

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS**  
**PARA MANEJO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR E**  
**INCIDÊNCIA DE DESFECHOS CARDÍACOS EM PACIENTES**  
**COM DIABETES MELITO TIPO 2**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Ana Luiza Teixeira dos Santos**

**Porto Alegre, 22 de dezembro de 2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**

**ENDOCRINOLOGIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS  
PARA MANEJO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR E  
INCIDÊNCIA DE DESFECHOS CARDÍACOS EM PACIENTES  
COM DIABETES MELITO TIPO 2**

**Ana Luiza Teixeira dos Santos**

**Orientadora: Prof. Dra. Themis Zelmanovitz**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

***Porto Alegre, 22 de dezembro de 2009***

## CONTEÚDO

|  |    |
|--|----|
| <b>AGRADECIMENTO ESPECIAL</b> .....  | 05 |
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....  | 06 |
| <b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b> .....  | 07 |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....   | 08 |
| <br>   |    |
| <b>Artigo de revisão</b> .....   | 10 |
| <b>Análise crítica das recomendações da Associação Americana de Diabetes para<br/>doença cardiovascular no diabetes melito</b> |    |
| <b>Resumo</b> .....  | 11 |
| <b>Abstract</b> .....  | 12 |
| <b>1. Introdução</b> .....   | 13 |
| <b>2. Recomendações específicas quanto aos macronutrientes</b> .....   | 15 |
| <b>2.1. Gorduras</b> .....   | 15 |
| 2.1.1. Ingestão de gorduras em geral .....   | 15 |
| 2.1.2. Ácidos graxos saturados e colesterol.....   | 17 |
| 2.1.3. Ácidos graxos trans .....   | 18 |
| 2.1.4. Ácidos graxos poliinsaturados.....  | 19 |
| <b>2.2. Carboidratos</b> .....   | 22 |
| <b>2.3. Fibras</b> .....   | 25 |
| <b>2.4. Proteínas</b> .....  | 27 |
| <b>3. Recomendação dietética para redução do peso corporal</b> .....   | 28 |
| <b>4. Considerações finais</b> .....   | 29 |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 31 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Artigo original .....</b>   | <b>43</b> |
| <b>Are Nutritional Recommendations for the Prevention and Management of<br/>Cardiovascular Disease Associated with a Lower Incidence of Cardiac Events in<br/>Patients with Type 2 Diabetes?</b> |           |
| <b>Abstract .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>Patients and Methods .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>Nutritional Assessment .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>Clinical Evaluation .....</b>   | <b>48</b> |
| <b>Laboratory analysis .....</b>   | <b>50</b> |
| <b>Statistical Analysis .....</b>  | <b>51</b> |
| <b>Results .....</b>   | <b>52</b> |
| <b>Discussion .....</b>  | <b>56</b> |
| <b>References .....</b>  | <b>60</b> |

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À Prof.<sup>a</sup> Themis Zelmanovitz, não só pelo fato de orientar minha tese, mas também por ter se tornado uma grande amiga e companheira durante o meu caminho na Endocrinologia, desde que tive o primeiro contato como aluna de iniciação científica. Por todo o seu carinho e pela sua enorme dedicação, agradeço imensamente. Palavras serão poucas para descrever toda sua grandeza tanto pelo lado profissional quanto pelo lado pessoal.*

***“Se as coisas são inatingíveis... ora!  
Não é motivo para não querê-las...  
Que tristes os caminhos, se não fora  
A presença distante das estrelas!”***

***Mário Quintana***

## AGRADECIMENTOS

Às colegas Flávia Moraes Silva e Alice Hoefel, por toda ajuda e apoio em todos os sentidos durante as fases mais “nebulosas” no decorrer do trabalho.. Em especial, um grande agradecimento à colega Tanara Weiss, à qual teve um papel fundamental neste estudo. Difícil ter palavras para esta pessoa que é hoje, sem dúvida, uma grande amiga e pessoa por quem admiro e tenho muito respeito.

À minha querida aluna de iniciação científica, Camila Kummel que sem ela esse trabalho não seria possível de ser concluído neste período. Por todo o seu carinho e indispensável colaboração no atendimento dos pacientes e realização dos procedimentos do estudo com extrema responsabilidade e dedicação. Mostrou-se ser não só uma “grande” aluna de iniciação científica, mas também um exemplo de pessoa disciplinada. Sem dúvida, outra grande amiga “fruto” deste estudo.

“À minha família”, que é meu grande “pilar”, sem ela eu nada seria...

Ao pai e amigo Boaventura Antônio, por guiar meu caminho e ajudar na minha formação, meus agradecimentos a essa pessoa maravilhosa. Exemplo de que com muita dedicação e estudo a gente consegue chegar até lá.

À minha mãe, pelo apoio irrestrito e amor incondicional e pelo exemplo em todas as áreas da minha vida. Não tenho palavras para descrever essa grande amiga...

Aos meus queridos irmãos, Fernanda e Eduardo, por todo o apoio sempre muito carinhoso. Às minhas amadas sobrinhas, Rafaela e Roberta, por ser demonstração de pura alegria.

Ao meu namorado Marcello pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

Muito Obrigada por tudo!!!!.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Artigo de revisão

**Tabela 1:** Evidências científicas para embasamento das recomendações dietéticas da ADA para a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus.....41

### Artigo original

**Table 1.** Baseline clinical and laboratory characteristics and dietary intake of patients with type 2 diabetes divided according to the development or not of cardiac events during follow up.....63

**Table 2.** Hazard ratio (95% Confidence Interval) for cardiac events in the cohort of type 2 diabetes patients according to the quartiles of intake of linolenic acid in the diet..... 64

**Figure 1.** Multivariate Cox regression analysis to evaluate the association between the incidence of cardiac events (dependent variable) and linolenic acid intake of type 2 diabetes patients, dividing the patients according to the quartiles of intake of this nutrient:  $\leq 0,6\%$  of energy= blue line; 0,61-0,86% of energy= green line; 0,87-1,24% of energy= yellow line; and  $> 1,25\%$  of energy= purple line.....65

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **ADA** *American Diabetes Association*
- **AG** Ácido graxo
- **AGMI** Ácido graxo moinsaturado
- **AGPI** Ácido graxo poliinsaturado
- **AGS** Ácido graxo saturado
- **CARDS** *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*
- **CT** Colesterol total
- **CVD** *Cardiovascular disease*
- **DCV** Doença Cardiovascular
- **DHA** Ácido docosaheptaenóico
- **DM** Diabetes melito
- **ECA** *Ensaio clínico aleatorizado*
- **EPA** Ácido graxo eicosapentaenóico
- **HAS** Hipertensão arterial sistêmica
- **HDL** *High-density lipoproteins*
- **HPS** *Heart Protection Study*
- **IC** Intervalo de confiança
- **IMC** Índice de massa corporal
- **IP** Ingestão protéica
- **LDL** *Low-density lipoproteins*
- **NCEP** *National Cholesterol Education Program*
- **OMS** Organização Mundial da Saúde



- **P/S** Razão poliinsaturado/saturado
- **RA** Registro alimentar
- **RR** Risco relativo
- **TG** Triglicerídeos
- **VCT** Valor calórico total

## **Artigo de Revisão**

### **Análise crítica das recomendações da Associação Americana de Diabetes para doença cardiovascular no diabetes melito**

### **Título em inglês: Critical analysis of the American Diabetes Association dietary recommendations for cardiovascular disease in diabetes mellitus**

Ana Luiza Teixeira dos Santos <sup>1</sup>

Tanara Weiss <sup>1</sup>

Camila Kümme Duarte <sup>1</sup>

Mirela Jobim de Azevedo <sup>1</sup>

Themis Zelmanovitz <sup>1</sup>

Título resumido: Dieta e Doença Cardiovascular no Diabetes

**Artigo Publicado nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.**

**Edição Especial: Nutrição e Doenças Endocrinometabólicas**

*Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53/5*

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### **Endereço para correspondência:**

Themis Zelmanovitz. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: [themis.voy@terra.com.br](mailto:themis.voy@terra.com.br); Fone: + 55 51 21018127 Fax: + 55 51 2101 8777.

## Resumo

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em pacientes com diabetes melito (DM), sendo a intervenção dietética essencial no manejo desta complicação. O objetivo deste manuscrito foi revisar as evidências científicas que fundamentam as recomendações dietéticas da *American Diabetes Association* (ADA) para prevenção e tratamento da DCV nos pacientes com DM. As diretrizes da ADA baseiam-se em sua maioria em estudos com pacientes com DCV, porém sem DM. Nos pacientes com DM, um aumento na ingestão de peixe e de fibras solúveis são as recomendações dietéticas com benefício comprovado. Embora o DM possa ser considerado um equivalente de DCV estabelecida, a adoção das recomendações dietéticas de pacientes sem DM e com DCV para todos pacientes com DM é questionável, em especial considerando as peculiaridades da DCV no DM. Ensaios clínicos aleatorizados em pacientes com DM deverão melhor fundamentar os benefícios das intervenções dietéticas sobre a DCV.

**Descritores:** diabetes mellitus, doença cardiovascular, fatores de risco, intervenção dietética.

## **Abstract**

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of mortality among patients with diabetes mellitus (DM), and dietary intervention is an essential measure to prevent and treat this complication. The aim of this manuscript was to review scientific evidence that underlies the dietetic recommendations of the American Diabetes Association (ADA) for prevention and treatment of CVD in DM. The ADA guidelines are mostly based on studies performed on patients with CVD and without DM. The evidence-based dietary recommendations for patients with DM are to increase the intake of fish and soluble fibers. Although DM has been considered as an equivalent of established CVD, the adoption of the same dietary recommendations used for patients without DM and with CVD is still undefined, especially considering the peculiarities of CVD in DM. Randomized clinical trials including patients with DM should provide further information regarding the benefits of these dietary interventions for CVD.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiovascular disease, risk factors, dietetic intervention.

## **1. Introdução**

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes melito (DM) (1), destacando-se em especial a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica. Os pacientes com DM tipo 2 têm uma incidência duas a três vezes maior de doença cardiovascular, sendo que as complicações macrovasculares nestes pacientes são duas vezes as complicações microvasculares (2). Estudo transversal com 927 pacientes com DM tipo 2 atendidos em nível ambulatorial em três centros médicos do Rio Grande do Sul observou uma prevalência de doença arterial coronariana de 36%, doença arterial periférica de 33% e hipertensão de 73% (3). Em especial a coronariopatia incide mais frequentemente e de maneira mais grave nos pacientes com DM em relação a pacientes não-diabéticos (4). Essa condição é em grande parte explicada pela maior prevalência dos fatores de risco tradicionais entre os pacientes com DM (5), entre eles a obesidade, dislipidemia e hipertensão. De fato, a síndrome metabólica, condição sabidamente associada ao maior risco de DCV (6), está presente em mais do que 80% dos pacientes com DM tipo 2, independente do critério utilizado como definição (7).

