

Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2

Glycemic index and glycemic load in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus

Flávia Moraes Silva¹, Thais Steemburgo¹,
Mirela J. de Azevedo¹, Vanessa D. de Mello²

RESUMO

O controle glicêmico intensificado pode prevenir e/ou retardar o aparecimento das complicações crônicas do diabetes melito (DM). O carboidrato da dieta é o principal determinante da glicemia pós-prandial, sendo o índice glicêmico (IG) e a carga glicêmica úteis para prever a resposta glicêmica aos alimentos. O objetivo deste manuscrito foi revisar criticamente o papel das dietas de baixo IG na prevenção e controle metabólico do diabetes melito tipo 2 (DMT2). O risco para desenvolvimento de DMT2 com dietas de alto IG variou de 1,21 a 1,59. A redução de 12 a 32 unidades no IG da dieta diminuiu em 0,39 a 0,50 pontos percentuais a HbA1c. Os efeitos dessas dietas no perfil lipídico e peso corporal no DMT2 permanecem controversos. Em conclusão, as evidências atuais indicam que a incorporação do IG no planejamento dietético de pacientes com DMT2 contribui para a melhora do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):560-71.

Descritores

Carboidratos; índice glicêmico; carga glicêmica; diabetes melito

ABSTRACT

The tight glycemic control can prevent and/or delay the development of chronic complications of *diabetes mellitus* (DM). Dietary carbohydrates are the main determinant of postprandial blood glucose and glycemic index (GI) and glycemic load are used to predict blood glucose response to foods. The aim of this paper was to critically review the role of low GI diets in type 2 *diabetes mellitus* (T2DM) prevention and metabolic control. The risk for development of T2DM with high GI diets ranged from 1.21 to 1.59. The reduction from 12-32 units in the GI of diets decreased 0.39-0.50% in HbA1c values. However, the effects of these diets on lipid profile and body weight in patients with T2DM remain controversial. In conclusion, the current evidence indicates that the inclusion of GI in the dietary planning for patients with T2DM contributes to the improvement of glycemic control. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):560-71.

Keywords

Carbohydrates; glycemic index; glycemic load; *diabetes mellitus*

¹ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
² Escola de Saúde Pública e Nutrição Clínica, Departamento de Nutrição Clínica, Universidade de Kuopio, Kuopio, Finlândia

Correspondência para:
Vanessa D. de Mello
Department of Clinical Nutrition,
School of Public Health and Clinical
Nutrition, University of Kuopio
P.O. Box 1627, FIN-70211, Kuopio,
Finland
vanessa.ferreirademello@uku.fi

Recebido em 25/Mar/2009
Aceito em 14/Abr/2009

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia, que ocorre por defeitos na ação e/ou secreção de insulina e está associada ao surgimento de complicações crônicas microvasculares (nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença arte-

rial coronariana, acidente vascular cerebral e doença macrovascular periférica), além de neuropatia diabética (1).

Atingir e manter as concentrações plasmáticas de glicose o mais próximo possível da normalidade é crucial para prevenir e/ou retardar o aparecimento das complicações crônicas do DM. A obtenção de um controle

glicêmico intensificado, associada ao controle dos lipídeos séricos e da pressão arterial e à manutenção de um peso corporal adequado, é um dos principais focos no manejo dietoterápico desses pacientes (2,3).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é o teste considerado como critério de referência para a avaliação do controle glicêmico e representa um sumário das excursões glicêmicas durante as seis a oito semanas que precedem a sua mensuração (4). Valores de HbA1c próximos ou inferiores a 7% são capazes de reduzir complicações microvasculares e neuropáticas em pacientes com DM e, possivelmente, complicações macrovasculares (3). A glicemia pós-prandial tem sido enfatizada como um fator determinante nos valores da HbA1c, podendo ser responsável por até 50% ou mais dos valores desse teste (5). Além disso, a glicemia pós-prandial é um importante preditor do aparecimento e progressão da doença micro e macrovascular em pacientes diabéticos (6). As evidências epidemiológicas demonstram ser a glicemia pós-prandial um fator de risco progressivo para a doença cardiovascular, tanto em indivíduos diabéticos como em não diabéticos (4).

A glicemia pós-prandial é modulada principalmente pela velocidade de liberação dos carboidratos da dieta para a corrente sanguínea após as refeições, pelo tempo de depuração dos carboidratos resultante da secreção de insulina (7) e pela sensibilidade tecidual periférica à ação desse hormônio (8). Sendo assim, a quantidade e a qualidade do carboidrato consumido são importantes fatores envolvidos na resposta glicêmica ao carboidrato consumido (9).

Diferentes fontes de carboidrato variam quanto às suas taxas de absorção e, conseqüentemente, são também variáveis seus efeitos sob as concentrações plasmáticas de glicose e insulina. Essas variações na resposta dos carboidratos da dieta podem ser quantificadas por meio do índice glicêmico (IG) e da carga glicêmica (CG) dos alimentos (10).

ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA: ASPECTOS GERAIS

Definição de índice glicêmico e carga glicêmica

O IG é uma medida do impacto relativo do carboidrato presente nos alimentos na concentração de glicose plasmática (11,12). Embora a glicemia pós-prandial esteja diretamente relacionada à secreção de insulina, esta não é apenas decorrente da ingestão de carboidratos. Atribui-se ao IG 49% a 79% da variabilidade da respos-

ta insulínica pós-prandial (13,14). Aminoácidos isolados e proteínas também são estimuladores da liberação de insulina, assim como alguns hormônios como, por exemplo, as incretinas (15). Sendo assim, a utilização do IG como preditor de insulinemia requer cautela.

O IG é determinado pela relação entre a área abaixo da curva de resposta glicêmica duas horas após o consumo de uma porção do alimento teste e a área abaixo da curva de resposta glicêmica correspondente ao consumo de uma porção do alimento referência (com a mesma quantidade de carboidrato que a porção do alimento teste). O valor obtido nessa relação é multiplicado por cem e o IG é expresso em porcentagem (11,12). Os alimentos que provocam maior aumento na resposta glicêmica apresentam elevado IG, enquanto aqueles que estão associados a uma menor resposta glicêmica têm valores menores de IG (16).

O alimento de referência utilizado para comparação com o alimento teste pode ser a própria glicose ou o pão branco (17). Contudo, o uso do pão branco como alimento referência não é a escolha mais recomendada, em razão das prováveis variações em sua composição em diferentes regiões do mundo. Além disso, a utilização do mesmo alimento de referência pelos estudos, preferencialmente a glicose, facilita a comparação dos resultados.

