

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: METABOLISMO E NUTRIÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Dissertação de Mestrado**

**Associação entre a composição dos ácidos graxos da dieta e doença renal crônica em  
pacientes com Diabetes Mellitus.**

**Aluna:** Nut. Cristina Pavinatto

**Orientadora:** Profa. Dra. Themis Zelmanovitz

**Porto Alegre**

**2017**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: METABOLISMO E NUTRIÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Dissertação de Mestrado**

**Associação entre a composição dos ácidos graxos da dieta e a doença renal crônica em  
pacientes com Diabetes Mellitus.**

**Aluna:** Nut. Cristina Pavinatto

**Orientadora:** Profa. Dra. Themis Zelmanovitz

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre**

**2017**

### CIP - Catalogação na Publicação

Pavinatto, Cristina

Associação entre a composição dos ácidos graxos da dieta e doença renal crônica em pacientes com Diabetes Mellitus. / Cristina Pavinatto. -- 2017.

59 f.

Orientadora: Themis Zelmanovitz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Diabetes Mellitus. 2. Doença renal do diabetes.  
3. Ácidos graxos da dieta. 4. Ácidos graxos séricos.  
I. Zelmanovitz, Themis, orient. II. Título.

*“ O amor é o impulso apaixonado de uma alma para a sabedoria e esta é ao mesmo tempo conhecimento e virtude. ”*

Sócrates

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço à minha família e meu namorado, por serem meu porto seguro e acreditarem nos meus sonhos para que pudessem se tornar realidade. À minha mãe, pelo amor incondicional, carinho e dedicação. Ao meu pai, pela orientação e apoio. Ao meu irmão, pelos conselhos, puxões de orelha e incentivo. Ao Fabiano, pelo amor, amizade e incentivo para finalização desta etapa.

À minha admirável orientadora, Profa. Dra. Themis Zelmanovitz, por ter dividido seus conhecimentos e suas experiências na área. Pela amizade, incentivo, confiança no meu trabalho e oportunidade grandiosa de crescimento ao seu lado.

Às minhas queridas amigas Gabriela Bello e Pâmela Graciano, pela amizade e por terem aberto as portas para esse mundo da pesquisa.

Ao colega Igor Oliveira, por ter auxiliado na construção deste trabalho.

Às colegas Cláudia Kirst, Camila Duarte, Luiza Benedetti, Ana Luiza Teixeira, pela amizade e troca de conhecimentos.

## **Formato da dissertação de mestrado**

A presente dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela será constituída por uma introdução e um artigo em português. O artigo da presente dissertação é do tipo revisão sistemática com metanálise:

**Capítulo 1: Associação entre a composição dos ácidos graxos da dieta e a doença renal do diabetes: Revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais.**

## Sumário

<b>Resumo .....</b>	<b>8</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>9</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>10</b>
<b>Dislipidemia e Doença Renal do Diabetes.....</b>	<b>11</b>
<b>Composição das Gorduras da Dieta e Doença Renal do Diabetes.....</b>	<b>13</b>
<b>Justificativa .....</b>	<b>16</b>
<b>Objetivo da Dissertação .....</b>	<b>17</b>
<b>Referências .....</b>	<b>18</b>
<b>Capítulo 1: Associação entre a composição dos ácidos graxos da dieta e a doença renal do diabetes: Revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais.....</b>	<b>26</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>28</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>30</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>32</b>
<b>Metodologia.....</b>	<b>34</b>
<b>Estratégia de busca .....</b>	<b>34</b>
<b>Seleção dos estudos .....</b>	<b>35</b>
<b>Extração dos dados .....</b>	<b>35</b>
<b>Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos .....</b>	<b>36</b>
<b>Análise estatística .....</b>	<b>36</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>37</b>

<b>Discussão.....</b>	<b>40</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>43</b>
<b>Referências .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 1: Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise .....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 1. Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos estudos para a revisão sistemática e metanálise. ....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 2. Forest plot da associação entre a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados na dieta e a doença renal do diabetes.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 3. Forest plot da associação entre os ácidos graxos poliinsaturados circulantes e a doença renal do diabetes. ....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 4. Forest plot da associação entre os ácidos graxos monoinsaturados da dieta e a doença renal do diabetes. ....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 5. Forest plot da associação entre os ácidos graxos saturados da dieta e a doença renal do diabetes. ....</b>	<b>55</b>
<b>Anexo A .....</b>	<b>56</b>
<b>Anexo B.....</b>	<b>57</b>