As medidas de prevenção da DCV nos pacientes com DM visam especialmente reverter os fatores de risco modificáveis (8), como abordagens sobre o estilo de vida. Entre as intervenções destaca-se o manejo da dieta. A intervenção dietética se baseia especialmente nas características de alguns micro- e macronutrientes, protetoras ou promotoras das complicações cardiovasculares (9). Estas características têm sido definidas baseadas em estudos epidemiológicos e experimentais em indivíduos sem DM. As dietas têm sido definidas como protetoras quando ricas em fibras e pobres em alimentos com carboidratos simples refinados (10) e em alimentos processados comercialmente e com baixo teor de sal (11). São descritos, ainda, como nutrientes

protetores o ácido graxo (AG) oléico, ácido linoléico, os AG poliinsaturados (AGPI) ômega 3, folato, vitamina B12 e vitaminas anti-oxidantes (beta-caroteno, vitamina C e vitamina E) (12,11). Entre os nutrientes considerados como promotores de DCV estão o colesterol, os AG saturados (AGS), os AG insaturados *trans* e o conteúdo excessivo de sódio (13).

Nas diretrizes da ADA nas quais as intervenções de dieta para o DM são revisadas (14,15), as recomendações dietéticas para a DCV são de caráter geral. Recomenda-se: dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais, nozes e produtos lácteos com baixo teor de gordura, e a restrição de sódio na presença de insuficiência cardíaca sintomática, assim como para redução da pressão arterial, tanto nos pacientes normotensos como nos hipertensos. Além disso, redução do peso está indicada para aqueles com adiposidade corporal excessiva. Não estão explicitadas as recomendações quanto à ingestão de cada nutriente para o manejo da DCV no DM, mas a ADA se posiciona quanto a diversas medidas dirigidas à prevenção e tratamento da DCV no paciente com DM (14).

O objetivo deste manuscrito foi revisar as evidências científicas nas quais se basearam as recomendações dietéticas da ADA para a prevenção e tratamento da DCV nos pacientes com DM. Serão revisadas recomendações relacionadas apenas aos macronutrientes específicos e à perda de peso. Não será escopo desse manuscrito abordar o papel dos micronutrientes da dieta no manejo da DCV nos pacientes com DM, considerando que são escassos os estudos que abordam este tema e não haver recomendações específicas de suplementação de vitaminas e minerais para os pacientes com DM, especialmente no que diz respeito à prevenção e tratamento da DCV.

## 2. Recomendações específicas quanto aos macronutrientes

### 2.1. Gorduras

- *Ingestão de gorduras em geral*

A ADA recomenda uma ingestão de AGS de até 7% do total de calorias, redução da ingestão de AG *trans* para o mínimo possível e limite de ingestão do colesterol em até 200 mg/dia (14,15). Também é recomendada uma ingestão de duas ou mais porções de peixe por semana (com a exceção dos filés de peixe frito comercialmente disponíveis).

Anteriormente a ADA recomendava que a ingestão de gordura total da dieta deveria se limitar a 30% do valor energético total (16). No entanto, vários estudos demonstraram que a quantidade total da gordura ingerida não é tão importante para a saúde cardiovascular quanto o tipo dessa gordura (17). A dieta com restrição de gordura pode ter benefício especialmente na redução do peso corporal (9). Por isso, atualmente a ADA só recomenda o limite de ingestão de até 30% de gordura total quando discute medidas dietéticas para redução do peso corporal (14).

As recomendações dietéticas atuais da ADA estão de acordo com o *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III])* (18). A meta principal das recomendações em relação a DCV tem sido a redução do colesterol LDL (19). A partir de 2002, o DM passou a ser considerado como um equivalente de DCV estabelecida (18), sendo recomendada aos pacientes com DM uma abordagem terapêutica mais agressiva, especialmente no manejo dos lipídeos séricos, similar a dos pacientes sem DM e com doença arterial coronariana estabelecida (18). A recomendação foi baseada, especialmente, em grandes ensaios clínicos aleatorizados (ECA) realizados com estatinas (18), e nessa época, já havia evidência do

benefício também nos subgrupos de pacientes com DM. Em 2004, após divulgação do *Heart Protection Study* (HPS) (20) e *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) (21), essas evidências foram reforçadas, principalmente para a prevenção primária de DCV nos pacientes com DM (22).

A partir de 2006, com o endosso da Associação Americana de Cardiologia (6), a ADA passou a adotar as orientações dietéticas para os pacientes com DM, quanto à ingestão de gorduras, similares às dos pacientes com DCV estabelecida (18). Também, com base nestas recomendações, as metas atuais de valores de colesterol-LDL em pacientes com DM são < 100 mg/dl, e para pacientes com DM e muito alto risco cardiovascular < 70 mg/dl (18). Entretanto, deve ser considerado que o risco absoluto para eventos cardiovasculares não é o mesmo em todos os pacientes com DM (23,24) e sugere-se a utilização de escores de risco cardiovascular como, por exemplo, “*UKPDS risk engine*”, validado especificamente para pacientes com DM para a prevenção e manejo da DCV (25).

É importante salientar que as intervenções dietéticas, em geral, promovem modificações no perfil lipídico plasmático de magnitude limitada. Estudos prévios em indivíduos não-diabéticos já mostraram que a expectativa de redução do colesterol-LDL com as modificações na ingestão de gorduras é em torno de 15-25 mg/dl (26). Reduções maiores, de até 40%, têm sido descritas, mas em ensaios clínicos nos quais as intervenções dietéticas foram associadas a outras abordagens sobre o estilo de vida, como redução do peso corporal e aumento da atividade física (27,28). A redução dos valores de colesterol-LDL resultante de modificações dietéticas dependerá dos hábitos alimentares basais, da aderência à intervenção dietética e da resposta biológica individual.



- *Ácidos graxos saturados e colesterol*

O AGS e o colesterol dietético aumentam o risco de DCV em parte por meio de efeitos nos lipídios plasmáticos. Além disso, a gordura saturada também tem efeito pró-coagulante, reduzindo a sensibilidade à insulina (29) e está associada à disfunção endotelial (30). O colesterol proveniente da dieta aumenta o colesterol plasmático, mas seu papel regulador é menor que o dos AGS (9).

A diminuição das concentrações sanguíneas de colesterol total e LDL, obtida através da redução da ingestão dos AGS, com conseqüente redução do risco de DCV, é bem demonstrada em indivíduos não-diabéticos (18). Para cada 1% de diminuição da energia proveniente dos AGS da dieta ocorre redução do colesterol-LDL de aproximadamente 2% (31). No estudo DELTA (32) a redução dos AGS de 15% para 6,1% do valor energético total resultou em redução de colesterol-LDL em torno de 11%. A magnitude da redução do colesterol-LDL promovida pela restrição no conteúdo de AGS da dieta parece ser independente do tipo de nutriente pelo qual ele é substituído, sendo os resultados semelhantes quando a substituição é por carboidratos ou por AG monoinsaturados (AGMI) (33).

Em pacientes com DM, estudos observacionais analisaram a associação entre o conteúdo de gordura da dieta e complicações cardiovasculares. No estudo de Soinio e colaboradores (34), no qual foram avaliados 366 pacientes com DM tipo 2 sem doença arterial coronariana foi observada associação negativa entre a razão de AGPI/AGS (razão P/S) e a taxa de morte cardiovascular entre homens, ajustada para os fatores de risco cardiovascular convencionais. A ingestão média de AGS no início do estudo, era em torno de 19 a 20% do valor energético total (VCT) diário e sem diferença entre os pacientes que tiveram ou não mortalidade por doença arterial coronariana. Em coorte de mulheres com DM, uma dieta caracterizada por maior ingestão de colesterol (298

mg/1000 kcal vs. 139 mg/1000 kcal) e de AGS (19,1% VCT vs. 10,8% VCT) e baixa razão P/S (1,0 vs. 0,66) associou-se com risco aumentado de DCV (35).

A recomendação de reduzir a ingestão de AGS para < 7% do VET é considerado nível A de evidência pela ADA (14), tendo sido baseada em estudos que analisaram o efeito das modificações no conteúdo de AGS realizados apenas em indivíduos sem DM (18,31,32), e em estudos conduzidos em pacientes com DM (18,20,21), mas que avaliaram o efeito da redução do colesterol-LDL com tratamento farmacológico para fatores de risco ou desfechos cardiovasculares. Não estão disponíveis ECA que avaliem o efeito de modificações no conteúdo de gordura saturada sobre fatores de risco e/ou desfechos cardiovasculares em pacientes com DM.

Particularidade importante é o efeito distinto dos diferentes AGS sobre os lipídeos plasmáticos (36). Por exemplo, o ácido palmítico e mirístico da dieta aumentam o colesterol total e LDL enquanto o ácido esteárico reduz estas lipoproteínas. Portanto, além de atentar-se à quantidade de AGS ingerido, é essencial o conhecimento sobre as fontes alimentares de cada AG. (ou de cada um desses AGS).

- *Ácidos graxos trans*

A ADA recomenda a redução da ingestão de AG *trans* para o mínimo possível (14,15). Os AG *trans* aumentam as concentrações sanguíneas de colesterol-LDL e lipoproteína (a) e diminuem as de colesterol-HDL (37). A gordura *trans* também provoca aumento nos valores séricos de triglicérides e redução do tamanho da partícula de LDL, além de promover a inflamação, expressa pela elevação das concentrações circulantes de fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e proteína C reativa (37). Mostrando que o aumento desse tipo de gorduras implica em disfunção endotelial e expressão de moléculas de adesão (37).

O Departamento de Agricultura Americana, assim como a Associação Americana de Cardiologia recomendam que o consumo de gordura *trans* seja menor do que 1% do VCT para a população geral, sem recomendações específicas para a população com DM (38). Orientação essa, baseada na evidência de que os AG *trans* aumentam o risco de doença arterial coronariana mais do que qualquer outro nutriente, considerando-se que esses efeitos são vistos mesmo com valores de ingestão muito baixos (1-3% do valor calórico total) (8,37,38). Em meta-análise de quatro estudos prospectivos na qual foram avaliados em torno de 140.000 pacientes, evidenciou-se que aumento de 2% no valor energético proveniente da ingestão de gordura *trans* elevou em 23% a incidência de doença arterial coronariana (37).