A CG quantifica o efeito total de uma determinada quantidade de carboidrato sobre a glicose plasmática, representando o produto do IG de um alimento pelo seu conteúdo de carboidrato disponível. O conceito de CG envolve tanto a quantidade como a qualidade do carboidrato consumido, o que a torna mais relevante do que o IG, quando um alimento é avaliado isoladamente (11,16). A melancia, por exemplo, tem um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de insulina e glicose, embora apresente um elevado IG (IG = 80%). Isso pode ser explicado pela pequena quantidade de carboidrato (a porção de 120 g contém 6 g de carboidrato disponível) que a melancia apresenta, o que a caracteriza como um alimento de baixa CG (11,18,19).

Fatores que influenciam o índice glicêmico dos alimentos

Uma variedade de fatores intrínsecos e extrínsecos ao alimento pode determinar o seu impacto na glicemia e, conseqüentemente, influenciar o seu IG. Na tabela 1 são apresentados os principais fatores que influenciam o IG dos alimentos.

Tabela 1. Fatores que influenciam o índice glicêmico dos alimentos

Fatores	Influência sobre o IG dos alimentos
Redução no IG do alimento (exemplo)	
Tipo do amido	Razão amilose/amilopectina elevada (arroz parboilizado)
Monossacarídeo	IG frutose < IG glicose (mel)
Interações	Gordura: lentifica o esvaziamento gástrico (batata frita <i>versus</i> cozida)
Amido <i>versus</i> nutrientes	Proteína: aumento na secreção de insulina (leite)
Inibidores da α -amilase	Níveis elevados de lecitinas (grãos de soja) Níveis elevados de fitatos (sementes e grãos integrais)
Aprisionamento físico	Revestimento fibroso age como uma barreira física e retarda o acesso das enzimas ao amido interior (feijões e sementes)
Acidez	Retarda o esvaziamento gástrico e diminui a velocidade de digestão do amido (adição de vinagre a alimento de alto IG)
Gelatinização do amido	Menor gelatinização do amido reduz a velocidade de digestão, menor área disponível à ação de enzimas digestivas (macarrão)
Fibras	Fibras solúveis aumentam viscosidade do conteúdo intestinal e lentificam a interação do amido com enzimas digestivas (pão de centeio)
Aumento no IG do alimento	
Forma física	Mudanças no tamanho da partícula de alguns alimentos (purê de batata <i>versus</i> batata inteira)
Processamento	Métodos de processamento que afetam a integridade dos grânulos de amido e tamanho da partícula facilitam acesso de enzimas digestivas ao amido interior (embalar, triturar, moer, cozinhar e armazenar alimentos)

Fonte: Adaptado de Sheard e cols. (10), Pi-Sunyer (12), Augustin e cols. (16) e Brand-Miller e cols. (19).
IG: índice glicêmico.

Valores de índice glicêmico e carga glicêmica dos alimentos

Para padronizar a determinação dos valores de IG dos alimentos, a Food and Agriculture Organization (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (17) propuseram aspectos metodológicos a serem seguidos. Embora existam algumas críticas em relação à metodologia recomendada (12,20-23), a proposta visa permitir a comparação entre os resultados de diferentes estudos. Esse padrão considera que o teste deve ser realizado após jejum noturno de 10 a 12 horas, em pelo menos seis indivíduos, e repetido três vezes, sendo calculado o valor médio para o IG. Ademais, deve ser utilizada uma quantidade fixa de carboidrato (normalmente 50 g) para a comparação do alimento teste à glicose ou ao pão branco (alimento referência). Durante o teste, chá, água ou café podem ser oferecidos como acompanhamento. A resposta glicêmica deve ser medida no sangue capilar (devido à maior facilidade) e avaliada por duas horas após o consumo do alimento, caso o teste seja realizado em indivíduos com tolerância normal à glicose, ou por três horas após o consumo do alimento, caso o teste seja realizado em indivíduos com DM. A área abaixo da curva de resposta glicêmica deve ser calculada a partir da regra trapezoidal, sendo excluída a área abaixo dos valores basais de glicose plasmática (jejum).

Os valores de IG e CG têm sido compilados em tabelas. A mais recente e completa delas (18) engloba 2.487 itens organizados em duas tabelas. A primeira delas inclui valores de IG e CG de 1.879 alimentos derivados de testes realizados com indivíduos saudáveis. A segunda tabela inclui os valores de IG e CG de 491 alimentos determinados em pacientes diabéticos ou com tolerância diminuída à glicose, ou que foram determinados em número reduzido de indivíduos, ou ainda, cujos valores apresentaram ampla variabilidade. Os autores recomendam que seja utilizada preferencialmente a primeira tabela para verificação do IG dos alimentos, independentemente da população estudada. Nesta tabela não existe uma classificação relativa do IG dos alimentos como elevado ou baixo.

Os valores utilizados para classificar o IG e a CG de um alimento particular e a CG diária, tendo a glicose como referência, são apresentados na tabela 2. Essa classificação está também disponível *online* (www.glycemicindex.com). Não existem valores recomendados para classificação do IG diário, assim como ainda não há uma referência para classificação do IG e da CG das refeições específicas.

A variabilidade intra e interindividual da resposta glicêmica aos alimentos é um dos aspectos questiona-

dos quanto à aplicabilidade e à relevância do uso do IG e da CG. De fato, a resposta glicêmica a um determinado alimento é sujeita à variação significativa. Essa variação é similar àquela observada para o teste oral de tolerância à glicose e pode refletir diferenças nas características específicas do alimento, bem como diferenças na metodologia empregada para a mensuração do IG (10). A determinação dos valores de IG em indivíduos com e sem DM poderia também ser uma fonte de variabilidade. Entretanto, a comparação dos valores de IG de 20 alimentos testados em indivíduos com tolerância normal à glicose e em pacientes diabéticos demonstrou excelente correlação ($r = 0,94$; $p < 0,001$) (18).

Tabela 2. Valores para a classificação dos alimentos de acordo com o índice glicêmico e a carga glicêmica

Classificação	IG do alimento (%)	CG do alimento (g)	CG diária (g)
Baixo	≤ 55	≤ 10	< 80
Médio	56 a 69	11 a 19	-
Alto	≥ 70 ou mais	≥ 20	> 120

Fonte: Adaptado de Brand-Miller e cols. (19).

IG: índice glicêmico; CG: carga glicêmica.

Índice glicêmico e carga glicêmica de refeições e dietas

Há consenso na literatura de que o cálculo para determinação do IG proposto pela FAO/OMS (17) seja utilizado para avaliar o IG de refeições ou dietas, sendo sua acurácia dependente da fidedignidade dos valores de IG de seus componentes (24). Para realizar esse cálculo, determina-se, primeiramente, a porcentagem de cada alimento em relação ao carboidrato total da refeição/dieta, multiplica-se este valor pelo IG de cada alimento e divide-se esse valor por cem. Somam-se os valores obtidos para prever o IG da refeição/dieta. Outra maneira de avaliar o efeito de uma refeição mista e/ou de uma dieta sob a resposta glicêmica é pelo cálculo da CG. Para obtenção da CG de uma refeição e/ou dieta, somam-se os valores referentes à CG de cada alimento isolado (17).

