

Papel da Dieta Como Fator de Risco e Progressão da Nefropatia Diabética

revisão

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) acomete até 40% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 e tipo 2, sendo a principal causa de insuficiência renal crônica naqueles pacientes que ingressam em programa de tratamento de substituição renal. A dieta parece ter um papel importante no desenvolvimento da doença. Existem evidências de que não apenas a quantidade mas o tipo de proteína ingerida também está associado à ND. Poucos estudos analisaram o papel dos lipídeos da dieta na ND. Dietas hipoprotéicas têm sido úteis em modificar de forma favorável a evolução da ND, desacelerando a perda de função renal em pacientes DM tipo 1 e ND. Existem poucos estudos em pacientes com DM tipo 2, porém estudos a curto prazo sugerem que esta dieta reduz a albuminúria. Entretanto, o seu uso a longo prazo é comprometido pela dificuldade de aderência à restrição protéica e pela sua segurança nutricional não estar ainda estabelecida. Resultados promissores são observados quando comparadas diferentes fontes de ingestão de proteína animal sobre a função renal e perfil lipídico sérico de pacientes com ND, podendo estas intervenções representar uma alternativa à dieta hipoprotéica no manejo dietoterápico nestes pacientes, ao atuar sobre os fatores de risco cardiovasculares e na função endotelial. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:485-494**)

Descritores: Nefropatia diabética; Albuminúria; Dietoterapia; Dieta restrita em proteínas; Gorduras da dieta

ABSTRACT

The Role of the Diet as a Risk Factor for the Development and Progression of Diabetic Nephropathy.

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of kidney disease in patients starting renal replacement therapy, and affects up to 40% of type 1 and type 2 diabetic patients. Diet seems to play an important role in the development of the disease. There are evidences supporting the concept that not only the amount but also the origin of dietary protein are associated with DN. Few studies analyzed the role of dietary lipids. A low-protein diet slows down the decline of renal function and ameliorates the DN prognosis and death in patients with type 1 diabetes with micro- and macroalbuminuria. Studies in type 2 diabetic patients are scanty but short-term studies suggest that this approach decreases albuminuria. However, the use of low-protein diet for long periods is compromised by poor compliance and its long-term safety is not firmly established. Enthusiastic results come up when comparing the effect of different sources of animal protein on renal function and lipid profile in patients with DN, which may represent an alternative strategy for low-protein diet on medical nutritional therapy in patients with DN and in cardiovascular risk factors and endothelial function. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:485-494**)

Keywords: Diabetic nephropathy; Albuminuria; Diet therapy; Protein-restricted diet; Dietary fats

Vanessa D.F. de Mello
Mirela J. de Azevedo
Themis Zelmanovitz
Jorge L. Gross

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Recebido em 07/01/05
Aceito em 23/03/05

A NEFROPATIA DIABÉTICA (ND) acomete cerca de 40% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 e tipo 2 (1-4) e, além de estar associada a uma mortalidade cardiovascular aumentada (5), é a principal causa de insuficiência renal crônica naqueles pacientes que ingressam em programa de tratamento de substituição renal (6). Em estudo realizado em 18 centros de diálise de Porto Alegre e da grande Porto Alegre, 26% dos pacientes que ingressaram em programa de tratamento de substituição renal apresentaram DM (7). A ND é definida tradicionalmente pela presença de proteinúria > 0,5g/24 horas, mas atualmente a medida da excreção urinária de albumina (EUA) é o parâmetro de referência para definir a presença e os estágios da ND. De acordo com a EUA, a ND é didaticamente dividida em dois estágios: microalbuminúria ou nefropatia incipiente (EUA \geq 20 μ g/min e \leq 199 μ g/min) e macroalbuminúria ou nefropatia clínica ou proteinúria (EUA \geq 200 μ g/min). A hiperglicemia, o aumento dos níveis de pressão arterial e a predisposição genética são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da ND. A dislipidemia e o tabagismo também parecem ter um papel no desenvolvimento da doença. A obtenção do melhor controle glicêmico possível, o tratamento rigoroso da hipertensão arterial, o uso de drogas com efeito bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e possivelmente o tratamento da dislipidemia têm sido estratégias eficazes na prevenção da doença renal e na desaceleração da progressão para estágios mais avançados da nefropatia (8). No entanto, apesar das medidas adotadas, um número considerável de pacientes ainda desenvolve ND e esta, quando presente, continua apresentando uma evolução inexorável, embora mais lenta. Portanto, é necessária a identificação de outros fatores de risco e de progressão da ND para se obter prevenção e tratamento mais eficientes.

Vêm se acumulando evidências de que fatores dietéticos podem estar também associados ao maior risco de desenvolvimento da ND (9-11). Os estudos observacionais existentes descrevem uma associação da ND com a ingestão de gorduras e proteínas, tanto em pacientes com DM tipo 1 quanto em pacientes com DM tipo 2. Outro dado relevante sobre a importância da dieta na ND é a demonstração de que a retirada da carne vermelha da dieta é capaz de reduzir a EUA e melhorar o perfil lipídico sérico de pacientes com DM tipo 2 (12,13). Uma hipótese é de que esta dieta atue sobre a ND, assim como sobre o perfil lipídico, através da modificação dos ácidos graxos séricos. Esta possibilidade é reforçada pela recente observação de que pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria apre-

sentaram níveis séricos mais elevados de ácidos graxos saturados (AGS) e diminuídos de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) (14). A elevada mortalidade cardiovascular de pacientes diabéticos microalbuminúricos pode estar relacionada a esta modificação dos ácidos graxos, também associada a alterações inflamatórias e de disfunção endotelial, como ocorre em pacientes não diabéticos (15-19). Deve ser ainda lembrado que uma possível interação entre fatores ambientais dietéticos e genéticos provavelmente promova condições favoráveis para o desenvolvimento da ND.

O papel específico das modificações da dieta no tratamento da ND ainda não está completamente esclarecido, porém dados recentes demonstraram efeitos benéficos de algumas intervenções dietéticas, como a restrição proteica da dieta na progressão da ND (23) e a retirada da carne vermelha da dieta nos níveis de EUA (12,13).

Nesta revisão será abordado o papel da ingestão de alguns nutrientes como possíveis fatores de risco para ND e serão analisadas as diferentes estratégias de manejo dietoterápico nas fases de micro e macroalbuminúria no tratamento da ND, levando em conta seus possíveis benefícios, riscos e limitações a longo prazo. O tratamento dietoterápico na fase de insuficiência renal avançada, quando em tratamento de substituição da função renal, não será aqui abordado.

EFEITO DOS COMPONENTES DA DIETA NA FUNÇÃO RENAL E SEU PAPEL COMO FATOR DE RISCO PARA A ND

Proteínas da dieta

Há cerca de 25 anos, Brenner e cols. (24) postularam a hipótese de que a ingestão de proteínas determinava uma vasodilatação em glomérulos com conseqüente aumento da pressão hidrostática capilar e aumento da taxa de filtração glomerular (TFG). Estas alterações hemodinâmicas renais ocorreriam após cada refeição que contivesse proteínas e manteriam um estado de vasodilatação renal crônica que favoreceria o desenvolvimento de lesões glomerulares em pacientes que já apresentassem algum grau de lesão renal. De acordo com estes autores, alterações da hemodinâmica renal seriam importantes para o início e a progressão da glomeruloesclerose. O aumento da pressão hidrostática intra-capilar e o aumento da TFG alterariam a seletividade da membrana glomerular, favorecendo o maior fluxo de proteínas plasmáticas como, por exemplo, a albumina através da parede capilar do glomérulo. Assim, moléculas como as proteínas se acumula-

riam no mesângio, servindo como um estímulo para a produção de matriz mesangial, contribuindo, desta maneira, para o processo de glomerulosclerose (24). De fato, há um conjunto de evidências que sugere que alterações hemodinâmicas renais em pacientes com DM possam constituir fator de risco para o desenvolvimento futuro de ND (25-27).

Confirmando a hipótese de Brenner, acumularam-se dados que indicam que fatores dietéticos podem determinar alterações importantes na hemodinâmica renal. Indivíduos saudáveis com hábitos alimentares vegetarianos apresentam valores de TFG e EUA menores do que indivíduos que seguem uma dieta usual (onívoros), embora a quantidade total de proteína ingerida tenha sido semelhante (28,29). Por outro lado, a ingestão protéica de forma aguda, principalmente proveniente da carne vermelha, causa um aumento da EUA, do fluxo plasmático renal (FPR) e da TFG em humanos independente da restrição protéica na dieta (30). Em pacientes com DM tipo 1 sem ND, uma restrição protéica de sete dias induziu uma redução significativa da TFG (31).

Não apenas a quantidade mas o tipo de proteína ingerida poderia influenciar a hemodinâmica renal em indivíduos normais e pacientes com DM. Proteínas de diferentes tipos de carne contêm quantidades diferentes de aminoácidos. A carne de gado, por exemplo, possui níveis de glicina elevados quando comparada às outras carnes. Em pacientes com DM tipo 1 sem ND, Pecis e cols. (32) observaram que uma dieta normoprotéica à base de carnes de galinha e peixe reduziu a TFG na mesma magnitude do que uma dieta hipoprotéica, ambas comparadas a uma dieta com ingestão protéica usual. Por outro lado, a ingestão aguda de atum determinou um aumento da TFG quando comparada à ingestão de clara de ovo (33), sugerindo que alguns aminoácidos possam ter um papel mais preponderante na hemodinâmica glomerular. De fato, um aumento da TFG e do FPR foi observado após a infusão do aminoácido arginina em indivíduos normais (34).

Estudos epidemiológicos utilizando inquéritos alimentares em pacientes com DM permitiram estabelecer a associação de determinados nutrientes, em especial a quantidade e o tipo de proteína, com o desenvolvimento de ND. Em um estudo clínico transversal, onde 2.696 pacientes com DM tipo 1 foram avaliados por meio de recordatório alimentar, foi observado que aqueles pacientes que relataram um consumo de proteínas inferior a 20% da ingestão energética total da dieta apresentaram valores de EUA inferiores aos daqueles pacientes com consumo protéico mais elevado (9). Em outro estudo com 300

pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, os autores observaram que uma maior ingestão de proteína oriunda de peixe foi associada ao menor risco para a presença de microalbuminúria (10).

Portanto, a quantidade de proteína ingerida e os tipos de aminoácidos que compõem essas proteínas – principalmente na carne vermelha – podem interferir na hemodinâmica renal e ter um papel no desenvolvimento da ND. Algumas hipóteses levantadas seriam as de que estes aminoácidos agiriam na reabsorção tubular de sódio, na estimulação da secreção de hormônios como o glucagon e o hormônio de crescimento, de substâncias como prostaglandinas e do fator endotelial de relaxamento (35). Todos estes fatores promoveriam a vasodilatação renal e os distúrbios hemodinâmicos associados à lesão do órgão.

Lipídeos da dieta

A ingestão de lipídeos pode também interferir na hemodinâmica renal e atuar como fator de risco para o desenvolvimento da ND, mas o seu papel tem sido muito menos estudado do que o das proteínas. Em pacientes com DM tipo 1 normotensos e não-proteinúricos, a maior ingestão de proteínas e de gordura, especialmente AGS, foi associada a níveis mais elevados da TFG (36).

Watts e cols. (37) foram os primeiros a sugerir que o tipo de gordura poderia estar associada à microalbuminúria. Em um estudo caso-controle de pacientes com DM tipo 1, os autores observaram que pacientes com microalbuminúria apresentavam uma ingestão maior de gorduras em geral do que os normoalbuminúricos. Posteriormente, um estudo transversal com cerca de 178 pacientes com DM tipo 1 constatou que o consumo de AGS estava fortemente associado ao aparecimento da microalbuminúria. Estes autores não encontraram associação de microalbuminúria com a ingestão de proteínas (38). Outros autores também observaram uma associação significativa da ingestão de AGS, em especial do ácido mirístico, com a microalbuminúria (39).

Mais recentemente, um estudo observacional de sete anos de duração em 192 pacientes com DM tipo 1 e 2, normoalbuminúricos e com diferentes graus de comprometimento renal, a ingestão aumentada de AGPI e diminuída de AGS juntamente com uma maior relação AGPI:AGS e ácidos graxos monoinsaturados (AGMI):AGS na dieta, foi associada a algum grau de regressão da ND (11). Por outro lado, os pacientes que apresentaram uma piora da ND se caracterizaram por um padrão dietoterápico inverso, isto é, ingeriam maior quantidade de AGS. Outra evidên-

cia da associação de AGS e microalbuminúria é uma observação recente de nosso grupo de que pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria apresentam uma maior proporção de AGS e menor proporção de AGPI na fração sérica de TG do que os indivíduos normoalbuminúricos, independente da dieta (14).

Há algumas evidências também de que alterações do perfil lipídico, especialmente hipercolesterolemia, possam atuar como fator de risco para o desenvolvimento de ND (40-42). Considerando que o tipo de gordura ingerida pode influir no perfil de lipídeos séricos, pode-se supor que o papel deletério dos AGS na função renal poderia ser mediado em parte pelas alterações induzidas nos níveis de colesterol sérico. É bem conhecido que a ingestão aumentada de AGS e diminuída de AGPI é capaz de aumentar os níveis de colesterol sérico (43). Além disto, AGS podem também induzir diretamente disfunção endotelial (17,18) e, conseqüentemente, microalbuminúria. Recentemente, foi descrito que a vasodilatação dependente de endotélio apresentava uma relação inversa com a proporção de AGS, especialmente de ácido mirístico, em adultos jovens saudáveis (16). Portanto, pode-se concluir que a composição dos ácidos graxos da dieta está relacionada à disfunção endotelial, microalbuminúria e que um padrão alimentar rico em AGS se constitui em fator de risco cardiovascular. No entanto, embora o papel dos lipídeos e em especial dos AGS no desenvolvimento da ND seja ainda controverso, as evidências apresentadas sugerem haver uma associação de AGS e doença renal no DM. Os mecanismos patogênicos devem ser mais bem esclarecidos.

DIETOTERAPIA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Restrição protéica da dieta

DM tipo 1

Dietas hipoprotéicas têm sido úteis em retardar a perda da TFG e reduzir a proteinúria em pacientes com ND. Vários ensaios clínicos compararam o efeito de uma restrição protéica sobre a evolução da função renal de pacientes proteinúricos com DM. De uma maneira geral houve uma diminuição da perda da TFG da ordem de 76 a 95% e também da proteinúria de cerca 35% (44-48). Em uma meta-análise dos cinco principais ensaios clínicos realizados entre 1987 e 1993, que incluíram 108 pacientes com DM e ND, a restrição protéica determinou uma redução significativa de 44% para o risco de declínio da TFG ou para o aumento da

EUA, independente da variação da pressão arterial (49). No entanto, é importante salientar que estes estudos foram realizados em uma época em que o uso de agentes que bloqueiam o sistema-renina-angiotensina (inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II) não era disponível e nem considerado como tratamento de referência para os pacientes com ND. Portanto, é difícil avaliar se o efeito da dieta hipoprotéica ainda persistiria na vigência destes medicamentos. No entanto, mais recentemente, este efeito renoprotetor da dieta hipoprotéica foi confirmado em um estudo prospectivo de intervenção com 82 pacientes com ND (23). Neste estudo, onde cerca de 30% dos pacientes receberam também medicamentos bloqueadores do sistema-renina-angiotensina, a dieta hipoprotéica conferiu uma redução de 77% no risco de desenvolvimento de insuficiência renal ou morte (risco relativo= 0,23) quando comparada a uma dieta com ingestão protéica usual. Nos estudos citados, as dietas hipoprotéicas empregadas, além de conter menor conteúdo protéico (0,6g/kg peso), geralmente continham maior quantidade de glicídios e menor quantidade de gorduras em relação à dieta usual dos grupos controle ou da dieta basal do paciente antes de iniciar o estudo. Na maioria dos estudos, a quantidade total de fibras na dieta não variou, pois não havia um aumento do consumo da proteína de origem vegetal, mas sim apenas diminuição da proteína de origem animal. Entre os minerais, o que geralmente ocorreu foi uma menor excreção urinária de 24 horas de fósforo e de cálcio. Deve ser lembrado, porém, que os efeitos da restrição protéica sobre o rim não persistem após a suspensão da dieta hipoprotéica, ocorrendo rapidamente um aumento dos níveis de EUA e uma piora mais acentuada da TFG (50).

No entanto, o emprego de uma dieta hipoprotéica a longo prazo apresenta problemas de aderência (51) e de segurança em termos dos seus possíveis efeitos deletérios sobre a nutrição protéica (52,53). Em um estudo de dois anos de duração em apenas 11 pacientes com DM tipo 1 e insuficiência renal, a restrição protéica foi mais eficiente em retardar o declínio da TFG no primeiro de ano de tratamento, quando a aderência à dieta hipoprotéica foi maior (51). Em geral, a restrição protéica não determina alterações nutricionais importantes, mas cabe salientar que naqueles estudos onde existe uma perda de peso significativa pode haver diminuição de pré-albumina e albumina séricas (52).

DM tipo 2

A curto prazo, a restrição protéica da dieta em pacientes com DM tipo 2 (0,8-1,0g/kg peso) é capaz

de reduzir a EUA tanto em pacientes com microalbuminúria (54) como naqueles com proteinúria e nefropatia clínica (55,13). Porém, ainda não existem evidências suficientes de benefício a longo prazo desta conduta dietoterápica. Pijls e cols. (56) observaram após seis meses de dieta hipoprotéica uma redução de 14% na EUA em pacientes com microalbuminúria. Durante a dieta hipoprotéica, houve redução do consumo de proteína animal, porém o de proteína de origem vegetal se manteve o mesmo. Houve também uma tendência à menor ingestão da quantidade de gordura, carboidratos e energia total neste grupo. Frente a estas observações, o presente estudo sugeriu que a restrição protéica responsável pela diminuição da EUA foi a de origem animal e não a de origem vegetal. Entretanto, o prolongamento deste mesmo estudo (57) por um período médio de 16 meses não demonstrou um efeito benéfico continuado sobre a redução da EUA, provavelmente relacionada a uma diminuição de aderência já observada após os 12 meses de tratamento.

Assim como para os pacientes com DM tipo 1, também não se conseguiu estabelecer com exatidão a quantidade da restrição protéica necessária para se obter um efeito benéfico que retarde a evolução da ND em pacientes com DM tipo 2. Uma abordagem sugerida seria atingir uma ingestão protéica diária da dieta para no máximo entre 1,0 a 0,8g/kg peso (58). Atualmente, a Associação Americana de Diabetes (ADA) (59) considera adequada a indicação de dieta com restrição moderada de proteínas diária de 0,8g/kg peso para pacientes com ND sem perda de função renal e de 0,8-1,0g/kg peso para pacientes ainda em estágio de microalbuminúria. Restrições maiores são indicadas apenas para pacientes que já tenham comprometimento da TFG, para os quais a recomendação é de 0,6g/kg peso (60). Em casos de síndrome nefrótica é recomendado que o conteúdo protéico da dieta seja restringido a 0,7g/kg peso com um adicional de 1,0g/kg peso de proteína de alto valor biológico (AVB) para cada grama de proteína/24 horas perdida na urina, considerando valores de proteinúria acima de 5,0g/24 horas (61). Esta recomendação também é seguida em casos de proteinúria > 1g/24 horas para pacientes com perda de função renal mais grave (TFG < 25ml/min/1,73m²) para evitar o balanço nitrogenado negativo. Dietas com restrição protéica de até 0,6g/kg peso que fornecem ao menos 0,35g/kg peso de proteínas de AVB asseguram ingestão suficiente de aminoácidos essenciais (61).

Dietas com diferentes fontes protéicas

Poucos estudos avaliaram o efeito de diferentes fontes protéicas sobre a função renal em pacientes com DM.

Kontessis e cols. (62) observaram uma redução da EUA após quatro semanas de uma dieta apenas com proteínas vegetais em pacientes com DM tipo 1 não proteinúricos. Porém, um estudo mais recente que comparou o efeito sobre a função renal de uma dieta com proteína animal e de uma dieta com proteína vegetal da soja em oito pacientes com DM tipo 2 micro e macroalbuminúricos, não foi capaz de confirmar a hipótese inicial dos autores de que o uso da soja determinaria uma redução da proteinúria (63). Outro estudo recente conduzido em pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos também não encontrou melhora em nenhum dos parâmetros renais avaliados (FPR, TFG e EUA) após comparar o efeito de uma dieta normoprotéica com fontes de proteína vegetal com o efeito de dieta com semelhante conteúdo protéico, mas com predominância de fontes de proteína animal, por um período de seis semanas. Ambas as dietas eram isocalóricas e continham a mesma quantidade de lipídeos totais e de AGS, AGMI e AGPI, de carboidratos, de fibras e de colesterol (64).

Quando a comparação entre os diferentes tipos de proteína foi relacionada a diferentes fontes de proteína animal, os resultados foram mais entusiasmantes. Em pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria, foi demonstrado (12) que uma dieta normoprotéica (1,2 a 1,5g/kg de peso) – tendo exclusivamente a galinha (partes da coxa e sobrecoxa) como opção de carne – foi capaz de reduzir a EUA e melhorar o perfil lipídico sérico destes pacientes após 4 semanas de intervenção. Além disto, a dieta à base de carne de galinha reduziu os níveis séricos de colesterol e apo B e foi melhor do que uma dieta hipoprotéica lactovegetariana na redução da EUA. Os efeitos observados com a dieta de galinha podem estar relacionados ao efeito benéfico sobre o perfil lipídico, uma vez que nesta dieta há uma menor ingestão dos AGS, que são um dos determinantes primários dos níveis de colesterol sérico (65,66). A dieta à base de carne de galinha pode representar uma alternativa à dieta hipoprotéica no manejo da progressão da doença renal nestes pacientes com DM e ND.

Conclui-se que o tipo e quantidade de proteína da dieta parecem interferir no surgimento e no curso da doença renal estabelecida. Entretanto, não existem ensaios clínicos a longo prazo, comparando esta conduta dietoterápica com as estratégias atuais de tratamento da ND.

Suplementação de ácidos graxos na dieta

Considerando que os AGPI apresentam um efeito benéfico sobre a função endotelial e o perfil lipídico, é

possível que a modificação da ingestão dos ácidos graxos da dieta de pacientes com DM e ND poderia ter efeito benéfico também sobre a função renal.

O aumento do conteúdo de ácido linoléico da dieta foi avaliado em um estudo prospectivo com dois anos de seguimento em 36 pacientes com DM tipo 1 com EUA elevada (10 a 200 µg/min) (67). Apesar de ter havido um benefício sobre o perfil lipídico, houve um aumento de 58% na EUA. A administração de óleo de fígado de bacalhau a pacientes com DM tipo 1 e ND não pareceu estar relacionada à alterações na EUA e na TFG (68,69), embora possa haver uma melhora do perfil lipídico e do controle pressórico em alguns casos (68) e não em outros (69). Apenas dois estudos (70,71) demonstraram haver um efeito benéfico da suplementação de ácidos graxos na dieta – óleo à base de ácidos graxos n-3 – sobre a EUA. Porém, a diminuição da EUA não foi acompanhada de melhora nos perfis lipídico, glicêmico e pressórico após a suplementação. Estes resultados sugerem que a adição de AGPI não é suficiente para reduzir a EUA, mas que também deve haver uma redução da quantidade de AGS da dieta, pois são estes os principais ácidos graxos relacionados à disfunção endotelial e risco de morte cardiovascular (15,17,18).

Portanto, ainda não existem evidências que justifiquem a recomendação do uso de suplementos de ácidos graxos específicos no tratamento nas diversas etapas da ND.

Restrição de sódio da dieta

A diminuição dos níveis de pressão arterial usualmente elevados em pacientes com ND é altamente desejável, visto que a hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco do desenvolvimento e progressão das complicações micro e macrovasculares. A restrição moderada de sal determina uma redução da pressão arterial sistólica de 5mmHg e de 2mmHg na pressão arterial diastólica (59). Pacientes com DM parecem ser particularmente sensíveis ao efeito do sal nos níveis de pressão arterial, provavelmente pelo fato de terem menor capacidade renal em excretar o sódio (72). Por isso, a ADA recomenda uma ingestão de sódio de 100mmol/dia (2,4g de sódio ou 6g de cloreto de sódio) para indivíduos hipertensos independente da presença de qualquer grau de ND (60). Esta restrição é provavelmente importante já nos estágios iniciais da ND (microalbuminúria), mesmo em indivíduos normotensos. Em pacientes com DM tipo 2, normotensos e microalbuminúricos, a restrição na ingestão de sódio (1,9 vs. 4,8g de cloreto de sódio) por um período de uma semana reduziu a EUA e a pressão arterial

para valores < 130/80mmHg (73). Além disto, a diminuição do consumo de sódio potencializa o efeito anti-hipertensivo e anti-proteinúrico das drogas antagonistas do receptor de angiotensina em pacientes com DM tipo 2 (74). A magnitude do emprego da restrição de sódio na dieta (1,2-1,7g de cloreto de sódio) nos níveis de pressão arterial foi similar ao efeito da adição de uma segunda droga anti-hipertensiva, sem os riscos de possíveis efeitos adversos dos medicamentos e de forma mais econômica.

Outros nutrientes

O papel de vitaminas antioxidantes como as vitaminas C e E tem sido avaliado na redução da EUA em pacientes com DM com diferentes graus de ND (75,76). A adição destes nutrientes faria parte de um efeito benéfico marcante do tratamento intensificado da ND, onde a redução da progressão da ND é obtida com a associação de anti-hipertensivos, anti-hiperglicemiantes e hipolipemiantes (77). No entanto, a segurança a longo prazo da suplementação destas vitaminas é questionável e não há quantidade especial indicada na conduta dietoterápica da ND.

Outras intervenções dietoterápicas

Dieta restrita em carboidratos e ferro e rica em polifenóis pode estar associada à melhora da sobrevida e atraso na progressão da doença renal em pacientes com ND já estabelecida (78). Esta dieta se caracteriza por uma redução de 50% na quantidade de carboidratos, substituição de fontes protéicas ricas em ferro por fontes protéicas com baixo teor deste mineral e uso de óleo de oliva virgem enriquecido de polifenóis para o preparo e tempero dos alimentos. O efeito desta dieta foi comparado ao de uma dieta com restrição de proteínas conforme recomendação da ADA (0,8g/kg peso) por um período médio de quatro anos em um estudo randomizado em 191 pacientes com DM tipo 2. Porém, não houve acompanhamento nutricional em relação à aderência às condutas prescritas. São necessários ainda mais estudos para analisar o possível efeito deste tipo de intervenção alimentar na ND.

Interação Genética e Dieta

A absorção de ácidos graxos da dieta pela mucosa intestinal ocorre por meio de uma proteína ligadora de ácidos graxos (*Intestinal Fatty Acid Binding Protein – IFABP*) que é codificada por um gene (FABP2) localizado no braço longo do cromossoma 4. Esta proteína intracelular só é expressa no intestino, e liga-se aos ácidos graxos em uma reação não covalente e saturá-

vel. A presença de um polimorfismo no códon 54 deste gene resulta em uma substituição de alanina (A) por treonina (T) na proteína, aumentando a sua afinidade para ácidos graxos de cadeia longa, e a sua associação com a ND foi recentemente descrita (79). A presença do alelo T-54 no gene FABP2 foi associada também com a presença de níveis elevados de triglicérides em pacientes com DM tipo 2 (80) e resistência insulínica (81). Considerando que a ND está associada mais frequentemente aos componentes da síndrome metabólica (82), e que pacientes com DM tipo 2 e ND apresentam níveis mais elevados de AGS no soro, é lógico supor que a presença do genótipo de risco (TT) possa estar associado a estes fatores de risco para ND e torne estes pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento da mesma. Além disto, os ácidos graxos da dieta podem atuar como moduladores da expressão dos genes que codificam as proteínas reguladoras envolvidas no seu próprio metabolismo (83). Portanto, ácidos graxos específicos poderiam estar de fato envolvidos no processo patogênico da ND. O fator ambiental (dieta rica em AGS) poderia estar interagindo em indivíduos com predisposição genética (genótipo TT) para o desenvolvimento da ND. Esta interação teria conseqüências metabólicas ou biomoleculares, que estariam fenotipicamente representadas por alterações clínicas e laboratoriais associadas ao aumento do risco cardiovascular: hipertensão arterial, síndrome metabólica, microalbuminúria *per se*, disfunção endotelial e alterações de marcadores inflamatórios. Estas mesmas alterações clínico-laboratoriais poderiam ser prevenidas ou tratadas de uma maneira mais eficaz a partir da identificação de um genótipo de risco. De fato, observações realizadas em nosso laboratório demonstraram que os pacientes com DM tipo 2 e com o genótipo TT têm um risco 2 vezes maior de desenvolverem ND (79).

CONCLUSÕES

As evidências disponíveis sugerem que fatores dietéticos podem ter um papel importante no desenvolvimento e na progressão da ND. Atualmente, o efeito benéfico da diminuição da ingestão protéica na evolução da ND apresenta a melhor fundamentação em estudos clínicos bem delineados. Entretanto, o seu uso a longo prazo é comprometido pela dificuldade de aderência à restrição protéica e pela sua segurança nutricional a longo prazo não estar completamente estabelecida. No entanto, vêm se acumulando evidências de que a origem da proteína é também muito

importante, de igual ou melhor efeito do que o da restrição protéica, o qual pode ser obtido com a retirada da carne vermelha. É necessário também definir com clareza o papel dos ácidos graxos e dos mecanismos pelos quais, os AGS em especial, podem ter um efeito deletério na função endotelial. Finalmente, a interação de fatores alimentares com fatores genéticos poderá auxiliar na identificação de indivíduos de risco e nas estratégias nutricionais que poderiam ser empregadas nestes casos. Deve-se ter em mente a estreita relação entre a presença de ND e o aumento da mortalidade cardiovascular, e idealmente as intervenções dietéticas na ND deveriam também ter um efeito benéfico sobre o perfil lipídico sérico e a função endotelial.

REFERÊNCIAS

1. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Br Med J* 2004;328:1105-8.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
3. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
4. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE. Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:179-84.
5. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1093-100.
6. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003.
7. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis. A 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2000;14:266-71.
8. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:168-76.
9. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Brämsswing S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1997;40:1219-26.
10. Möllsten AV, Dahlquist GG, Stattin E, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:805-10.

11. Cardenas C, Bordiu E, Bagazgoitia J, Calle-Pascual AL. Diabetes and Nutrition Study Group, Spanish Diabetes Association: Polyunsaturated fatty acid consumption may play a role in the onset and regression of microalbuminuria in well-controlled type 1 and type 2 diabetic people: a 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. **Diabetes Care** 2004;27:1454-7.
12. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:645-51.
13. Azevedo MJ, Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Gross JL. Reduction of urinary albumin excretion and improvement of lipid profile after a chicken-diet in macroalbuminuric type 2 diabetic patients. **12th International Congress of Endocrinology, 2004** (Abstract).
14. Perassolo MS, Almeida JC, Prá RL, Mello VD, Maia AL, Moulin CC, et al. Fatty acid composition of serum lipid fractions in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetes Care** 2003;26:613-8.
15. Ohrvall M, Berglund L, Salminen I, Litchell H, Aro A, Vessby B. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year-old men. **Atherosclerosis** 1996;127:65-71.
16. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. **Diabetes Care** 2003;26:1362-8.
17. Steer P, Vessby B, Lind L. Endothelial vasodilatory function is related to the proportions of saturated fatty acids and alpha-linolenic acid in young men, but not in women. **Eur J Clin Invest** 2003;33:390-6.
18. Sarabi M, Vessby B, Millgard J, Lind L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the fatty acid composition of serum lipids in healthy subjects. **Atherosclerosis** 2001;156:349-55.
19. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. **Am J Clin Nutr** 2000;71:213S-23S.
20. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. **Diabetologia** 1996;39:940-5.
21. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. **Diabetes** 1999;48:909-13.
22. Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ. Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Am J Kidney Dis** 1995;25:710-3.
23. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. **Kidney Int** 2002;62:220-8.
24. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **N Engl J Med** 1982;307:652-9.
25. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311:89-93.
26. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study. **Kidney Int** 1992;41:822-8.
27. Silveiro SP, da Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 1998;21:1521-4.
28. Wiseman NJ, Hunt R, Goodwin A, Gross JL, Keen H, Viberti G. Dietary composition and renal function in healthy subjects. **Nephron** 1987;46:37-42.
29. Kontessis PS, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. **Kidney Int** 1989;38:136-44.
30. Viberti G, Boggetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. **Am J Physiol** 1987;253:F388-93.
31. Azevedo MJ, Padilha LM, Gross JL. A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus patients. **Braz J Med Biol Res** 1990;23:647-54.
32. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. **Diabetes Care** 1994;17:665-72.
33. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients. **Diabetes Care** 1993;16:1071-5.
34. Hirschberg RR, Zipser RD, Slomowitz LA, Kopple JD. Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. **Kidney Int** 1988;33:1147-55.
35. Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. **Kidney Int** 1993;44:659-75.
36. Bouhanick B, Suraniti S, Berrut G, Blet F, Simard G, Lejeune JJ, et al. Relationship between fat intake and glomerular filtration rate in normotensive insulin-dependent diabetic patients. **Diabetes Metab** 1995;21:168-72.
37. Watts GF, Gregory I, Naoumova R, Kubal C, Sham KM. Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. **Eur J Clin Nutr** 1988;42:697-702.
38. Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat acid intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. **Am J Clin Nutr** 1998;67:50-7.
39. Holler C, Abrahamian H, Auinger M. Effect of nutrition on microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: prospective data evaluation over 5 years. **Acta Med Austriaca** 1999;26:168-72.
40. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb R. Hypercholesterolemia – a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. **Kidney Int** 1994;45(suppl.45):S125-S31.

41. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. **Diabetes Care** 2003;26:1402-7.
42. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. **Kidney Int** 2003;64:817-28.
43. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. **Arterioscler Thromb** 1992;338:911-9.
44. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1991;324:78-84.
45. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. **Lancet** 1989;16:1411-5.
46. Dullaart RPF, Beusekamp BJ, Meijer S, Van Doormaal JJ, Slutter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. **Diabetes Care** 1993;16:483-92.
47. Ciavarella A, DiMizio G, Stefoni S, Borgnino L, Vannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1987;10:407-13.
48. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. **Clin Nephrol** 1988;29:280-7.
49. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. **Ann Intern Med** 1996;124:627-32.
50. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. **Kidney Int** 1999;55:621-8.
51. Evanoff G, Thompson C, Brown J, Weinman E. Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy. **Arch Intern Med** 1989;149:1129-33.
52. Meloni C, Morossetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Gallucci T, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? **J Renal Nutr** 2002;12:96-101.
53. Brodsky IG, Robbins DC, Hiser E, Fuller SP, Fillyam M, Devlin JT. Effect of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetic patients with early nephropathy. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:351-7.
54. Pomerleau J, Verdy M, Garrel DR, Nadeau MH. Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1993;36:829-34.
55. Sugimoto T, Kikkawa R, Haneda M, Shigeta Y. Effect of dietary protein restriction on proteinuria in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. **J Nutr Sci Vitaminol** 1991;37:S87-S92.
56. Pijs LTJ, de Vries H, Donker AJM, van Eijk JThM. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. **Nephrol Dial Transplant** 1999;14:1445-53.
57. Pijs LTJ, de Vries H, van Eijk JThM, Donker AJM. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. **Eur J Clin Nutr** 2002;56:1200-7.
58. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 1. 2004. Oxford: Update software.
59. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations for people with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2004;27(Suppl 1):S36-S46.
60. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27(Suppl 1): S79-S83.
61. Kopple JD. Renal disorders and nutrition. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. **Modern nutrition in health and disease**. 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p.1439-72.
62. Kontessis PS, Bossinakou I, Sarika L, Iliopoulou E, Papanтониου A, Trevisan R, et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. **Diabetes Care** 1995;18:1233-40.
63. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effect of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. **Am J Clin Nutr** 1998;68(Suppl 6):1347S-53S.
64. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. **Diabetes Care** 2002;25:1277-82.
65. Mello VDF. O papel dos componentes nutricionais de dietas com diferentes fontes protéicas relacionado ao perfil lipídico sérico de pacientes com diabetes mellito tipo 2 com e sem nefropatia diabética. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. **Endocrinologia**, 2000
66. Caggiula AW, Mustad VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. **Am J Clin Nutr** 1997;65(Suppl 5):1597S-610S.
67. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, Hoogenberg K, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumin excretion. **Diabetologia** 1992;35:165-72.
68. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Hølmer G, Deckert T. Partial normalization by dietary cod-liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria. **N Engl J Med** 1989;321:1572-7.
69. Rossing P, Hansen BV, Nielsen F, Myrup B, Hølmer G, Parving HH. Fish oil in diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1996;11:1214-9.
70. Hamazaki T, Takazakura E, Osawa K, Urakaze M, Yano S. Reduction in microalbuminuria in diabetics by eicosapentaenoic acid ethyl ester. **Lipids** 1990;25:541-5.

-
71. Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y, Sato N, Mori M, Shimomura Y. Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. **Diabetes Res Clin Pract** 1995;28:35-40.
72. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. **Diabetologia** 1981;21:165-71.
73. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, Konishi Y, Okada N, Morikawa T, et al. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2001;24:111-6.
74. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, Panangiotopoulos S, Casley DJ, Cooper ME, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:663-71.
75. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pedersen O. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. **Diabetic Medicine** 2001;18:756-60.
76. McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ, Molyneaux LM, Yue DK. Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (tolrestat) in diabetes: effect on urinary albumin excretion. **Nephron** 1998;80:277-84.
77. Gæde P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. **Lancet** 1999;353:617-22.
78. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. **Diabetes** 2003;52:1204-9.
79. Canani LH, Costa LA, Maia AL, Gross JL. Associação do polimorfismo A54T do gene FABP2 e nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2. **12º Congresso Latino Americano de Diabetes, 2004** (Abstract).
80. Georgopoulos A, Aras O, Tsai M. Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglycerides in type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3155-60.
81. Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. **J Clin Invest** 1995;95:1281-7.
82. Costa LA, Canani LH, Lisboa HRK, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. **Diabetic Med** 2004;21:252-4.
83. Pégrier JP, LeMay C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. **J Nutr** 2004;134:2444S-9S.

Endereço para correspondência:

Jorge L. Gross
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 2101-8127
E-mail: jorgegross@terra.com.br