- *Ácidos graxos poliinsaturados*

Maior ingestão de peixe é recomendada pela ADA (14,15), considerando ser este alimento rico em AGPI. Entre os principais AGPI provenientes da dieta estão os AGPI n-6, sendo seu principal representante o ácido linoléico (18:2n6), e os AGPI n-3, dentre eles: o ácido linolênico (18:3n3), os ácidos de cadeia longa eicosapentaenóico (EPA:20:5n3) e o docosahexaenoóico (DHA:22:6n3), além do ácido de cadeia intermediária alfa-linolênico (ALA:18:3n3) que é convertido a EPA ou DHA. O peixe tem como principais AGPI o EPA e o DHA, aos quais tem sido especialmente atribuído o efeito benéfico sobre as DCV. Entre os benefícios destaca-se a redução na ocorrência de arritmias, nos triglicerídeos plasmáticos, nos níveis de pressão arterial, na agregação plaquetária e em marcadores inflamatórios circulantes (34,39-41).

Nos indivíduos sem DM são inúmeros os estudos mostrando o benefício da ingestão de AGPI n-3 sobre a prevenção primária e secundária de DCV. Meta-análise recente de estudos observacionais e ECA analisou o efeito da maior ingestão de AGPI n-3 (suplementação na dieta ou consumo de peixe) sobre a redução de desfechos

cardiovasculares em indivíduos sem DM (42). Com relação à prevenção primária de DCV, a associação da maior ingestão de AGPI n-3, assim como do consumo de peixe, com o risco de morte de origem cardíaca, morte súbita e infarto do miocárdio, foi bem evidente, mas apenas nos estudos de coorte ou caso-controle. Já para a prevenção secundária (pacientes com DCV prévia), os ECAs revelaram que a ingestão dos AGPI n-3 foi associada à redução de mortalidade total, morte de origem cardíaca e infarto do miocárdio, melhor evidenciada nos estudos cuja intervenção dietética se baseava no aumento do consumo de peixe. Em um único estudo de coorte em pacientes com doença arterial coronariana houve redução significativa na mortalidade total (RR = 0,37) nos pacientes que consumiram > 57 gramas/dia de peixe. Entretanto, os estudos incluídos na referida revisão apresentam limitações: são heterogêneos em relação à estimativa da ingestão de n-3, às características basais das dietas, à presença de fatores de risco, aos tipos de peixe ingeridos (devido à diferença no conteúdo de EPA e DHA), assim como ao método de preparo dos peixes.

Recentemente, foram publicados os resultados do estudo JELIS, ECA realizado com 18.645 pacientes hipercolesterolêmicos com e sem coronariopatia prévia (43). A intervenção consistia na suplementação de 1800 mg/dia de EPA com estatina, e o grupo controle recebia apenas estatina, por um período de cinco anos. Os autores observaram redução de 19% na ocorrência de eventos coronarianos no grupo com adição de EPA. Quando os pacientes com e sem doença arterial coronariana foram analisados em separado apenas nos primeiros houve redução de eventos coronarianos principais (19%).

Nos pacientes com DM os efeitos benéficos dos AGPI n-3 de cadeia longa sobre os fatores de risco cardiovascular foram bem descritos (44). A associação da ingestão de AGPI n-3 e do consumo de peixe com a incidência de doença arterial coronariana e

mortalidade total foi avaliada em um subgrupo de enfermeiras com DM tipo 2, participantes do *Nurses' Health Study* (45). Foram estudadas 5103 pacientes sem diagnóstico inicial de doença arterial coronariana e acompanhadas por até 16 anos. Comparando com as pacientes que raramente ingeriam peixe (< 1 porção/mês), o risco relativo (intervalo de confiança de 95%) para o consumo de peixe 1 vez/semana foi de 0,60 (0,42-0,85); para o consumo de 2 a 4 vezes/semana, de 0,64 (0,42-0,99) e para o consumo  $\geq 5$  vezes/semana, foi de 0,36 (0,20-0,66) ( $P$  de tendência = 0,002). O maior consumo de peixe (duas porções /semana) por um período de três anos também foi associado com menores aumentos no percentual de estenose, avaliada por meio de angiografia coronariana quantitativa, em mulheres com doença arterial coronariana e DM, não sendo este efeito verificado em pacientes sem DM (46).

O efeito benéfico da maior ingestão de AGPI n-3 sobre a macroangiopatia diabética foi também estudado por Mita e colaboradores (47), analisando o espessamento da íntima-média da carótida. A intervenção em ECA controlado consistiu da suplementação de 1800 mg de EPA a pacientes com DM tipo 2, durante um período médio de dois anos. Os autores observaram redução significativa da espessura da íntima-média da carótida, diretamente associada à suplementação do EPA.

Os AGPI em geral e não apenas os da classe n-3 podem ter efeitos benéficos sobre os fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DM. Recentemente, Almeida e colaboradores (48) observaram associação inversa entre a ingestão de AGPI totais, especialmente os de origem vegetal e a presença de microalbuminúria em pacientes com DM tipo 2, condição de risco cardiovascular aumentado (49). Já a ingestão de ALA não parece ter efeitos sobre a morbi-mortalidade cardiovascular (42).

Para finalizar, convém ressaltar que o tipo de preparo do peixe pode afetar o conteúdo de n-3 ou ainda adicionar AGS ou AG *trans*. Maior ingestão de peixe não

deve ocorrer às custas de filés de peixe frito comercialmente disponíveis. De fato, Mozaffarian e colaboradores (50) observaram tendência ao aumento do risco de eventos cardiovasculares associado à ingestão de peixe frito ou em sanduíche em indivíduos sem DCV prévia.

## **2.2. Carboidratos**

As recomendações dietéticas da ADA em relação a DCV não incluem orientações específicas quanto ao conteúdo de carboidratos, sendo o consumo de carboidratos inserido apenas nas orientações relacionadas ao controle glicêmico e prevenção de complicações crônicas. A ADA recomenda a ingestão de carboidratos provenientes de frutas, vegetais, grãos integrais, legumes e leite desnatado, por serem estes recomendados para uma vida saudável (14,15). Os carboidratos simples como a sacarose, devem ser substituídos por outras fontes de carboidratos uma vez que são mais rapidamente digeridos e absorvidos do que os amidos, além de contribuírem para o excesso de energia ingerida.

Um fator a considerar em relação aos carboidratos é a resposta glicêmica à sua ingestão. Diferentes fontes de carboidrato variam quanto às suas taxas de absorção, interferindo assim nos seus efeitos sobre as concentrações plasmáticas de glicose e insulina. Essas variações na resposta dos carboidratos da dieta podem ser quantificadas através do índice glicêmico e da carga glicêmica dos alimentos. Alguns ECAs têm demonstrado que dietas com baixo índice glicêmico podem reduzir a glicemia em pacientes com DM, mas outros não confirmaram este achado (51). Com base nestas observações a ADA recomenda levar em consideração a carga e o índice glicêmicos da dieta como um possível benefício adicional para manejo do controle glicêmico.

Considerando que a glicemia pós-prandial é um fator de risco progressivo para a DCV, tanto em indivíduos diabéticos como em não-diabéticos (52), dietas com baixo índice glicêmico poderiam estar associadas ao menor risco de DCV. Meta-análise recente de estudos de coorte prospectivos demonstrou benefício de dietas com baixo índice glicêmico em mulheres não-diabéticas (53). O mesmo efeito não se confirmou nos homens não-diabéticos (54). Da mesma maneira, não existe ainda evidência de que dietas com baixo índice glicêmico tragam benefício na prevenção e tratamento das DCV em pacientes com DM.

Dietas ricas em carboidratos, predominantemente de fontes integrais, têm sido amplamente recomendadas na tentativa de se diminuir o teor de gordura saturada da dieta. Entretanto, dietas hiperglicídicas podem causar hipertrigliceridemia (induzida por carboidratos), favorecer a formação de partículas de LDL pequenas e densas e reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol HDL (55). Esses efeitos sobre o perfil lipídico parecem ser acentuados quando a dieta é rica em carboidratos de alto índice glicêmico, como é o caso de alguns monossacarídeos, alimentos processados e farinhas refinadas. Por outro lado, tais efeitos podem ser atenuados por dietas ricas em carboidratos com baixo índice glicêmico, tais como grãos integrais (55). Portanto, a decisão de substituir gorduras por carboidratos deve levar em consideração o tipo de carboidrato escolhido.

Pequena restrição de carboidrato associada a aumento de ingestão de proteínas e AG insaturados poderia influenciar favoravelmente diversos fatores de risco cardiovascular (56). Em um ECA de 12 semanas em pacientes com DM tipo 2, foram comparadas dietas com percentual protéico elevado (28% do VCT) e baixo percentual de carboidratos (42% do VCT) com dietas com alto percentual de carboidratos (55% do total de energia). O controle glicêmico não foi diferente nos dois tipos de dieta, mas o

colesterol-LDL foi menor na dieta com elevado percentual protéico e nas mulheres, a redução de massa gorda foi maior (57).

Finalmente, dietas pobres em carboidratos poderiam constituir uma alternativa para perda de peso. ECA recentes com esse tipo de dietas, envolvendo pacientes sem DM e com tempo de seguimento igual ou superior a 12 meses, apresentam resultados diversos. Em dois estudos ocorreu um efeito maior na perda de peso com uma dieta pobre em carboidratos hipocalórica (58) ou não (59). Entretanto, no mais longo (24 meses) desses ECA não houve diferença na perda de peso com a adoção de uma dieta com baixo teor de carboidratos (40% da energia proveniente de lipídeos, 25% de energia de proteínas e 35% de energia de carboidratos), quando comparada às dietas com maiores proporções de carboidratos (60). Já entre os pacientes com DM, também as evidências são insuficientes para fazer recomendações a favor ou contra o uso de dietas pobres em carboidratos. De acordo com a ADA as dietas pobres em carboidratos (<130g/dia) não são recomendadas no manejo do DM devido à falta de evidência científica suficiente que suporte suas segurança e eficácia (14,15).

Apesar da diversidade e quantidade de recomendações existentes, ainda há na literatura controvérsias a respeito de qual seria a quantidade ideal de carboidrato a ser ingerida pelo paciente com DM em especial se relacionada à prevenção da DCV. A orientação dietética quanto aos carboidratos deve ser individualizada e balanceada, baseando-se nas necessidades nutricionais recomendadas pela *Dietary Reference Intakes* (61). Futuros estudos sobre a composição ideal da dieta devem focar tanto a quantidade como a qualidade do carboidrato que deve provir da dieta.



### 2.3. Fibras

Com relação à ingestão de fibras, a ADA recomenda aumentar o seu consumo, tendo como meta uma ingestão diária de pelo menos 14 g/1000 calorias, similar ao recomendado para a população em geral (14,15). Uma ingestão maior do que esta sugerida ainda não pode ser recomendada, por falta de evidências que comprovem benefício nos pacientes com DM.