Quando a metodologia para a determinação do IG é padronizada, há forte correlação entre o IG de refeições mistas e a média dos valores de IG de alimentos isolados (25,26). A maioria dos estudos utiliza o IG da dieta (IG diário) em vez da CG diária. Uma possível vantagem do uso do IG diário (17), em comparação à CG diária, é que o primeiro leva em consideração a contribuição percentual de carboidratos de cada alimento em relação ao total de carboidrato consumido em um dia. Na tabela 3 é apresentado um exemplo de cálculo de IG e CG de uma refeição mista.

Tabela 3. Cálculo do índice glicêmico de alimentos e carga glicêmica de uma refeição

Alimento (porção)	Carboidrato (g%) ¹	IG do alimento (%) ²	IG na refeição (%)	CG da refeição (g)
Leite (250 mL)	12 (20,8)	30	6,2	3,60
Pão francês (30 g)	18 (31,2)	83	25,9	14,94
Mel (5 g)	3,6 (6,3)	55	3,5	1,98
Banana (120 g)	24 (41,7)	48	20,0	11,52
Valor total final	57,6 g	-	55,6%	32,04 g

IG: índice glicêmico; CG: carga glicêmica; ¹ os valores entre parênteses representam o percentual de carboidrato de cada alimento em relação ao total de carboidrato da refeição; ² índice glicêmico dos alimentos tendo como referência à glicose.

Índice glicêmico, carga glicêmica e diabetes melito tipo 2: evidências atuais

Embora o IG seja útil para prever a resposta glicêmica de alimentos contendo carboidrato, sua aplicabilidade clínica continua sendo questionada. O debate quanto à utilidade e às limitações do IG está presente desde a sua introdução, e coexistem diferentes posicionamentos entre as entidades internacionais quanto ao uso do IG no planejamento dietético para pacientes diabéticos. A Associação Americana de Diabetes (ADA) considera o uso do IG e da CG como coadjuvantes no manejo dietoterápico do DM (2). Por outro lado, o Grupo de Estudo sobre Nutrição e Diabetes da Associação Européia para o Estudo do Diabetes (EASD) recomenda a escolha de alimentos ricos em carboidratos com elevado teor de fibras e com baixo IG para pacientes com diabetes melito tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2) (27).

Evidências crescentes, incluindo dados de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos randomizados (ECR), atribuem às dietas de baixo IG a melhora em desfechos clínicos como redução do risco de desenvolvimento de DMT2 e melhora do controle metabólico em pacientes com DMT2 já diagnosticado. Neste contexto, esse manuscrito teve por objetivo avaliar criticamente as evidências científicas acerca do papel das dietas de baixo IG na prevenção e no controle metabólico do DMT2.

Para a seleção dos artigos, foi realizada uma busca na base de dados PubMed, nos idiomas inglês, português e espanhol, a partir da combinação dos descritores: *carbohydrate, glycemic index, diabetes mellitus, diabetes prevention e hemoglobin glycosilated*. Os desfechos de interesse avaliados foram: risco para desenvolvimento de DMT2 e controle metabólico (perfil glicêmico, lipídico e peso corporal) de pacientes DMT2. Para a revisão relativa ao risco de desenvolvimento de DMT2, não foi

limitada a data de publicações e foram selecionados estudos de coorte ou metanálises de estudos observacionais. Em relação ao segundo desfecho (controle metabólico), a busca foi limitada a ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados ou metanálises e foram selecionados estudos publicados entre 2002 e 2008 com o objetivo de avaliar estudos posteriores aos incluídos na metanálise publicada por Brand-Miller e cols. (28).

Índice glicêmico, carga glicêmica e risco de diabetes melito tipo 2

Na revisão da literatura, foram identificados dez estudos observacionais (29-38) e uma metanálise de estudos observacionais (39) que avaliaram a associação entre IG, CG e risco de desenvolvimento de DMT2.

Na tabela 4, em ordem cronológica de publicação, estão descritas as principais características dos estudos de coorte nos quais foi avaliada a associação entre IG, CG e risco de desenvolvimento de DMT2. Todos os estudos envolveram um número grande de participantes, homens e/ou mulheres, e o período de acompanhamento variou de 4 a 13 anos. A quantificação do IG e da CG em todos os estudos foi feita a partir de questionários de frequência alimentar (QFA) semiquantitativos, que variaram quanto ao número de itens entre os estudos. Também houve diferença entre os estudos quanto à forma de identificação dos casos de DM.

Entre os estudos selecionados, seis deles (29,30, 33,34,36,37) demonstraram um maior risco de DMT2 com dietas de alto IG (comparação dos percentis superiores de IG com os percentis inferiores de IG). O risco relativo para desenvolvimento de DMT2 associado ao consumo de dietas com elevado IG variou de 1,21 a 1,59. Em apenas dois estudos, foi demonstrada associação de dietas com alta CG ao risco de desenvolvimento de DMT2 (29,38). O papel das fibras em associação com o IG para o desenvolvimento de DM foi avaliado em três estudos. Dietas de baixo conteúdo de fibras e elevada CG foram associadas a um risco cerca de duas vezes maior do que dietas com elevado conteúdo de fibras e baixa CG, após ajuste para potenciais fatores de confusão (29,30,33).

Uma limitação comum aos estudos é a utilização de QFA que não foram desenvolvidos para estimar o IG e, em alguns estudos, a utilização de QFA não validados para a população em estudo (32-34,38). Nos estudos com validação do QFA utilizado (29-31,35-37), esta foi feita por meio da comparação com outro método de referência de consumo alimentar: recordatório de 24 horas, múltiplos registros alimentares, diário alimentar de sete dias e/ou biomarcadores. Os coeficientes de correlação (r) entre os

instrumentos de avaliação do consumo alimentar variaram de 0,24 a 0,86. Destaca-se, entretanto, que nenhum dos estudos utilizou o IG e/ou a CG para validação dos QFA, sendo o conteúdo de carboidrato e de fibras normalmente empregado. Os QFA apresentaram de 61 (29,30) a 133 (33) itens e, assim, é possível que não tenham sido incluídos todos os alimentos normalmente consumidos pelas populações em estudo, limitando a acurácia dos valores de IG e CG diários calculados. As diferenças metodológicas como, por exemplo, o uso de diferentes tabelas para cálculo do IG e da CG das dietas entre os estudos também podem ter contribuído para a inconsistência entre os achados, assim como a extrapolação de valores de IG àqueles produtos cujo IG é desconhecido.

