes e incondicionais.

À minha coorientadora, Professora Doutora Leonor Gomes, pela colaboração e pelo exemplo de profissionalismo e pedagogia que, um dia, espero alcançar.

À minha família e ao meu namorado pelo carinho, paciência e pelas palavras de incentivo e confiança.

A todos, o meu mais sincero e profundo agradecimento.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization [Internet]. Diabetes; 13 abr 2021 [citado 14 set 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S7-S14.
3. Olfert MD, Wattick RA. Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):101.
4. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, Ferdowsian H. 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.
5. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S34-S39.
6. Pawlak R. Vegetarian Diets in the Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Spectr*. 2017;30(2):82-88.
7. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-390.
8. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado 14 set 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>
9. Lubitz R. Where's the Beet: A Correlation between Vegan diet and the Reduction of Type 2 Diabetes. 2019;
10. Abbasnezhad A, Falahi E, Gonzalez MJ, Kavehi P, Fouladvand F, Choghakhori R. Effect of different dietary approaches compared with a regular diet on systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;163:108108.
11. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124.
12. Kahleova H, Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients*. 2017;9(8):848.
13. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
14. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(6):531-543.
15. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453.
16. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary Patterns and Cardiovascular Disease Risk in People with Type 2 Diabetes. *Curr Obes Rep*. 2017;6(4):405-413.
17. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S151-S167.
18. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895.
19. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019;291:29-35.
20. Feng Y, Fang Y, Wang Y, Hao Y. Acupoint Therapy on Diabetes Mellitus and Its Common Chronic Complications: A Review of Its Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3128378.
21. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.

22. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
23. Filla LA, Edwards JL. Metabolomics in diabetic complications. *Mol Biosyst.* 2016;12(4):1090-105.
24. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019;39(5):560-569.
25. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7839101.
26. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25-32.
27. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(3):487-97.
28. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
29. Leitzmann C. Vegetarian nutrition: past, present, future. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:496S-502S.
30. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public Health Nutr.* 2012;15(12):2287-94.
31. Bakaloudi DR, Halloran A, Rippin HL, Oikonomidou AC, Dardavesis TI, Williams J, Wickramasinghe K, Breda J, Chourdakis M. Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3503-3521.
32. The Vegan Society [Internet]. Definition of veganism; [citado 17 set 2021]. Disponível em: <https://www.vegansociety.com/go-vegan/definition-veganism>
33. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TV. Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):943-50.
34. Lanham-New SA. Is "vegetarianism" a serious risk factor for osteoporotic fracture? *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):910-1.
35. Le LT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients.* 2014;6(6):2131-47.
36. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, Knutsen SF, Beeson WL, Jaceldo-Siegl K, Butler TL, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):767-76.
37. 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.
38. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(4):292-9.
39. Kahleova H, Hlozkova A, Fleeman R, Fletcher K, Holubkov R, Barnard ND. Fat Quantity and Quality, as Part of a Low-Fat, Vegan Diet, Are Associated with Changes in Body Composition, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. A 16-Week Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11(3):615.
40. Kahleova H, Fleeman R, Hlozkova A, Holubkov R, Barnard ND. A plant-based diet in overweight individuals in a 16-week randomized clinical trial: metabolic benefits of plant protein. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):58.

41. 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):291-8.
42. Glick-Bauer M, Yeh MC. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients.* 2014;6(11):4822-38.
43. Tuso PJ, Ismail MH, Ha BP, Bartolotto C. Nutritional update for physicians: plant-based diets. *Perm J.* 2013;17(2):61-6.
44. Appleby PN, Key TJ. The long-term health of vegetarians and vegans. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):287-93.
45. Allès B, Baudry J, Méjean C, Touvier M, Péneau S, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Comparison of Sociodemographic and Nutritional Characteristics between Self-Reported Vegetarians, Vegans, and Meat-Eaters from the NutriNet-Santé Study. *Nutrients.* 2017;9(9):1023.
46. Papier K, Tong TY, Appleby PN, Bradbury KE, Fensom GK, Knuppel A, Perez-Cornago A, Schmidt JA, Travis RC, Key TJ. Comparison of Major Protein-Source Foods and Other Food Groups in Meat-Eaters and Non-Meat-Eaters in the EPIC-Oxford Cohort. *Nutrients.* 2019;11(4):824.
47. Schmidt JA, Rinaldi S, Scalbert A, Ferrari P, Achaintre D, Gunter MJ, Appleby PN, Key TJ, Travis RC. Plasma concentrations and intakes of amino acids in male meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(3):306-12.
48. Mariotti F, Gardner CD. Dietary Protein and Amino Acids in Vegetarian Diets-A Review. *Nutrients.* 2019;11(11):2661.
49. Wirtzner K. Vegan Nutrition: Latest Boom in Health and Exercise. *Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods.* 2018;:387-453.
50. Medawar E, Huhn S, Villringer A, Veronica Witte A. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):226.
51. Obersby D, Chappell DC, Dunnett A, Tsiami AA. Plasma total homocysteine status of vegetarians compared with omnivores: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2013;109(5):785-94.
52. Pawlak R. Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am J Prev Med.* 2015;48(6):e11-26.
53. Campbell T. A plant-based diet and stroke. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(5):321-326.
54. Woo KS, Kwok TC, Celermajer DS. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients.* 2014;6(8):3259-73.
55. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(5):541-8.
56. Tucker KL. Vegetarian diets and bone status. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:329S-35S.
57. Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, Kivimäki H, Paju A, Salminen I, Turpeinen U, Voutilainen S, Laakso J. Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148235.
58. Ho-Pham LT, Vu BQ, Lai TQ, Nguyen ND, Nguyen TV. Vegetarianism, bone loss, fracture and vitamin D: a longitudinal study in Asian vegans and non-vegans. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(1):75-82.
59. Tong TYN, Appleby PN, Armstrong MEG, Fensom GK, Knuppel A, Papier K, Perez-Cornago A, Travis RC, Key TJ. Vegetarian and vegan diets and risks of total and site-specific fractures: results from the prospective EPIC-Oxford study. *BMC Med.* 2020;18(1):353.
60. Salvador AM, García-Maldonado E, Gallego-Narbón A, Zapatera B, Vaquero MP. Fatty Acid Profile and Cardiometabolic Markers in Relation with Diet Type and Omega-3 Supplementation in Spanish Vegetarians. *Nutrients.* 2019;11(7):1659.

61. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernández V, Pascual Tutusaus M, Ferrero Martínez S, Gómez Roig MD, García-Algar O. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557.
62. Marote S. Riscos das dietas vegetarianas. UC. 2013 <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/85273/2/Tese%20Sara%20Marote.pdf>.
63. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):791-6.
64. Agrawal S, Millett CJ, Dhillon PK, Subramanian SV, Ebrahim S. Type of vegetarian diet, obesity and diabetes in adult Indian population. *Nutr J*. 2014;13:89.
65. Chiu TH, Huang HY, Chiu YF, Pan WH, Kao HY, Chiu JP, Lin MN, Lin CL. Taiwanese vegetarians and omnivores: dietary composition, prevalence of diabetes and IFG. *PLoS One*. 2014;9(2):e88547.
66. McCarty MF. GCN2 and FGF21 are likely mediators of the protection from cancer, autoimmunity, obesity, and diabetes afforded by vegan diets. *Med Hypotheses*. 2014;83(3):365-71.
67. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2168-73.
68. Mishra S, Xu J, Agarwal U, Gonzales J, Levin S, Barnard ND. A multicenter randomized controlled trial of a plant-based nutrition program to reduce body weight and cardiovascular risk in the corporate setting: the GEICO study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(7):718-24.
69. Jenkins DJ, Wong JM, Kendall CW, Esfahani A, Ng VW, Leong TC, Faulkner DA, Vidgen E, Paul G, Mukherjea R, Krul ES, Singer W. Effect of a 6-month vegan low-carbohydrate ('Eco-Atkins') diet on cardiovascular risk factors and body weight in hyperlipidaemic adults: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003505.
70. Turner-McGrievy GM, Davidson CR, Wingard EE, Wilcox S, Frongillo EA. Comparative effectiveness of plant-based diets for weight loss: a randomized controlled trial of five different diets. *Nutrition*. 2015;31(2):350-8.
71. Lee YM, Kim SA, Lee IK, Kim JG, Park KG, Jeong JY, Jeon JH, Shin JY, Lee DH. 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. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155918.
72. Benatar JR, Stewart RAH. Cardiometabolic risk factors in vegans; A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209086.
73. Chester B, Babu JR, Greene MW, Geetha T. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(8):e3188.
74. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, Seidl K, Green AA, Talpers S. 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):1777-83.
75. Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, Skoch A, Hajek M, Hill M, Kahle M, Pelikanova T. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(5):549-59.
76. Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2014;35(4):557-601.
77. Vigiouliouk E, Kendall CW, Kahleová H, Rahelić D, Salas-Salvadó J, Choo VL, Mejia SB, Stewart SE, Leiter LA, Jenkins DJ, Sievenpiper JL. Effect of vegetarian dietary patterns on

- cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1133-1145.
78. Barnard N, Levin S, Trapp C. Meat consumption as a risk factor for type 2 diabetes. *Nutrients*. 2014;6(2):897-910.
  79. 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.
  80. Adeva-Andany MM, Rañal-Muñoz E, Vila-Altesor M, Fernández-Fernández C, Funcasta-Calderón R, Castro-Quintela E. Dietary habits contribute to define the risk of type 2 diabetes in humans. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;34:8-17.
  81. Vang A, Singh PN, Lee JW, Haddad EH, Brinegar CH. Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: findings from Adventist Health Studies. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(2):96-104.
  82. Chen Z, Zuurmond MG, van der Schaft N, Nano J, Wijnhoven HAH, Ikram MA, Franco OH, Voortman T. Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):883-893.
  83. Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P. Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(4):277-287.
  84. Barnard ND, Gloede L, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Green AA, Ferdowsian H. A low-fat vegan diet elicits greater macronutrient changes, but is comparable in adherence and acceptability, compared with a more conventional diabetes diet among individuals with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(2):263-72.
  85. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, Willett WC, Manson JE, Sun Q, Hu FB. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002039.
  86. McCarty MF. Favorable impact of a vegan diet with exercise on hemorheology: implications for control of diabetic neuropathy. *Med Hypotheses*. 2002;58(6):476-86.
  87. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, Steffen LM, Rebholz CM. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(4):233-242.
  88. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Does Kidney Longevity Mean Healthy Vegan Food and Less Meat or Is Any Low-Protein Diet Good Enough? *J Ren Nutr*. 2019;29(2):79-81.
  89. Wiwanitkit V. Renal function parameters of Thai vegans compared with non-vegans. *Ren Fail*. 2007;29(2):219-20.
  90. Liu HW, Tsai WH, Liu JS, Kuo KL. Association of Vegetarian Diet with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019;11(2):279.
  91. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2008;31(4):648-54.
  92. 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(5):e158.
  93. Yokoyama Y, Barnard ND, Levin SM, Watanabe M. Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(5):373-82.
  94. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):597-603.

95. Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):233-40.
96. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):577-87.
97. Tusso P, Stoll SR, Li WW. A plant-based diet, atherogenesis, and coronary artery disease prevention. *Perm J.* 2015;19(1):62-7.