## Resumo

**Introdução:** Anormalidades no metabolismo lipídico na doença renal crônica podem anteceder ou se desenvolver na evolução da mesma. Existem algumas evidências que a quantidade e o tipo de ácidos graxos (AG) consumidos na dieta possuem efeitos sobre a função renal e podem representar proteção ou predispor para o desenvolvimento e progressão da doença renal do diabetes (DRD). No entanto, não há evidência suficiente para estabelecer uma recomendação nutricional específica para pacientes com DRD. Com base no exposto, a presente dissertação de mestrado foi elaborada com o objetivo de analisar a associação entre a composição dos AG da dieta e a DRD, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais realizados com pacientes com diabetes mellitus (DM). **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais publicados até fevereiro de 2017, pesquisando as seguintes bases: PubMed, LILACS, Cochrane e EMBASE. A busca manual nas referências bibliográficas de estudos de revisão prévios também foi realizada. Não foi realizada restrição de idioma ou período na estratégia de busca. Estudos observacionais que avaliaram a ingestão e composição sérica de ácidos graxos e a presença da DRD em pacientes com diabetes foram incluídos. Os dados foram extraídos de forma independente e duplicada por dois investigadores, incluindo o ano em que os estudos foram realizados e publicados, seu delineamento, tamanho, tipo da população e média e desvio padrão do conteúdo na dieta ou no sangue dos ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e ácidos graxos polinsaturados (AGPI), ou intervalos de confiança no percentil mais baixo e mais alto. **Resultados:** Foram encontrados 4933 artigos através de busca sistemática e manual. Após a remoção das duplicatas, foi realizada a leitura de 4016 resumos e títulos pelos revisores e 66 artigos foram selecionados para leitura completa. Finalmente, sete artigos foram incluídos na revisão sistemática e cinco foram incluídos na metanálise. Para análise dos AGPI da dieta, foram avaliados dois estudos (339 participantes). Os AGPI foram inversamente associados à DRD (diferença média: - 1,95% do valor calórico da dieta; 95% IC: -3,57 a -0,32; P=0,02 [I<sup>2</sup>=85,6%; P = 0,009]). Para análise dos AGPI séricos, foram incluídos dois estudos (748 participantes). Foi também observada uma associação inversa entre a presença da DRD e a proporção de AGPI séricos (diferença média: - 0,63% do total de AG; 95% IC: -0,85 a -0,40, P=0,0001 [I<sup>2</sup> = 0%, P 0,368]). Para análise dos AGMI da

dieta, foram avaliados dois estudos (339 participantes). Os AGMI parecem apresentar uma associação inversa com a DRD, mas não estatisticamente significativa (diferença média: -0,69% do valor calórico da dieta; 95% IC: -1,50 a 0,12; P=0,09 [I<sup>2</sup>=0,0%; P=0,48]). Na análise dos AGS da dieta, não se observou associação com a DRD. **Conclusão:** Na presente revisão, a menor ingestão de AGPI parece estar associada a presença da DRD. No entanto, o número pequeno de estudos e a grande heterogeneidade entre eles são fatores limitantes para esta conclusão. São necessários mais estudos para avaliar a associação entre a ingestão de ácidos graxos e seus possíveis efeitos sobre a função renal em pacientes com DM.

## **Abstract**

**Introduction:** Abnormalities of the lipid metabolism in chronic kidney disease may precede or develop during its evolution. In addition to the likely beneficial effects of lipid-lowering agents, there is some evidence that the amount and type of fatty acids (FA) consumed in the diet have effects on renal function and may protect or predispose to the development and progression of diabetic kidney disease (DKD). However, there is insufficient evidence to establish a specific nutritional recommendation for patients with DKD. Based on the above, this dissertation was elaborated for the purpose of analyzing the association between dietary FA composition and DKD, through a systematic review and meta-analysis of observational studies performed on patients with diabetes mellitus (DM).

