

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

CAMILA LEMOS MARQUES

**Adiponectina e doença renal, intervenção dietética, controle glicêmico e
peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 1**

Porto Alegre
2019

CAMILA LEMOS MARQUES

Adiponectina e doença renal, intervenção dietética, controle glicêmico e peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 1

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Endocrinologia.

Área de concentração: Endocrinologia Clínica, Metabolismo e Nutrição

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ticiania da Costa Rodrigues

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Marques, Camila Lemos

Adiponectina e doença renal, intervenção dietética, controle glicêmico e peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 1 / Camila Lemos Marques. -- 2019.
80 f.

Orientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. diabetes tipo 1. 2. doença renal. 3. dieta. 4. controle glicêmico. I. Rodrigues, Ticiania da Costa, orient. II. Título.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho e que contribuíram com o meu crescimento profissional e pessoal durante esses anos dedicados ao doutorado.

À minha orientadora, Prof^ª. Ticiania Rodrigues, pela oportunidade e pela confiança depositada em mim desde o mestrado. A disponibilidade em responder meus questionamentos, a troca de experiências e a dedicação em ensinar de forma clara e didática contribuíram muito para meu aprendizado e crescimento. Agradeço também pelos conselhos e incentivo de sempre, por muitas vezes ter sido mais do que uma orientadora acadêmica, foi uma orientadora de vida, uma conselheira e que me deu muita liberdade e apoio nas minhas decisões.

À minha família, por me apoiarem, por darem suporte para eu seguir em frente e por entenderem minha ausência em alguns momentos pelas horas dedicadas aos estudos .

Ao meu esposo, pelo convívio, pela disposição em me ajudar neste trabalho, simplificando alguns cálculos, discutindo sobre o assunto e por me incentivar sempre.

Às professoras Sandra Silveiro e Jussara de Almeida, pelo interesse e disponibilidade em contribuir com a coautoria dos artigos e a Roberta Marobin, que se tornou uma amiga além de coautora e dupla da meta-análise.

Às nutricionistas e pesquisadoras Fernanda Bernaud, Mileni Beretta e Raquel Prates que também contribuíram para que parte deste trabalho fosse concretizado.

Aos colegas e às amigas, de longa data e as que construí neste período, que me permitiram momentos de descontração e que tornaram esse caminho muito mais leve.

A minha terapeuta, que desenvolveu meu autoconhecimento, me deu suporte para superar os obstáculos e que resgatou o melhor de mim até nos momentos de maior dificuldade.

À CAPES e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, que investiram e possibilitaram o desenvolvimento desse trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Endocrinologia, do Programa de Pós Graduação e do Centro de Pesquisa Clínica, pelo convívio e pela agilidade em resolver algumas questões.

E principalmente, aos pacientes que possibilitaram a realização dessa pesquisa. Além de permitirem uma maior compreensão sobre o tema, fizeram com que eu ampliasse minha visão sobre a nutrição e o cuidado com o paciente. Agradeço a todos que compartilharam comigo suas vitórias e angústias na luta diária deste grande desafio que é ter diabetes.

“Queremos ter certezas e não dúvidas, resultados e não experiências, mas nem mesmo percebemos que as certezas só podem surgir através das dúvidas e os resultados somente através das experiências.”

Carl Jung

Formato da Tese

Esta tese segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada em três capítulos. O capítulo 1 trata-se de um referencial teórico acerca dos temas da tese, o capítulo 2 é um artigo original que será submetido na *American Journal of Kidney Disease* e o capítulo 3 é um artigo de revisão sistemática e meta-análise a ser submetido na *European Journal of Nutrition*.

Resumo da tese

A hiperglicemia crônica no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está associada com o desenvolvimento de retinopatia, neuropatia, doença renal do diabetes (DRD) e doenças cardiovasculares. Níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 7,0% evidenciam uma menor incidência dessas complicações micro e macrovasculares. Entre elas, a DRD acomete cerca de 30 a 40% dos indivíduos com DM1, e aqueles que avançam para o estágio terminal da DRD possuem um risco relativo de morte de 10,2 vezes comparado com pacientes com DM1 e sem DRD terminal. Estudos demonstram haver uma relação entre DRD e adiponectina, uma proteína sérica com efeito protetor aterosclerótico e de sensibilização à insulina, mas ainda há poucas evidências esclarecedoras na população com DM1. A fim de investigar uma possível identificação precoce de risco de DRD em pacientes com DM1, o objetivo do primeiro estudo da tese foi avaliar a associação entre adiponectina sérica e possíveis preditores clínicos e laboratoriais de perda de função renal e o desenvolvimento de diálise em uma coorte de indivíduos com DM1. Neste estudo, setenta e seis indivíduos (68.4% da amostra) progrediram com perda da função renal, entre estes, cinco apresentaram um declínio acentuado da taxa de filtração glomerular (TFG) por ano de pelo menos 5 mL/min/1.73m² e iniciaram diálise. Estes indivíduos que iniciaram diálise durante o estudo, apresentavam na avaliação basal albuminúria aumentada, pior controle glicêmico, resistência à ação da insulina e níveis séricos de colesterol total mais elevados, comparado com o grupo que teve menor declínio da função renal. Sujeitos com níveis séricos de adiponectina elevados ($\geq 22,6$ $\mu\text{g/mL}$) demonstraram um declínio da filtração glomerular mais acentuado por ano (≥ 5 mL/min/1.73m²), além disso, o aumento da adiponectina demonstrou estar associado com risco de diálise mesmo após ajustes para idade de diagnóstico do DM1 (HR=1.08, p=0.002), controle glicêmico e TFG (HR=1.13, p=0.013), controle glicêmico, TFG e redução ≥ 3 mL/min/1.73m² na TFG por ano (HR=1.09, p=0.035) e resistência à insulina (HR=1.09, p=0.009) e colesterol total e colesterol-LDL (HR=1.09, p=0.013). Este estudo demonstrou que níveis séricos de adiponectina elevados estão associados com uma perda de função renal acelerada em indivíduos com DM1. Sugerimos que valores de adiponectina acima do ponto de corte $\geq 22,6$ $\mu\text{g/mL}$, pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de diálise em seis anos nessa população.