O conteúdo de fibras da dieta tem um importante benefício sobre o controle metabólico (28). Ela atua como uma bile seqüestradora de ácido propiciando a redução do colesterol. Além do mais, a fibra parece diminuir o esvaziamento gástrico e a absorção de glicose, diminuindo assim o grau de resposta de insulina a uma refeição e subsequente lipogênese hepática. O conteúdo de fibra da dieta parece agir também sobre a secreção de insulina em indivíduos saudáveis, sugerindo talvez, melhora na função das células beta a longo-prazo (62). Outros possíveis benefícios também são observados sobre o controle do peso corporal e pressão arterial (63).

Em estudos observacionais o efeito da maior ingestão de fibras sobre os fatores de risco cardiovascular são bem evidentes, tanto em pacientes sem como com DM. Utilizando a base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000*, King e colaboradores (64) observaram que os indivíduos nos terceiro e quarto quartis de consumo de fibras na dieta apresentaram um menor risco de aumento da proteína C reativa, considerado um fator de risco de DCV não-tradicional, quando comparados com os indivíduos do menor quartil.

Deve ser ressaltado que o efeito da ingestão de alimentos com elevado teor de carboidratos sobre a glicemia, assim como sobre os lipídios séricos, depende não apenas da quantidade, mas também do tipo de fibra do alimento (65). Neste sentido as fibras solúveis teriam uma ação benéfica mais importante sobre o perfil lipídico do que as

fibras insolúveis. A ADA recomenda uma ingestão de 10-25 g de fibra solúvel/dia para prevenção de dislipidemia (15). Já o NCEP- ATP III (18) recomenda o consumo diário de 5 a 10 g de fibras solúveis, associado a outras recomendações gerais sobre macronutrientes, com o objetivo de normalizar os elevados valores de colesterol-LDL.

Em pacientes com DM tipo 2, Steemburgo e colaboradores (66) recentemente avaliaram a associação entre a ingestão de fibras e a presença de síndrome metabólica. Nesse estudo, a ingestão de fibras solúveis, particularmente provenientes de alimentos contendo grãos integrais e frutas, apresentou um papel protetor para a presença de síndrome metabólica, condição associada a um maior risco de DCV (6).

Recentemente, foi realizada uma revisão sistemática de 10 ensaios clínicos aleatorizados e controlados, com duração de 4 a 8 semanas, que analisaram a relação entre o consumo de alimentos contendo grãos integrais e o seu efeito sobre os fatores de risco cardiovascular (67). Foram estudados pacientes com pelo menos um fator de risco ou com DCV estabelecida. Foi observada redução do colesterol total e do LDL com a maior ingestão de fibras. No entanto, oito dos estudos analisaram a ingestão de aveia como fonte de fibras e o efeito sobre o perfil lipídico foi associado apenas com a ingestão desses alimentos. Efeito realmente esperado já que a aveia é uma importante fonte de fibras solúveis.

O efeito da ingestão de fibras sobre os eventos coronarianos também é bem documentado. Em uma análise dos dados originais de 10 estudos de coorte observou-se uma associação inversa entre o consumo de fibras provenientes de frutas e cereais e o risco de doença arterial coronariana (68). Posteriormente, um estudo finlandês realizado em mulheres pós-menopáusicas e com coronariopatia estabelecida, analisou a associação entre a ingestão de fibras e a progressão das alterações angiográficas coronarianas após um seguimento médio de três anos. O maior consumo de fibras

provenientes de cereais e grãos integrais foi associado com a menor progressão da aterosclerose coronária nestas pacientes (69).

Portanto, a associação da maior ingestão de fibras na dieta, tanto com a redução dos fatores de risco cardiovasculares, como com a menor progressão do processo aterosclerótico em pacientes com DM, está bem documentada em estudos observacionais e parece ser de magnitude significativa. Baseando-se nestas observações, atribui-se um nível de evidência B para recomendar um maior consumo de fibras na dieta, especialmente fibras solúveis, nos pacientes com DM para prevenção e tratamento das DCV. Ensaios clínicos aleatorizados que analisem o efeito da ingestão de fibras sobre desfechos CV, especialmente nos pacientes com DM, poderão reforçar esta recomendação.

#### **2.4. Proteínas**

A ADA não traz uma recomendação específica quanto à ingestão de proteínas para o tratamento e manejo do risco para DCV. As recomendações sobre a ingestão protéica são inseridas no manejo do DM e direcionadas a nefropatia diabética. Neste sentido, considerando que os pacientes com nefropatia diabética têm elevado risco de DCV, o manejo desta situação (prevenção ou tratamento) poderia ser inserido nas recomendações relativas a DCV. A manipulação do conteúdo protéico da dieta poderia ser também utilizada como estratégia para redução do risco de DCV em pacientes com sobrepeso e obesidade. Entretanto, dietas com altos valores protéicos não são indicadas para perda de peso, pois os efeitos a longo-prazo desse tipo de dieta não são conhecidos. A ingestão diária de proteínas para indivíduos com DM deve ser similar à população em geral, não excedendo 20% do valor energético total. Recomenda-se a redução do consumo de proteínas para 0,8-1,0 g/kg peso/dia para pacientes em estágios iniciais da

doença renal crônica e 0,8 g/kg peso/dia para aqueles com doença renal avançada (14,15).

### **3. Recomendação dietética para redução do peso corporal**

Nos pacientes obesos com DM tipo 2 a redução da ingestão calórica e do peso corporal propicia um aumento na sensibilidade à insulina, melhora no controle glicêmico e no perfil lipídico e redução da pressão arterial (9). Esses benefícios são alcançados já com uma redução modesta (5%) do peso corporal (70).

Recentemente foram publicados resultados de um ano de seguimento do Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), ensaio clínico conduzido em 16 centros americanos para determinar o efeito da redução do peso corporal em longo prazo sobre o controle glicêmico e sobre a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 (71). Os pacientes submetidos à intervenção (modificação dos hábitos alimentares e aumento da atividade física) apresentaram perda de peso média de 8,6 % do peso corporal inicial. Além disso, durante o estudo a perda de peso corporal foi associada à melhora do controle glicêmico e de fatores de risco cardiovascular: pressão arterial, hemoglobina glicosilada, triglicerídeos, colesterol-HDL e albuminúria.

Na estratégia da redução do peso corporal, o mais importante, no que diz respeito às modificações dietéticas é a redução do valor calórico total da dieta. Deve ser ressaltado que os ECA que demonstraram (58,59) ou não (60) benefícios com a perda de peso por meio de modificação de nutrientes ou do tipo de alimento, não foram realizados em sua maioria em pacientes com DM.

#### 4. Considerações finais

Apesar de todo avanço nas propostas farmacológicas para manejo do DM e prevenção de suas complicações, a intervenção dietética persiste como medida primordial para prevenção primária e secundária da DCV.

As orientações dietéticas devem seguir as necessidades nutricionais determinadas pela *Dietary Reference Intakes* (61), assim como diretrizes desenvolvidas por sociedades científicas, cujas recomendações se baseiam em estudos disponíveis com o melhor nível de evidência possível. As diretrizes da ADA foram recentemente atualizadas quanto às recomendações dietéticas para os pacientes com DM que, na sua grande maioria, vem ao encontro das diretrizes de outras sociedades reconhecidas como a *American Heart Association*, estabelecidas para indivíduos sem DM na prevenção e manejo das DCV (72).

As recomendações de aspectos da dieta da ADA para prevenção e tratamento da DCV no DM, de uma maneira geral, são baseadas em evidências científicas de estudos com indivíduos sem DM. Na **Tabela 1** estão resumidas estas recomendações e os principais estudos que fundamentam estas diretrizes. Nas situações em que não foram encontrados estudos específicos que justifiquem as recomendações foram citados consensos de entidades ou associações reconhecidas. Embora o DM seja considerado um equivalente de DCV estabelecida, esta indicação pode ser questionável conforme discutido anteriormente. Deve ser lembrado que existem aspectos peculiares da DCV nos pacientes com DM. É possível que os pacientes com DM e risco cardiovascular elevado beneficiem-se tanto ou mais do que os pacientes não diabéticos com risco cardiovascular elevado. Portanto, persiste a necessidade de confirmação de muitas dessas recomendações através de ECA realizados em pacientes com DM. Estes estudos

permitirão que as diretrizes internacionais sejam atualizadas com vistas à prevenção e tratamento da DCV, especificamente no DM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113, e85-151
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 17. A nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124:136-45.
3. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:263-7.
4. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:230-237.
5. Turner RC Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-8.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066-72.
7. Picon PX, Zanatta CM, Gerchman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos Critérios de Definição da Síndrome Metabólica em Pacientes Com Diabetes Melito Tipo 2 *Arq Bras Endocr Metab* 2006 50:264-70.
8. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris G, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A

Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114-126.

9. Cernea S, Hâncu N, Raz I: Diet and coronary heart disease in diabetes. *Acta Diabetol* 2003; 40:S389-S400.

10. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288(20):2569-78.

11. Mann JL. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;360(9335):783-9.

12. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:13S-24S.

13. Ascherio A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:9S-12S.

14. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes - 2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(9):2140-57.

15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suplem 1):S13-S61.

16. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in Diabetes - 2004. *Diabetes Care* 2004; 27:(Supl 1) S36-S46.

17. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:655-66.



18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
19. Carleton RA, Dwyer J, Finberg L, Flora J, Goodman DS, Grundy SM, et al. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. A Statement From the National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *Circulation* 1991; 8:2154-2232.
20. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–696.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227-39.
23. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324:939-42.

24. Dora JM, Kramer CK, Canani LH. Standards of Medical Care in Diabetes--2008: response to Hirsch, Inzucchi, and Kirkman. *Diabetes Care* 2008; 31:e44; author reply e45.
25. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101:671-9.
26. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM: Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:632– 646.
27. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt A, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280:2001–2007.
28. Zarraga IGE, Schwarz ER. Impact of dietary patterns and interventions on cardiovascular health. *Circulation* 2006; 114: 961-973.
29. Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45(3):369-77.
30. Perassolo MS, Almeida JC, Steemburgo T, Dall'Alba V, de Mello VD, Zelmanovitz T, et al. Endothelial dysfunction and serum fatty acid composition in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(9):1167-72.
31. Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:911-9.
32. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in

healthy subjects: the Delta Study, Protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:441-9.

33. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Ratz SK, et al: Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271:1421-1428.

34. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:619-624.

35. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 Diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004, 79:999-1005.

36. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:5-19.

37. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willet WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:1601-13.

38. Department of Health and Human Services, Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2005 (Accessed Jan, 2009, at <http://www.fda.gov/oc/initiatives/transfat>).

39. Nair SS, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n<sub>3</sub>) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997; 127:383–93.