**Methods:** A systematic review and meta-analysis of observational studies published until February 2017 were performed, researching the following bases: PubMed, LILACS, Cochrane and EMBASE. Manual search in the cited references in previous review articles was also made. There was no restriction for language or period in the search strategy. Observational studies that evaluated the intake and serum composition of fatty acids and the presence of DKD in diabetic patients were included. The data were extracted independently and duplicated by two researches, including the year in which the studies were performed and published, their design, size, type of population and mean and standard deviation of the content in the diet or in the blood of saturated fatty acids (SFA), monounsaturated fatty acids (MUFA) and polyunsaturated fatty acids (PUFA), or confidence intervals at the lowest and highest percentile.

**Results:** 4933 articles were found in a systematic and manual search. After the duplicates were removed, 4016 abstracts and titles were read by the reviewers, and 66 articles were selected for complete reading. Finally, seven articles were included in the systematic review and five were included in the meta-analysis. To analyze the dietary PUFA, two studies were evaluated (339 participants). The dietary PUFA were inversely associated with DKD (mean difference: - 1.95% of energy [95% CI: -3.57 to -0.32];  $P=0.02$  [ $I^2=85.6\%$ ;  $P = 0.009$ ]). Two studies (748 participants) were included to analyze the serum PUFA. An inverse association was also observed between the presence of DKD and the proportion of serum PUFA (mean difference: - 0,63% of total FA [95% CI: -0,85 to - 0,40],  $P=0,0001$  [ $I^2 = 0\%$ ,  $P 0,368$ ]). In order to analyze the MUFA in the diet, two studies were evaluated (339 participants). The

MUFA presented an inverse, but not statistically significant association with the DKD (mean difference: - 0.69% of energy [95% CI: -1.50 to 0.12]; P=0.09 [I<sup>2</sup>=0.0%; P=0.4794]). Analyzing the dietary SFA, no association with DKD was observed. **Conclusion:** In the present review, the lower intake of PUFA appears to be associated with the presence of DKD. However, the small number of studies and great heterogeneity among them are limiting factors for this conclusion. Further studies are needed to evaluate the association between the intake of fatty acids and their possible effects on kidney function in diabetic patients.

## Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, que ocorre devido a uma deficiência na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas (1). A incidência de DM permanece aumentando globalmente nas últimas décadas. Atualmente, estima-se que a população mundial com DM seja de 415 milhões e que esse número aumente para 642 milhões em 2040 (2). No Brasil, dados epidemiológicos do Ministério da Saúde (2015), em seu estudo denominado VIGITEL Brasil 2014, apontou que a frequência do diagnóstico prévio de DM foi de 7,1%, sendo de 6,9% entre homens e de 7,3% entre mulheres (3). Um dos principais fatores de risco que está contribuindo para o crescimento dessa epidemia é o aumento do número de indivíduos com sobrepeso e obesidade decorrentes, principalmente, da inatividade física (4).

A doença renal do diabetes (DRD) é uma complicação crônica do DM, com incidência anual de 2-3% em pacientes com DM tipo 1 e 8% em pacientes com DM tipo 2, sendo a principal causa de doença renal terminal (5, 6). Segundo o relatório mais recente do *United States Renal Data System* (USRDS) em 2013, cerca de 44% dos casos de insuficiência renal estavam associados ao DM (7). No Brasil, conforme dados do *Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)*, observou-se uma prevalência de 8,9% de doença renal crônica (DRC) (8), sendo uma das principais causas de entrada em terapia de substituição renal, e está associada com maior mortalidade, principalmente relacionada com a doença cardiovascular (DCV) (1, 9).

A DRD é definida pela presença de albuminúria (concentração de albumina  $>15\text{mg/L}$  ou índice albumina/creatinina  $> 30 \text{ mg/g}$  em amostra isolada de urina) (10, 11, 1, 12) e/ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG) ( $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ) por um período igual ou superior a três meses (12, 13). Ambos os parâmetros são considerados prognósticos de desfechos renais e de mortalidade (14). A albuminúria é considerada normal ou ligeiramente aumentada se  $< 30\text{mg/g}$  de creatinina, moderadamente aumentada se entre  $30\text{-}300\text{mg/g}$ , e acentuadamente aumentada se  $>300\text{mg/g}$ ; terminologia que substitui as nomenclaturas normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria anteriormente adotadas. De acordo com os valores da TFG, divide-se em cinco categorias:

sendo a primeira normal ( $\geq 90$  ml/min/  $1,73m^2$ ), a segunda levemente diminuída (60-89 ml/min/  $1,73m^2$ ), a terceira leve a moderadamente diminuída (45-59 ml/min/  $1,73m^2$ ), ou moderadamente para severamente diminuída (30-44 ml/min/  $1,73m^2$ ), a quarta gravemente diminuída (15-29 ml/min/  $1,73m^2$ ) e a quinta categoria insuficiência renal terminal ( $<15$  ml/min/  $1,73m^2$ ) (12, 13).

Existe uma série de fatores de risco genéticos e não genéticos que contribuem para o desenvolvimento e progressão da DRD. Entre esses fatores estão a hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, hiperfiltração glomerular, tabagismo, ingestão protéica e dislipidemia. A identificação dos fatores de risco não genéticos permite prevenir ou desacelerar a progressão da DRD (15).

No que diz respeito à dislipidemia, frequentemente presente nessa população de pacientes, considera-se um fator de risco importante para a DRD. Evidências demonstram que, tanto em pacientes com DM tipo 1 quanto em pacientes com tipo 2, um perfil lipídico desfavorável contribui para o desenvolvimento e a progressão da DRD. A relação entre dislipidemia e DRD foi avaliada em estudo transversal da coorte de pacientes com DM tipo 1 do *Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (Estudo DCCT/EDIC). Nesses pacientes, as lipoproteínas potencialmente aterogênicas foram associadas com a disfunção renal (16). Em pacientes com DM tipo 2, um estudo italiano recente também reforçou essa associação. Nesse estudo retrospectivo, analisou-se os dados de uma coorte de 15.362 pacientes com DM tipo 2 sem DRD, participantes do *Annals Initiative* (AMD). Durante um período de 4 anos de acompanhamento foi demonstrado que os níveis baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e níveis elevados de triglicérides (TG) foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DRD (17).

### **Dislipidemia e Doença Renal do Diabetes**

Anormalidades no metabolismo lipídico na doença renal crônica podem anteceder ou se desenvolver na evolução da mesma. Essas anormalidades estão relacionadas ao declínio da função renal e apresentam variações dependendo do grau de comprometimento renal, da etiologia da doença primária, da presença de síndrome nefrótica e do método de

diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal). No caso da DRD, as principais características associadas ao perfil lipídico são níveis elevados de TGs séricos e a diminuição do HDL-c, devido a uma ação prejudicada da enzima lipoproteína lipase. A concentração plasmática do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é frequentemente normal e não apresenta diferenças quantitativas quando comparado à população geral, conforme foi demonstrado pelo estudo *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) (18, 19, 20). Em relação às características qualitativas, diferencia-se por elevada aterogenicidade, devido às modificações de partículas pequenas e densas da LDL, tais como glicação e oxidação que são aumentadas no DM, desempenhando papel importante para induzir a disfunção celular vascular e renal (18, 19). Ainda, tem sido demonstrado que a resistência à insulina é agravada em conjunto com a progressão da DRD, mesmo na fase inicial da microalbuminúria (21). Também é observada elevação nos níveis séricos de apo C-III, um inibidor da LPL, nos pacientes com DRD (22).

Essas anormalidades lipídicas estão envolvidas no desenvolvimento da DRD, situação definida como nefrotoxicidade lipídica (23). A presença concomitante da dislipidemia e do DM facilita a glomerulosclerose. Em estudos realizados em ratos, foi observado que a hipercolesterolemia aumenta a albuminúria. A dislipidemia aumenta a infiltração de macrófagos e a produção excessiva de matriz extracelular nos glomérulos na presença do DM, levando ao desenvolvimento da DRD (24, 25).

O tratamento da DRD consiste em reduzir a excreção urinária de albumina (EUA) e desacelerar o declínio da TFG, bem como prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. As principais estratégias de tratamento são: uso de fármacos que atuem no sistema renina angiotensina aldosterona, controle pressórico, controle glicêmico, restrição proteica da dieta e o controle de lipídios (12, 13).

No que diz respeito ao manejo do controle lipídico e seu impacto sobre desfechos renais nos pacientes com doença renal crônica, o uso de hipolipemiantes, especialmente as estatinas, tem sido associado à menor EUA e queda de TFG (26, 27, 28). Especificamente em pacientes com DM, no estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (Estudo CARDS), também foi demonstrado que a atorvastatina melhorou a TFG, em particular, naqueles pacientes com albuminúria (29). Também no estudo *Fenofibrate Intervention and*

*Event Lowering in Diabetes* (Estudo FIELD) o fenofibrato foi capaz de diminuir a queda da TFG ao longo de 5 anos, apesar do aumento da creatinina plasmática nestes pacientes (30).

Em relação aos efeitos das estatinas sobre a albuminúria, neste mesmo estudo FIELD, observou-se que o fenofibrato teve um efeito benéfico na redução da albuminúria (30). No entanto, em outros estudos que avaliaram o efeito das estatinas sobre a função renal, não se observou benefício dessas drogas sobre a redução da albuminúria (31, 32). Posteriormente, no estudo *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), avaliando 6.382 pacientes com DRC não dependentes de diálise, com e sem DM, a terapia com sinvastatina/ezetimiba não reduziu o risco de progressão para a DRC terminal (33). Finalmente, recente metanálise (14 estudos, 2.866 pacientes com DM tipo 2) demonstrou que as estatinas diminuem significativamente a EUA. A eficácia das estatinas sobre a função renal é dependente do tempo de uso desse medicamento em pacientes com DRD (26).

Portanto, a *National Kidney Foundation* (NKF) recomenda o uso das estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos pré-dialíticos. Essa diretriz se baseia no efeito das estatinas sobre a redução de risco de eventos cardiovasculares combinados nos pacientes com DRD (12), e foi reforçada em publicação recente (34, 35).

### **Composição das Gorduras da Dieta e Doença Renal do Diabetes**

A adoção de um estilo de vida saudável e dieta contribuem para prevenir e desacelerar a progressão da DRD. A terapia nutricional tem sido enfatizada por contribuir para o controle da glicemia, pressão arterial e lipídios, retardando assim, o início e a progressão de complicações que incluem a DRD (6, 36). A associação entre os fatores de risco modificáveis (estilo de vida e dietéticos) com a incidência ou progressão da DRD e mortalidade foram avaliados no estudo de Dunkler e colaboradores. Neste estudo, foram avaliados 6.916 pacientes com DM tipo 2, durante um período de 5,5 anos. Os resultados demonstraram que os pacientes que tinham dieta e estilo de vida saudável apresentaram um menor risco para DRD e mortalidade, mostrando ser uma abordagem importante para esta população (37).

Em relação à dieta, a terapia nutricional com o objetivo de desacelerar a progressão da DRD ainda é bastante discutida. A NKF, *International Society of Nephrology* (ISN) e ADA disponibilizam diretrizes sobre o manejo dietético em pacientes com DRD. A recomendação diária de ingestão de proteína deve ser de 0,8 g / kg de peso corporal para paciente não dependente de diálise. Já as recomendações de ingestão de carboidratos e lipídios são baseadas em evidências de indivíduos sem DM ou DRC, sendo as recomendações para DRD as mesmas utilizadas para a população em geral. O guia *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) da NKF, recomenda incluir ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) ômega-3 e ômega-9 como parte da ingestão total de gordura na dieta e baixa ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) e fontes alimentares de ácidos graxos *trans* (AGT) (12, 13).

No que diz respeito ao conteúdo de lipídios da dieta, evidências demonstram que a quantidade e o tipo de ácidos graxos (AG) consumidos na dieta possuem efeitos sobre a função renal e podem apresentar proteção ou predispor para o desenvolvimento e progressão da DRD. Modificações do conteúdo de gordura da dieta, através da substituição de alimentos ou ainda do uso de suplementos, podem apresentar efeitos benéficos sobre a albuminúria e/ou TFG em pacientes com DRD (38, 39, 40).

Os AGPI ômega-3 da dieta podem reduzir o risco de DCV, sendo essa a principal causa de morte em pacientes com DRD. Esse efeito se dá em virtude de propriedades anti-hiperlipidêmicas, anti-hipertensivas, anti-inflamatórias, sendo aspectos relevantes para a DRD (38, 41). Os efeitos dos AGPIs são pleiotrópicos e atuam diretamente na função do endotélio e na produção de mediadores de citocinas, devido a suas propriedades de interferir com a síntese de marcadores e respostas inflamatórias (42). Em relação aos desfechos renais, em estudos experimentais foi demonstrado que os AGPI ômega-3 derivados de óleo de peixe podem atenuar a glomerulosclerose e a albuminúria na DRD (43).

Em indivíduos sem DM, o benefício dos AGPI sobre a função renal também tem sido demonstrado em estudos observacionais e de intervenção. Em uma análise transversal de 931 adultos, da coorte InCHIANTI, foi observado que concentrações plasmáticas elevadas de AGPI, tanto da família ômega 3 como ômega 6, foram associadas a menor declínio da função renal em idosos (44). Posteriormente, foi publicada uma metanálise

incluindo 17 estudos de intervenção com 626 pacientes com diagnóstico de DM, nefropatia de IgA ou nefrite lúpica, para avaliar o efeito da suplementação de AGPI ômega 3 sobre a excreção urinária de proteína e TFG (40). A análise conjunta demonstrou que a suplementação de óleos de peixe reduziu a excreção urinária de proteína, quando comparado ao grupo controle. Já o declínio na TFG foi mais lento no grupo que recebeu suplementação de AGPI ômega 3 do que no grupo controle, mas esse efeito não foi significativo (40). Portanto, por enquanto existem evidências de que os AGPI apresentam efeito benéfico sobre a albuminúria, mas o seu papel sobre a TFG ainda não está bem determinado (38, 45).

A relação entre a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e a função renal não é bem estabelecida. Tanto em estudos de intervenção mais antigos (46), como estudos observacionais mais recentes (47, 48) não foi observada associação entre a ingestão de AGMI e albuminúria e/ou a TFG. Em pacientes já com DRC, Shearer et al, demonstrou apenas o ácido nervônico como preditor de mortalidade total (49). Por outro lado, a maior ingestão de AGMI parece estar associada à melhora da função endotelial (50, 51), presente na DRC, o que poderia resultar em benefício sobre a mesma.

Já a ingestão de AGS da dieta parece contribuir para a disfunção renal. Em análise transversal da coorte *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS) com 19.246 participantes, foram analisadas associações entre quintis de ingestão de AG totais da dieta e subtipos (AGS, AGMI, AGPI) com a presença de albuminúria e TFG. Em modelos ajustados para idade e energia, quando comparado o quintil de maior ingestão com o de menor ingestão de cada AG, somente os AGS foram significativamente associados à albuminúria (OR: 1,33; IC 95%: 1,07-1,66). Os resultados não foram significativamente diferentes quando estratificados por raça ou presença de DM. Em relação à TFG, não foi observada associação significativa com nenhum tipo de AG da dieta (52). Esses dados corroboram os achados do *Nurses' Health Study* com 3.348 mulheres, no qual foi observado que quando comparado com o quartil mais baixo, o quartil mais alto de gordura animal (OR: 1,72; IC 95%: 1,12 - 2,64) e duas ou mais porções de carne vermelha por semana (OR: 1,51; IC 95%: 1,01 - 2,26) foram diretamente associados à microalbuminúria. Nesse estudo, a ingestão de gordura animal foi altamente correlacionada com a gordura saturada da dieta (Spearman's  $r = 0,84$ ,  $P = 0,001$ ) e os

resultados não variaram pela presença de DM (48). Por outro lado, em outro estudo transversal, em pacientes sem DM, o maior quartil de ingestão dos AGS não apresentou associação significativa com a função renal (47).