Quanto ao diagnóstico de DM, muitos dos estudos utilizaram a informação obtida dos participantes por meio de questionários, a qual pode não representar o verdadeiro número de casos de DM, mesmo tendo sido feita, em alguns estudos, a validação do “autorrelato” por outros métodos diagnósticos, como, por exemplo, a glicemia de jejum.

Uma metanálise publicada recentemente (39) se propôs a avaliar o efeito do IG e da CG no risco de doenças crônicas. Os resultados compilados de seis estudos que avaliaram a associação entre IG, CG e risco de DM demonstraram um risco relativo para DM igual a 1,20 (IC90%: 1,04-1,38) e 1,16 (IC90%: 1,04-1,28) quando comparado o mais alto ao mais baixo percentil de IG e CG, respectivamente. Quando os autores excluíram da análise estudos em que a correlação do conteúdo total de carboidrato obtida com o QFA e o recordatório alimentar de 24 horas fosse menor do que 0,50, os valores de risco para DM aumentaram significativamente de 1,20 para 1,40, para o IG, e de 1,16 para 1,27, para a CG (39). Entretanto, deve ser lembrado que em nenhum dos estudos incluídos nessa metanálise a validação do QFA baseou-se no IG e/ou CG.

A maioria dos estudos observacionais acima descritos, bem como a metanálise, indica uma associação positiva entre IG e CG com o desenvolvimento de DM. Essa associação é mais frequente com IG do que com a CG. Entretanto, não é possível estabelecer uma conclusão definitiva acerca do papel dessas ferramentas dietoterápicas no risco de desenvolvimento de DM, considerando-se os problemas metodológicos citados. Essa conclusão está em acordo com a atual posição da ADA, a qual não recomenda qualquer modificação nutricional específica, à exceção da manutenção do peso ideal, para a prevenção de DM (2). Em especial, neste cenário, o papel das fibras comparado ao IG e CG precisa ser elucidado.

Tabela 4. Características dos estudos de coorte sobre a associação entre IG, CG e risco de desenvolvimento de DMT2

Ref.	População	Seguimento (casos DM)	RR para DM (IC 95%)	Valor do IG da dieta (%)	Instrumento para avaliação dietética Método diagnóstico de DM
31	65.173 mulheres, de 40 a 65 anos	6 anos, 915 casos	Quintis 1º versus 5º IG: 1,37 (IC: 1,09-1,71) CG: 1,47 (IC: 1,16-1,86)	1º quintil: 64 5º quintil: 79	QFA com 66 itens, validado Diagnóstico DM informado por questionário validado
32	42.759 homens, de 40 a 75 anos	6 anos, 523 casos	Quintis 1º versus 5º IG: 1,37 (IC: 1,02-1,83) CG: NS	1º quintil: 65 5º quintil: 79	QFA com 66 itens, validado Diagnóstico DM informado por questionário validado
33	35.988 mulheres, de 55 a 69 anos	6 anos, 1.141 casos	Quintis 1º versus 5º IG: NS CG: NS	1º quintil: 53 5º quintil: 89	QFA com 127 itens, validado Diagnóstico DM informado pelos participantes Informação validada por avaliação médica
34	12.251 homens e mulheres, de 45 a 64 anos	9 anos, 1.447 casos	Quintis 1º versus 5º IG: NS CG: NS	1º quintil: 70,1 5º quintil: 85	QFA com 66 itens, não-validado Diagnóstico DM por glicose de jejum, glicose pós-prandial, diagnóstico médico prévio ou uso de medicação hipoglicemiante
35	91.249 mulheres, de 24 a 44 anos	8 anos, 741 casos	Quintis 1º versus 5º IG: 1,59 (IC: 1,21-2,10) CG: NS	1º quintil: 69,9 5º quintil: 83,1	QFA com 133 itens, não validado Diagnóstico DM informado por questionário validado
36	36.787 homens e mulheres, de 40 a 69 anos	4 anos, 365 casos	Quartil 1º versus 4º IG: 1,32 (IC: 1,05-1,67) CG: NS	1º quartil: 20,8 a 46 4º quartil: 51,6 a 67,7	QFA com 121 itens, não validado Diagnóstico DM informado pelos participantes e confirmado por avaliação médica
37	7.321 homens (71%) e mulheres; média de idade: 50 anos	13 anos, 329 casos	Tertis 1º versus 3º IG: NS CG: NS	1º tertil: 51,3 3º tertil: 59,9	QFA com 127 itens, validado Diagnóstico de DM informado pelos participantes e confirmado por TOTG
38	64.227 mulheres chinesas, de 40 a 70 anos	4,6 anos, 1.608 casos	Quintis 1º versus 5º IG: 1,21 (IC: 1,03-1,43) CG: NS	Não informado	QFA com 77 itens, validado Diagnóstico de DM informado pelos participantes e confirmado por glicemia de jejum, ou TOTG ou uso de hipoglicemiantes
39	59.000 mulheres negras, de 21 a 69 anos	8 anos, 1.938 casos	Quintis 1º versus 5º IG: 1,23 (IC: 1,05-1,44) CG: 1,22 (IC: 0,98-1,51)	1º quintil: 41,9 5º quintil: 60,7	QFA com 68 itens, validado Diagnóstico DM informado pelos participantes e confirmado por avaliação médica
40	1.898 homens e mulheres, de 70 a 79 anos	6 anos, 99 casos	Quintis 1º versus 5º IG: NS CG: 1,34 (IC: 1,13-1,58)	1º quintil: 50 5º quintil: 60	QFA com 108 itens, não validado Diagnóstico DM por: avaliação médica, ou uso de hipoglicemiante/insulina, ou glicose de jejum

DM: diabetes melito; REF: referência; RR: risco relativo; CG: carga glicêmica; IG: índice glicêmico; QFA: questionário de frequência alimentar; IC95%: intervalo de confiança de 95%; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; NS: não significativo; (r): coeficiente de correlação.

Índice glicêmico e controle metabólico no diabetes melito tipo 2

Controle glicêmico

Brand-Miller e cols. (28) publicaram, em 2002, uma metanálise de ECR cujo objetivo foi determinar se dietas com baixo IG, quando comparadas a dietas de alto IG, melhorariam o controle glicêmico de pacientes com DM avaliado por meio da redução da HbA1c e

da frutamina sérica. Nessa metanálise, foram incluídos 14 ECR, com duração entre 12 dias e 12 meses, envolvendo 203 pacientes com DMT1 e 153 pacientes com DMT2. Os resultados demonstraram que pacientes que seguiram dietas de baixo IG tiveram níveis de HbA1c cerca de 0,40 ponto percentual menores do que aqueles que seguiram dietas com alto IG. A diferença média no IG entre as dietas de alto e baixo IG

foi de 22 pontos percentuais, variando de 2 a 37. Entre as limitações dessa metanálise, destacam-se o número limitado de indivíduos por estudo (mediana = 15, variando de 6 a 104 participantes) e a curta duração dos estudos (média = 10 semanas, variando de 12 dias a 12 meses). Neste sentido, o debate acerca da utilidade clínica e dos benefícios dessas dietas em longo prazo ainda permanece.