40. Appel LJ, Miller ER III, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153:1429–38.

41. Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. N-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids* 2001; 36(suppl):S79–82.
42. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):5-17.
43. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-8.
44. Connor WE. Diabetes, fish oil, and vascular disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:950–962.
45. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107(14):1852-7.
46. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:626-32.
47. Mita T, Watada H, Ogihara T, Nomiya T, Ogawa O, Kinoshita J, et al. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 191(1):162-7.

48. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL, et al. Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(5):528-37.
49. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28 (1):164-176.
50. Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, et al. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:200–6.
51. 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 of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27:2266-2271.
52. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(supl): 217S-22S.
53. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):627-37.
54. Hare-Bruun H, Nielsen BM, Grau K, Oxlund AL, Heitmann BL. Should glycemic index and glycemic load be considered in dietary recommendations? *Nutr Rev* 2008;66(10):569-90.
55. Krauss RM, Eckel RH, Howard BV, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284-99.

56. Mann J, McAuley K. Carbohydrates: is the advice to eat less justified for diabetes and cardiovascular health? *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1):9-12.
57. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:425–430.
58. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight Loss with a Low-carbohydrate, Mediterranean, or Low-fat Diet. *N Engl J Med* 2008; 359(3):229-41.
59. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and Learn Diets for Change in Weight and Related Risk Factors among Overweight Premenopausal Women: the A to Z Weight Loss Study: A Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297(9): 969-77.
60. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360(9):859-73.
61. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC, National Academies Press, 2002.
62. Juntunen KS, Laaksonen DE, Poutanen KS, Niskanen LK, Mykkänen HM. High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:385–91.
63. Pereira, M. A. & Pins, J. J. Dietary fiber and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. *Curr Atheroscler* 2000;2:494–502.
64. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of Dietary Fat and Fiber to Elevation of C-Reactive Protein. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1335-9.

65. Schulze MB, Hu FB. Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome. Quality versus quantity of carbohydrates. *Diabetes Care* 2004; 27: 613-614.
66. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(1):127-33.
67. Kelly SA, Summerbell CD, Brynes A, Whittaker V, Frost G. Wholegrain cereals for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD005051.
68. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:370-6.
69. Erkkilä AT, Herrington DM, Mozaffarian D, Lichtenstein AH. Cereal fiber and whole-grain intake are associated with reduced progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 150(1):94-101.
70. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27:2067–2073.
71. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM. The Look AHEAD Research Group. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes. One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374–1383.
72. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement

From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;  
114 (1): 82-96.



**Tabela 1.** Evidências científicas para embasamento das recomendações dietéticas da ADA para a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus.

| Recomendações (Nível de Evidência) |   |   | Evidências sugeridas com base em:      |                                     |
|------------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|
|                                    |   |   | Estudos em indivíduos sem DM           | Estudos em pacientes com DM         |
| AGS                                | < 7% VCT  | C | ECA: ref.32                            | -----                               |
| Colesterol                         | < 200 mg/dia  | B | Consenso: ref.18                       | Coorte: ref.35                      |
| AG trans                           | Reduzir ao mínimo possível                              | E | Coorte: ref.37<br>Consenso: ref.38     | -----                               |
| AGPI                               | Ingestão de 2 porções de peixe por semana               | A | ECA: ref.42,43<br>Coorte: ref.42       | ECA: ref.47<br>Coorte: ref.45,46,48 |
| Índice glicêmico                   | Preferência por carboidratos com baixo índice glicêmico | C | Coorte: ref.53<br>Consenso: ref.55     | Consenso: ref.55                    |
| Fibras                             | 14 g/1000 calorias (fibra solúvel=5 a 10 g/dia)         | B | ECA: ref.67<br>Coorte: ref.18,64,67,69 | Coorte: ref.66                      |
| Peso corporal                      | Se, sobrepeso ou obesidade, redução moderada (5-7%)     | A | ECA: ref.58,59,60                      | ECA: ref.71                         |

DM = diabetes melito; AGS=ácidos graxos saturados; VCT= valor calórico total; ECA= ensaio clínico aleatorizado; AGPI= ácidos graxos poliinsaturados

**ARTIGO ORIGINAL\***

**\* Enviado para publicação na revista American Journal of Clinical Nutrition**

**Are Nutritional Recommendations for the Prevention and  
Management of Cardiovascular Disease Associated with a Lower  
Incidence of Cardiac Events in Patients with Type 2 Diabetes?**

**Ana Luiza Teixeira dos Santos<sup>1</sup>**

**Tanara Weiss<sup>1</sup>**

**Camila Kümmel Duarte<sup>1</sup>**

**Jorge Luiz Gross<sup>1</sup>**

**Mirela Jobim de Azevedo<sup>1</sup>**

**Themis Zelmanovitz<sup>1</sup>**

**Running head: Nutrition interventions for cardiovascular disease**

<sup>1</sup> Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**Address for correspondence and reprint requests:** Themis Zelmanovitz, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/ Prédio 12 - 4º andar CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS, Brazil

Phone/Fax: (55-51) 3359.8127 / 3331.3312

E-mail: [themis.voy@terra.com.br](mailto:themis.voy@terra.com.br)

**Sources of support:**

FIPE- Hospital de Clínicas de Porto Alegre; CNPq; Propesq- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **Abstract**

**Background:** The nutritional recommendations for cardiovascular disease (CVD) in patients with diabetes mellitus are mostly based on studies performed on patients with CVD but without diabetes.

**Objective:** This cohort study aims to analyze the association between the composition of nutrients in the diet and the incidence of cardiac outcomes in patients with type 2 diabetes, followed for at least one year, emphasizing nutritional recommendations for CVD.

**Design:** The nutritional evaluation consisted of completing 3-day weighed diet records (WDR). Adequacy of the WDR was evaluated by protein intake confirmed by 24-h urinary urea. The following were considered cardiac events: new myocardial infarction, myocardial revascularization procedures, congestive heart failure, acute pulmonary edema and sudden death.

**Results:** Two hundred twenty-seven patients with type 2 diabetes were evaluated (age:  $59 \pm 10$  years; 46% male) followed for a mean period of 4.6 years. In the multivariate Cox regression analysis, a negative association was found between the incidence of cardiac events and the intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA) (HR= 0.34 [95% CI: 0.150-0.791; P=0.012), adjusting for adequacy of the WDR and for the use of a hypolipidemic agent. When the nutrient intakes were divided into quartiles, a negative association was observed between the incidence of cardiac events and the higher intake of linolenic acid (HR= 0.17 [95% CI: 0.04-0.80; P=0.012), after adjustment for the same covariates and also diabetic nephropathy.

**Conclusion:** In patients with type 2 diabetes, a higher intake of PUFA, especially linolenic acid, is associated with a lower incidence of cardiac events.

## **Introduction**

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus, especially coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease. Patients with type 2 diabetes have a two to three times greater incidence of CVD, and macrovascular complications are twice more frequent than microvascular complications in these patients (2). A cross-sectional study of 927 patients with type 2 diabetes seen at outpatient clinics at three medical centers of Rio Grande do Sul observed a 36% prevalence of coronary artery disease, 33% of peripheral artery disease and 73% of hypertension (3). Coronary artery disease, especially, occurs more frequently and more severely in patients with diabetes compared to non-diabetic patients (4). This condition is largely explained by the higher prevalence of traditional risk factors among patients with diabetes, including obesity, dyslipidemia and hypertension.

Measures to prevent CVD in patients with diabetes aim mainly at reverting modifiable risk factors, such as lifestyle intervention. Diet management has an essential role in these interventions. Dietary intervention is based especially on the characteristics of some nutrients of protecting against or promoting CVD and also on their effects on CVD risk factors (5). These characteristics are based on epidemiological and experimental studies in individuals without diabetes. Diets have been defined as protective when rich in cereal fibers and poor in foods with refined simple carbohydrates and commercially processed foods with a high salt content (6). Also described as protective nutrients are oleic fatty acids, linoleic acid,  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), folate, vitamin B12 and antioxidant vitamins (beta-carotene, vitamin C and vitamin E) (6). Among the nutrients considered as promoting CVD are

cholesterol, saturated fatty acids (SFA), unsaturated *trans* fatty acids and excessive sodium content (6).

In current guidelines, there are general dietary recommendations for the prevention and treatment of CVD in diabetes (7). The following is recommended: a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, walnuts and low-fat dairy products, and salt restriction when there is symptomatic heart failure, as well for lowering blood pressure, both in normotensive and hypertensive patients. Specific recommendations for the intake of each nutrient are: reduction of SFA intake (to <7% of daily energy) and of cholesterol intake (to <200 mg/day), restriction of *trans* FA (the lowest possible), increase total fibers intake ( $\geq 14\text{g}/1000$  calories per day), and greater consumption of fish as a source of PUFA (7). However, these recommendations are generally based on scientific evidence from studies of individuals without diabetes.

This study aims at analyzing the association between the dietary nutrient composition and the incidence of cardiac outcomes in type 2 diabetes patients, emphasizing the nutritional recommendations for the prevention and management of CVD.

## **Patients and Methods**

### **Patients**

This cohort study was conducted in patients with type 2 diabetes, defined according to World Health Organization criteria, attending the Endocrinology Division's outpatient clinic at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2001 and 2008. The patient exclusion criteria were: body mass index (BMI)  $>40\text{ kg/m}^2$ , serum creatinine  $>1.5\text{ mg/dl}$ , previous diagnosis of coronary heart disease, heart failure, symptomatic autonomic neuropathy (with gastroparesis or diabetic diarrhea), incapacity

to perform the weighed diet records (WDRs) and a period less than one year of follow up in the clinic.

At the beginning of the follow up the patients were submitted to a clinical assessment and trained to perform the WDRs. The technique was explained and guidance given to perform a one-day WDR for training purposes. After the nutritionist reviewed it, the patients did a three-day WDR, and on the last day of recording, 24h urine was collected. The day after this collection a blood sample of the patients was drawn after 12h fasting. After a minimum follow up period of one year, the patients were re-evaluated from the clinical and laboratory standpoint, to detect possible chronic complications and occurrences of cardiovascular outcomes. The patients that do not have recent medical and nutritional visit were called by telephone or letter for carry out ambulatorial consultation for the clinical re-evaluation. After the study was explained to the patients they signed a letter of consent.

## **Methods**

### Nutritional Assessment

When the follow up began the nutritional evaluation consisted of performing anthropometric measures and completing the WDRs. The anthropometric measures comprised weight (in light clothes and without shoes), height and waist circumference (measured at the mid-point between the last rib and the iliac crest), being utilized for such anthropometric scale and flexible, nonstretch fiberglass tape (8).