Os autores do estudo REGARDS sugerem que a atividade inflamatória pode ser o mecanismo de ligação entre a ingestão de AGS e a presença de albuminúria elevada (52). De fato, no estudo de coorte *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), foi observado que um padrão de dieta rico em gorduras e carnes processadas estava diretamente associado a marcadores de inflamação, incluindo proteína C reativa (PCR) (53). Este marcador tem sido associado significativamente aos níveis de albuminúria em pacientes com DM tipo 2 (54). No entanto, quando foi incluída a PCR nos modelos multivariáveis, para analisar a associação entre albuminúria elevada e a ingestão de AGS dos participantes do estudo REGARDS, as razões de risco não se alteraram substancialmente (dados não mostrados); portanto, os dados não suportam esta hipótese (48).

Padrões alimentares também vêm sendo estudados e a dieta mediterrânea tem recebido bastante atenção por seus benefícios na prevenção de DCV, DM, dislipidemia, doenças neurológicas e câncer, além de redução na mortalidade geral (55). A dieta mediterrânea, bem como a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), são caracterizadas por serem ricas em cereais integrais, frutas, vegetais, leguminosas e baixa ingestão de carne vermelha. Ainda, a dieta mediterrânea apresenta elevada proporção de gordura monoinsaturada em relação às saturadas. Ambas as dietas podem contribuir para a melhora do perfil lipídico de pacientes com risco cardiovascular elevado, além de controle pressórico (56, 57). O seguimento da dieta mediterrânea durante um ano reduziu de forma significativa os níveis dos triglicerídeos e aumentou os níveis de HDL (58). A partir dessas evidências, houve interesse de avaliar o impacto da dieta mediterrânea também sobre a função renal. Alguns estudos demonstraram possíveis efeitos benéficos dessa dieta na prevenção da albuminúria e declínio da TFG, sugerindo que a adesão à dieta possui efeitos favoráveis sobre a prevenção da disfunção renal. Entretanto, os poucos dados disponíveis ainda são controversos (59, 60, 61).

## **Justificativa**

Anormalidades no metabolismo lipídico na DRD podem anteceder ou se desenvolver na evolução da mesma, sendo consideradas importantes fatores de risco para a instalação e progressão desta complicação do DM. Embora alguns estudos tenham demonstrado que a modificação do conteúdo de gorduras da dieta, através da substituição de alimentos, é capaz de reduzir a albuminúria, concomitante com melhora do perfil lipídico, até o momento, não há evidência suficiente para estabelecer uma recomendação nutricional específica para pacientes com DRD. Além disso, a relação entre a composição das gorduras da dieta e a TFG ainda não é bem clara. Portanto, o estudo da relação entre a ingestão de gorduras e a função renal nos pacientes com DM é de grande relevância a fim de trazer embasamento para estratégias nutricionais específicas para o manejo da DRD.

## **Objetivo da Dissertação**

Com base no exposto, a presente Dissertação de Mestrado foi elaborada com o objetivo de analisar a associação entre a composição dos AG da dieta e a DRD, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais realizados apenas com pacientes com DM.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015 - 2016. São Paulo: SBD; 2015 – 2016.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7ed. International Diabetes Federation. Brussels, 2015. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acessado em 03 de novembro 2016.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2014: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/2015\\_vigitel.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/2015_vigitel.pdf). Acessado em 03 de novembro de 2016.
4. WHO. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneve. WHO, 2016. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1). Acesso em 03 de novembro de 2016.
5. Koye D.N, Shaw J.E, Reid C.M, et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. Diabet Med 2017; 34: 887-901.
6. Tuttle K.R, Bakris G.L, Bilous R.W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014; 37: 2864–2883.
7. US Renal Data System. 2015 USRDS Annual Data Report: Epidemiology Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2016; 67 (3):119-390.

8. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(4):380-9. INCLUI ESSA REF
9. Oliveira RB, et al. Estudo dos desfechos de doença renal crônica e padrões da prática atual – Brasil (CKDopps-Brazil): Desenho, dados e metodologia. *J. Bras. Nefrol*. 2014. 36 (1): 96-101.
10. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):164-76.
11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J et al. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1998; 21(7):1076-9.
12. KDOQI. Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5):850-86.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (supplem 1):S88-S98.
14. Levey AS, Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80(1):17-28.
15. Murussi M; Coester A; Gross JL; et al. Nefropatia diabética no diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003. 47 (3): 207-219.
16. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: Associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003; 64(3):817-28.

17. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2278-2287.
18. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327–39.
19. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017 Feb 7;10:35-45.
20. Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR, et al. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(3):263–9.
21. Svensson M, Eriksson JW. Insulin resistance in diabetic nephropathy—cause or consequence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(5):401–10.
22. Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):206–9.
23. Wellmann KF, Volk BW. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and in subdiabetic rabbits. II. Long term studies. *Lab Invest*. 1971;24(2):144–55.
24. Utsunomiya K, Ohta H, Kurata H, et al. The effect of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on the progression of lipid-induced nephrotoxicity in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complicat*. 1995;9(4):292–5.
25. Hammad SM, Hazen-Martin DJ, Sohn M, et al. Nephropathy in a hypercholesterolemic mouse model with streptozotocin-induced diabetes. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(5-6):351–61. doi:10.1159/000073942.

26. Shen X, Zhang Z, Zhang X, et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):179.
27. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1131-9.
28. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun;14(6):1605-13.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):810-9.
30. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2011;54(2):280-90.
31. Slinin Y, Ishani A, Rector T, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):747-69.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.
33. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785-794.

34. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney International* 2015; 87:20–30.
35. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:259–305.
36. Dunkler D, Kohl M, Heinze G, et al. Modifiable lifestyle and social factors and chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2015;87(4):784-791.
37. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68 (1): 29-40.
38. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, et al. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:110–121.
39. Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, et al. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1032-1038.
40. Miller ER, Juraschek SP, Appel LJ, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1937-45.
41. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2012; 58:2047-2067.

42. Baggio B, Musacchio E, Priante G. Polyunsaturated fatty acids and renal fibrosis: pathophysiological link and potential clinical implications. *J Nephrol* 2005;18: 362-367.
43. Hagiwara S, Makita Y, Gu L, et al. Eicosapentaenoic acid ameliorates diabetic nephropathy of type 2 diabetic KKAY/Ta mice: involvement of MCP-1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):605–15.
44. Lauretani F, Semba R, Bandinelli S, et al. Plasma Polyunsaturated Fatty Acids and the Decline of Renal Function. *Clin Chem*. 2008 Mar; 54(3): 475–481.
45. Lee CC, Adler AI. Recent findings on the effects of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on urinary albumin excretion and renal function. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:535-541.
46. Nielsen S, Hermansen K, Rasmussen OW, Thomsen C, Mogensen CE. Urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure in NIDDM with microalbuminuria: effects of a monounsaturated-enriched diet. *Diabetologia*. 1995 Sep;38(9):1069-75.
47. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, et al. Associations of dietary macronutrients with glomerular filtration rate and kidney dysfunction: Tehran lipid and glucose study. *J Nephrol*. 2015;28(2):173-80.
48. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of Diet with Albuminuria and Kidney Function Decline. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 836–843, 2010.
49. Shearer GC, Carrero JJ, Heimbürger O, et al. Plasma fatty acids in chronic kidney disease: nervonic acid predicts mortality. *J Ren Nutr*. 2012 Mar;22(2):277-83.
50. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific Evidence of Interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64(2 Pt 2):S27-47.

51. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, et al. Oleic acid inhibits endothelial activation: A direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the Mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(2):220-8.
52. Lin J, Judd S, Le A, et al. Associations of dietary fat with albuminuria and kidney dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):897-904.
53. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006;83:1369–79.
54. Lin J, Hu FB, Mantzoros C, Curhan GC. Lipid and inflammatory biomarkers and kidney function decline in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:263–7.
55. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1189–1196.
56. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 2013; 368 (14):1279-1290.
57. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol*1995;5:108–118.
58. Estruch R, Martinez-Gonzalez MAM, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
59. Mazaraki A, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Adherence to the Mediterranean diet and albuminuria levels in Greek adolescents: data from the Leontio Lyceum Albuminuria (3L study). *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 219–225.

60. Khatri M, Moon YP, Scarmeas N, et al. The association between a Mediterranean-style diet and kidney function in the Northern Manhattan Study cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1868–1875.

61. Asghari G, Farhadnejad H, Mirmiran P, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with reduced risk of incident chronic kidney diseases among Tehranian adults. *Hypertens Res* 2016; 40 (1): 96-102.