Visto que o controle glicêmico é crucial na prevenção e no tratamento de complicações crônicas do diabetes, e que a dieta é um dos fatores que influenciam no manejo da glicemia e no estado nutricional do indivíduo, desenvolvemos um segundo estudo com

objetivo de avaliar o efeito de diferentes dietas no controle glicêmico e no peso corporal através de uma revisão sistemática e meta-análise. Os resultados da meta-análise, que incluiu oito estudos randomizados controlados conduzidos durante o período de pelo menos três meses, mostraram que a dieta de contagem de carboidratos contribuiu para uma melhora do controle glicêmico, especialmente em crianças e adolescentes, sem efeito no peso corporal. Além disso, a dieta restrita em proteínas demonstrou não ter influência sob a glicemia em pacientes com DRD. Conclui-se que, com base na revisão sistemática e meta-análise, a dieta de contagem de carboidratos é a melhor alternativa para manter níveis adequados de HbA1c em crianças e adolescentes, sem evidenciar alteração de peso em indivíduos com DM1. Além disso, esta revisão sistemática mostrou que existem ainda poucas evidências que avaliem, através de ensaios clínicos randomizados, o impacto da dieta no controle glicêmico e que considere a adesão a dieta durante o estudo. Sugerimos em futuras pesquisas, a inclusão do questionário de qualidade de vida com intuito de associar benefícios de saúde e de satisfação com o padrão alimentar estudado.

Palavras-chave: diabetes tipo 1; doença renal; dieta; índice de massa corporal; controle glicêmico

Abstract

Chronic hyperglycemia in type 1 diabetes (T1D) is associated with the development of retinopathy, neuropathy, diabetic kidney disease (DRD), and cardiovascular disease. Serum glycated hemoglobin (HbA1c) levels below 7.0% show a lower incidence of these micro and macrovascular complications. DRD affects about 30 to 40% of individuals with DM1, and those who advance to the terminal stage of DRD have a relative risk of death of 10.2 times compared with patients with T1D, without terminal DRD. Studies have shown a relationship between DRD and adiponectin, a protein with an atherosclerotic protective effect and insulin sensitization, but there is still little clarifying evidence in the T1D population. Intending to investigate a possible early identification of DRD risk, the first study of this thesis proposed to evaluate the association between serum adiponectin level aside with other possible clinical and laboratory predictors and renal function loss and dialysis development in a cohort of individuals with T1D. In this study, seventy-six individuals (68.4%) progressed with loss of renal function; five subjects decreased the GFR at least 5 mL/min/1.73m² per year and started dialysis. These five individuals exhibited at baseline higher albuminuria, worse glycemic control, were more insulin resistant, and had total cholesterol more elevated than the group without dialysis. In addition, increased levels of adiponectin (≥ 22.6 $\mu\text{g/mL}$) were associated

with dialysis risk even when adjusted for age at onset of T1D (HR=1.08, p=0.002), glycemic control and GFR (HR=1.13, p=0.013), glycemic control and GFR decrease ≥ 3 mL/min/1.73m² per year (HR=1.09, p=0.035), insulin resistance (HR=1.09, p=0.009) and total cholesterol and LDL-cholesterol (HR=1.09, p=0.013). This study suggests that higher adiponectin levels are related to accelerated loss of renal function in subjects with T1D. The cutoff point of adiponectin ≥ 22.6 μ g/mL maybe consider an important risk factor for developing dialysis over six years in this population.

Glycemic control is crucial in preventing and treating chronic complications of diabetes, and the diet is one of the factors that influence glycemic management and the individual's nutritional status. So, we developed a second study to evaluate the effect of diet on glycemic control and body weight through a systematic review and meta-analysis. Results from the meta-analysis that included randomized controlled trials conducted over a period of at least three months showed that the carbohydrate counting diet contributed to improved glycemic control in children and adolescents without effect on body weight. In addition, protein-restricted diet had no influence on blood glucose in patients with DRD. The conclusion based on meta-analysis results showed that carbohydrate counting diet seems to be the best alternative to maintain adequate HbA1c levels with no body weight changes of individuals with T1D. In addition, this systematic review showed that there is still little evidence that assesses, through randomized clinical trials, the impact of diet on glycemic control and that considers adherence to diet during the study. We also suggest, in future research, the inclusion of the quality of life questionnaire to associate health benefits and satisfaction with the dietary pattern studied.