An interview was initially performed in order to evaluate eating habits and the patients completed the detailed questionnaire about eating habits. Then the patients were taught to perform a one-day WDR (training), on forms made for this purpose. Domestic commercial scales were supplied to the patients to allow recording the weight of the food consumed (starting at 1g) and graduated glasses (Pyrex) with measures starting at

25 ml. The patients were oriented to handle this material to weigh and measure the foods consumed during the daytime. After the 1-day review of the WDR by the nutritionist, complementing incomplete data or correcting mistakes, the patients were oriented to perform the WDRs for three days (two non-consecutive weekdays and one weekend day), concurrently with the collection of 24h of urine on the third day of record.

The adequacy of the completed WDRs was evaluated by comparing protein intake (PI) on the third day of the WDR to the PI estimated by urinary urea in 24h (9) calculated using the following formula: Protein Intake (g of Protein/Day) = Nitrogenated Intake X 6.25; where Nitrogenated Intake = nitrogen of the urinary urea (=urinary urea / 2) + non-ureic nitrogen (= 0.031g/kg current weight). The urine collections were considered adequate when the value of urinary creatinine was: in women, 700 to 1500 mg/24 hours and in men, 1000 to 1800 mg /24 hours (10).

The analysis of foods consumed in the 3-day WDRs was performed using program Nutribase 2006 Clinical Nutritional Manager software (version 1.09-Cybersoft Phoenix, AZ). They were analyzed the main dietary nutrients. The mean values of each nutrient consumed during the three days of WDRs were calculated.

#### Clinical Evaluation

The clinical evaluation performed at the beginning of the study consisted basically of measuring blood pressure (11), evaluating renal function (serum creatinine dosage and measuring albumin urinary excretion) (10), and cardiovascular evaluation: Rose questionnaire (12), resting electrocardiogram and palpation of peripheral pulses. The presence of diabetic retinopathy was evaluated by direct funduscopy with mydriasis by one of the researchers and the patient was classified as: normal funduscopy, non-proliferative diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy (13).



The mean of two office blood pressure examinations measured with a digital sphygmomanometer (OMRON<sup>®</sup> Automatic Blood Pressure Monitor, Model HEM-705CP, Vernon Hills, Illinois 60061) and using the left arm and with the patient in a sitting position, after a 10-min rest, to evaluate pressure control with a cuff appropriate to the arm diameter. The patient was considered hypertensive when he presented the means of systolic pressure higher than or equal to 140 mmHg, or a diastolic pressure higher than or equal to 90 mmHg on at least 2 separate occasions, or a history of hypertension under pharmacological treatment independent of pressure levels (11).

Renal function was evaluated by serum creatinine dosage and 24-h urinary albumin excretion (14). The diagnosis of microalbuminuria and macroalbuminuria (24-h urinary albumin excretion between 30 and 300 mg) was always confirmed by a second measurement (9, 10,15).

Cardiovascular evaluation, both at baseline clinical evaluation and at re-evaluation, consisted of applying the WHO cardiovascular questionnaire (Rose) (12), resting electrocardiogram and effort electrocardiogram, or stress myocardial scintigraphy (exercise or pharmacological – dipyridamol), when indicated, to evaluate the presence of myocardial ischemia (16). These tests were indicated when symptoms were present or in the asymptomatic patient with the following characteristics: presence of another atherosclerotic disease, microalbuminuria or chronic kidney disease, altered resting electrocardiogram, presence of autonomic neuropathy and/or retinopathy, undertreated chronic hyperglycemia and presence of other cardiovascular risk factors considered traditional. Peripheral vascular disease was evaluated through questions about the presence of intermittent claudication (Rose questionnaire) and/or absence of posterior tibial pulse at clinical examination. The presence of cerebrovascular disease

was established if a history of cerebrovascular accident (stroke) and /or compatible findings (sequelae) were present.

The following were considered cardiac events: another myocardial infarction (based on chest pain symptoms, new electrocardiogram changes and enzyme determinations were used to define new myocardial infarction), myocardial revascularization procedures, congestive heart failure, acute pulmonary edema (typical clinical manifestations and compatible chest X-ray), sudden death [death to 24 hours from the last time the patient was seen alive in his/her usual state (17)] or death of cardiac origin.

As to the habit of smoking, a patient was considered a smoker if they were currently smoking or had stopped smoking in a period of up to 6 months before the evaluation. The others were considered ex-smokers or non-smokers.

Physical activity was evaluated applying a standard questionnaire according to Tuomilehto et al (18). A patient was considered sedentary when his habitual daily activities corresponded to level 1 of the questionnaire to evaluate the proposed physical activity. Level 2 of the questionnaire corresponded to mild activity, level 3= active individuals and level 4= very active individuals.

#### Laboratory analysis

Glycemic control was evaluated through serum glucose (glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method – Biodiagnostica kit) (19) and glycated hemoglobin (A1c test – high precision chromatography in a Merck-Hitachi 9100 apparatus; reference values: 4.8-6.0%) (20). The lipid profile consisted of the measurement of total cholesterol (TC) (21) and triglycerides (TG) (22) using a colorimetric method, and HDL cholesterol using the direct enzymatic method. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula (23) ( $LDL = TC - HDL - TG/5$ ). Serum creatinine was dosed

by the Jaffé method (24) and urea by the kinetic method U.V. (25). Urinary albumin excretion was evaluated by the immunoturbidimetry technique using a commercial Kit (MICROALB, AMES; intra-assay variation coefficient of 4.7% and inter-assay of 5.5%) (26, 27).

### **Statistical Analysis**

The Student t or Mann-Whitney test for independent samples and the Exact Fisher or Chi-Square test for categorical variables were applied as indicated. The Cox regression analysis was used to evaluate the association between dietary nutrients and the presence of cardiac outcomes, having as a dependent variable the presence of cardiac outcomes and as independent variables, each nutrient in different models, and the variables that are of biological importance, or as a function of its significance in univariate analysis, respecting the number of outcomes found (one independent variable for each 10 outcomes).

The association between the dietary nutrient composition and the incidence of cardiac events was evaluated in two ways. First, by evaluating the nutrient intakes according to nutritional recommendations. In this analysis the patients were divided according to being or not within the nutritional recommendations. The second form of analysis was by dividing patients according to the quartiles of ingestion of each nutrient.

The division of patients according to the nutritional recommendations obeyed the following criteria: 1. according to the cutoff point already established in the current guidelines for intake of the nutrient, in the case of the SFA (above or below 7% of energy), cholesterol (above or below 200 mg/day) and of total fibers intake (above or below 14g/1000 Kcal); and 2. when the recommendation was only the increase or reduction of nutrient intake, using the mean (PUFA and  $\omega$ -3 fatty acid intake) or median (*trans* fatty acid intake and P/S ratio of diet) of its total consumption.

The data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, or as median and variation in the case of non-normal distribution data. The level of significance adopted was 5%.

## **Results**

### Patients

Two hundred and thirty-three patients were eligible and performed the clinical and nutritional baseline evaluation. Among these, thirteen deaths occurred during follow up. The causes of death of these patients were: cardiac events (n=1) or non-cardiac events (n=12; complications of systemic lupus erythematosus, sepsis, postoperative complications, neoplasms and respiratory insufficiency). Six patients did not undergo the re-evaluation due to being unable to attend the medical visits, difficulties in contact or refusal to participate in the study. So, two hundred and twenty-seven patients (106 men and 121 women) were included in the study. The mean age of the patients was  $59 \pm 10$  years, the mean duration of diabetes was  $12 \pm 8$  years and the mean BMI was  $28.6 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ . The mean follow up period of the patients was 4.6 years. During this period, thirty six patients presented cardiac events. The baseline clinical and laboratory characteristics and dietary intake of the patients divided according to the development or not of cardiac outcomes during the follow up are described in Table 1. The patients that presented cardiac events had longer duration of diabetes. In relation to other baseline characteristics, there were no differences between the groups. Regarding dietary intake estimated by WDR, there were no significant differences between the patients with and without cardiac events. In the evaluation of the adequacy of WDRs, the patients with cardiac events presented a lower ratio of protein intake estimated by WDRs to protein intake estimated by nitrogen output (PI-WDRs/PI-N ratio).

### Nutritional recommendations vs. cardiac events

As already described above, the association between the nutritional recommendations for the prevention and treatment of CVD and the development of cardiac events was evaluated dividing the patients according to whether they were or not within the nutritional recommendations. The already established cutoff points were used for the intake of SFA, cholesterol and total fibers: above or below 7% of energy, above or below 200 mg/day and above or below 14g/1000 Kcal, respectively. In relation to the intake of PUFA,  $\omega$ -3 fatty acids, *trans* fatty acids and P/S ratio, since the recommendation was only the increase or reduction of the nutrient intake, the mean (PUFA:  $\leq$  or  $>$  9.47 % of energy and  $\omega$ -3 FA:  $\leq$  or  $>$  0.98% of energy) or median (*trans* FA:  $\leq$  or  $>$  1.05 % of energy and P/S ratio:  $\leq$  or  $>$  0.97) of total consumption of each in this population of patients were used.

The proportions of patients with cardiac events that had SFA and cholesterol intake within nutritional recommendations were not different from the patients without cardiac events (14 vs. 17% and 61 vs. 50%, respectively). Also, the proportion of patients with cardiac events with *trans* FA  $\leq$  1.05% of energy was not different from the patients without cardiac events (52 vs. 50%). Both in univariate and multivariate Cox regression analysis, analyzing each nutrient in a separate model and adjusting for the adequacy of the WDR and for the use of hypolipidemic agents, no association was seen between the presence of cardiac events and the intake of SFA, *trans* fatty acids and cholesterol.

When analyzed the PUFA intake, the proportion of patients with cardiac events that had an intake  $>$  9.47% of energy was significantly lower than the patients without cardiac events (28 vs. 48%; P=0.03). Regarding P/S ratio,  $\omega$ -3 fatty acids and total fibers intake, the proportions of patients with higher intakes according nutritional

recommendations were not different between the patients with and without cardiac events (37 vs. 51%, 33 vs. 42% and 17 vs. 26%, respectively).

In univariate Cox regression analysis no association was observed between the incidence of cardiac events and the intake of total PUFA,  $\omega$ -3 fatty acids, P/S ratio and fiber intake. However, in the multivariate Cox regression analysis, adjusting for adequacy of the WDRs and for the use of hypolipidemic agent, a negative association was observed between the incidence of cardiac events and the intake of PUFA [Hazard ratio (HR) = 0.34 (95% Confidence Interval (CI): 0.150-0.791); P=0.012], even after adjusting for covariables. No association was observed between the incidence of cardiac events and the intake of  $\omega$ -3 fatty acids, P/S ratio and fiber intake, even after adjustment for the adequacy of the WDR and for the use of hypolipidemic agent.