A revisão da literatura, a partir dessa metanálise, aponta 12 estudos que avaliaram o efeito de dietas com baixo IG no controle metabólico do DMT2, sendo 9 ECR (40-48) e 3 metanálises (49-51). Na tabela 5, em ordem cronológica de publicação, estão descritas as principais características dos ECR realizados em pacientes com DMT2 e que compararam os efeitos de dietas com baixo IG a outras intervenções dietéticas sobre o controle metabólico: controle glicêmico, perfil lipídico e peso corporal.

Ensaio clínico sobre índice glicêmico e controle glicêmico

Ao comparar duas dietas com desjejum de baixo IG e com desjejum de alto IG, um ECR cruzado (40) não demonstrou diferença nos valores de glicose de jejum e de HbA1c após quatro semanas de intervenção. Destaca-se que os autores não descreveram se a diferença no IG dos desjejuns implicou também dietas com diferentes IG como um todo, o que seria importante para que os potenciais benefícios da intervenção pudessem ser identificados. A ausência de efeitos positivos de dietas com baixo IG sobre o controle glicêmico foi confirmada em outro ECR (41). Nesse estudo, as dietas de alto e baixo IG apresentaram restrição calórica e lipídica, e os participantes não usavam nenhuma medicação para tratamento do DM. O bom controle glicêmico da população estudada, representado por HbA1c média em torno de 6,7%, pode ter contribuído para tais resultados.

Ao contrário dos dois estudos anteriormente citados, Jimenez-Cruz e cols. (42) e Rizkalla e cols. (43) demonstraram uma redução de cerca de 0,4 ponto percentual nos valores de HbA1c com dietas de baixo IG após seis e quatro semanas, respectivamente. A diferença no IG entre as dietas foi de 12 (42) e 32 (43) pontos percentuais. A redução na HbA1c, encontrada em ambos os estudos, foi similar àquela observada na metanálise de Brand-Miller e cols. (28). Um possível fator de confusão nesses estudos pode ter sido a maior perda de peso observada com a dieta de baixo IG (42,43),

além de um maior conteúdo de fibras na dieta com baixo IG (42).

Na literatura ainda não é claro quanto do efeito benéfico sobre o controle glicêmico atribuído ao IG das dietas pode ser devido ao maior conteúdo de fibras usualmente presente em dietas de baixo IG. De fato, o conhecimento atual sobre as fibras tem demonstrado seu efeito protetor em relação ao controle glicêmico em pacientes diabéticos (52). Essa dificuldade foi evidenciada em ensaio clínico que comparou uma dieta rica em fibras a uma dieta com baixo IG e demonstrou redução da HbA1c e da glicemia de jejum maior com a dieta de baixo IG (45). Entretanto, ao final do estudo, o consumo de fibras foi significativamente maior na dieta de baixo IG.

Independente do papel das fibras na determinação do IG, deve ser lembrado que os carboidratos da dieta são os principais nutrientes responsáveis pelas excursões da glicemia e da insulinemia no período pós-prandial (10). Apesar disso, a importância relativa dos efeitos da redução do conteúdo de carboidratos da dieta comparado à redução do IG da dieta não é bem estabelecida. Ensaio clínico publicado recentemente (46) comparou o efeito de três intervenções no controle glicêmico de pacientes com DMT2: dieta de alto IG e elevado conteúdo de carboidrato, dieta de baixo IG e elevado conteúdo de carboidrato e dieta rica em ácidos graxos monoinsaturados com baixo teor de carboidrato. Não houve diferença nos valores de HbA1c quando comparadas as três dietas. Os resultados podem ter sido limitados pelo excelente controle glicêmico dos pacientes no início do estudo (HbA1c média de 6,1%). Já outro ECR (48) comparou os efeitos de uma dieta cetogênica aos de uma dieta com baixo IG no controle glicêmico de pacientes com DMT2 e demonstrou melhora do controle glicêmico com ambas as dietas; porém, a redução da HbA1c foi maior com a dieta cetogênica. Contudo, a perda de peso também foi maior com a dieta cetogênica, o que pode ter representado um fator de confusão. Destaca-se que, no presente momento, ADA (2) e a EASD (27) concordam que não há justificativas para a prescrição de dietas com restrição severa de carboidratos no tratamento do DM, devendo os carboidratos contribuir, em média, com 55% do total de energia diária.

Em ECR recente (47), 42 pacientes com DMT2 seguiram dietas com cerca de 55% de carboidratos, sendo uma delas preferencialmente com carboidratos de baixo IG e a outra com uso de todas as fontes de carboidrato, independente do IG (dieta da ADA). Ambas as dietas

promoveram redução similar da HbA1c. Os autores sugerem que dietas de baixo IG poderiam ser uma alternativa viável à dieta proposta pela ADA. Entretanto, não houve diferença no IG e CG diários entre as dietas ao final estudo. Além disso, as dietas foram similares quanto ao aporte energético, ao conteúdo de macronutrientes e de fibras e quanto à variação de peso corporal. Em outro ensaio clínico com delineamento similar (44), no qual foi demonstrada uma melhora da HbA1c com a dieta de baixo IG, ocorreu o mesmo problema de interpretação de resultados: embora a quantidade de carboidrato proveniente de alimentos com baixo IG tenha sido maior na dieta de baixo IG, o IG diário das dietas também não foi diferente.

Metanálises sobre índice glicêmico e controle glicêmico

Os resultados de metanálise (49) que incluiu 16 ECR (sendo nove estudos com pacientes DMT2 e três com pacientes DMT1) e envolveu 396 indivíduos corroboraram dos achados de Brand-Miller e cols. (28). Os autores demonstraram uma redução média de 0,29 ponto percentual nos valores de HbA1c com dietas de baixo IG. Os estudos incluídos nessa metanálise tiveram uma duração de 12 dias a 6 meses, sendo a diferença do IG entre as dietas de 21 ± 7 pontos percentuais. Três estudos que fizeram parte da publicação original de Brand-Miller e cols. (28) não foram incluídos nessa metanálise, porém, esta incluiu três outros novos estudos (49). As diferenças em relação aos ECR incluídos nas metanálises descritas anteriormente podem ser justificadas por variados critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelos autores como, por exemplo, definição de dieta de alto e baixo IG, desfechos de interesse e data de publicação dos estudos selecionados. Provavelmente, Brand-Miller e cols. (28) encontraram uma maior redução da HbA1c com dietas de baixo IG por terem compilado os resultados de um maior número de estudos envolvendo pacientes com DM do que Opperman e cols. (49).

Os efeitos benéficos de dietas com baixo IG em comparação a dietas de alto IG no controle metabólico do DM não foram, contudo, observados em outra metanálise publicada posteriormente (50). Entretanto, nessa última metanálise, os autores não descrevem os critérios de seleção dos estudos e compilam os resultados de um número limitado de estudos (9 ECR), todos de curta duração (menos de 3 meses) e com pequeno tamanho amostral (menos de 22 participantes).

A melhora do controle glicêmico atribuída às dietas com baixo IG nas metanálises conduzidas por Brand-Miller e cols. (28) e por Opperman e cols. (49) foi confirmada recentemente por revisão sistemática da Cochrane (50) que incluiu 11 ECR (envolvendo pacientes com DMT1 e DMT2) e demonstrou redução média da HbA1c de 0,5 ponto percentual com dietas de baixo IG quando comparadas a dietas com alto IG. Destaca-se que apenas dois dos nove ECR incluídos no presente manuscrito foram incluídos nessa última metanálise descrita (50).

De acordo com os ECR e metanálises incluídos na presente revisão, pode-se concluir que dietas com baixo IG conferem benefícios ao controle glicêmico de pacientes com DMT2. Em cinco (42-45,48) dos nove ECR revisados, foi demonstrada uma redução de 0,39 a 0,50 ponto percentual nos valores de HbA1c associada a uma diminuição no IG da dieta de 12 a 32 pontos percentuais. A melhora no controle glicêmico atribuída às dietas de baixo IG por esses estudos foi mais evidente naqueles pacientes com valores de HbA1c mais elevados e pode ser comparada àquela resultante de outras intervenções utilizadas no tratamento do DM como, por exemplo, a insulina lispro (53) e a terapia com acarbose (54). As metanálises incluídas nessa revisão reforçam a premissa de que dietas com baixo IG melhoram o controle glicêmico de pacientes com DMT2 por demonstrarem uma redução de 0,29 (28) a 0,5 ponto percentual (49,51) na HbA1c com esse tipo de dieta. Portanto, de maneira geral, é justificada a atual posição da ADA (2) de que, para pacientes com DM, o uso do IG e da CG pode representar um benefício adicional para o controle glicêmico.

Controle do perfil lipídico e do peso corporal

A dislipidemia associada à hiperglicemia é um dos fatores preditivos de eventos coronarianos em pacientes com DMT2 (55). As alterações lipídicas mais frequentes na população diabética são a hipertrigliceridemia, níveis diminuídos de HDL e alterações qualitativas nas lipoproteínas, tais como a formação de partículas de LDL de maior densidade (56). Em relação ao efeito das dietas de baixo IG sobre o metabolismo dos lipídeos em pacientes diabéticos, os resultados não são consistentes. De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, uma melhora nos níveis de colesterol total (40,43,49), de LDL (43) e HDL (45) foi observada em alguns estudos, porém não em outros (41,42,44,46-48,50).

Tabela 5. Características dos ensaios clínicos randomizados sobre o efeito de dietas de baixo IG no controle metabólico em pacientes com DMT2

Ref.	Amostra	Intervenção	Duração	IG da dieta ao final do estudo	Efeito na HbA1c	Efeito no perfil lipídico	Efeito no peso corporal
42	13 homens	CM baixo IG: 40% CM alto IG: 64%	4 semanas: 2 vezes <i>wash-out</i> : 2 semanas	IG das dietas não descrito	Diferença NS entre as dietas	Variação CT: Baixo IG: -10% Alto IG: +4%	Diferença NS entre as dietas
43	45 pacientes obesos, 52% de homens	Baixo IG: 43% Alto IG: 75%	8 semanas	IG das dietas não descrito	Diferença NS entre as dietas	Redução CT e LDL: sem diferença entre as dietas	Diferença NS entre as dietas
44	36 pacientes com sobrepeso, sexo não informado	Baixo IG Alto IG	6 semanas: 2 vezes <i>wash-out</i> : 6 semanas	Baixo IG: 44 ± 0,9% Alto IG: 56 ± 1,3%	Baixo IG: -0,4 ± 0,04% Alto IG: não variou	Variação no perfil lipídico: diferença NS entre as dietas	Baixo IG -1,5 ± 0,3 kg Alto IG -0,6 ± 0,2 kg
45	12 homens, DMT2, obesos	Baixo IG: alimentos com IG < 40% Alto IG: alimentos com IG > 60%	4 semanas: 2 vezes <i>wash-out</i> : 4 semanas	Baixo IG: 39 ± 1,0% Alto IG: 71 ± 1,3%	Baixo IG: -0,39% Alto IG: +0,12%	Variação CT e LDL: Baixo IG: CT: -15,7 ± 2,5 mg/dL LDL: -14,9 ± 3,2 mg/dL Alto IG: CT: +2,0 ± 0,7 mg/dL LDL +2,52 ± 0,9 mg/dL	Diferença NS entre as dietas
46	Japoneses, 40 pacientes DMT2 ou GJA, sexo não informado	Baixo IG: ≥ 50% de CHO de baixo IG Controle: todos os tipos de carboidrato	3 meses	Diferença NS (valores não descritos)	Baixo IG: -0,46 ± 0,12% Controle: -0,21 ± 0,13%	Redução CT e LDL: diferença NS entre as dietas	Diferença NS entre as dietas
47	210 pacientes, 61% homens	Baixo IG: redução no IG de 10 a 20 unidades Controle: rica em fibras	6 meses	Baixo IG: 69,6% Alto IG: 83,5%	Baixo IG: -0,50% Controle: -0,18%	Variação HDL: Baixo IG: +1,7 mg/dL Controle: -0,3 mg/dL	Baixo IG: -2,5 kg Controle: -1,6 kg (p = 0,053)
48	162 pacientes, ambos os sexos	Baixo IG Alto IG Rica em AGMI: alimentos com baixo teor de carboidratos e ricos em AGMI	12 meses	Baixo IG: 55% Alto IG: 63% Rica em AGMI: 59%	Diferença NS entre as dietas	Variação TG e HDL: Baixo IG: TG: +5,4 mg/dL HDL: -0,9 mg/dL Rica em AGMI: TG: +0,72mg/dL HDL: +0,9mg/dL Diferença NS com a dieta de alto IG	Diferença NS entre as dietas
49	40 pacientes, HbA1c > 7%, 47,5% homens	Baixo IG ADA: 55% de VET em CHO	12 meses	Diferença NS Baixo IG: 76% ADA: 80%	Diferença NS entre as dietas	Variação LDL: Baixo IG: +1,3 mg/dL ADA: - 17 mg/dL	Diferença NS entre as dietas
50	84 pacientes, 80,4% mulheres	Baixo IG: 55% do VET em CHO e restrição de 500 kcal/dia Cetogênica: < 20 g de CHO/dia	6 meses	IG das dietas não descrito	Baixo IG: -0,5% Cetogênica: -1,5%	Variação HDL: Baixo IG: não variou Cetogênica: +5,6 mg/dL	Baixo IG: -6,9 kg Cetogênica: -11,1 kg

DMT2: diabetes melito tipo 2; IG: índice glicêmico; CG: carga glicêmica; HbA1c: hemoglobina glicada; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; AGMI: ácidos grãos monoinsaturados; ADA: American Diabetes Association; CHO: carboidrato; VET: valor energético total; NS: não significativo; GJA: glicose de jejum alterada.

A obesidade é central na patogênese do DMT2 e desempenha importante papel no controle metabólico desses pacientes. A perda de peso pelas modificações dietéticas tem efeito benéfico no controle glicêmico de pacientes com DM (57). Entre os ensaios selecionados para

essa revisão, a perda de peso foi significativamente maior com a dieta de baixo IG em comparação à dieta de alto IG (-1,5 kg x -0,6 kg, em seis semanas) em apenas um estudo (42). Nos demais ensaios clínicos, o peso corporal foi comparável após as intervenções em estudo, com ex-

ção daquele em que a dieta de baixo IG foi comparada a uma dieta cetogênica, no qual esta última promoveu perda ponderal significativamente maior (48).

De acordo com a revisão da literatura, os benefícios de dietas com baixo IG em relação à melhora do perfil lipídico e à perda ponderal em pacientes com DMT2 não estão bem estabelecidos. Destaca-se que tanto a melhora do perfil lipídico como a perda ponderal constituíram desfechos secundários nos estudos incluídos na presente revisão, o que pode contribuir para a ausência de resultados significativos. Além disso, o tamanho amostral reduzido, a pequena diferença nos valores de IG entre as dietas propostas, a comparação de dietas que não diferem apenas no IG e na CG, a curta duração das intervenções, a falta de adesão dos participantes às intervenções propostas e as elevadas perdas de seguimento podem limitar os resultados dos ensaios. A confirmação do papel das dietas com baixo IG no metabolismo dos lipídeos e no peso corporal em pacientes com DMT2 requer a realização de ECR bem delineados e de longa duração, com tamanho amostral calculado com base no desfecho de interesse e que comparem dietas que sejam diferentes apenas no fator em estudo, ou seja, no IG ou CG.

UTILIZAÇÃO DO ÍNDICE GLICÊMICO NA PRÁTICA CLÍNICA

O uso do IG como uma ferramenta dietoterápica adequada para nortear as escolhas de alimentos ricos em carboidratos é suportada por ensaios clínicos e metanálises publicados nos últimos sete anos e incluídos nesta revisão. As dietas de baixo IG são de fácil aplicação na prática, não restringem a variedade de alimentos e não aumentam a ingestão de lipídeos. Baseiam-se na substituição de um alimento por outro, levando em consideração o seu IG e preocupando-se, principalmente, em reduzir o consumo dos alimentos que apresentam elevado teor de carboidrato.

O conceito de IG e CG não implica a substituição de outras estratégias nutricionais recomendadas para o tratamento dietoterápico do DM, mas a complementação destas. Não é necessário que as escolhas alimentares sejam restritas a alimentos com baixo IG, já que a substituição da metade dos alimentos ricos em carboidratos de alto IG por alimentos de baixo IG é capaz de reduzir o IG da dieta em 15 unidades (58). Essa redução no IG é apontada como suficiente para melhorar o controle glicêmico em portadores de DMT2 (42,45).

O aumento no consumo de frutas, vegetais e legumes, a escolha por produtos integrais e menos processados,

bem como o consumo limitado de batatas, arroz branco e açúcares concentrados são medidas que contribuem para reduzir o IG da dieta, além de proporcionarem um maior consumo de fibras, micronutrientes e antioxidantes. O controle na quantidade consumida de cereais matinais e produtos de padaria e a escolha por pães integrais também auxiliam na redução do IG da dieta. Os laticínios representam opções de alimentos com baixo IG, fornecem vários nutrientes essenciais e deveriam, portanto, ser encorajados como parte de uma alimentação saudável, com ênfase nas escolhas com baixo teor de gordura.

Outra maneira de reduzir o IG da dieta consiste em incluir pelo menos um alimento de baixo IG por refeição ou elaborar pelo menos duas refeições diárias com alimentos de baixo IG (58). Não existe uma pontuação diária específica recomendada para o IG das dietas, e as modificações na alimentação devem ser adotadas no intuito de diminuir o IG em relação ao consumo habitual, de maneira individualizada.

Como a maioria dos alimentos de alto IG são produtos amiláceos ou à base de grãos refinados, esses grupos de alimentos deveriam constituir o principal foco na educação de pacientes diabéticos sobre IG (58). As escolhas alimentares devem ser baseadas nas recomendações nutricionais atuais para DM, e o IG deve ser utilizado como uma ferramenta adicional no planejamento de uma dieta efetiva na melhora do controle glicêmico de pacientes diabéticos (2).

Deve-se atentar para interpretações equivocadas do conceito de IG como, por exemplo, assumir que alimentos de alto IG são alimentos ricos em açúcar ou que alimentos de baixo IG têm baixo valor calórico. Além disso, as tabelas internacionais de IG e CG devem ser traduzidas em alternativas de fácil entendimento para os pacientes. Uma sugestão é agrupar os alimentos de acordo com faixas de valores de IG e representá-los por diferentes cores na educação de pacientes diabéticos sobre IG e CG, o que provavelmente facilitaria o entendimento do assunto por estes e, conseqüentemente, a incorporação dessas ferramentas dietéticas nas suas escolhas alimentares.

COMENTÁRIOS FINAIS

O conceito de IG já é usado como uma maneira de diferenciar produtos pela indústria alimentícia em algumas localidades. Na Austrália, o Programa *Glycemic Index*, desenvolvido pela Universidade de Sidney, juntamente com a Diabetes Austrália Foundation e a Juvenile Diabetes Research Foundation, estabelece parcerias com a indústria alimentícia, de modo que os valores de IG de

diversos alimentos são incluídos nos rótulos dos produtos juntamente da classificação do produto, indicando alto, médio ou baixo IG. No Reino Unido, alguns supermercados têm mensurado o IG de produtos selecionados, assim como na África do Sul (59).

O debate acerca da utilidade clínica do IG tem como alicerces a aplicabilidade do IG em refeições mistas, a variabilidade inter e intraindividual da resposta glicêmica, a percepção de complexidade atribuída ao conceito de IG e o receio de que tal conceito possa limitar as escolhas alimentares e ser interpretado erroneamente pelos pacientes.

Quanto à aplicabilidade do IG em refeições mistas, embora proteína e gordura tenham sido apontadas como nutrientes capazes de modular a resposta glicêmica, as evidências atuais sugerem que os carboidratos são os principais determinantes da resposta glicêmica pós-prandial. Além disso, já foi demonstrado que a acurácia do IG das refeições mistas depende da veracidade dos valores de IG de seus componentes.

A complexidade atribuída ao conceito de IG deve ser desmistificada a partir do entendimento deste pelos profissionais da Saúde, os quais devem estabelecer estratégias simples para facilitar a incorporação do IG na educação alimentar de pacientes diabéticos. Isso se faz necessário, uma vez que evidências crescentes corroboram da ideia de que dietas de baixo IG são capazes de melhorar o controle glicêmico de pacientes com DMT2, principalmente daqueles pacientes com níveis de HbA1c mais elevados.

Ensaio clínico bem delineado, com tamanho amostral expressivo, duração superior a 12 meses e que comparem dietas apenas com IG diferente são necessários para confirmar os benefícios de dietas com baixo IG no controle glicêmico desses pacientes em longo prazo. O papel dessas dietas na prevenção do DMT2, na melhora do perfil lipídico e na perda ponderal também requer confirmação.

Agradecimentos: à Fundação Cultural da Finlândia, Fundos da Região Norte de Savo (Suomen Kulttuurirahasto, Pohjois-Savon rahaston), por auxílio financeiro à Dra. Vanessa D. de Mello; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), por apoiarem este trabalho.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* Lancet. 1999;354(9179):617-21.
2. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:S61-78.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
4. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr.* 2008;87 Suppl:217S-22.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care.* 2003;26(3):881-5.
6. Marshall MS, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2006;333(7566):475-80.
7. Schenk S, Davidson CJ, Zderic TW, Byerley LO, Coyle EF. Different glycemic indexes of breakfast cereals are not due to glucose entry into blood but to glucose removal by tissue. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):742-8.
8. De Fronzo RA, Ferrannini E. Influence of plasma glucose and insulin concentration on plasma glucose clearance in man. *Diabetes.* 1982;31(8 Pt 1):683-8.
9. Sartorelli DS, Cardoso MA. Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes mellitus tipo 2: evidências epidemiológicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(3):415-26.
10. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2266-71.
11. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:5-56.
12. Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):290-8.
13. Björck I, Liljeberg H, Ostman E. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr.* 2000;83(suppl 1):S149-55.
14. Holt SH, Brand-Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1264-76.
15. Colombani PC. Glycemic index and load-dynamic dietary guidelines in the context of diseases. *Physiol Behav.* 2004;83(4):603-10.
16. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA, Kendall CWC, Vecchia CL. Glycemic index in chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(11):1049-71.
17. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food and Nutrition Paper.* 1998;66:1-140.
18. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller J. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2281-3.
19. Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Colagiuri S. A nova revolução da glicose: a solução para a saúde ideal. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
20. Franz MJ. The glycemic index: not the most effective nutrition therapy intervention [editorial]. *Diabetes Care.* 2003; 26(8):2466-8.
21. Lane J, Barkauskas CE, Surwit RS, Feinglos MN. Caffeine impairs glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2047-8.
22. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1254-61.

23. Wolever TM. Glycemic index and mixed meals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):1113-4.
24. Howlett J, Ashwell M. Glycemic response and health: summary of a workshop. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(1):212S-216S.
25. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(5):846-54.
26. Wolever TM, Vorster HH, Björck I, Brand-Miller J, Brighenti F, Mann JI, et al. Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(3):475-82.
27. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(6):373-94.
28. Brand-Milller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2002;26(8):2261-7.
29. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997;277(6):472-7.
30. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care.* 1997;20(4):545-50.
31. Meyer KA, Kushi LH, Jacobus DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):921-30.
32. Stevens J, Ahn K, Juhaeri, Houston D, Steffan L, Couper D. Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1715-21.
33. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):348-56.
34. Hodge AM, English DR, O'dea K, Giles GG. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2701-6.
35. Mosdøl A, Witte DR, Frost G, Marmot MG, Brunner EJ. Dietary glycemic index and glycemic load are associated with high-density-lipoprotein cholesterol at baseline but not with increased risk of diabetes in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):988-94.
36. Villegas R, Liu S, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2310-6.
37. Krishnan S, Rosenberg L, Singer M, Hu FB, Djoussé L, Cupples LA, et al. Glycemic index, glycemic load, and cereal fiber intake and risk of type 2 diabetes in US black women. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2304-9.
38. Sahyoun NR, Anderson AL, Tylavsky FA, Lee JS, Sellmeyer DE, Harris TB. Dietary glycemic index and glycemic load and the risk of type 2 diabetes in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):126-31.
39. Barclay AW, Petocz P, Mc Millan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):627-37.
40. Kabir M, Oppert JM, Vidal H, Bruzzo F, Fiquet C, Wursch P, et al. Four-week low-glycemic index breakfast with a modest amount of soluble fibers in type 2 diabetic men. *Metabolism.* 2002;51(7):819-26.
41. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(2):120-7.
42. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Turnbull WH, Rosales-Garay P, Severino-Lugo I. A flexible, low-glycemic index mexican-style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during a 6-week treatment period. *Diabetes Care.* 2003;26(7):1967-70.
43. Rizkalla SW, Tanghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, et al. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization and lipid profile on a low glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27(8):866-72.
44. Amano Y, Sugiyama M, Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Tang AC, et al. Glycemic index-based nutritional education improves blood glucose control in Japanese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1874-6.
45. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(23):2742-53.
46. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):114-25.
47. Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, Chiriboga DE, Culver AL, Li W, et al. A randomized clinical trial comparing low-glycemic index versus ADA dietary education among individuals with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2008;24(1):45-56.
48. Westman EC, Yancy WS JR, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab.* 2008;19:5-36.
49. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr.* 2004;92(3):367-81.
50. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(1):5-17.
51. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21(1):CD006296.
52. 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):1392-8.
53. Heller SR, Amiel AS, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy: U.K Lispro Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1607-11.
54. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care.* 1999;22(6):960-4.
55. Stratton IM, Adler AI, Neil HW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. I. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J.* 2000;321(7258):405-12.
56. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes.* 1997;46(8):1354-9.
57. Harder H, Dinesen B, Astrup A. The effect of a rapid weight loss on lipid profile and glycemic control in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(1):180-2.
58. Brand Miller JB, Colagiuri S, Foster-Powell K. The glycemic index is easy and works in practice. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1628-9.
59. Mitchell HL. The glycemic index concept in action. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):244S-246S.