Keywords: type 1 diabetes; kidney disease; diet; body mass index; glycemic control

Lista de figuras

Capítulo I

Figura 1. Classificação do prognóstico de insuficiência renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e as categorias de albuminúria, KDIGO 2012	28
---	----

Capítulo II

Figure 1. Kaplan Meier analysis to estimate time until dialysis of individuals with T1D according to adiponectin cutoff point (22.6 µg/mL)	49
Supplementary material Figure S1. Recruitment and study inclusion diagram	50

Capítulo III

Figure 1. Study flow diagram	66
Figure 2. Forest plot of the effect of carbohydrate counting diet on HbA1c (A) and on body mass index (B) of individuals with T1D in randomized controlled trials	67
Figure 3. Forest plot of the effect of low protein diet on HbA1c of individuals with T1D and kidney disease in randomized controlled trials	67

Lista de tabelas

Capítulo I

Tabela 1 . Categorias de albuminuria na doença renal do diabetes	28
--	----

Capítulo II

Table 1. Characteristics of patients with type 1 diabetes (n=111)	43
Table 2. Characteristics according to the declining intensity of the glomerular filtration rate CKD-EPI (mL/min/1.73m ²) per year in patients with type 1 diabetes mellitus who progressed with reduced renal function (n = 76)	44
Table 3. Baseline characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus according to renal dialysis outcome (n=111)	45
Table 4. Evaluation of the complications of type 1 diabetes mellitus according to basal serum adiponectin quartiles (µg/mL) n=107	47
Table 5. Cox regression models of the baseline variables assessed with dialysis risk	48
Supplementary material Table S1. Characteristics according to the declining intensity of the glomerular filtration rate CKD-EPI (mL/min/1.73m ²) per year in patients with type 1 diabetes mellitus who progressed with reduced renal function. (n = 76)	51
Supplementary material Table S2. Dietary intake characteristics at baseline of patients with type 1 diabetes mellitus according to renal dialysis outcome (n=111)	52

Capítulo III

Table 1. Summary of included randomized clinical trials and main results of trials (n=15 studies)	68
Table 2. Meta-analysis: risk of bias of each study	72
Table 3. Quality of evidence of primary and secondary outcomes	73

Lista de abreviaturas e siglas

ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitors
ARBs	angiotensin II receptor blockers
BMI	body mass index
CI	confidence interval
CKD	diabetic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DASH	dietary approaches to stop hypertension
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DQoL	diabetes quality-of-life
EGDR	estimated glucose disposal rate
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ESRD	end stage of renal disease
GFR	glomerular filtration rate
HbA1c	glycated hemoglobin
HDL	high-density lipoprotein
HsCRP	ultrasensitive C-reactive protein
LDL	low-density lipoprotein
LPD	low protein diet
T1D	type 1 diabetes
T2D	type 2 diabetes
WHR	waist-hip ratio

Sumário

Capítulo I	15
Referencial teórico	15
Justificativa da tese	20
Referências	22
Capítulo II	29
Serum adiponectin as predictor of dialysis in individuals with type 1 diabetes: a over 6 years cohort study	29
Capítulo III	53
Effect of dietary treatments on glycemic control and body weight of individuals with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.....	53
Considerações finais e perspectivas	77
Anexos	78

Capítulo I

Referencial Teórico

DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pelo estado de hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação de insulina (ADA, 2019). A longo prazo, a hiperglicemia está associada à disfunção de vários órgãos, como o desenvolvimento de retinopatia, neuropatia, doença renal do diabetes (DRD) e doença cardiovascular (DCV) (ADA, 2019; DCCT, 2015). Tais complicações podem ocorrer em vários níveis de gravidade, interferindo na qualidade de vida do paciente e elevando o risco de mortalidade.

Atualmente 537 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos possuem DM, e a estimativa mundial é de que a incidência aumente ainda mais, chegando próximo a 783 milhões até o ano de 2045 (IDF, 2021). O Brasil ocupa a sexta posição entre os países com o maior número de casos de DM, correspondendo a 15.7 milhões de indivíduos com a doença, estando atrás apenas da China, da Índia, do Paquistão, dos Estados Unidos e da Indonésia (IDF, 2021). Aproximadamente 90% dos casos de DM correspondem ao DM tipo 2 (DM2), enquanto o DM tipo 1 (DM1) representa em torno de 5 a 10% dos casos (IDF, 2021). O DM1 caracteriza-se pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, necessitando administração de insulina exógena para manutenção da vida. A autodestruição das células beta ocorre por múltiplas predisposições genéticas e, além disso, a etiologia da doença pode estar relacionada a fatores ambientais ainda não tão definidos (ADA, 2019). Por ser uma doença autoimune, os pacientes com DM1 estão sujeitos a desenvolver outras doenças relacionadas com a autoimunidade como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, doença celíaca, hepatite autoimune, miastenia grave e anemia perniciosa (ADA, 2019). Na sua maioria o diagnóstico ocorre durante infância ou adolescência, mas também pode ocorrer na vida adulta.

Dados da Organização Mundial de Saúde elencam o DM como a sétima causa de morte mundial (WHO, 2018) e a Federação Internacional de Diabetes estima que 4.2 milhões das mortes foram atribuídas ao DM e de suas complicações, sendo a DCV a causa mais comum de mortalidade e de invalidez entre estes indivíduos (IDF, 2019). A hiperglicemia tem sido associada com cerca de 15% das mortes causadas por DCV e DRD (DANA EI, 2014; IDF, 2021). A relação entre hiperglicemia e DCV ocorre devido ao efeito da resistência à ação da insulina, da inflamação, da disfunção endotelial e de efeitos tóxicos da glicose na

microvasculatura (PANENI, 2013), além disso, hipertensão arterial, dislipidemia, e excesso de peso corporal também contribuem para o aumento do risco cardiovascular e das demais complicações crônicas relacionadas ao DM (PURNELL, 2017; COSTAU, 2018).

O indivíduo com DM1 possui um risco aumentado de desenvolver complicações causadas pelo efeito crônico da hiperglicemia (NATHAN, 2014; ADA, 2019). Sabe-se que uma concentração sérica da hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 7,0% está associada a menor incidência de complicações micro e macrovasculares (NATHAN, 2014). Estima-se que a cada aumento de 1% na HbA1c, aumenta o risco de desenvolvimento ou de progressão de retinopatia em 2,26 vezes e de DRD em 1,80 vezes (KILPATRICK, 2008).

O tratamento do DM inclui medidas de controle glicêmico e de prevenção de fatores de risco das complicações crônicas, como hipertensão e dislipidemia (COSTAU, 2018), através do uso de insulina e de medicamentos associados, além de realização de exames periódicos e da adequação de alimentação e de exercício físico (FRANZ, 2017; RIDDELL, 2017; ADA, 2019).

DOENÇA RENAL DO DIABETES

A DRD é uma complicação crônica que acomete cerca de 30 a 40% dos indivíduos com DM1 (HOVIND, 2003). A identificação precoce do risco de DRD é fundamental visto que é a principal causa de falência renal e de mortalidade associada ao DM1 (ADA, 2019; DCCT/EDIC, 2016; ORCHARD, 2015). Entre os fatores de risco estão hipertensão arterial sistêmica, presença de retinopatia, doença macrovascular, dislipidemia, elevação da concentração de ácido úrico, história familiar de DRD (KDOQI, 2012), e hábitos de vida como tabagismo (HOVIND, 2003) e alimentação (PECIS, 1994; MOLLSTEN, 2001; THOMAS, 2011).

Geralmente a primeira manifestação clínica ocorre por meio da elevação dos níveis de albuminúria, com uma incidência cumulativa de 50% entre indivíduos com DM1 (MARSHALL, 2012). A DRD pode incluir a presença de albuminúria isoladamente ou estar associada com uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (KDIGO, 2012). Níveis de albuminúria podem ser avaliados de três maneiras, pela dosagem da albumina em amostra de urina, pela urina de 24 horas ou através da razão entre albumina urinária e creatinina urinária, conforme **Tabela 1** (KDIGO, 2012). Quando incluímos a TFG (**Figura 1**), a KDIGO classifica o prognóstico de insuficiência renal crônica de acordo com cinco estágios de declínio da TFG: o primeiro, é classificado como função renal normal ou elevada quando os valores da TFG estiverem iguais ou acima de 90 ml/min/1.73^2 , valores de 60 a 89

ml/min/1.73² são considerados como um declínio leve, 45 a 59 ml/min/1.73² como declínio leve a moderado, 30 a 44 ml/min/1.73² moderado a grave, 15 a 29 ml/min/1.73² grave declínio e valores inferiores a 15 ml/min/1.73² são considerados como falência renal ou estágio final de doença renal (ESRD). O quinto estágio é o mais avançado, com implicação em tratamentos como terapia renal substitutiva (diálise ou transplante) (KDIGO, 2012).

Pacientes com DM1 e ESRD tem um risco relativo de morte de 10,2 (95% IC: 9,4–11,1) comparado com pacientes sem ESRD (RHEE, 2015). Após 30 anos de diagnóstico de DM1 a incidência cumulativa de progressão para ESDR foi de 34,6%, após 40 anos de doença, a incidência aumentou para 48,5% e em 50 anos para 61,3% (COSTAU, 2018). Neste estudo, ao longo de 50 anos, 72% dos indivíduos apresentaram macroalbuminúria e 88% microalbuminúria (COSTAU, 2018).

O dano renal pode estar relacionado à hiperglicemia crônica, à alteração na função endotelial devido a glicotoxicidade, a alterações na via dos polióis, ao aumento da atividade da proteína quinase C, ao aumento da produção de radicais livres com consequente inativação do óxido nítrico e à formação de AGEs (do inglês “advanced glycated end-products”) (DECKERT, 1989; DCCT, 1993; SALGADO, 2004; PANENI, 2013). Estudos demonstram haver uma associação entre DRD e adiponectina (SARAHEIMO, 2008; BJORNSTAD, 2017; PABALAN, 2018). Adiponectina é uma proteína que exerce papel importante no metabolismo de glicose e de gordura, contribuindo com a regulação glicêmica e com a redução do risco de aterosclerose e de inflamação (SCHERER, 1995). A partir da descoberta dessa proteína, foram crescentes os estudos que avaliaram sua relação metabólica em indivíduos com DM (SCHERER, 1995; FANTUZZI, 2005; SARAHEIMO, 2008; PEREIRA, 2012; BJORNSTAD, 2017; PABALAN, 2018).

A prevenção, assim como a identificação precoce da DRD, é essencial visto que a DRD aumenta o risco de avanço para o ESRD e de DCV e de mortalidade (ASTOR, 2011; ORCHARD, 2015; HARJUTSALO, 2018). A estratégia mais efetiva para redução do impacto da DRD é diagnosticar e tratar os estágios iniciais da DRD (IDF, 2019). Apesar de todo tratamento utilizado, a DRD ainda é um desafio profissional, em vista da gravidade da doença, de vários fatores de risco associados e da sua complexa etiologia (ROSOLOWSKY, 2011; NAZAR, 2014).

ADIPONECTINA

Adiponectina foi descoberta em 1995 como uma proteína produzida pelo tecido adiposo, classificada de acordo com suas formas oligoméricas circulantes no sangue:

trímeros, de baixo peso molecular, hexâmeros, de médio peso molecular ou de 12 a 18 polímeros de alto peso molecular (SCHERER, 1995). Entre os seus receptores celulares estão AdipoR1, expresso principalmente no tecido muscular esquelético e AdipoR2, expresso predominantemente no tecido hepático (YAMAUCHI, 2003), além disso, a adiponectina tem como alvo os tecidos cardíaco, pancreático e renal (YAMAUCHI, 2003). A adiponectina é capaz de reduzir a glicose plasmática, através da supressão hepática da gliconeogênese (PAJVANI, 2003) e sua ação local nos tecidos promove a sensibilização à insulina, melhorando a homeostase energética. Além disso, exerce funções metabólicas como regulação inflamatória e antiaterosclerótica (WANG, 2016, YANAI, 2019).

Seu nível sérico normalmente encontra-se reduzido em sujeitos obesos, pois ao contrário da maioria das adipocinas, à medida que o tecido adiposo aumenta, a expressão da adiponectina diminui. Logo, níveis séricos elevados contribuem para uma redução do risco de DM2 e de DCV (ANTONIADES, 2009; SPRANGER, 2003), estando também associado com menor risco de doenças ateroscleróticas e de síndrome metabólica (ARITA, 1999; OUCHI, 1999; SPRANGER, 2003; FANTUZZI, 2005).

Indivíduos com pré-diabetes já exibem uma redução dos níveis plasmáticos de adiponectina em relação a indivíduos saudáveis, indicando que esta proteína apresenta um comportamento diferente em sujeitos predispostos a desenvolver DM (LAI, 2015). Por outro lado, indivíduos com DM1 apresentam elevada concentração sérica de adiponectina, provavelmente associada a uma desregulação na função dessa proteína, quando comparado a indivíduos sem diabetes (PEREIRA, 2012).

A adiponectina demonstra estar elevada em pacientes com DM1 e naqueles com DM2 e doença renal associada, porém os mecanismos entre DM e DRD ainda não estão bem esclarecidos (SARAHEIMO, 2008; JORSAL, 2008; LECAIRE, 2015; BJORNSTAD, 2017). Uma das hipóteses é referente às características do próprio estado metabólico de pacientes com DM1, por apresentarem elevada concentração de citocinas inflamatórias, maior resistência à ação da insulina e um processo acelerado de aterosclerose (BECKER, 2005). Outra hipótese é que haja uma resistência à adiponectina sugerida por um bloqueio na sinalização do receptor celular, causando um desequilíbrio na sua produção (CANTARIN, 2014).

A INFLUÊNCIA DA DIETA NO CONTROLE GLICÊMICO E NO PESO CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES TIPO 1

Fatores dietéticos estão relacionados com o manejo dos níveis glicêmicos e do peso

ponderal no DM, possuindo grande contribuição na prevenção de complicações crônicas vasculares (THOMAS, 2010; NANSEL, 2014; GINGRAS, 2015; TURTON, 2018; VAZ, 2018).

Sabe-se que um dos efeitos indesejados do tratamento intensivo é o ganho ponderal secundário ao efeito anabólico da insulina. Dados do estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostram um risco de 73% de desenvolver sobrepeso no grupo com tratamento intensivo (três ou mais aplicações de insulina por dia) quando comparado com tratamento convencional (uma ou duas aplicações de insulina por dia) (DCCT, 1995). Somado a isso, foi observado um aumento da pressão arterial e piora do perfil lipídico entre os pacientes do grupo intensivo que tiveram maior ganho de peso corporal (PURNELL, 1998). Tais pacientes também apresentaram maior prevalência de doença arterial aterosclerótica subclínica, avaliada pela espessura médio-intimal da carótida, no seguimento de seis anos. Além disso, também evoluíram com maior incidência de eventos cardiovasculares após 14 anos de seguimento, chegando a ter um risco semelhante ao grupo com tratamento convencional (PURNELL, 2017).

A maioria dos estudos que avaliou intervenções dietéticas em pacientes com DM1 tem como desfecho primário a redução da HbA1c, sendo os seus efeitos sobre o peso não relatados ou com resultados controversos. Entre as dietas avaliadas, a estratégia dietética de baixo índice glicêmico evidenciou uma redução de 0,4% nos níveis séricos de HbA1c quando comparado com o grupo controle (THOMAS, 2010). Dietas com aproximadamente 50% de carboidratos por dia, foram efetivas na melhora do controle glicêmico, porém resultaram em um aumento do índice de massa corporal (IMC) em crianças e adolescentes (MEISSNER, 2014). Já a contagem de carboidratos, demonstra pouca influência na redução da HbA1c em indivíduos com DM1 (GÖKŞEN, 2014; SCHMIDT, 2014) e sem efeito no IMC (FU, 2016). A dieta do Mediterrâneo mostrou ser benéfica na redução do risco cardiovascular, apresentando uma correlação direta desse risco com IMC, circunferência da cintura, percentual de gordura do tronco, pressão arterial e resistência à ação da insulina (GINGRAS, 2015). Por outro lado, a dieta do Mediterrâneo não demonstrou superioridade no controle glicêmico quando comparada a uma dieta com baixo teor de gordura em indivíduos com síndrome metabólica e DM1, e mesmo que ambas as dietas tenham contribuído para redução do peso, do IMC e da circunferência da cintura ao longo do período, não demonstraram diferença estatística entre si na avaliação destes parâmetros (FORTIN, 2019). Já o padrão DASH, que tem por objetivo melhora dos níveis pressóricos e redução do risco de DCV, demonstrou ser efetiva na redução da HbA1c em 0,2% em adolescentes com DM1 (BARNES, 2013).

Autores reforçam que padrões de dieta de maior qualidade apresentam uma melhora significativa no controle glicêmico de crianças e de adolescentes com DM1; visto que indivíduos que mantiveram uma dieta habitual e consumiram mais frutas obtiveram uma redução de 0,2% na HbA1c e aqueles com consumo maior de grãos integrais apresentaram uma redução de 0,4% na HbA1c (NANSEL, 2014). O mesmo pode ser evidenciado ao longo de sete anos, já que o baixo consumo de vegetais (<29 g/dia) e de fibras (<18 g/dia) contribuíram para piora do controle glicêmico, bem como aumento do IMC e da relação cintura quadril em sujeitos entre 15 e 60 anos (BALK, 2016). Por outro lado, a dieta vegana baixa em gordura (10% gordura, 15% proteína e 75% carboidrato) promoveu um melhor impacto na redução da HbA1c e do IMC quando comparada a dieta baseada nas recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) (BARNARD, 2006), porém com efeito nulo entre elas quando avaliado por mais de 74 semanas (BARNARD, 2009) em indivíduos com DM2.

A ADA (ADA, 2019) menciona que não há evidências suficientes para comprovar que exista um percentual de calorias provenientes de carboidratos, proteínas e gorduras específico para indivíduos com DM. Portanto reforça que padrões alimentares que incluam frutas, vegetais, grãos integrais e legumes devam ser incentivados. Ainda, acrescenta que a dieta seja constituída por pelo menos 130g de carboidrato por dia, fibras alimentares de no mínimo 14g a cada 1.000 calorias ingeridas, com limite máximo de gordura saturada de 7% do total de calorias e de colesterol menor que 200mg por dia. Já para o consumo de proteínas a recomendação é individualizada, pois não existe evidência de que o consumo de 1,0 a 1,5 g.kg de proteína por dia, ou de 15 a 20% do total de calorias ingeridas, melhora a saúde e o controle glicêmico de pacientes com DM (ADA, 2019). Porém para indivíduos com DRD nos estágios iniciais recomenda-se a ingestão de 0,8 a 1,0 g.kg ou, nos estágios finais, 0,8 g.kg por dia com objetivo de preservação e melhora da função renal (ADA, 2019). Ainda são escassas pesquisas capazes de assegurar benefício de um tipo de dieta específico no tratamento do DM1, portanto a distribuição de macronutrientes deve ser realizada de forma individualizada, conforme padrões alimentares, preferências e objetivos metabólicos (ADA, 2019).

JUSTIFICATIVA DA TESE

O DM está cada vez mais prevalente entre a população mundial (IDF, 2019) e o manejo glicêmico adequado continua sendo o desafio de profissionais e de pacientes para prevenir ou postergar as complicações micro e macrovasculares. Entre elas, a ESRD apresenta

um avanço silencioso e um risco elevado de mortalidade (RHEE, 2015).

Além de um bom controle glicêmico, a manutenção de um peso corporal adequado demonstra ser importante para a redução de morbimortalidade no paciente com DM1 (DCCT, 1995; PURNELL, 1998; PURNELL, 2017). Evidências demonstram que algumas dietas parecem ter um resultado favorável na redução da HbA1c, porém apresentam efeitos diversos sobre o peso corporal (BARNARD, 2006; THOMAS, 2010; BARNES, 2013; MEISSNER, 2014; FORTIN, 2019).

A hipótese de que exista um tratamento dietético específico capaz de contribuir significativamente na melhora do controle metabólico em indivíduos com DM1, bem como a identificação precoce de risco de complicações crônicas relacionadas ao DM motivou a realização desta tese que teve como objetivos avaliar a associação entre adiponectina sérica e possíveis preditores clínicos e laboratoriais de perda de função renal e o desenvolvimento de diálise em uma coorte de indivíduos com DM1; e avaliar o efeito de diferentes dietas no controle glicêmico e no peso corporal através de uma revisão sistemática e meta-análise.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care** 2022;42 (Supplement_1):S7–S12. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement_1
- ANTONIADES, C; ANTONOPOULOS, A. S.; TOUSOULIS, D; STEFANADIS C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. **Obesity reviews**. 10, 269–279; 2009.
- ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K.; et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 257, 79–83, 1999.
- ASTOR, B.C; MATSUSHITA, K.; GANSEVOORT, R.T; VAN DER VELDE, M.; WOODWARD, M.; LEVEY, A.S; et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. **Kidney Int** 79: 1331–1340, 2011.
- BALK, S.N; SCHOENAKER, D.A.; MISHRA, G.D.; TOELLER, M.; CHATURVEDI, N.; FULLER, J.H.; SOEDAMAH-MUTHU, S.S.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Association of diet and lifestyle with glycated haemoglobin in type 1 diabetes participants in the EURODIAB prospective complications study. **Eur J Clin Nutr.** 70(2):229-36, 2016.
- BARNES, T.L; CRANDELL, J.L; BELL, R.A; MAYER-DAVIS, E.J; DABELEA, D; LIESE, A.D. Change in DASH diet score and cardiovascular risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Nutrition & Diabetes.** 3, e91, 2013.
- BECKER, B.; KRONENBERG, F.; KIELSTEIN, J.T; et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. **J Am Soc Nephrol.** 16: 1091–1098, 2005.
- BARNARD, N.D; COHEN, J.; JENKINS, D.J.A.; GABRIELLE TURNER-MCGRIEVY, G.; LISE GLOEDE, L.; et al. A Low-Fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals with Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 29:1777–1783, 2006.
- BARNARD, N.D; COHEN, J.; JENKINS, D.J.A.; GABRIELLE TURNER-MCGRIEVY, G.; LISE GLOEDE; GREEN, A. and FERDOWSIAN, H. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. **Am J Clin Nutr.** 89(suppl):1588S–96S, 2009.
- BJORNSTAD, P; PYLE, L.; KINNEY, G.L; REWERS, M.; JOHNSON, R.J; MAAHS, D.M; SNELL-BERGEON, J.K. Adiponectin is associated with early diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes: A Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. **J Diabetes Complications.**;31(2):369–374, 2017.
- CANTARIN, M.P.M; KEITH, S.W.; WALDMAN, S.A; FALKNER, B. Adiponectin receptor and adiponectin signaling in human tissue among patients with end-stage renal disease.

Nephrol Dial Transplant. 29(12):2268–2277, 2014.

COSTACOU, T. and ORCHARD, T. J. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 Years of Type 1 Diabetes: The Effects of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. **Diabetes Care.** 41:426–433, 2018.

DANA EI, G; LU, Y; SINGH, G.M; CARNAHAN, E; STEVENS, G.A et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2(8):634–47; 2014.

DECKERT, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. **Diabetologia;** 32:219-26, 1989.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin, J.M; White, N.H; Hainsworth, D.P; Sun, W; Cleary, P.A; Nathan, D.M. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. **Diabetes.** 64(2):631-42, 2015.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT)/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study 30-year follow-up. **Diabetes Care,** 39(5):686–693, 2016.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Adverse Events and Their Association with Treatment Regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care.** 18(11):1415-27, 1995.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med.** 329:977-86, 1993.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol.** 115(5):911-9, 2005.

FLOR, L.S; CAMPOS, M.R; DE OLIVEIRA, A.F.; SCHRAMM, J.M.A. Diabetes burden in Brazil: fraction attributable to overweight, obesity, and excess weight. **Rev Saúde Pública.** 49:29, 2015.

FORTIN, A.; RABASA-LHORET, R.; LEMIEUX, S.; LABONTE, M.E. and GINGRAS, V. Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.** 28: 1275-1284, 2018.

FRANZ, M.J.; MACLEOD, J.; EVERT, A. et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. **J Acad Nutr Diet.** 117:1659–1679, 2017.

FU, S; LI, L.; DENG, S.; ZAN, L.; LIU, Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting

in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**. 6:37067, 2016.

GINGRAS, V.; LEROUX, C.; DESJARDINS, K.; SAVARD, V.; LEMIEUX, S.; et al. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. **J Acad Nutr Diet**. 115(12):1965-74, 2015.

GÖKŞEN, D.; ALTINOK, Y.A.; SAMIM, O.; DEMIR, G. and DARCAN, S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**. 6(2):74-78, 2014.

HARJUTSALO, V.; THOMAS, M.C.; FORSBLOM, C.; GROOP, P.H.; FinnDiane Study Group. Risk of coronary artery disease and stroke according to sex and presence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Diabetes Obes Metab**. 20(12):2759-2767, 2018.

HOVIND, P.; ROSSING, P.; TARNOW, L.; PARVING, H.H. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Diabetes Care** 26:911–916, 2003.

HOVIND, P.; TARNOW, L.; ROSSING, K. et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. **Diabetes Care**. 26:1258–1264, 2003.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas. **International Diabetes Federation**, Belgium: IDF. 9th edition; 2019. Disponível em: <
https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas. **International Diabetes Federation**, Belgium: IDF. 10th edition; 2021. Disponível em: <
https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf >

JORSAL, A; TARNOW, L.; FRYSTYK, J.; LAJER, M.; FLYVBJERG, A.; PARVING, H.; VIONNET, N.; ROSSING, P. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. **Kidney International**, 74, 649–654; 2008.

KILPATRICK, E. S.; RIGBY, A. S.; ATKIN, S. L. A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes Data from the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care**. [s. l.], v. 40, p. 453–460, 2008.

LAI, H; LIN, N; XING, Z; WENG, H; ZHANG, H. Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: A meta-analysis. **J Diabetes Investig**.; 6(4):416-29; 2015.

MARSHALL, S.M. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: has the outlook improved since the 1980s? **Diabetologia**. 55(9):2301–6, 2012.

MEISSNER, T.; WOLF, J.; KERSTING, M.; FRÖHLICH-REITERER, E; FLECHTNER-MORS, M.; SALGIN, B.; STAHL-PEHE, A.; HOLLTHE, R.W. Carbohydrate intake in relation to BMI, HbA1c and lipid profile in children and adolescents with type 1 diabetes. **Clinical Nutrition**. [s. l.], v. 33, n. 1, p. 75–78, 2014.

MOLLSTEN, A.V; DAHLQUIST, G.G; STATTIN, E.L; RUDBERG, S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic

patients. **Diabetes Care** 24:805–810, 2001.

NANSEL, T. R.; HAYNIE, D. L.; LIPSKY, L. M.; LAFFEL, L. M. B.; MEHTA, S. N. Multiple Indicators of Poor Diet Quality in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Are Associated with Higher Body Mass Index Percentile but not Glycemic Control. **J Acad Nutr Diet**. [s. l.], v. 112, n. 11, p. 1728–1735, 2014.

NATHAN, D. M; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. **Diabetes Care**. [s. l.], v. 37, n. 1, p. 9–16, 2014.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. **Am J Kidney Dis**. 60:850–886, 2012.

NAZAR, C.M. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. **J Nephroarmacol**. 3(1):15–20, 2014.

ORCHARD, T.J.; NATHAN, D.M.; ZINMAN, B.; CLEARY, P.; BRILLON, D.; BACKLUND, J.Y.; LACHIN, J.M.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group: Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. **JAMA**. 313:45–53, 2015.

OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; OKAMOTO, Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**. 100(25): 2473–6, 1999.

PABALAN, R.N; TIONGCO, E.; PANDAC, J.K; PARAGAS, N.A; LASTA, S.L; GALLEGO, N; JARJANAZI, H.; PINEDA-CORTEL, M.R. Association and biomarker potential of elevated serum adiponectin with nephropathy among type 1 and type 2 diabetics: A meta-analysis. **PLoS ONE**. 13(12): e0208905, 2018.

PAJVANI, U.B., DU, X., COMBS, T.P., et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **J. Biol. Chem**. 278, 9073–9085, 2003.

PANENI, F; BECKMAN, J.A; CREAGER, M.A; COSENTINO, F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **Eur Heart J**. 34(31):2436–43, 2013.

PECIS, M.; AZEVEDO, M.J; GROSS, J.L. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. **Diabetes Care**. 17:665– 672, 1994.

PEREIRA, R.I; SNELL-BERGEON, J.K; ERICKSON, C.; SCHAUER, I.E; BERGMAN, B.C; REWERS, M.; MAAHS, D.M. Adiponectin Dysregulation and Insulin Resistance in Type 1 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, 97(4): E642–E647; 2012.

PURNELL, J. Q.; HOKANSON, J.; MARCOVINA, S. M.; STEFFES, M. W.; CLEARY, P. A.; BRUNZELL, J. D. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. **JAMA**. [s. l.], v. 280, n.2, 1998.

PURNELL, J.Q.; BRAFFETT, B. H.; ZINMAN, B.; GUBITOSI-KLUG, R. A.; SIVITZ, W.; BANTLE, J.P; ZIEGLER, G.; CLEARY, P. A.; BRUNZELL, J. D. and the DCCT/EDIC

Research Group. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. **Diabetes Care**. [s. l.], v. 40 no. 12, p. 1756-1762, 2017.

RHEE, C. M.; NGUYEN, D. V.; MORADI, H.; M. BRUNELLI, S. M.; DUKKIPATI, R.; JING, J.; NAKATA, T.; KOVESDY, C. P.; BRENT, G. A. and KALANTAR-ZADEH, K. Association of Adiponectin with Body Composition and Mortality in Hemodialysis Patients. **Am J Kidney Dis**. 66(2):313-21, 2015.

RIDDELL, M.C; GALLEN, I.W; SMART, C.E; TAPLIN, C.E; ADOLFSSON, P.; LUMB, A.N; KOWALSKI, A. et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 5(5):377-390, 2017.

ROSOLOWSKY, E.T; SKUPIEN, J.; SMILES, A.M et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. **J Am Soc Nephrol**. 22: 545–553, 2011.

SALGADO, P.P.C.A.; DOS SANTOS JÚNIOR, A.C.S.; DE OLIVEIRA, M.M; PENIDO, M.G.; SANTANA, N.F.; SILVA, A.C.S. Physiopathology of Diabetic Nephropathy. **Rev Med Minas Gerais**. 14(3):180-5, 2004.

SARAHEIMO, M.; FORSBLOM, C.; THORN, L.; WADÉN, J.; ROSENGÅRD-BÄRLUND, M.; HEIKKILÄ, O.; HIETALA, K.; GORDIN, D.; FRYSTYK, J.; FLYVBJERG, A.; GROOP, P.H.; FinnDiane Study Group. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. 31(6):1165-9, 2008.

SCHERER, P.E., WILLIAMS, S., FOGLIANO, M., et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J. Biol. Chem**. 270, 26746–26749, 1995.

SCHMIDT, S.; SCHELDE, B.; NØRGAARD, K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: A systematic review. **Diabetic Medicine**. v. 31:(8:) 886–896, 2014.

SPRANGER, J.; KROKE, A.; MOHLIG, M.; BERGMANN, M.M.; RISTOW, M.; BOEING, H. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. **Lancet**. 361(9353):226-8, 2003.

THOMAS, D. E.; ELLIOTT, E. J. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. **British Journal of Nutrition**. [s. l.], v. 104, p.797–802, 2010.

THOMAS, M.C.; MORAN, J.; FORSBLOM, C.; HARJUTSALO, V.; THORN, L.; AHOLA, A.; et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with Type 1 diabetes. **Diabetes Care**; 34: 861–866, 2011.

TURTON, J.L.; RAAB, R.; ROONEY, K.B. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. **PLoS ONE**.13(3): e0194987, 2018.

USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**, 2018. Disponível em: <<https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>>.

VAZ, E.C.; PORFÍRIO, G.J.M.; NUNES, H.R.C.; NUNES-NOGUEIRA, V.S. Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes

mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Arch Endocrinol Metab.** 62(3):337-345, 2018.

WANG, Z.V. and SCHERER, P.E. Adiponectin, the past two decades. **Journal of Molecular Cell Biology**, 8(2), 93–100, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. Geneva, **World Health Organization**; 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; ITO, Y.; TSUCHIDA, A.; YOKOMIZO, T.; KITA, S.; SUGIYAMA, T.; MIYAGISHI, M.; HARA, K.; TSUNODA, M.; et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**. 12;423(6941):762-9, 2003.

YANAI, H. and YOSHIDA, H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. **Int. J. Mol. Sci.** 20(5), 1190, 2019.

Tabela 1 . Categorias de albuminuria na doença renal do diabetes

Categoria	AER (mg/L)	AER (mg/24horas)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Termos
A1	< 14	< 30	< 3	< 30	Normal a aumento leve
A2	14 – 174	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Moderadamente aumentado*
A3	> 174	> 300	> 30	> 300	Gravemente aumentado**

Abreviações: AER, excreção urinária de albumina; ACR, razão albumina-creatinina; *Em relação ao nível de adultos jovens. **Incluindo síndrome nefrótica (excreção de albumina usualmente >2200 mg/24 hours [ACR >2220 mg/g; >220 mg/mmol]).

Prognóstico de insuficiência renal crônica por GFR e categorias da albuminúria: KDIGO 2012				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/ 1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Figura 1. Classificação do prognóstico de insuficiência renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e as categorias de albuminuria, KDIGO 2012.