#### Nutritional recommendations vs. cardiovascular risk factors

Analyzing baseline clinical characteristics (age, gender, BMI, proportion of hypertension and presence of diabetic nephropathy) and laboratory measures (glucose control and lipid profile), no difference was observed between those with an intake of SFA above or below the recommended amount, and also between those with a higher or lower consumption of *trans* fatty acids. When the patients were divided according to the cholesterol intake, the group with an intake above 200 mg/day presented a higher proportion of men (54% vs. 38%; P=0.02) a higher mean BMI ( $29.3 \pm 3.8$  vs.  $28.0 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>; P=0.01), higher proportion of patients with diabetic nephropathy (42 vs. 29%; P=0.04), and also higher triglyceride levels (146 (40-483) vs. 126 (40-386) mg/dl; P=0.01).

When the patients were divided according to the intake of PUFA, a higher proportion of patients with diabetic nephropathy (46 vs. 21%; P<0,01) and higher LDL cholesterol values ( $133 \pm 39$  vs.  $120 \pm 34$  mg/dl; P=0,01) were also observed in the

groups with a PUFA intake below 9.47% of energy, compared to the group with the higher consumption of this nutrient.

When the patients were divided according to the intake of  $\omega$ -3 fatty acids, it was observed that the group with an intake  $\leq 0.98$  of energy presented higher values of total cholesterol ( $209 \pm 44$  vs.  $195 \pm 45$  mg/dl;  $P=0.02$ ) and LDL cholesterol ( $134 \pm 38$  vs.  $117 \pm 34$  mg/dl;  $P \leq 0.001$ ), compared to the group with the highest intake of this nutrient.

#### Analysis of the nutrient composition of the diet divided into quartiles

The association between dietary nutrient composition and the incidence of cardiac events was also evaluated dividing the patients according to the quartiles of intake of each nutrient.

When the intakes of SFA, *trans* fatty acids and cholesterol divided into quartiles were analyzed, no association was observed between the dietary content of these nutrients and the incidence of cardiac events. A similar result was observed when the intakes of total PUFAs and the P/S ratio of the diet were analyzed, as well as with regards to fiber intake.

When the fractions of PUFA content in the diet were analyzed, it was observed that the patients with  $\omega$ -3 PUFA intake in the fourth quartile presented a lower incidence of cardiac events (9%), which progressively increased in the third, second and first quartile of intake of this fatty acid (17%, 18% and 21%, respectively), but without reaching statistical significance ( $P$  for trend= 0.07). When the linolenic acid intake was analyzed, which is the main component of the  $\omega$ -3 PUFA in the diet, it was observed that the patients with an intake of this fatty acid above 1.25% of energy (fourth quartile) presented a lower incidence of cardiac events (9%), which progressively increased in the third, second and first quartile of intake of this fatty acid (12%, 18% and 25%,

respectively; P for trend= 0.01). The association between the intake of linolenic acid and the incidence of cardiac events was evaluated by uni and multivariate Cox regression analysis, adjusting for the adequacy of the WRDs, use of hypolipidemic agent, and the presence of diabetic nephropathy in three different models, described in **Table 2** and illustrated in **Figure 1**.

## **Discussion**

In this cohort study, a significant association was demonstrated between the higher intake of PUFA and the lower incidence of cardiac events in patients with type 2 diabetes, even after adjustment for the use of hypolipidemic agents, an important therapeutic instrument for CVD, or other CV risk factors. This finding was even more significant when the consumption of linolenic acid was analyzed. This is an essential FA which comprises the main fraction of  $\omega$ -3 PUFA in the diet. No association was found between the intakes of SFA, *trans* fatty acids and cholesterol, and the higher risk of cardiac events.

Among the main dietary PUFAs are  $\omega$ -6 PUFA, their main representative being linoleic acid (18:2 $\omega$ -6), and  $\omega$ -3 PUFA, including: linolenic acid (18:3 $\omega$ -3), eicosanpentaenoic long chain acids (EPA:20:5 $\omega$ -3) and the docosahexanoic acid (DHA:22:6 $\omega$ -3), besides the alpha-linolenic intermediary chain acid (ALA:18:3 $\omega$ -3) which is converted to EPA or DHA. Among the  $\omega$ -3 PUFA, the main sources of linolenic acid in the diet are vegetal oils, including soy and sunflower oil; and EPA and DHA are especially from fish meat.

The benefit of the intake of  $\omega$ -3 PUFA on primary and secondary prevention of CVD has been evidenced in many studies (observational and random clinical assays), both in the form of diet supplementation and in the increased fish consumption, but in individuals without diabetes (28). In patients with diabetes, the beneficial effects of  $\omega$ -3



PUFA in the prevention (29) and progression of CVD (30) were also well described, but mainly in observational studies. A random clinical assay that has evaluated the benefit of the higher intake of  $\omega$ -3 PUFA in the progression of diabetic macroangiopathy (secondary prevention) in patients with type 2 diabetes was performed only using the EPA supplementation as an intervention (31).

The association of  $\omega$ -3 PUFA intake from fish consumption with the incidence of coronary heart disease and total mortality was evaluated in a subgroup of nurses with type 2 diabetes, participating in the Nurses' Health Study (32). Patients (n=5103) without an initial diagnosis of coronary heart disease were studied and followed for up to 16 years. Comparing them with the patients who rarely ate fish (< 1 portion/month), the relative risk (CI 95%) for the consumption of fish 1 time/week was 0.60 (0.42-0.85); for consumption 2 to 4 times/week, 0.64 (0.42-0.99) and for consumption  $\geq$  5 times/week, it was 0.36 (0.20-0.66) (P for trend = 0.002). In this study the eating habits of the female patients were evaluated by completing food frequency questionnaires sent by mail, including a short questionnaire about eating fish. This method of dietary evaluation did not allow evaluating the association between the proportions of each nutrient ingested and the incidence of CV events.

In this study it was observed that the intake of PUFA equal to or higher than approximately 9.5 % of energy conferred a risk reduction for cardiac events of up to 60%. Besides, the greater intake of linolenic acid (largest quartile: >1.25 % of energy) was associated with a risk reduction of up to 80%, compared to an ingestion < 0.60 % of energy (smallest quartile), in patients with type 2 diabetes and no previous ischemic heart disease. In this population it was observed that the main source of  $\omega$ -3 PUFA was probably the intake of vegetable oils, especially soy and sunflower oil, which corresponded to 74% of the total oil consumed. In this cohort, only around 16% of the

patients ate fish meat, possibly due to regional and socioeconomic aspects. In fact, the benefit of the intake of vegetable sources rich in linolenic acid has been described, both for the secondary prevention of CVD in individuals with and without diabetes (33), and for the CV risk factors in patients with diabetes.

However, there is still no consensus as to the recommendation for the daily consumption of  $\omega$ -3 fatty acids (alpha-linolenic, eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid) and there is still a need to confirm many of these recommendations by means of random clinical assays performed on patients with diabetes.

In this study, no association was demonstrated between SFA intake and the incidence of cardiac events. Although the recommendation is to reduce the intake of SFA to  $< 7\%$  of energy, which is considered level A of evidence according to the current guidelines (7), this is based on studies that analyzed the effect of changes in the SFA content performed only in individuals without diabetes (4,37,34). In patients with diabetes, this recommendation is based only on the effect of LDL cholesterol reduction, with a pharmacological treatment of the risk factors or CV outcomes, observed in various studies (4,35,36). No difference was found involving patients with diabetes in the present study, as to the incidence for cardiac events when the groups with intake  $\leq 7\%$  of energy vs. intake  $> 7\%$  of energy were compared. As far as we know, no previous study had evaluated the effect of modifications in the saturated fat content of diet on CV outcome in patients with diabetes.

Limitations of the present study can be considered the fact that it was a retrospective cohort. The structure of a retrospective cohort study is basically the same as of the prospective one; however, the difference is that in cohort formation, the initial measurements, the follow up and final diagnosis occurred in the past. This type of study

is only possible if adequate data were available on the risk factors and diagnosis of the individuals in the cohort. Like prospective studies, retrospective cohorts may establish causal relations and whether the exposure precedes the disease, and are less expensive. Indeed, the patients included in this study were submitted to a standardized baseline clinical and nutritional evaluation because they already had participated in other concurrent observational studies.

Another potential limitation to be considered was to not have used a biological marker of the intake of fat in the diet, such as the measurement of serum fatty acids, already evaluated in patients with type 2 diabetes (37). The use of biological markers can offer more precise information on the food records and reinforce the association between the composition of the fatty acids in the diet and the incidence of cardiac events.

Concluding, more intake of polyunsaturated fatty acid, especially of the linolenic acid type, is associated with a lower incidence of cardiac events in patients with type 2 diabetes. Randomized clinical trials with interventions on these nutrients may support these observations.

## References

1. Grundt SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134.
2. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T: Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 26(3):619-24.
3. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:263-7.
4. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2002;106:3143.
5. Cernea S, Hâncu N, Raz I: Diet and coronary heart disease in diabetes. *Acta Diabetol* 2003;40:S389-S400.
6. Mann JI: Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 360:783-89.
7. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes-2006: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29-9.
8. Anthropometric assessment of growth, Chapter 10 in Principles of nutritional assessment. Edited by Rosalind S. Gibson. First edition. Oxford University Press; pag. 195
9. Vaz JS, Bittencourt M, Almeida JC, Gross JL, De Azevedo MJ, Zelmanovitz T. Protein intake estimated by weighed diet records in patients with type 2 diabetes: misreporting and intra-individual variability using 24-hour nitrogen output as criterion standard. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):867-72.
10. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, Azevedo MJ: Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2402–2407.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Masterson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560-72.
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular survey methods, in WHO Monograph Series No. 56, 2<sup>nd</sup> ed. WHO, England, pp. 123-65, 1982.

13. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1):S84 – 87.
14. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ.:Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? *Diabetes Care* 1999; 22:1599-600.
15. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-579, 1997.
16. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: S15 – 35.
17. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.
18. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with Impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344 (18):1343-50.
19. Trindler P: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. *J Clin Path* 1969; 22:158-61.
20. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R & Gross JL: Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:521-8.
21. Allain E, Poon LS, Cliau CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-475.
22. McGowan MN, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983;29:538-542.
23. Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972; 18:499-502.
24. Fabiny DL, Ertingshausen G: Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the centrifichem. *Clin Chem* 17:696-704, 1971.
25. Talk H, Shubert GE: Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. *klin wschr* 43:174-5, 1965.
26. Paloheimo L, Pajari-Backas M, Pitkanen M, Milamies L, Rissanen R: Evaluation of an Immunoturbidimetric Microalbuminuria Assay. *J Clin Chem Clin Biochem* 25:889-92, 1987.

27. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lulier F, Gross JL, Azevedo MJ: Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida da excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1995; 38:207-11.
28. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):5-17.
29. Connor WE. Diabetes, fish oil, and vascular disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:950–962.
30. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:626-32.
31. Mita T, Watada H, Ogihara T, Nomiya T, Ogawa O, Kinoshita J, et al. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 191(1):162-7.
32. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107(14):1852-7.
33. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002 Nov 9;360(9344):1455-61.
34. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the Delta Study, Protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:441-9.
35. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–696.
37. Zelmanovitz T, Moraes M, Vaz J, Perassolo M, Santos AL, Gross J, Azevedo MJ, *Porto Alegre, Brazil*. Fatty Acids Composition of Serum Lipids as Biological Marker of Fat Intake in Patients with Type 2 Diabetes . 68th S. American Diabetes Association, 68th Scientific Sessions, Abstract Number: 356-OR , Diabetes 2008.

**Table 1.** Baseline clinical and laboratory characteristics and dietary intake of patients with type 2 diabetes divided according to the development or not of cardiac events during follow up.

|   | <b>wo/ cardiac events<br/>(n=191)</b> | <b>w/ cardiac events<br/>(n=36)</b> | <b>P</b>    |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| <b>Age (years)</b>                        | 59 ± 10                               | 62 ± 9                              | 0.09        |
| <b>Male (%)</b>                           | 44                                    | 58                                  | 0.15        |
| <b>Duration of diabetes (years)</b>       | 12 ± 7                                | 14 ± 9                              | 0.04        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>             | 28.6 ± 4.1                            | 28.9 ± 4.6                          | 0.72        |
| <b>Hypertension (%)</b>                   | 74                                    | 85                                  | 0.27        |
| <b>Diabetic Nephropathy (%)</b>           | 32                                    | 50                                  | 0.06        |
| <b>Smoking (%)</b>                        | 49                                    | 58                                  | 0.36        |
| <b>Fasting Plasma Glucose (mg/dL)</b>     | 151 ± 56                              | 150 ± 53                            | 0.90        |
| <b>A1c test (%)</b>                       | 7.5 ± 1.5                             | 7.2 ± 1.4                           | 0.32        |
| <b>Total Cholesterol (mg/dL)</b>          | 204 ± 43                              | 198 ± 56                            | 0.42        |
| <b>HDL Cholesterol (mg/dL)</b>            | 53 ± 30                               | 51 ± 13                             | 0.79        |
| <b>LDL Cholesterol (mg/dL)</b>            | 125 ± 38                              | 132 ± 37                            | 0.33        |
| <b>Triglycerides (mg/ dL)</b>             | 133 (40 – 483)                        | 136 (61 – 359)                      | 0.57        |
| <b>Dietary Intake</b>                     |                                       |                                     |             |
| <b>Energy (Kcal)</b>                      | 1794 ± 469                            | 1656 ± 522                          | 0.11        |
| <b>Carbohydrates (% of energy)</b>        | 47 ± 7                                | 46 ± 10                             | 0.79        |
| <b>Proteins (% of energy)</b>             | 19 ± 3                                | 19 ± 3                              | 0.75        |
| <b>Lipids (% of energy)</b>               | 34 ± 7                                | 32 ± 7                              | 0.31        |
| <b>Saturated FA (% of energy)</b>         | 9 ± 3                                 | 10 ± 2                              | 0.73        |
| <b>Monounsaturated FA (% of energy)</b>   | 10 ± 3                                | 10 ± 2                              | 0.81        |
| <b>Polyunsaturated FA (% of energy)</b>   | 10 ± 3                                | 9 ± 3                               | 0.10        |
| <b>P/S Ratio</b>                          | 1.1 ± 0.4                             | 0.9 ± 0.4                           | 0.08        |
| <b>Cholesterol (mg/day)</b>               | 210 ± 99                              | 193 ± 94                            | 0.36        |
| <b>Trans FA (% of energy)</b>             | 1.2 ± 0.7                             | 1.3 ± 0.8                           | 0.53        |
| <b>Fibers (g/1000Kcal)</b>                | 11 ± 4                                | 11 ± 3                              | 0.65        |
| <b>WDRs adequacy (PI-WDRs/PI-N ratio)</b> | 0.98 ± 0.22                           | 0.88 ± 0.22                         | <b>0.01</b> |

BMI: body mass index; A1c test: glycated hemoglobin; FA: fatty acid; P/S ratio: polyunsaturated/saturated ratio; WDRs: weighed diet records; PI-WDRs/PI-N ratio: ratio of protein intake estimated by WDRs to protein intake estimated by nitrogen output (PI-WDRs/PI-N ratio)

**Table 2.** Hazard ratio (95% Confidence Interval) for cardiac events in the cohort of type 2 diabetes patients according to the quartiles of intake of linolenic acid in the diet.

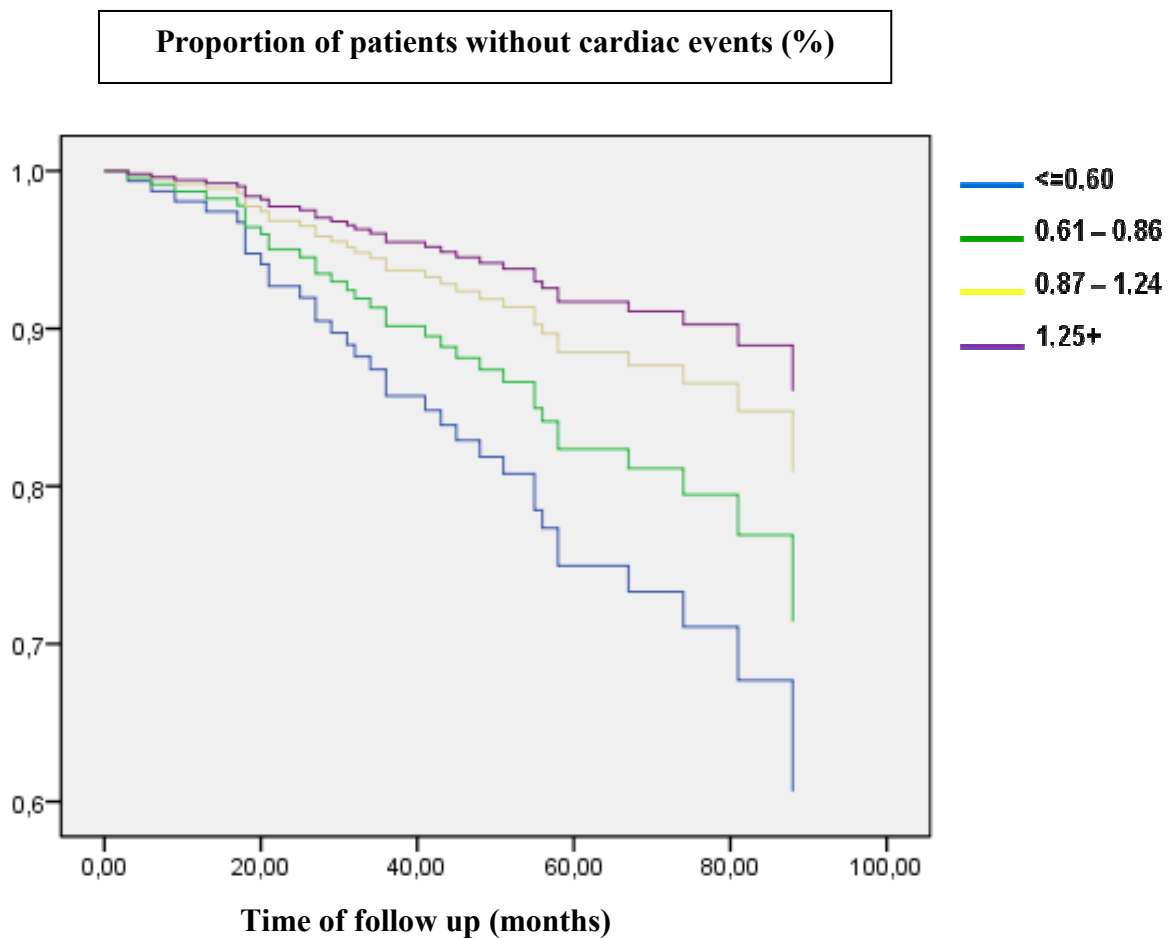
|                      | <b>Quartile 1</b><br><b>(≤0.60)</b> | <b>Quartile 2</b><br><b>(0.61 – 0.86)</b> | <b>Quartile 3</b><br><b>(0.87 – 1.24)</b> | <b>Quartile 4</b><br><b>(&gt;1.25)</b> | <b>P for trend</b> |
|----------------------|-------------------------------------|---|---|--|--------------------|
| <b>No adjustment</b> | 1.0                                 | 0.74 (0.33-1.68)                          | 0.56 (0.23-1.40)                          | 0.40 (0.14-1.12)                       | 0.057              |
| <b>Model I</b>       | 1.0                                 | 0.74 (0.33-1.66)                          | 0.45 (0.17-1.15)                          | 0.35 (0.13-0.99)                       | <b>0.024</b>       |
| <b>Model II</b>      | 1.0                                 | 0.57 (0.23-1.40)                          | 0.45 (0.17-1.20)                          | 0.16 (0.04-0.74)                       | <b>0.007</b>       |
| <b>Model III</b>     | 1.0                                 | 0.62 (0.25-1.60)                          | 0.51 (0.19-1.30)                          | 0.17 (0.04-0.80)                       | <b>0.012</b>       |

Model I: adjusted for adequacy of weighed food record.

Model II: adjusted for adequacy of weighed food record and use of hypolipidemic agent.

Model III: adjusted for adequacy of weighed food record, use of hypolipidemic agent and presence of diabetic nephropathy.





**Figure 1.** Multivariate Cox regression analysis to evaluate the association between the incidence of cardiac events (dependent variable) and linolenic acid intake of type 2 diabetes patients, dividing the patients according to the quartiles of intake of this nutrient:  $\leq 0,6\%$  of energy= blue line;  $0,61-0,86\%$  of energy= green line;  $0,87-1,24\%$  of energy= yellow line; and  $> 1,25\%$  of energy= purple line.

**S237a** Santos, Ana Luiza Teixeira dos

Associação entre as recomendações nutricionais para manejo da doença cardiovascular e incidência de desfechos cardíacos em pacientes com diabetes melito tipo 2 / Ana Luiza Teixeira dos Santos ; orient. Themis Zelmanovitz. – 2009.  
66 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Diabetes mellitus tipo 2 2. Recomendações nutricionais 3. Doenças cardiovasculares 4. Dieta I. Zelmanovitz, Themis II. Título.

NLM: WK 810

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA