

INGESTÃO DE CARBOIDRATOS E LIPÍDEOS: QUAIS AS CONSEQUÊNCIAS PARA O RISCO CARDIOVASCULAR?

*INGESTION OF CARBOHYDRATES AND LIPIDS: WHAT ARE THE
CONSEQUENCES FOR THE CARDIOVASCULAR RISK?*

*Emanuela B. Caeres¹; Fábio N. Sá¹; Gabriela S. Prudente¹;
Jaqueline L. Jacomini¹; Raphael S. Leal¹.*

Descritores: Carboidratos, Lipídeos, Risco cardiovascular

Keywords: Carbohydrate, Lipides, Cardiovascular risk

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são as que mais matam no mundo e representam cerca de 30% dos óbitos no Brasil. É importante destacar que muitos fatores podem ser modificados a fim de reduzir o risco cardiovascular, como características da dieta que influenciam diretamente no estado de saúde dos indivíduos. O controle da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e dislipidemias é fundamental para o diagnóstico e tratamento precoce das DCV.

Objetivo: Fazer uma revisão da literatura sobre a relação entre risco cardiovascular e a ingestão de carboidratos e lipídeos. **Métodos** Através de pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Redalyc (Red de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha, Portugal) foram selecionados 13 artigos e consultados três textos base para a confecção desta pesquisa. **Resultados:** Os resultados encontrados se apoiaram na comparação entre dietas com baixo teor de carboidratos, baixo teor de gordura e seu impacto sobre o risco cardiovascular. Concluiu-se, que dentre as dietas comparadas todas incidiram positivamente para a redução do risco vascular. No entanto, as dietas de baixo teor de carboidratos mostraram alterações metabólicas com maiores impactos benéficos.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the most common cause of death in the world and account for about 30% of deaths in Brazil. It is important to note that many factors can be modified in order to reduce cardiovascular risk, such as dietary characteristics that directly influence the health status of individuals. The control of arterial hypertension, diabetes mellitus and

¹ Alunos do Sétimo Período do Curso de Medicina do UNIFESO. jaque_1507@hotmail.com

dyslipidemias is fundamental for the diagnosis and prior treatment of CVD. **Aims:** To review the literature on the relationship between cardiovascular risk and carbohydrate and lipid intake. **Methods** A total of 13 articles were selected from the following databases: PubMed, VHL (Virtual Health Library) and Redalyc (Red of Scientific Journals of Latin America, Caribbean, Spain, Portugal) search. **Results:** The results were based on the comparison between low - carbohydrate and low - fat diets and their impact on cardiovascular risks. These diets had favorable biochemical changes on cardiovascular risk. However, low carbohydrate diets showed metabolic changes with the greatest beneficial impacts.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as que causam mais mortes no mundo e representam cerca de 30% dos óbitos no Brasil. As doenças cardiovasculares matam duas vezes mais que todos os tipos de câncer, duas e meia vezes mais que todas mortes violentas e seis vezes mais que as infecções, incluídas as mortes por síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). (1)

Em 2013 ocorreram no Brasil 1.138.670 óbitos, 339.672 (29,8%) dos quais decorrentes de DCV. Os dois principais grupos de óbitos por DCV são as doenças isquêmicas do coração (DIC) e as doenças cerebrovasculares (AVE) que compuseram, respectivamente, 30,8% e 30,0% dos óbitos por DAC no Brasil. (1)

É importante destacar que muitos fatores podem ser modificados para reduzir o risco cardiovascular, como as dietas inadequadas que serão abordadas no decorrer desta revisão. Além disso, o controle adequado de outros fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias é fundamental para diagnóstico e tratamento precoce das DCV. (1)

Dentre os macronutrientes principais envolvidos no risco cardiovascular temos:

Os lipídios, moléculas orgânicas formadas a partir da reação entre ácidos graxos (saturados, insaturados e poli-insaturados) e o glicerol, tendo como produto final a formação de óleos e gorduras. A maioria dos lipídeos são de origem animal, tem função estrutural e participam da composição de hormônios. No metabolismo dos lipídeos ingerido temos a participação de seis classes de lipoproteínas que diferem em tamanho e densidade na composição química e no elenco de apolipoproteínas presentes nas partículas, ver tabela 1. O fígado tem papel central na regulação da síntese, degradação e armazenamento de lipídeos e lipoproteínas. (2)

Classes de lipoproteínas

Tabela 1 - Classes de lipoproteínas	Funções
Quilomícrons e seus remanescentes	Transportam os lipídeos provenientes da dieta aos tecidos periféricos e fígado.
Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)	Transportam lipídeos de síntese endógena, do fígado aos tecidos periféricos.
Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)	
Lipoproteína de densidade baixa (LDL)	
Lipoproteína de densidade alta (HDL)	Responsável pelo transporte reverso de colesterol, dos tecidos periféricos ao fígado.

Tab 01: Classes de lipoproteínas e suas funções. Fonte: Ribeiro KC et all (2)

Os hidratos de carbono, também conhecidos como carboidratos ou glicídios, são moléculas formadas por carbono e água. Átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio combinam-se para formar os componentes deste grupo de nutrientes. A maior parte dos hidratos de carbono é de origem vegetal e tem função principalmente energética. Contudo, alguns autores reportam funções estruturais, como participação na estrutura dos cromossomos e genes. (3)

Os carboidratos são armazenados no organismo sob a forma de glicogênio, tanto no fígado quanto nos músculos. Enquanto o glicogênio muscular é usado exclusivamente para contração muscular, o hepático é utilizado para manter a glicemia e suprir as necessidades energéticas do cérebro, do sistema nervoso e de outros tecidos. Os carboidratos são subdivididos em três grupos, como observado na tabela 2. (3)

Tipos de carboidratos e suas propriedades

Tabela 2 - Tipos de carboidratos	Propriedades
Monossacarídeos (um açúcar por molécula)	Carboidratos simples, possuem sabor doce
Dissacarídeos (dois açúcares por molécula)	
Polissacarídeos (inúmeros açúcares por molécula)	Carboidratos complexos, não possuem sabor doce

Tab 02: Tipos de carboidratos e suas propriedades. Fonte: Silva AL et all. (3)

O consumo excessivo de açúcar, a longo prazo, exibiu um aumento da *de novo lipogênese*, via metabólica que transforma excesso de carboidrato em ácidos graxos. (4)

O reconhecimento de que características da dieta possam exercer influência decisiva sobre o estado de saúde dos indivíduos determinou que fossem estabelecidos guias alimentares

definindo limites seguros para o consumo de gorduras e colesterol, entre outros. (2)

OBJETIVO

Fazer uma revisão da literatura sobre a relação entre risco cardiovascular e a ingestão de carboidratos e lipídeos.

MÉTODOS

A execução desta revisão bibliográfica, foi fundamentada na busca de artigos em base de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Redalyc (Red de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha, Portugal). Utilizando os descritores carbohydrate, lipids e cardiovascular risk foram encontrados 7912 artigos. Utilizando os filtros de data (2004-2017), língua (inglês), title and abstract (título e resumo), full text (texto completo), realizados em espécies humanas, reduziu para 320 artigos. A partir da leitura dos títulos foram selecionados 60 artigos, e através da leitura dos resumos, foram selecionados 13 artigos, lidos na íntegra. Além disso, foram consultados três textos base para confecção desta pesquisa.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A ingestão elevada, tanto de gorduras como de carboidratos na dieta, pode elevar o risco cardiovascular (CDV) por agir sobre mecanismos que desencadeiem a inflamação, diminuição da sensibilidade a insulina, aumento da pressão arterial e disfunção endotelial. (5)

Os lipídeos podem ser oriundos diretamente da dieta ou sintetizado pelo fígado a partir do acetil-CoA, proveniente da quebra de carboidratos. O processo de síntese de ácidos graxos a partir de açúcares se inicia com a conjugação do Malonil-CoA à Acetil-CoA, gerando CO₂ e água e oxidando NADPH em NADP⁺, esse processo se repete e ácidos graxos maiores são formados. (6)

No fígado, todos os ácidos graxos são convertidos a triglicerídeos e conjugados a proteínas e fosfolipídios, sendo exportados para a corrente sanguínea como VLDL nascente. Este sofre ação da lipase lipoprotéica (LPL) presente nas células endoteliais e convertidos a LDL, aumentando seus níveis na corrente sanguínea, gerando o processo de aterogênese. (6)

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta à uma agressão da camada íntima de artérias. O início da agressão ao endotélio vascular ocorre por diversos fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo. Com a disfunção endotelial há um aumento da permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo o seu acúmulo. (7)

Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, tornando-se imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma. A aterogênese é agravada com o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada (LDL-ox). (7)

Os macrófagos captam as LDL-ox, se transformando em células espumosas, sendo o principal componente das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Uma vez ativados, os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica por secretarem citocinas (que amplificam a inflamação) e de enzimas proteolíticas (capazes de degradar colágeno e outros componentes teciduais locais). (7)

Muitos mediadores envolvidos na inflamação induzem a migração e proliferação das células musculares lisas da parede das artérias, que ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, mas também matriz extracelular. Esta é responsável por formar parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente, desencadeando AVE, IAM, tromboembolismo pulmonar entre outros. (7)

Participam desse processo os nutrientes envolvidos na dieta, como o carboidrato, esse depende diretamente do índice glicêmico. Dois alimentos podem ter a mesma quantidade de hidratos de carbono, porém, um índice glicêmico diferente. O índice glicêmico é a propriedade dos alimentos ricos em carboidratos em aumentar a glicose sanguínea. Além disso, como os nutrientes se agrupam, os efeitos do índice glicêmico podem ser alterados quando associados a outros alimentos com esta propriedade, como fibras e polifenóis. (8)

Dessa forma, diversos ensaios clínicos tentam compreender o papel da redução do índice glicêmico sobre os fatores de risco cardiovasculares, associados ao conteúdo de carboidratos e fibras totais, perda de peso e presença de intervenções clínico-farmacológicas. (8)

A associação entre a qualidade das dietas e o risco cardiovascular são atribuídas à redução de gordura saturada e do tipo de carboidrato ingerido, sendo compensadas por outros tipos de gordura ou por outros carboidratos. (9) Além disso, existe a necessidade de diminuir o ganho de peso, visto que pequenas reduções na quantidade de gordura corporal estão relacionadas a melhorias significativas nos marcadores do risco cardiovascular. (9)

A perda de peso melhora todos os indicadores de risco de DCV, diminuindo o LDL-C pequeno denso; TG; colesterol total (CT); e aumentando HDL-C. Vários estudos tornaram evidente o fato de que a adesão às dietas alimentares é mais importante que sua composição

(carboidratos ou ácidos graxos saturados) na determinação da perda de peso. (5)

Entre os tipos de carboidratos existem os açúcares não naturais, que contêm frutose, sacarose e xarope de milho (substâncias adicionadas nos alimentos processados e refrigerantes). A alta ingestão destes tipos de açúcares pode promover indiretamente o aumento da gordura visceral, que leva à resistência insulínica e dislipidemia. (4,5) Enquanto, diretamente, o excesso de frutose no fígado estimula a via *de novo lipogênese*, aumentando o lipídio intra-hepático e, conseqüentemente, o VLDL, levando a dislipidemia e esteatose hepática (4).

Dietas com baixo teor de carboidratos são definidas como as que restringem estes nutrientes a menos de 20% da ingestão calórica, mas também podem se referir a dietas que simplesmente limitam a ingestão de carboidratos às proporções menores que o recomendado (< 45% do total de energia). (10)

Efeitos benéficos das dietas de baixo carboidratos também se relacionam a fatores de risco cardiovasculares, sobre os quais a maioria dos estudos recentes demonstram que a redução de carboidratos para níveis que induzem a cetose fisiológica pode levar a benefícios significativos em lipídeos no sangue. Esses efeitos são significativos na redução do colesterol total e no aumento da lipoproteína de alta densidade. Nas dietas de baixo carboidratos foram relatados o aumento do tamanho e do volume da lipoproteína de baixa densidade, que juntamente com a restrição de colesterol e gorduras na dieta, seja o provável mecanismo através do qual a cetose fisiológica pode melhorar os perfis lipídicos. (10)

A dieta low-carb, na qual há ingestão de carboidrato menor que 20% do total das calorias ingeridas, mostrou efeitos no peso e no risco cardiovascular, embora sejam incertos pois estudos já realizados encontraram resultados variáveis. A dieta low-fat é representada por menos que 30% do total de energia como gordura. (11)

Em uma metanálise participantes da dieta low-carb em comparação aos participantes da dieta low-fat apresentaram maior perda de peso e diminuição de triglicerídeos (TG), maior elevação de HDL-C após 6 meses à 2 anos de intervenção. (11, 12) Mesmo na presença de perda de peso significativa, os participantes da dieta low-carb mostraram aumento no LDL-C. As dietas low-carb e low-fat apresentaram diferentes efeitos sobre o tamanho da partícula LDL-C, com partículas de LDL-C maiores e menos densas em indivíduos que seguiram a dieta low-carb. (11)

Acredita-se que pequenas e densas partículas de LDL estejam associadas a maior potencial aterogênico. (12) Postula-se, dessa forma, que a alteração do fenótipo do LDL-C pequeno e denso para grande diminua a aterogenicidade, porém não há evidências claras de

que esse fato reduza o risco CDV. Portanto, é preciso cautela no uso desta dieta em pacientes que já possuam alto risco CDV. (11)

Inúmeros experimentos ao longo dos últimos quatro ou cinco anos mostraram que a redução de carboidratos alimentares leva à melhora da dislipidemia aterogênica (reduzindo os TG e aumentando o HDL-C), da síndrome metabólica e diabetes mellitus, mesmo na ausência de perda de peso ou mesmo na presença de gorduras saturadas. (12) Em contraponto, maiores ingestões de carboidratos aumentam algumas formas de dislipidemia (como triglicerídeos mais elevados e colesterol HDL mais baixo), alteram as proporções de apolipoproteína B (ApoB) e apolipoproteína (ApoA1) causam aumento do LDL denso e pequeno e aumento da pressão arterial. (13)

Uma descoberta inesperada em alguns estudos foi uma distinção por gênero, com mulheres apresentando um aumento mais pronunciado do HDL-C com a dieta com baixo teor de carboidratos. Embora o efeito da restrição de carboidratos no HDL-C não seja tão proeminente quanto os efeitos de redução de TG, a consistência e a magnitude de aumento é superior a outras modificações de estilo de vida padrão. Em termos de indicadores cardiovasculares, a proporção de TG / HDL-C é considerado um dos melhores indicadores de risco, já que ambos os componentes melhoraram com a restrição de carboidratos enfatizando o benefício dessa intervenção. (12)

As dietas cetogênicas são caracterizadas por uma diminuição dos carboidratos geralmente menor que 50g/dia e aumento relativo nas proporções de proteínas e gordura. Essa dieta mimetiza o jejum prolongado e diabetes mellitus tipo 1, levando a produção de altos níveis de cetona plasmática, processo chamado cetogênese. (14)

O aumento dos níveis de cetonas circulantes, muitas delas relacionadas aos processos de acetilação de proteínas, seja no fígado ou no músculo esquelético, mostrou aumentar a expressão de genes envolvidos em respostas antioxidantes. (15)

Dietas com baixo teor de carboidratos, como a dieta cetogênica, mostraram promover um estado metabólico anti-inflamatório ao aumentarem os níveis de corpos cetônicos em modelos animais. (15)

Há uma forte evidência que dietas cetogênicas são eficazes na perda de peso. Estudos demonstram que indivíduos que seguem uma dieta de baixo carboidratos perdem mais peso durante os primeiros 3-6 meses em comparação com aqueles que seguem dietas equilibradas. Uma hipótese é que o uso de proteínas nas dietas de baixo carboidratos é um processo “caro” para o organismo, e, portanto, pode levar a um “desperdício de calorías” aumentando assim a

perda de peso em comparação com dietas “menos dispendiosas”. (14)

Outra provável explicação para a perda de peso é possível ação de supressão do apetite através do mecanismo da cetose. Esse mecanismo ainda não é muito bem explicado, mas se relaciona a modificações nos níveis hormonais que influenciam o apetite, como a grelina e a leptina. (14)

Inúmeros dados experimentais sustentam que dietas densas em energia, impulsionadas pela alta proporção de gorduras alimentares, a curto prazo, estão associadas ao ganho de peso. Em contrapartida, dietas com teores reduzidos de gorduras estão associadas à diminuição moderada de peso. Outros dados propõem o papel dos carboidratos na saciedade, que poderiam contribuir com o controle alimentar a longo prazo. (9)

Através do “The OmniCarb Randomized Clinical Trial”, foi identificado que reduzir o teor de carboidratos e compensar as calorias com gorduras não saturadas e proteínas diminuiu substancialmente os triglicerídeos, níveis de colesterol e pressão arterial diastólica. Em contrapartida, uma meta-análise evidenciou que a redução do índice glicêmico na dieta não afeta os níveis de colesterol HDL ou triglicerídeos, causando diminuição do colesterol LDL somente quando o conteúdo de fibra fosse aumentado, contestando algumas hipóteses sobre a manipulação do índice glicêmico da dieta. (8)

A diminuição do índice glicêmico ou redução de carboidratos, isoladamente, ao longo do dia, reduz a glicemia durante 12 horas. Dessa maneira, uma menor concentração de glicose durante o dia, prevê um menor risco de diabetes e DCV de acordo com os resultados dos estudos. (8)

Vários estudos foram realizados com a finalidade de se provar se o responsável pelo risco cardiovascular eram os lipídeos ou os carboidratos. Dentre eles podemos citar o estudo PURE que é um estudo de COORTE prospectivo de 18 países nos cinco continentes, que descobriram que o consumo elevado de carboidratos (mais de cerca de 60% da energia total) foi associado a um aumento na mortalidade. Em contraste, a maior ingestão de gordura foi associada com menor risco de mortalidade total e por acidentes vasculares cerebrais. (13)

Para os tipos de gorduras (saturada, poli-insaturada e monoinsaturada) foram encontrados uma associação inversa entre a ingestão de ácidos graxos saturados, a mortalidade total e o risco de acidente vascular cerebral e não teve nenhuma evidência de aumento das principais doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio. (13)

O JPHC, estudo realizado em japoneses, também corroborou com o resultado do estudo anterior. Entretanto, foi encontrada uma associação inversa entre a ingestão dietética de ácido

graxo saturado (AGS) e risco de acidente vascular cerebral. Além disso, foi estabelecida uma associação direta entre ingestão de (AGS) e risco de infarto do miocárdio em homens, já em mulheres isso não foi observado. (16)

Por isso, diretrizes dietéticas globais devem ser reconsideradas à luz da consistência dos achados do estudo (PURE), com as conclusões das meta-análises de outros estudos observacionais e os resultados de ensaios randomizados controlados recentes. (13)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível perceber que todas as dietas oferecem algum grau de benefício sobre o risco cardiovascular.

A dieta low-carb e a dieta com baixo teor de carboidratos trazem benefícios por reduzirem o colesterol total, triglicerídeos, aumentarem o HDL-C e o tamanho das moléculas de LDL-C e perda de peso. Isso ocorre meio da indução de uma cetose fisiológica. Apesar desses efeitos serem mais pronunciados na dieta low-carb, a dieta com baixo teor de carboidrato pode apresentar maior adesão a longo prazo por ser menos restritiva. A dieta low-fat apresentou menor efeito sobre a perda de peso e perfil lipídico em comparação com a dieta low-carb, pois, embora tenha diminuído os níveis de TG, o LDL-C que preponderou foi o pequeno e denso que é mais aterogênico.

Já a dieta cetogênica, através do aumento do nível de cetonas circulantes mostrou elevar respostas antioxidantes, promover um estado metabólico anti-inflamatório, além de ser eficazes na perda de peso.

Ainda são necessários estudos aprofundados acerca desse assunto, pois existem controvérsias entre os resultados encontrados. Para a realização de um estudo sobre esse tema encontra-se uma dificuldade no controle alimentar dos participantes, pois não se pode esperar adesão total à dieta.

Por fim, existe necessidade de uma revisão das diretrizes dietéticas atuais, afim de considerar a redução da porcentagem de carboidratos alimentares, além da redução de lipídeos já conhecida pela literatura, para diminuição do risco cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Rocha RM, Martins WA. Manual de Prevenção Cardiovascular 1. ed. São Paulo: Planmark; Rio de Janeiro: SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2017.
2. Ribeiro KC, Shintaku RCO. A influência dos lipídios da dieta sobre a aterosclerose. ConScientiae Saúde. São Paulo: UNINOVE, 2004, v. 3, p. 73-83.
3. Silva AL, Miranda GDF, Liberali R. Influência dos carboidratos antes, durante e após treinos

- de alta intensidade. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. São Paulo. Julho/agosto, 2008.v. 2, n. 10, p. 211-224.
4. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic, disease and obesity: the state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. University of Nebraska. 20 September 2015. At: 13:16.
 5. Patty W, Tarino S, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu. Rev. Nutr.* 2015. 35:517–43.
 6. Rader DJ, Hobbs HH. *Medicina Interna de Harisson*, 19ª ed.: Distúrbios do metabolismo das lipoproteínas. cap.421.
 7. Xavier HT, Izar MCO, Neto JRF. *Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose*, 5ª ed. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Outubro de 2013, volume 101, Nº 4, Supl 1.
 8. Sacks FM, Carey VJ. Effects of High vs Low Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Cardiovascular Disease Risk Factors and Insulin Sensitivity - The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *JAMA*, December 17, 2014, Volume 312, Number 23.
 9. Jebb AS, Frost G, Griffin B, Lovegrove J, Moore C. The RISCK study: testing the impact of the amount and type of dietary fat and carbohydrate on metabolic risk. *journal compilation*, 2007, British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin, 32, 154–156.
 10. Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y. Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study *European Heart Journal*, 2013, 34, 1225–1232.
 11. Mansoor N, Vinknes KJ, Veier MB. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 2016, 115, 466–479.
 12. Ravichandran M, Grandl G, Ristow M. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 2017, October 3, pg 26.
 13. Dehghan M, Mente A, Zhang X. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. www.thelancet.com, August 29, 2017.
 14. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* advance, 26 June 2013, pg 1–8.
 15. A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. *Cell Metabolism*, 2017, pg 539–546.
 16. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N. Relationship of three different types of low-carbohydrate diet to cardiometabolic risk factors in a Japanese population: the INTERMAP/INTERLIPID study. *Eur J Nutr*, 29 June 2015.