

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Metabolismo e Nutrição

Dissertação de Mestrado

Avaliação dos Ácidos Graxos da Dieta Usual e Adiponectina Sérica em
Pacientes com Diabetes Mellito Tipo 1

Raquel Eccel Prates

Porto Alegre, 2015

Raquel Eccel Prates

Avaliação dos Ácidos Graxos da Dieta Usual e Adiponectina Sérica em
Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas: Endocrinologia.

Orientadora: Prof. Dra. Ticiania da Costa Rodrigues

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Eccel Prates, Raquel

Avaliação dos Ácidos Graxos da Dieta Usual e Adiponectina Sérica em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1 / Raquel Eccel Prates. -- 2015.

60 f.

Orientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Diabetes Melito Tipo 1. 2. Adiponectina. 3. Ácidos Graxos. I. da Costa Rodrigues, Ticiania, orient. II. Título.

Raquel Eccel Prates

Avaliação dos Ácidos Graxos da Dieta Usual e Adiponectina Sérica em
Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas: Endocrinologia.

Porto Alegre, de de 2015.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação **Avaliação dos Ácidos Graxos da Dieta Usual e Adiponectina Sérica em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1**, elaborada por, **Raquel Eccel Prates**, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Endocrinologia.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Fernando Gerchman - UFRGS

Prof^a. Dr^a. Marília Brito Gomes - UFRJ

Prof. Dr. David Maahs - University of Colorado (EUA)

Prof^a. Dr^a. Ticiania da Costa Rodrigues - UFRGS

AGRADECIMENTOS

À minha família; principalmente a minha mãe Brunilda, por me apoiar incondicionalmente em todos os momentos da minha vida. Victor, por me compreender e ter paciência nos dias de maior ansiedade.

À professora Dra. Ticiania da Costa Rodrigues, pela sua orientação, me impulsionando a desenvolver minha capacidade e compreendendo as minhas limitações. És uma excelente professora.

Às queridas colegas nutricionistas Fernanda Bernaud e Mileni Beretta, pela ajuda e colaboração no desenvolvimento deste trabalho, sempre disponíveis.

À Dra. Letícia Weinert, pelo incentivo inicial e me ajudar a encontrar os caminhos para começar.

A todos que de alguma maneira colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

FORMATO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
Capítulo I.....	13
Papel dos Ácidos Graxos da Dieta na Doença Cardiovascular	13
RESUMO	15
INTRODUÇÃO.....	16
ÁCIDOS GRAXOS	16
DOENÇA CARDIOVASCULAR E ATEROSCLEROSE	18
ÁCIDOS GRAXOS E DOENÇA CARDIOVASCULAR	19
ÁCIDOS GRAXOS NA PREVENÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	21
Monoinsaturados	21
Poliinsaturados	22
Ácidos Graxos Trans	23
RECOMENDAÇÕES	25
DIETOTERAPIA	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	28
Tabela 1 - Principais Ácidos Graxos e Nomenclatura	37
Tabela 2 – Ácidos Graxos e suas principais fontes nutricionais.....	39
Tabela 3 - Recomendações para consumo de gordura para prevenção de doenças crônicas	40
Tabela 4 – Exemplo de plano alimentar diário para prevenção de doença cardiovascular ...	41

Capítulo II.....	42
Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes.....	43
ABSTRACT	44
INTRODUCTION	45
METHODS.....	46
Subjects	46
Clinical evaluation.....	47
Nutritional evaluation	47
Laboratory methods	48
Statistical analysis	49
RESULTS	49
DISCUSSION.....	51
Disclosure	53
REFERENCES	54
Table 1 - Gamma regression analysis with adiponectin as dependent variable in individual models.....	59
Table 2 - Sample profile and serum adiponectin levels, stratified by tertiles, relative to other variables.....	60
Figure 1 - Dietary intake of saturated fatty acids (SFA) and their subtypes, stratified into tertiles.....	62

FORMATO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Este trabalho de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada em forma de dois artigos científicos. Um artigo de revisão em português e um artigo original em inglês a ser submetido para publicação em periódicos Qualis A Internacional na Classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- (CAPES).

LISTA DE ABREVIATURAS

Capítulo I

AGS - Ácidos Graxos Saturados

AGI –Ácidos Graxos Insaturados

AGM –Ácidos Graxos Monoinsaturados

AGP – Ácidos Graxos Poliinsaturados

n-3 – Ácido linolênico Ômega 3

n-6 – Ácido alfa-linolênico Ômega 6

AGTs – Ácidos Graxos Trans

AGPE –Ácidos Graxos Poliinsaturados Essenciais

EPA – Ácido Ecosapentaenóico

DHA – Ácido Docosaheptaenóico

DCV – Doença Cardiovascular

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DAC – Doença Arterial Coronariana

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

AAL – Ácido alfa-linolênico

HDL-c – High-density Lipoprotein Colesterol

LDL-c – Low-density Lipoprotein Colesterol

DRIs – Dietary Reference Intake

DCNT – Doença Crônica não Transmissível

Capítulo II

BMI - Body mass Index

T2D – Type 2 diabetes

T1D - Type 1 diabetes

n-3 PUFAs - Polyunsaturated fatty acids n-3

eGDR – Equation glucose disposal rate

WC – Waist circumference

UAE - Urinary albumin excretion rate

HbA1c – Glucated haemoglobin A1c

SBP – Systolic blood pressure

DBP – Diastolic blood pressure

SFA – Saturated fatty acid

MUFA – Monounsaturated fatty acid

WHR – Waist hip ratio

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Papel dos Ácidos Graxos da Dieta na Doença Cardiovascular

Tabela 1 - Principais Ácidos Graxos e Nomenclatura.....	36
Tabela 2 - Ácidos Graxos e suas principais fontes nutricionais.....	38
Tabela 3 - Recomendações para consumo de gordura para prevenção de doenças crônicas.....	39
Tabela 4 - Exemplo de plano alimentar diário para prevenção de doença cardiovascular.....	40

Capítulo II

Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes

Table 1 - Gamma regression analysis with adiponectin as dependent variable in individual models.....	59
Table 2 - Sample profile and serum adiponectin levels, stratified by tertiles, relative to other variables.....	62

LISTA DE FIGURAS

Capítulo II

Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes

Figure 1 - Dietary intake of saturated fatty acids (SFA) and their subtypes, stratified into tertiles.....62

Capítulo I

Artigo de Revisão

Papel dos Ácidos Graxos da Dieta na Doença Cardiovascular

Papel dos Ácidos Graxos da Dieta na Doença Cardiovascular

Título abreviado: Ácidos Graxos e Doença Cardiovascular

Raquel Eccel Prates^{1,2}

Anize Delfino von Frankenberg³

Ticiania C. Rodrigues, MD, PhD^{1,3}

¹ Programa de Pós Graduação em Endocrinologia,

² Divisão de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

³ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

Os autores não possuem nenhum tipo de conflito de interesse em relação ao presente artigo.

Correspondência:

Ticiania C. Rodrigues

Programa de Pós Graduação em Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

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

E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Phone: + 55 51 3359 8127 Fax: + 55 51 3359 8777

RESUMO

Os ácidos graxos (AGs) são classificados em AG saturados (AGS), AGs insaturados (monoinsaturados e poliinsaturados) e ainda AG trans. Mais recentemente, estudos têm demonstrado que, não só a quantidade de gordura é importante para o metabolismo, mas especialmente a qualidade destas gorduras. A composição do tipo de AGs é fator fundamental para o desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular, principalmente em relação aos AGS e a família dos poliinsaturados ômega 3 (n-3) especialmente os EPA e DHA de fontes marinhas. A ingestão elevada de AGS tem sido relacionada com efeito pró-inflamatório, aumentando o risco de aterosclerose. Já o consumo do n-3 da dieta, poderia reduzir o risco de doença cardiovascular pelos efeitos benéficos sobre aterosclerose, inflamação e processos trombóticos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura atual, sobre o papel dos AGs ingeridos na prevenção e risco das doenças cardiovasculares.

Descritores: Ácidos Graxos Saturados. Ácidos Graxos Ômega 3. Ácidos Graxos insaturados. Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

The fatty acids (FA) are classified in saturated fatty acids (SFA), unsaturated FA (polyunsaturated and monounsaturated) and trans fatty acids. More recently, studies have shown that not only the amount of fat is important for metabolism, but particularly the quality of these fats. The composition of the type of FA is fundamental to the development and progression of cardiovascular disease, especially saturated fatty acids and the family of polyunsaturated omega-3 (n-3) especially EPA and DHA from marine sources. A high intake of SFA has been linked to proinflammatory effects increasing the risk of atherosclerosis. On the other hand, the diet n-3 consumption could reduce the risk of cardiovascular disease by beneficial effects on atherosclerosis, inflammation and thrombotic processes. The objective of this study was to review the current literature on the role of FA ingested in prevention and risk of cardiovascular disease.

Keywords: Saturated Fatty Acids. Omega 3 Fatty Acids. unsaturated Fatty Acids. Cardiovascular Diseases.

INTRODUÇÃO

Os lipídeos são um tipo de macronutrientes da dieta, bem como os carboidratos e as proteínas. Eles desempenham importantes funções, entre elas: são constituintes da estrutura das membranas celulares (fosfolipídios, esfingolipídios e colesterol); atuam nos processos metabólicos como transporte e absorção de vitaminas lipossolúveis (A,D, E e K), também são precursores da síntese de hormônios e são componentes da bile¹. Quando armazenados no tecido adiposo são também responsáveis pelo controle da temperatura corporal, proteção dos órgãos e músculos e reserva energética².

Uma questão atual, relevante e frequentemente presente na elaboração de recomendações nutricionais realizadas por médicos e nutricionistas é, principalmente, a proporção recomendada entre os lipídeos, principalmente os ácidos graxos (AGs) da dieta, dentro do consumo total de gorduras, considerando tanto indivíduos saudáveis quanto os doentes. O objetivo deste artigo foi revisar o papel dos ácidos graxos da dieta no desenvolvimento e prevenção de doença cardiovascular (DCV).

ÁCIDOS GRAXOS

Os AGs são componentes lipídicos, formados por cadeias de átomos de carbono, que se ligam a átomos de hidrogênio com um radical ácido em uma de suas extremidades³. Eles são classificados conforme a presença de duplas ligações (insaturações) entre as cadeias de carbono. São denominados Ácidos Graxos Saturados (AGS) na ausência de duplas ligações e são encontrados principalmente em gorduras animais como as presentes nas carnes vermelhas e derivados do leite³.

Os principais representantes dos AGS são os ácidos láurico, palmítico e o esteárico. Já os Ácidos Graxos Insaturados (AGI) são divididos em Ácidos Graxos Monoinsaturados (AGM) e em Ácidos Graxos Poliinsaturados (AGP). Os primeiros são caracterizados pela presença de uma insaturação e seu principal representante é o ômega 9 (ácido oléico), estão presentes em óleos, tais como o azeite de oliva, abacate, nozes e amêndoas⁴, os AGP são caracterizados pela presença de duas ou mais insaturações, os principais representantes são os Ômega 3 e 6 (n-3 e n-6)¹. A designação de ômega tem relação com a posição da primeira dupla ligação, contando a partir do grupo metílico final da molécula de ácido graxo⁵. As principais fontes na dieta dos AGP são o óleo de canola, peixes de água fria e algumas sementes (n-3) e o óleo de soja (n-6)¹.

Dentro dos AGI, incluem-se os chamados Ácido Graxos Trans (AGTs) que são isômeros geométricos de ácidos graxos insaturados *cis*, apresentando a mesma forma molecular, mas diferenciando-se na sua estrutura⁶. Os AGTs podem ser obtidos pelo processo de hidrogenação parcial ou naturalmente produzido por animais ruminantes, por meio da hidrogenação parcial e/ou isomerização de ácidos graxos *cis*-insaturados, a partir do hidrogênio liberado durante a oxidação de substratos, tendo enzimas bacterianas como catalisadores⁸. Já a gordura trans artificial é produzida pela hidrogenação parcial de óleos vegetais utilizando gás hidrogênio e um catalisador metálico⁹. Cerca de 90% dos AGTs da dieta são provenientes de óleos vegetais poliinsaturados que passaram pelo processo industrial de hidrogenação, descrita como um processo no qual se tem a adição catalítica de uma molécula de hidrogênio na dupla ligação entre moléculas de carbonos¹⁰. Como resultado, ocorre redução do grau de insaturação, além de seu aumento no ponto de fusão, resultando em uma maior estabilidade oxidativa e funcionalidade das frações semi-sólidas produzidas, sendo por isso amplamente utilizados pelas indústrias de alimentos¹⁰. Devido a este processo, a adição destas gorduras nos produtos industrializados, confere maior sabor, consistência e durabilidade aos alimentos¹¹. São exemplos de alimentos contendo AGTs as bolachas, salgadinhos, folhados, pipoca de microondas, biscoitos e a maioria dos alimentos que levam margarina na sua composição⁸.

Dentro dos AGP, existem os chamados Essenciais (AGPE), que não podem ser sintetizados diretamente pelo organismo humano, eles devem apenas ser fornecidos através da alimentação, dentre os quais se destacam o ácido linoléico (n-6) e o ácido alfa-linolênico (n-3)¹². Os ácidos graxos das famílias n-6 e n-3 ou Ômega 6 e Ômega 3, são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoléico e alfa-linolênico, pela ação de enzimas alongase e dessaturase⁷. Os n-3 de cadeia longa, incluindo as famílias do EPA (ácido ecosapentaenóico) e DHA (ácido docosahexaenóico), são gorduras dietéticas e suas fontes são principalmente os peixes de águas frias e algumas sementes como a linhaça e chia e estão relacionadas com vários benefícios à saúde¹³. Eles desempenham um importante papel nos processos anti-inflamatórios, na viscosidade das membranas e na imunidade do organismo como um todo¹⁴. O DHA é um componente de todas as membranas e é encontrado em abundância no cérebro e na retina. O EPA e o DHA são também os precursores de vários metabolitos, eles são potentes mediadores lipídicos e seus benefícios a saúde são muito estudados^{14,13} e serão abordados adiante. A Tabela 1 descreve os tipos de AGs, sua nomenclatura usual e estrutura química. A Tabela 2 descreve as principais fontes alimentares dos AGs, e tem por objetivo facilitar a utilização dos mesmos no dia a dia.

DOENÇA CARDIOVASCULAR E ATEROSCLEROSE

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DCV é a principal causa de morte no mundo, perfazendo 30% das mortes globais¹⁵, taxa muito semelhante à encontrada no Brasil¹⁶. De modo interessante, mais de 80% das mortes registradas por DCV no mundo ocorrem em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos¹⁷. A base patogênica inicial que dá início ao processo de DCV e por consequência para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose¹⁸, processo que se desenvolve de maneira insidiosa ao longo de décadas. A aterogênese é caracterizada pelo

desenvolvimento de placas gordurosas, na superfície interna das paredes arteriais. Os cristais de colesterol, juntamente com a proliferação celular, podem ocasionar a projeção da placa para o lúmen arterial, causando redução acentuada do fluxo sanguíneo podendo gerar oclusão completa do vaso¹⁸. Uma vez que ela pode se iniciar muito precocemente na vida, estudos de autópsias em pessoas que faleceram por outras razões que não DCV, mostram que mesmo crianças já apresentam estrias fibrosas¹⁹. As consequências clínicas (como infarto agudo do miocárdio [IAM]) e Acidente Vascular Cerebral [AVC]) associam-se intimamente com determinados fatores de risco cardiovascular, entre eles a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, redução do HDL-c, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e obesidade^{20,21}. Além disso, a aterosclerose caracteriza-se por um processo inflamatório crônico da parede vascular, como a elevação de marcadores inflamatórios séricos, como a proteína C-reativa ultra-sensível, que tem se associado a um maior risco de eventos cardiovasculares²².

Nos últimos 30 anos ficou mais evidente, que não só a quantidade de gordura é importante para o metabolismo e desenvolvimento de doenças, mas também a qualidade e a composição destas gorduras.

ÁCIDOS GRAXOS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Estudos da década de 80 e 90, mostraram que a ingestão de gordura saturada e colesterol da dieta estão associados com a presença de doença arterial coronariana (DAC)^{23,26}. Um dos possíveis mecanismos através do qual a ingestão de AGS eleva o risco de DAC é pelo aumento do estado pró- inflamatório, através da ativação de monócitos/macrófagos e da liberação de marcadores inflamatórios dos adipócitos²⁵. Entretanto, estudos epidemiológicos mais recentes^{24,27,28}, mostraram uma relação mais heterogênea, variando desde positiva ou até mesmo à ausência de associação²⁷ de gordura saturada na dieta com mortalidade por DAC e/ou

morbidade. Devemos considerar que nem todos os AGS da dieta afetam igualmente os fatores de risco de DAC e que diferentes fontes de alimentos podem também desempenhar um papel importante. Por exemplo, uma dieta de alto teor de ácido esteárico (C18:0) diminui o LDL colesterol, quando comparada com dietas enriquecidas com ácido palmítico (C16:0) ou de ácido mirístico (C14:0) e ácido láurico (C12:0)^{29,30}, entretanto, todos eles pertencem a família dos AGS, o efeito do ácido palmítico é maior no aumento dos níveis de LDL-colesterol quando comparado ao ácido láurico³¹.

Uma recente metanálise de estudos de coorte prospectivos avaliou a associação da gordura saturada com DCV, e não encontrou nenhuma evidência significativa de que a gordura saturada da dieta está associada à maior risco de DAC³². Este estudo sugeriu ainda, que os efeitos benéficos de dietas com redução de gordura saturada sobre o risco de DAC, poderiam ser dependentes de um aumento significativo em gordura poliinsaturada nessas dietas³² e não pela redução da gordura saturada. Entretanto, uma recente avaliação dos dados recuperados do *Diet Heart Study Sydney* evidenciou que a substituição de gordura saturada na dieta por ácido n-6 linoléico (um tipo AGP) não mostrou benefícios ou redução nas taxas de mortalidade geral e por DAC³³.

Dentro desta questão, também foi avaliada a relação dos AGs da dieta com efeitos nas doenças vasculares encefálicas. Em um estudo caso controle, com 297 indivíduos que tiveram episódios de AVC, que avaliou o valor energético total proveniente de lipídeos, verificou que os AGM, AGP e AGS são fatores protetores independentes e que o aumento do consumo de AGTrans aumenta o risco para desenvolver isquemias cerebrais³⁴. Os achados deste estudo se assemelham a estudos mais antigos, como o *Framingham Heart Study*³⁵ onde houve associação inversa entre os AGS com risco para AVC como também no *Honolulu Heart Program*³⁶. Ambos relacionam a ingestão de lipídeos totais inversamente com a incidência de AVC, porém diretamente com a doença coronariana. O que alguns autores sugerem é que os AGS podem afetar a aterosclerose coronariana, mas não as artérias cerebrais levando em consideração que os mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose podem se diferenciar entre as artérias cerebrais e coronárias, por isso as gorduras podem afetar de maneira diferente estes vasos^{34,37,38}.

Na última atualização da Cochrane sobre os efeitos da gordura saturada em desfechos cardiovasculares, foi sugerida que a redução da ingestão de AGS, através da redução dos lipídeos totais ou modificação dos tipos de lipídeos da dieta, diminui em 14% o risco de DCV de acordo com resultados de ensaios clínicos com duração de 6 meses³⁹.

ÁCIDOS GRAXOS NA PREVENÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Monoinsaturados

Um dos primeiros estudos prospectivos a avaliar os efeitos dos AGM foi o *Lyon Diet Heart Study*, avaliando os efeitos benéficos de uma dieta mediterrânea em indivíduos com IAM⁴⁰. Metanálises^{41,42,43} recentes de estudos de coorte investigaram os efeitos das gorduras da dieta com eventos coronarianos e morte cardiovascular. Skeaff e Miller⁴¹ não observaram efeito de dietas ricas em AGM e risco de eventos coronarianos e morte. Jakobsen⁴² em metanálise de estudos de coorte, incluiu 344.696 indivíduos, observaram uma correlação positiva entre dieta rica em AGM e risco de eventos coronários, mas não com mortalidade. Eles explicam que, na dieta ocidental, o fornecimento AGM é predominantemente de origem animal, resultando em um fator de confusão que deve ser levado em consideração quando se comparam as gorduras da dieta⁴², uma vez que a fonte habitual de AGM é o ácido oleico que é de origem vegetal.

Em outra metanálise de estudos de coorte, observou-se que o consumo de AGM associou-se com redução significativa no risco de doença coronariana⁴³. Duas outras metanálises de ensaios clínicos randomizados e estudos de coortes, também sugerem efeitos benéficos, porém não conclusivos, de dietas ricas em AGM e redução de DCV^{44,45}.

Poliinsaturados

Quanto aos AGP, sugere-se que o uso do AGP n-3 (EPA e DHA), derivados dos óleos de peixes, poderiam reduzir o risco de DCV pelos efeitos benéficos na aterosclerose, inflamação e processos trombóticos⁴⁶. Os benefícios do uso de AGP n-3 na redução de mortalidade por DCV têm sido documentados em pacientes que sobreviveram a IAM¹⁴.

Uma metanálise com estudos randomizados envolvendo pacientes com doença cardíaca mostrou que a suplementação dietética com n-3 EPA e DHA de até 2g/dia proveniente do óleo de peixe, reduziu a taxa de morte por doença cardíaca coronária em 20%, mas não os efeitos de arritmia ou morte por qualquer outra causa⁴⁷. Mozaffarian D, concluiu em sua metanálise de estudos de coorte e ensaios clínicos, que uma ingestão diária de 250mg de EPA e DHA de fonte natural dietética, reduz o risco de doença coronária fatal em 36%, não mostrando um benefício adicional de maior consumo⁴⁸. Em contra partida, em dois ensaios clínicos randomizados, placebos controlados, que avaliaram a ingestão de margarinas enriquecidas ou cápsulas de 1g com suplementação de n-3 EPA e DHA em pacientes que tiveram eventos cardiovasculares e em pacientes de alto risco para eventos, porém ainda sem o evento, a suplementação não reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares ou risco de morte neste pacientes^{49,50}.

Há menos evidência para um efeito protetor de ácido alfa-linolênico (AAL) derivado de plantas. Uma metanálise de cinco estudos prospectivos mostrou que o risco de doença cardíaca coronária fatal, foi 21% menor entre os indivíduos que tiveram uma alta ingestão de AAL até 2.0g/dia do que entre os indivíduos que tiveram uma baixa ingestão menos de 1.2g/dia de AAL ambos de fontes óleos vegetais da dieta⁵¹. Em estudo de coorte que incluiu 76.763 mulheres adultas sem histórico de câncer e DCV, que participaram do *Nurses' Health Study*, tiveram o consumo de AAL referido através de questionário alimentar no início do estudo, em 1984 e com período de 18 anos de follow-up. Os dados sugerem que o aumento do consumo de AAL pode diminuir o risco para desenvolvimento de DCV⁵².

Estudos com n-3 provenientes da dieta, têm demonstrado que estes ácidos graxos reduzem a vulnerabilidade à arritmias cardíacas pelo enriquecimento das membranas do miocárdio^{53,54}. Estes resultados corroboram as associações inversas que têm sido observadas em estudos caso-controle e estudos de coorte avaliando o consumo de EPA e DHA de peixes como parte da dieta e o risco de morte súbita cardíaca^{55,56}. Erkkilä e cols randomizaram 33 indivíduos com DCV em grupos com diferentes doses de n-3 na dieta por oito semanas: elevado consumo de peixe magro, elevado consumo de peixe rico em gordura e controle. O grupo que consumiu quatro vezes na semana peixe rico em gordura em sua dieta (em torno de 1,07g/dia de n-3) aumentou o HDL colesterol em 62mg/dL quando comparado ao grupo controle, o que pode indicar um efeito benéfico para saúde⁵⁶. A dose-resposta e a relação entre a ingestão de EPA e DHA e o risco de morte cardíaca não são bem esclarecidas, hipóteses para as diferenças nos achados, podem estar relacionada com as diferenças entre as características étnicas entre as populações⁵⁷.

Uma metanálise de estudos randomizados controlados considerou os efeitos especificamente de n-6, assim como uma combinação de n-6 e n-3, e criticou estudos que aconselham substituir ácidos graxos saturados por ômega-6 de óleos vegetais. A crítica inclui acompanhamento de pesquisas relevantes com desfechos desfavoráveis; inclusão de ensaios com desenho fraco e fatores de confusão dominantes; falha em distinguir entre os ensaios que aumentaram seletivamente n-6 de ensaios que aumentaram substancialmente o n-3⁵⁸.

Ácidos Graxos Trans

Existem diversos estudos científicos que demonstram os efeitos negativos à saúde que decorrem do consumo de AGTs provenientes da gordura vegetal parcialmente hidrogenada produzida industrialmente^{6,7,28}. Os principais efeitos adversos do consumo dos AGTs são referentes à concentração plasmática de lípideos²⁹. Kummerow FA, observou que a ingestão deste tipo de AGs é capaz de induzir aumento nas concentrações de LDL-c e de reduzir as concentrações de HDL-c de forma significativa⁵⁹. Após um ano de seguimento de uma coorte com 400

pacientes hospitalizados com DCV, foi observado que a redução de 1% (kcal/dia) de AGTs da dieta foi significativamente associada com a redução do número de partículas de LDL, um novo fator de risco modificável e marcador de progressão de DCV, de maneira independente de outros fatores confundidores⁶⁰. Posteriormente, demonstrou-se que os AGTs também levam a aumento na concentração plasmática de triglicérides, quando comparados a gorduras mono ou poliinsaturadas⁶¹. Ensaios clínicos sugerem que o consumo de AGTs provenientes de óleos vegetais hidrogenados, possuem efeitos negativos na DCV por seu efeito hipercolesterolêmico e pró inflamatório. Fortes correlações positivas entre níveis eritrocitários de AGTs (marcador biológico do consumo dietético) e marcadores de inflamação sistêmica foram encontradas em indivíduos com DCV estabelecida, demonstrando que o consumo de AGTs é pró inflamatório. Além disso, seu consumo é associado ao aumento dos níveis circulantes de marcadores de disfunção endotelial⁶².

Em relação aos desfechos de saúde, uma metanálise de estudos prospectivos realizada por Mozaffarian D e Rimm EB indicaram um aumento de 32% no risco de IAM ou morte por doença coronariana para cada substituição de 2% de energia proveniente de carboidratos, AGS, AGM e AGP, respectivamente, por AGTs⁴⁸. Uma recente revisão de literatura com estudos observacionais, de coorte e ensaios clínicos randomizados²⁸, sugerem que os AGTs provenientes da gordura animal se tornaram a maior fonte de gorduras trans da dieta, devido a grande especulação das indústrias em tentar reduzir as gorduras hidrogenadas da dieta. Os efeitos dos AGTs de ruminantes sobre o risco de doenças cardiovasculares ainda não foram totalmente esclarecidos. Alguns estudos epidemiológicos não encontraram associação entre a ingestão de AGTs provenientes de ruminantes e o risco de doenças coronarianas, enquanto outros encontraram associações positivas e negativas não estatisticamente significantes⁷. Dados sobre os efeitos de AGTs de ruminantes sobre as lipoproteínas plasmáticas porém, são escassos. Lacroix e cols publicou no *American Journal of Clinical Nutrition*, que o consumo de uma manteiga produzida com AGTs naturais de ruminantes por 61 mulheres saudáveis não influenciou a concentração de LDL-c. Entretanto, entre as mulheres com Índice de

Massa Corporal (IMC) igual a 25 kg/m² houve redução estatisticamente significativa de 2,8% na concentração de HDL-c⁶³.

RECOMENDAÇÕES

A recomendação das DRIs (*Dietary Reference Intakes*) para indivíduos saudáveis é que entre 20 a 35% do total de calorias da dieta sejam provenientes das gorduras⁶⁴. A OMS publicou em 2008¹⁶ um *Technical Report* contendo recomendações de ingestão de nutrientes visando à prevenção das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) segundo as indicações da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, FAO,2008⁶⁵. As recomendações para o consumo de gorduras (em % do valor calórico total) encontram-se na Tabela 3.

De acordo com a V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁶⁶, substituir AGS da dieta por AGPE n-6, perfazendo 5% a 10% da energia total, pode ser recomendado para reduzir o risco cardiovascular. A Diretriz, também estimula o consumo de n-3 marinho de 2-4g/dia.

As recomendações Brasileiras são semelhantes com as da *American College of Cardiology* e a *American Heart Association (ACC/AHA)*⁶⁷, onde a ingestão de lipídios totais para diminuição do risco de doença cardiovascular para a população sadia é de 25 - 30% do VET. Qualitativamente, os indivíduos devem ingerir de 5 a 6% de AGS, menos de 1% de AGTs e < 300 mg de colesterol por dia. Além disso, deve-se promover a ingestão de 15 a 30 g de AGM, devendo-se evitar especificamente manteigas, gordura hidrogenada e óleos parcialmente hidrogenados, como também banha e óleo de palma⁶⁷.

Não há consenso quanto à quantidade máxima permitida de AGTs na dieta; no entanto, em geral recomenda-se que seu consumo não exceda 1% das calorias

totais⁶⁸. A Resolução RDC nº360/2006, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), determina que o valor de gordura trans seja declarado na rotulagem nutricional; entretanto, a informação nutricional pode ser expressa como "zero" quando o alimento contiver quantidades menores ou iguais a 0,2 g por porção⁶⁹.

DIETOTERAPIA

Algumas evidências indicam que dietas com padrão mediterrâneo, podem ter efeitos benéficos na redução do risco para doenças cardiovasculares^{70,71,72}. As dietas mediterrâneas se caracterizam por um alto consumo de azeite de oliva, frutas, nozes, legumes e cereais; uma ingestão moderada de peixes e aves; uma baixa ingestão de produtos lácteos, carnes vermelhas, carnes processadas, doces; e vinho com moderação⁷³. Em um estudo multicêntrico na Espanha, para prevenção primária em indivíduos com alto risco para DCV, foram comparados os efeitos da dieta mediterrânea com um grupo controle em 7447 participantes. Os achados mostram que o grupo com dieta mediterrânea, apresentou 30% menos chance de risco cardiovascular⁷². Em duas coortes, *The Nurses' Health Study* e *The Health Professionals Follow-up Study*, o consumo de oleaginosas 7 vezes ou mais por semana foi inversamente relacionado com o risco de mortalidade por DCV, em homens e mulheres⁷⁴. A Tabela 4 apresenta um exemplo de plano alimentar saudável no padrão mediterrâneo, segundo a avaliação dos autores, . Contemplando o uso de gorduras poliinsaturadas, levando em consideração as recomendações indicadas para prevenção de DCV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação dos AGs e DCV mudou conforme os estudos foram evoluindo ao longo do tempo. A quantidade e os tipos de AGs na prevenção ou redução de eventos cardiovasculares ainda permanece controverso e apresenta crescente discussão. O total de gorduras da dieta não parece ser um fator determinante para os desfechos cardiovasculares, portanto, o tipo de gordura deve ser priorizado nas recomendações dietéticas. Em relação à gordura saturada, parece ser mais importante dar ênfase ao tipo de fonte alimentar e ao consumo moderado. Os AGM, de acordo com últimos estudos estão associados à redução de DCV, principalmente, através do consumo da dieta estilo mediterrânea. Em relação aos AGP, o n-3 proveniente da inclusão dos peixes na dieta confere proteção cardiovascular. Entretanto, a suplementação de óleo de peixe não apresenta o mesmo benefício na saúde. A discussão a respeito do aumento do n-6 na dieta, em decorrência de sua utilização em substituição da gordura saturada, ainda permanece aberta. Em relação aos AGTs, existe consenso na literatura, que mostra evidências homogêneas e sugere que o consumo de AG trans está relacionado com aumento do risco de DCV e que, portanto, deve ser reduzida através da restrição de alimentos industrializados.

REFERÊNCIAS

1. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JE L, Matsushita M, Souza NE et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutr.* 2006;19(6): 761-770.
2. Gonçalves VSS., Chaves OC, Ribeiro SMR, Sant'Ana LFR, Franceschini SCC, Priore SE. Disponibilidade domiciliar de lipídeos para consumo e sua relação com os lipídeos séricos de adolescentes. *Rev. paul. pediatr.* 2012; 30(2): 229-236.
3. Gioielli L A, Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura: os ácidos graxos. São Paulo. Manole; 2001. p.7-17.
4. Souza NE., Matsushita M, Visentainer JV. Ácidos Graxos: Estrutura, Classificação, Nutrição e Saúde. *Arq. Museu Dinâmico Interd.* 2012;2(2):102-107.
5. Suárez H, Héctor S M, Alicia F, Luiz Henrique B, Jane M, Adriana S, et al. Importância de ácidos graxos poliinsaturados presentes em peixes de cultivo e de ambiente natural para a nutrição humana. *Bol Inst Pesca.* 2002;28(1);101-110
6. Gustavo A, Costa V, Bressan J, Sabarense CM. Ácidos graxos trans: alimentos e efeitos na saúde. *Arch. Latin. Nutri.* 2006;56 (1):12-21.
7. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2009;53(5):595-607.
8. Martin C A, Matsushita M, Souza N E. Ácidos graxos trans: implicações nutricionais e fontes na dieta. *Rev. Nutr.* 2004;17(3): 351-359
9. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans-a quantitative review. *PLoS One.*2010;5(3):e9434.

10. Hissanaga VM, Proença RPC, Block JM. Ácidos graxos trans em produtos alimentícios brasileiros: uma revisão sobre aspectos relacionados à saúde e à rotulagem nutricional. *Rev Nutr.*2012;25:(5);17-30.
11. Lock AL, Peter WP, Dale EB. The biology of trans fatty acids: implications for human health and the dairy industry. *Aust J Dairy Technol.* 2005;60(2):134-42.
12. Perreault M, Michael AZ, Flavia B, Susan S, Alaa B, Andrea B, David MM. A distinct fatty acid profile underlies the reduced inflammatory state of metabolically healthy obese individuals. *Plos One.* 2014;9:(88);539.
13. Galan P, Kesse-guyot E, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases : a randomised placebo controlled. *BMJ.* 2010; 341: c6273
14. Swanson D, Block R, Mousa SA. Ômega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life 1. *Advances in Nutrition: An Inter. Rev. Jour.* 2012;(2):1-7.
15. Go AS, Bauman M, Coleman King SM et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Amer. Col Cardiol.* 2014;63(12), 1230-1238.
16. World Health Organization. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva:WHO; 2008.
17. Santos R.D., Gagliardi A.C.M., Xavier H.T., Magnoni C.D., Cassani R., Lottenberg A.M. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1Supl.3):1-40.
18. Carvalho AC, Oliveira L AF, Melo DP, Crosué-Rebello I, Campos PSF. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. *Rev. Med Bio.* 2010;(9):73-77.

19. Gerber ZRS, Zielinsky P, Alegre P. Fatores de risco de aterosclerose na infância um estudo epidemiológico. *Arq. Bras Cardiol.* 1997; 69(4):231-236.
20. Filho RDS, Tânia L, Martinez R Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas! *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(3):212-4.
21. Nobre F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Supl. 1):1-51.
22. Motta NAVD, Fumian MM., Castro JPD, Brito FC.FD. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêutica. *Rev Bras Cardiol.*2013;26(5):390-99.
23. Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke.* 1984;15(1):15-23.
24. Yamagishi, K, Issa H, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Ishihara J. et. al. Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Euro. Heart Jour,* 2013;34(16):1225-1232.
25. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2062-8.
26. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet.*1993;341(8845):581-5.
27. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Goldbourt U, Howard BV, Fabsitz RR, Zephier EM, Mattil C, Lee ET. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):894-902.

28. Nestel P. Trans fatty acids: are its cardiovascular risks fully appreciated? *Clin Ther.* 2014;36(3):315-21.
29. Tholstrup T, Ehnholm C, Jauhiainen M, Petersen M, Hoy C, Lund P, et al. Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):564-9.
30. Grande F, Anderson JT, Keys A. Comparison of effects of palmitic and stearic acids in the diet on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 1970;23(9):1184-93.
31. Denke MA, Grundy SM. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(5):895-8.
32. Siri-tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Amer J Clin Nutri.* 2010;1(5):535-46.
33. Ramsden CE, Zamora D, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:e8707
34. Monteiro I, Almeida MDV. Gordura alimentar e risco de acidente vascular cerebral isquémico no norte de Portugal. *Acta Med Port.* 2007;20(4): 307-18.
35. Mcgee D, Reed D, Stemmerman G, Rhoads G, Yano K, Feinleib M. The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years. *Intern J Epidemiol.* 1985;14(25):97-105.
36. Gillman MW, Cupples A, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *J Am Medic Assoc.* 1997;278(24):2145-50.
37. Vasconcelos CAG, Bressan J, Sabarense CM. Ácidos Graxos trans: alimentos e efeitos na saúde. *Arq Latinoam Nutr.* 2006;56(1):12-21.

38. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F Lipoproteína (a): estrutura, metabolismo, fisiopatologia e implicações clínicas. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):76-84.
39. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochr Data Sys Rev.* 2011;7;CD002137.
40. Lorigeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994, 343(8911):1454-1459.
41. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):173-201.
42. Jakobsen UM, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1425-1432.
43. Mente A, Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-69.
44. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutri.* 2012;4(12):1989-2007.
45. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011(2-4);59:176-86.
46. Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2439-50.

47. Léon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2931.
48. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *J AmMedic Assoc*. 2006;296(15):1885-99.
49. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events After Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010; 363(21):2015-26.
50. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P et al. N-3 Fatty Acids in Patients With Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J. Med*. 2013;368(19):1800-8.
51. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Nutritional epidemiology: research communication dietary -linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but Increased prostate cancer risk. *J of Nutr*, 2004,134(4):919-22.
52. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, Willett WC et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*.2005;112(21):3232-8.
- 53 Leaf. A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*. 2003;107(21):2646-52.
- 54 London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiac Arrhythmias: Prior Studies and Recommendations for Future Research A Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 2007;116(10):320-335

55. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright, J. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*.1995;274(17):1363-7.
56. Erkkilä AT, Schwab US, Lehto S, de Mello VD, Kangas AJ, Soininen P et al. Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: A controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):126-33.
57. Suburu , Gu Z, Chen H, Chen W, Zhang H, Chen YQ. Fatty acid metabolism: Implications for diet, genetic variation, and disease. *Food Biosci*.2013;4:1-12.
58. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010; 104(11):1586-600.
59. Kummerow FA. The negative effects of hydrogenated trans fats and what to do about them. *Atheros*. 2009; 205(2): 458-65.
60. Garshick M, Mochari-Greenberger H, Mosca L. Reduction in dietary trans fat intake is associated with decreased LDL particle number in a primary prevention population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(1):100-6.
61. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*.2009;63(Suppl 2): S22-S33.
62. Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1175-84.
63. Lacroix E, Charest A, Cyr A, Baril-Gravel L, Lebeuf Y, Paquin P, et al. Randomized controlled study of the effect of a butter naturally enriched in trans fatty acids on blood lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):318-25.

64. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington (DC): National Academy Press; 2005.
65. Paper FAOF, Joint FAO, WHO Expert Consultation. Fats and fatty acids in human nutrition. Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation;2008; 10-14 November;Geneva; 2008.
66. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH., Rocha VZ., Sposito AC ET AL. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):1-20.
67. American Heart Association. 2013 prevention guidelines tools: CV risk calculator. Dallas, TX: American Heart Association; 2013.
68. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88(S1): 2S-19S.
69. Proença RPC, Silveira BM. Recomendações de ingestão e rotulagem de gordura trans em alimentos industrializados brasileiros: análise de documentos oficiais. Rev. Saúde Pública; 2012; 46(5):923-8.
70. Chiva-Blanch GL, Badimon RE. latest evidence of the effects of the mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. Current Atheroscl Report. 2014;16(10): 1-7.
71. Klonizakis M, Ahmad A, Geoff M. Long-term effects of an exercise and Mediterranean diet intervention in the vascular function of an older, healthy population. Micro Research. 2014; 95:103-7
72. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F et AL. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013; 368(14):1279-90.

73. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(Suppl 1):1402S-6S.
74. Bao Y, Han J, Hu FB, Giovannucci L E, Stampfer MJ, Willett CW et al. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med.* 2013;369(21):2001-11.

Tabela 1 - Principais Ácidos Graxos e Nomenclatura

Ácidos Graxos Saturados	
Estrutura química	Nomenclatura usual
C4:00	Ácido Butílico
C5:00	Ácido Valérico
C6:00	Ácido Capróico
C8:00	Ácido Caprílico
C10:0	Ácido Cáprico
C12:0	Ácido Láurico
C14:0	Ácido Mirístico
C16:0	Ácido Palmítico
C18:0	Ácido Esteárico
C20:0	Ácido Araquídico
C24:0	Ácido Lignocérico
Ácidos Graxos Monoinsaturados	
Estrutura química	Nomenclatura usual
C16:1 ω -9	Ácido Palmitoléico
C18:1 ω -9	Ácido Oléico
C120:1 ω -9	Ácido Gadoleico
Ácidos Graxos Poliinsaturados	
Estrutura química	Nomenclatura usual
C18:2 ω -6	Ácido linoléico
C18:3 ω -6	Ácido γ -linolênico

C18:3 ω -3	Ácido α -linolênico
C20:4 ω -6	Ácido araquidônico
C20:5 ω -3	Ácido eicosapentaenóico
C22:6 ω -3	Ácido docosaexaenóico

Tabela 2 – Ácidos Graxos e suas principais fontes nutricionais

Tipo	Fonte Alimentar
Ácido Graxo Saturado	Leite integral, manteiga, creme de leite, chantilly, queijos gordos (provolone, parmesão, mussarela), banha de porco, bacon, carnes gordas, pele das aves e dos peixes, leite de coco.
Ácido Graxo Monoinsaturado	Óleo de oliva, óleo de canola, azeitona, abacate, amendoim, castanhas, nozes e amêndoas.
Ácido Graxo Poliinsaturado	Presentes nos peixes, óleos vegetais (girassol, soja, milho, canola, açafraão, algodão, gergelim) e nas frutas oleaginosas (castanhas, nozes, avelãs).
Ômega 6	Carnes, óleo de primula e girassol, semente de abóbora, milho, cânhamo, soja, gergelim, borage, canola, linhaça, groselha negra e azeite de oliva.
Ômega 3	Óleo de peixe (salmão, atum, arenque, sardinha), linhaça, chia, cânhamo, semente de abóbora, groselha negra, gema de ovo, óleo de canola e soja.
Ácido Graxo <i>Trans</i>	Sorvetes, chocolates, pães recheados, molhos para salada, sobremesas cremosas, biscoitos recheados, <i>nuggets</i> , <i>croissants</i> , tortas, bolos industrializados, margarinas duras e alguns alimentos de “ <i>fast-foods</i> ”.

Tabela 3 - Recomendações para consumo de gordura para prevenção de doenças crônicas

Ácidos Graxos	% do VET
Totais	20 a 35%
Saturados	<10%
Poliinsaturados:	6 a 11%
◦ Ômega 6	2,5 – 9%%
◦ Ômega 3 EPA e DHA	0,5 - 2%
◦ Ômega 3 ALA	>0,5%
Monoinsaturados	Por diferença*
Trans	<1%

*O cálculo da quantidade de gordura monoinsaturada é feito da seguinte forma: gordura total - (ácidos graxos saturados + poliinsaturados + trans).

VET – Valor energético Total. Fonte: WHO/FAO,2008

Tabela 4 – Exemplo de plano alimentar diário para prevenção de doença cardiovascular

Café da manhã	1 xícara de café com leite desnatado +2 fatias de pão integral + 1 fatia de queijo branco + 1 colher de sopa de geléia diet.
Lanche da manhã	1 fruta + 3 castanhas do Pará.
Almoço	1 prato de legumes crus e cozidos com uma colher de chá de azeite de oliva + 1 porção 120g de salmão cozido + 3 colheres de arroz integral + 1 concha de feijão.
Lanche da tarde	½ abacate esmagado com gostas de limão + 10 amêndoas sem sal + 1 iogurte desnatado + 1 colher de sopa de linhaça triturada ou chia.
Jantar	1 prato de legumes crus e cozidos com uma colher de chá de azeite de oliva + 1 porção de 100g de frango grelhado.

Capítulo II

Artigo Original

Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes

Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes

Running title: Saturated fatty acids and adiponectin

Raquel Eccel Prates^{1,2}

Mileni V. Beretta^{1,2}

Filipe V. Nascimento¹

Fernanda R. Bernaud¹

Ticiania C. Rodrigues, MD, PhD¹⁻³

¹ Graduate Program in Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

³ Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author and reprint requests:

Ticiania C. Rodrigues, MD, PhD

Division of Endocrinology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS 90035-003

Brazil

E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Phone: + 55 51 3359 8127 Fax: + 55 51 3359 8777

ABSTRACT

Background: Adiponectin is a protein secreted by adipose tissue. It plays a key role in insulin resistance and has anti-inflammatory and anti-atherogenic functions. Changes in diet can influence adiponectin levels. Different dietary interventions, especially those altering fatty acid intake, have been reported as possible mediators of adiponectin levels. **Methods:** Cross-sectional study of 122 subjects with type 1 diabetes (T1DM). Dietary intake was evaluated by 3-day weighed-diet records. Adiponectin levels were categorized into tertiles (T1, <10.26 µg/mL; T2, 10.261–18.28 µg/mL; T3, >18.281 µg/mL). **Results:** Mean age was 38±11 years, and mean duration of diabetes was 17±9 years. After multiple regression analysis, waist-to-hip ratio (WHR) ($r=-0.19$, $p=0.03$), age ($r=-0.22$, $p=0.01$), systolic blood pressure (SBP) ($r=-0.27$, $p=0.002$), diastolic blood pressure (DBP) ($r=-0.19$, $p=0.30$), total lipid intake (g) ($r=-0.20$, $p=0.02$), saturated fatty acid (SFA) intake ($r=-0.25$, $P=0.004$), monounsaturated fatty acid (MUFA) intake ($r=-0.21$, $p=0.02$), cholesterol intake (mg) ($r=-0.20$, $p=0.021$), sodium intake (g) ($r=-0.19$, $p=0.03$), and urinary albumin excretion rate (UAE) (mcg/24h) ($r=0.26$, $p=0.02$) correlated with adiponectin levels. Even after adjustment for age, SBP or DBP, UAE, and WHR in all models, inverse associations between adiponectin levels and intake of total SFA and the MUFA and polyunsaturated fatty acid (PUFA) fractions were observed. Subjects in the first and third tertiles of adiponectin, exhibited the greatest differences between adiponectin levels, with a trend toward increasing levels with higher SFA intake. **Conclusions:** The present study suggests that high SFA intake may be associated with lower adiponectin levels in patients with T1DM.

Keywords: Type 1 diabetes, Adiponectin, Saturated fatty acid

INTRODUCTION

Adiponectin is a protein secreted by adipose tissue. It plays a key role in insulin resistance and has anti-inflammatory and anti-atherogenic functions^{1,2}. Adiponectin acts on two receptors, AdipoR1 and AdipoR2, both of which are expressed mainly in skeletal muscle and liver³.

Adiposity (particularly visceral adiposity) correlates negatively with adiponectin levels, as does body mass index (BMI)⁴. Additionally, studies have shown that plasma adiponectin levels are reduced not only in the obese but also in patients with obesity-related diseases, such as type 2 diabetes (T2DM) and coronary heart disease⁵. Hotta et al have shown that adiponectin levels are lower in patients with T2DM than in non-diabetic persons, and are particularly lower in subjects with coronary artery disease (CAD)³. In patients with T2DM, adiponectin is also associated with glycemic control and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels⁶.

In contrast the serum concentration of adiponectin is high in subjects with type 1 diabetes (T1DM), and it has been suggested that this increase in concentration rise in response to damage may be compensatory or have a vascular-protective role in these patients⁷. Some studies have shown that elevated adiponectin levels could be compensatory to the progression of insulin deficiency and the development of diabetic nephropathy in patients with T1DM of more than 10 years' duration^{8,9,10}. The mechanisms of the relationship between adiponectin and vascular complications are still unclear¹¹.

Changes in diet can influence adiponectin levels. Different dietary interventions, especially those altering fatty acid intake, have been reported as possible mediators of adiponectin concentrations^{4,12,13}. Mantzoros et al evaluated 987 women with T2DM and their nutritional habits. The highest adiponectin levels were seen in subjects who followed a Mediterranean diet rich in fish and omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs)¹⁴. Besides fatty acids, higher fiber and whole-grain intake and a diet with low-glycemic index foods are also associated with higher adiponectin levels¹⁵. Although no data exist on these associations in people with T1D.

The present study sought to evaluate dietary factors, especially saturated fatty acid (SFA) intake, and their association with serum adiponectin levels in subjects with T1DM.

METHODS

Subjects

This cross-sectional study was conducted on a sample of subjects with T1DM recruited consecutively from the outpatient endocrinology clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a large teaching hospital in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil. T1DM was defined by onset before 40 years of age, presence of ketonuria or ketonemia at the time of diagnosis, and dependence on insulin therapy to sustain life. Patients were selected on the basis of the following criteria: no dietary counseling by a registered dietitian during the 6 months preceding study enrollment, to not influence the nutritional habits, age >18 years, and duration of diabetes >5 years. Patients with renal failure, symptomatic heart failure (NYHA class III or IV), acute cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, or acute pulmonary edema) in the preceding 6 months, or inability to complete weighed dietary records were excluded from the sample. All current medications were continued, except for statins (samples were stored for serum fatty acid measurements) discontinued for 6 weeks. The recruitment process took place from January 2011 to December 2012, and all subjects enrolled provided written informed consent for participation. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee.

Clinical evaluation

The clinical evaluation conducted in this study has been described elsewhere as used in the study Bernaud et al¹⁶. Briefly, patients answered questions about past medical history, current lifestyle, demographic data, and current medications. The frequency of exercise, according to activities carried out during a typical day, was graded into four levels on the basis of a standardized questionnaire, as described previously¹⁷.

Sitting blood pressure was measured twice after a 10-min rest, in the left arm, using a digital sphygmomanometer (Omron® HEM-705 CP). Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg on two separate occasions or use of antihypertensive drugs¹⁸. To evaluate for nephropathy, patients were classified according to the results of a random spot urine sample or 24-h timed urine collection (at least two samples obtained 6 months apart). Patients were considered normoalbuminuric when the urinary albumin excretion rate (UAE) was <17 mg/L or <20 $\mu\text{g}/\text{min}$; microalbuminuric when the UAE was 17–174 mg/L or 20–199 $\mu\text{g}/\text{min}$; and macroalbuminuric when the UAE was >176 mg/L or >199 $\mu\text{g}/\text{min}$ on at least two occasions in a 6-month period¹⁹.

Insulin resistance was calculated on the basis of the estimated glucose disposal rate (eGDR) equation, as published previously²¹.

Nutritional evaluation

BMI (kg/m^2) was calculated as body mass divided by height squared. Body mass was measured with a Filizola® scale (Filizola Balanças Industriais S. A., Brazil), and waist circumference (WC) was measured, at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest, using non-stretch fiberglass tape. Participants' usual diets were assessed once, by means of 3-day weighed dietary records (two nonconsecutive weekdays and one weekend day, approximately 7 days apart), as previously standardized²². Subjects were issued commercially available kitchen

scales (measurement range, 1–2000 g; CE-cuo-840, CUORI®, Italy) and measuring cups (25–250 mL; Marinex®, Brazil) and given detailed explanations and demonstrations of their use.

Subjects were considered adherent when the ratio of protein intake estimated by weighed dietary records to protein intake estimated by nitrogen output (protein intake-weighed dietary records/protein intake-nitrogen ratio) was between 0.79 and 1.26 standard²³. Completeness of urine collection was confirmed by 24-h urinary creatinine measurements. The nutrient content of dietary records was analyzed using the Nutribase 2007 Clinical Nutritional Manager software version 7.14 (Cybersoft, Phoenix, AZ, USA) and updates performed by researcher²⁴. Data were collected from January 2011 to December 2012. Nutrient intake was expressed as a percentage of total daily energy (%), in crude amounts (g/day), and as g/kg body weight. Nutritional information for frequently consumed foods was updated if necessary and/or supplemented with data obtained from local manufacturers of specific industrialized foods.

Laboratory methods

The UAE rate was measured by immunoturbidimetry (MicroAlb Sera-Pak® immuno microalbuminuria; Bayer, Tarrytown, NY, on Cobas Mira Plus [Roche®]; mean intra-assay and interassay coefficients of variation, 4.5 and 7.6% respectively). Glycated hemoglobin (HbA1c) levels were measured by high-performance liquid chromatography (Merck-Hitachi 9100; Merck®, Darmstadt, Germany, reference range 4.7–6.0%). Fasting plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnostica®). Serum creatinine was measured by the Jaffé method, serum total cholesterol and triglycerides by enzymatic colorimetric methods (ADVIA® 1800 AutoAnalyzer, Germany), and HDL cholesterol, by the homogeneous direct method (ADVIA® 1800 AutoAnalyzer, Germany). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula.²⁵ High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was quantitated by turbidimetry (ADVIA® 1800 AutoAnalyzer,

Germany). Fibrinogen was determined by the Clauss clotting method, which measures the rate of fibrinogen conversion to fibrin in a diluted sample under the influence of excess thrombin. Urinary urea was measured by an enzymatic ultraviolet assay (ADVIA® 1800 AutoAnalyzer, Germany). Adiponectin was measured using a commercial ELISA kit (Invitrogen®, catalog #KHI0041, USA).

Statistical analysis

Data are presented as mean and standard deviation (mean \pm SD), absolute and relative frequencies (n [%]), or median and interquartile range (median [IQR]). Pearson correlation coefficients were used to describe the correlation between adiponectin and other variables. Variables with a non-normal distribution were log-transformed. P-values <0.05 were considered significant. Simple analysis of variance (one-way ANOVA) was used to compare the clinical and laboratory characteristics of patients stratified by adiponectin tertiles. A generalized linear model (GLM) with gamma regression was used for multiple comparisons, and the Tukey test was used for post-hoc analyses. All analyses were carried out in PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

The study sample comprised 122 patients. The mean age was 38 ± 11 years, and the mean duration of diabetes was 17 ± 9 years. Overall, 62 subjects (51%) were women, most subjects (n=109, 87%) were Caucasian, and 37 (30%) had a high school complete. The mean BMI was 24 ± 3.8 kg/m², mean WC was 80.1 ± 9.2 cm in women and 85.7 ± 9.0 cm in men, and the median WHR was 0.80 (0.70-0.97) in women and 0.87 (0.70-1.02) in men. Overall, 78 subjects (45%) were non-smokers and 58 (46%) were classified as sedentary. The mean SBP and DBP were 126 ± 16

mmHg and 75 ± 9 mmHg respectively, the mean HbA1c was $9 \pm 2\%$, and the median serum adiponectin concentration was $13.14(8.8\text{--}22.0)\mu\text{g/mL}$. Total serum cholesterol was 190 ± 37 mg/dL, HDL cholesterol was 59 ± 17 mg/dL, LDL cholesterol was 115 ± 68 mg/dL, and serum triglycerides (TG) were 85 mg/dL (60 to 118).

The mean daily total energy intake of the sample was 2064 ± 633 Kcal. Dietary fiber intake was 20.1 ± 8.19 g, and the mean intake of macronutrients was distributed as follows: carbohydrates, 256 ± 85 g; protein, 95 ± 35 g; total lipids, 72 ± 33 g. Mean SFA intake was 22 ± 10 g, and the mean intake of each SFA subtype was: 14:0 SFA, 2 ± 1 g; 16:0 SFA, 12 ± 5 g; 18:0 SFA, 5 ± 3 g. Mean total MUFA intake was 25 ± 11 g, and the mean intake of each MUFA subtype was 1 ± 0.6 g for 16:1 MUFA and 23 ± 11 g for 18:1 MUFA. The median total PUFA intake was 14 (2–71) g, and the median intake of each PUFA subtype was 12 (1.7–56) g for 18:2 PUFA, 1.2 (0.01–8.6) g for 18:3 PUFA, and 0.9 (0.001–3.5) g for 20:4 PUFA.

To evaluate potential relationships between adiponectin and other variables, correlation tests were performed. The variables found to correlate significantly with adiponectin were WHR ($r = -0.19$, $p = 0.03$), age ($r = -0.22$, $p = 0.01$), SBP ($r = -0.27$, $p = 0.002$), DBP ($r = -0.19$, $p = 0.30$), total lipid intake (g) ($r = -0.20$, $p = 0.02$), SFA intake ($r = -0.25$, $p = 0.004$), 16:0 SFA ($r = -0.25$, $p = 0.005$), 18:0 SFA ($r = -0.28$, $p = 0.002$), MUFA ($r = -0.21$, $p = 0.02$), 18:1 MUFA ($r = -0.22$, $p = 0.01$), cholesterol intake (mg) ($r = -0.20$, $p = 0.021$), sodium intake (g) ($r = -0.19$, $p = 0.03$), and UAE (mcg/24h) ($r = 0.26$, $p = 0.02$). PUFAs did not correlate with adiponectin levels in this sample.

The results of multiple regression analysis with adiponectin as dependent variable, adjusted for cofactors, are shown in Table 1. Even after adjustment for age, SBP or DBP, UAE, and WHR in all models, inverse relationships between adiponectin levels and total SFA – and the SFA fractions (SFA 14:0, SFA 16:0 and SFA 18:0) – were observed.

Adiponectin levels stratified into tertiles (first, $<10.26 \mu\text{g/mL}$; second, $10.261\text{--}18.28 \mu\text{g/mL}$; third, $>18.28 \mu\text{g/mL}$) are shown in Table 2. Subjects in the first and third tertiles exhibited the greatest differences between adiponectin levels, and a trend toward increasing adiponectin levels with higher SFA intake. No such

difference was observed between the second and third tertiles. Figure 1 illustrates these findings.

DISCUSSION

The present study found that increased dietary SFA intake was associated with lower serum adiponectin levels in patients with T1DM. Subjects with higher SFA intake exhibited lower adiponectin levels, even after adjustment for potential confounders. The mean SFA intake of the study sample was 22 g/day, mainly from foods of animal origin such as red meat, cheese, and butter, which is consistent with South Brazilian dietary habits.

As expected, adiponectin levels were inversely associated with age, WHR, and UAE. Lower adiponectin levels were also found in patients with higher BMI; this association has been well described in the literature^{26,27}.

The findings of the present study suggest that dietary components, particularly the dietary fat profile, are associated with adiponectin levels in persons with T1DM. As dietary SFA intake increased, adiponectin levels declined. No association with PUFA levels was observed, which stands in contrast to previous studies that reported higher adiponectin levels in association with increased PUFA intake. A recent meta-analysis of randomized clinical trials suggests that a dietary n-3 PUFA intake of at least 2 g/day increases circulating adiponectin levels²⁸. In agreement with these findings, some studies suggest that management of dietary composition be considered as an alternative for modulation of adiponectin levels^{29,30}. One possible explanation for the absence of an association between adiponectin levels and PUFA in our sample is low intake of foods such as fish, seeds, and nuts, which are sources of n-3 fatty acids, and high intake of MUFA-rich vegetable oils and SFA-rich animal products.

On the other hand, a 4-week, randomized, double-blind study of 18 adult men with hyperlipidemia found that serum adiponectin levels were not affected by different

types of fatty acids in the diet when an SFA-rich and a MUFA-rich diet were compared³¹. In addition to fatty acids, fiber intake appears to have a positive effect on adiponectin levels. Rimm et al assessed the usual diet of 780 men with T2DM by means of a dietary frequency questionnaire. Patients who had a higher intake of fiber from whole grains and low-glycemic index foods exhibited higher serum levels of adiponectin (26 $\mu\text{g/mL}$), even after adjustment for factors such as BMI, smoking, exercise, and HbA1c¹⁵. In the present study, the mean fiber intake of the sample was 20.1 ± 8.19 g and it was not associated with adiponectin levels. This may have been due to differences in fiber type; the main type consumed by our sample was insoluble fiber from fruit and vegetables, not from sources such as whole grains.

It is unclear whether the increase in adiponectin levels seen in research settings is clinically relevant. However, lower adiponectin levels are associated with increased cardiovascular risk, presence of progression to diabetes, metabolic syndrome, and insulin resistance^{32,27}. In a prospective cohort study that assessed the progression of CAD as measured by coronary artery calcium (CAC), low adiponectin levels were found to be associated with CAD progression in both sexes and in patients with and without T1DM³³. Furthermore, patients with T1DM with a high SFA intake exhibited greater progression of CAD, and those with SFA intake exceeding 7% of total energy intake also had higher LDL cholesterol levels³⁴.

In patients with T1DM, high adiponectin levels may be associated with vascular damage, loss of renal function, and mortality³⁵. Forsblom et al, in a prospective, multicenter study, assessed all-cause and cardiovascular mortality in a cohort of 2,034 men with T1DM followed for 11 years. There were 173 deaths, and adiponectin concentrations were significantly associated with all-cause mortality⁷. In the present study, adiponectin levels were not associated with renal function (assessed by glomerular filtration), perhaps because most subjects in our sample were normoalbuminuric and had healthy glomerular filtration rates.

The cross-sectional design of this study precludes any inferences regarding causality. However, the use of 3-day dietary recalls enabled a more adequate assessment of subjects' dietary habits and usual diet. Although the absence of a control group may be considered an additional limitation, there is no established

normal level or reference range for adiponectin. For that reason, median and tertiles of serum adiponectin levels were used for comparisons across groups, in this study. Furthermore, our sample may be considered representative of the treated T1DM population, as subjects were selected randomly from the entire pool of adult outpatients treated at a general endocrinology clinic.

In summary, the results of the present study show that high SFA intake may be associated with low adiponectin levels in subjects with T1DM, regardless of renal health status, and that intake of both total fat and its specific fractions should be taken into account when developing nutritional guidance for patients with T1DM, in addition to the carbohydrate and protein composition of the diet. Nevertheless, nutritional intervention studies are necessary to provide conclusive evidence of this finding.

Disclosure

All authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Karamifar H, Habibian N, Amirhakimi G, Karamizadeh Z, Alipour A. Adiponectin is a good marker for metabolic state among type 1 diabetes Mellitus Patients. *Iran J Pediatr.* 2013;23(3):295-301.
2. Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and pro inflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *J IntMed Res.* 2014;42:1131-8.
3. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1595-99.
4. Summer SS, BrehmBJ, Benoit SC, D'Alessio DA. Adiponectin changes in relation to the macronutrient composition of a weight-loss diet. *Obesity.* 2011;19(11):2198-204.
5. Díez J J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):293-300.
6. Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Frystyk, Flyvbjerg A, et al. Low adiponectin level sand increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3003-8.
7. Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Wadén J, et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2011;270(4):346-55.
8. Pham, MN, Kolb H, Mandrup-Poulsen T, Battelino T, Ludvigsson J, Pozzilli P, et al. Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin. *Diab. Metabol Rev.* 2013;29(2):166-70.

9. Pereira RI, Snell-Bergeon JK, Erickson C, Schauer IE, Bergman BC, Rewers M, et al. Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E642-7.
10. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving H H, et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008;74(5):649-54.
11. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Review series Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Investigation.* 2006;116(7):1784-92.
12. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, et al. A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. *J Metabolism.* 2008; 57(6):824-30.
13. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Marti A. A 3-year Mediterranean-style dietary intervention may modulate the association between adiponectin gene variants and body weight change. *Eur J Nutr.* 2010;49(5):311-9.
14. Mantzoros C S, Williams C J, Manson J E, Meigs J B, Hu F B. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006;1(3):328-35.
15. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1022-8.
16. Bernaud FS, Beretta MV, Nascimento C, Escobar F, Gross JL, Azevedo M, et al. Fiber intake and inflammation in type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):66.

17. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med*. 2001;344(18):1343-50.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *J Am Med Assoc*. 2004; 289(19), 2560-2571.
19. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28:164-76.
20. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmol*. 2003;110(9):1677-82.
21. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes?. *Diabet*. 2000; 49(4):626-32.
22. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ, Gross JL. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(5), 853-857.
23. Santos VJ, Bittencourt M, Almeida JC, Gross JL, Azevedo MJ, Zelmanovitz T. Protein intake estimated by weighed diet records in patients with type 2 diabetes: misreporting and intra-individual variability using 24-hour nitrogen output as criterion standard. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):867-72.
24. USDASR 17 Research Quality Nutrient Data. The agricultural research service: composition of foods. 8.ed. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture; 2007.
25. Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.

26. Ahima R S. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity*.2006;14(S2):9S-15S.
27. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *CirculatSoc J*. 2004;68(11):975-81.
- 28 Von Frankenberg AD, Silva FM, Almeida JC, Piccoli V, Nascimento FV, Sost M M, et al. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *British J Nutr*. 2014;112(08):1235-50.
29. Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *ArteriosclerThrombVascBiol*.2007;27(9):1918-25.
30. Guebre-Egziabher F, Rabasa-Lhoret R, Bonnet F, Bastard JP, Desage M, Skilton, MR, et al. Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. *Eur J ClinNutr*. 2008;62(11):1287-93.
31. Lithander FE, Keogh GF, Wang Y, Cooper GJ, Mulvey TB, Chan YK, et al. No evidence of an effect of alterations in dietary fatty acids on fasting adiponectin over 3 weeks. *Obesity*. 2008;16(3):592-9.
32. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu F B, RimmE B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J AmMedic Assoc*. 2004;291(14):1730-37.
33. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-BergeonJK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111(6):747-53.

34. Snell-Bergeon, JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetol.* 2009;52(5):801-9.
35. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am SocNephrol.* 2006;17(9):2599-606.

Table 1 - Gamma regression analysis with adiponectin as dependent variable in individual models.

Variable	Beta	SE	p
Total lipids (g)	-0.003	0.002	0.06
SFA (g)	-0.150	0.005	<0.001
SFA 14:0 (g)	-0.153	0.045	<0.001
SFA 16:0 (g)	-0.026	0.010	0.01
SFA 18:0 (g)	-0.670	0.020	<0.001
Total cholesterol (mg)	0.030	0.000	0.12
MUFA (g)	-0.008	0.004	0.08
PUFA (g)	-0.001	0.004	0.83

Adjusted for age, systolic or diastolic blood pressure, urinary albumin excretion, and waist-to-hip ratio in all models. SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

Table 2 - Sample profile and serum adiponectin levels, stratified by tertiles, relative to other variables.

	Tertile 1 (n=40)	Tertile 2 (n=41)	Tertile 3 (n=41)	p
Age (years)	43.3±10.4 ^{**}	38.5±10.5	35.1±11.3	<0.001
Female, n (%)	13(32.5)	22(53.7)	27(65.9)	0.01
Caucasian, n (%)	30(75)	38(92.7)	27(65.9)	0.06
Smokers, n (%)	3(7.5)	6(14.6)	2(4.9)	0.28
Sedentary, n (%)	18(45)	21(51.2)	19(46.3)	0.57
BMI (kg/m ²)	25±3.6	24.5±3.0	24.4±4.8	0.8
WHR (cm)	0.86(0.81-0.90) ^{**}	0.82(0.78-0.87)	0.81(0.78-0.85)	0.01
SBP (mmHg)	122.5±15.4 ^{**}	122.8±15.0	132.7±16.1	0.04
DBP (mmHg)	73.2±8.9	74.0±10	77±9.5	0.17
Hypertension, n (%)	14(35)	16(39)	20(48.8)	0.43
Metabolic syndrome, n (%)	12(30)	14(34.1)	15(36.6)	0.81
Normoalbuminuria, n (%)	37(92.5)	33(80.5)	31(75.6)	0.04
HbA1c (%)	9±2.5	8,8±1.4	9,5±1.8	0.08
eGDR (mg/kg)	7.9(2.0-11.3)	8.7(3.4-11.3)	7.6(3.3-11.3)	0.34
DR, n (%)	15 (37.5)	13(31.7)	16(39)	0.76
CKD-EPI, mL/min	102±25	91.4±25.8	92.5±32.5	0.16
GFR, mL/min	101.4±21.1	94.7±24.5	95.6±29.4	0.43
Total energy intake (kcal)	2224.4±693.4	1952.3±561.6	2020.9±622.5	0.13
Carbohydrate intake (g)	267±90	243±81.5	258.4±86.1	0.44
Protein intake (g)	100.5±40	90.6±31.2	93.8±38.1	0.40
Lipid intake (g)	82.2(53-109)	66.7(49.6-83)	60.1(39-90)	0.04

Fiber intake (g)	22.3±8.8	19.4±7.3	19.2±8.4	0.12
SFA (g)	26.1±12.1 ^{''}	21.3±9.5	19.3±9.1	0.01
SFA, 14:0 (g)	2.0±1.3 ^{''}	1.6±1.8	1.3±0.8	0.01
SFA, 16:0 (g)	14.0±6.0 ^{''}	11.4±5.0	10.5±4.5	<0.001
SFA, 18:0 (g)	6.6±3.3 ^{''}	5.5±2.7	4.8±2.1	0.008
MUFA (g)	30.0±13.8 ^{*''}	23.7±10.0	23.7±11.3	0.02
MUFA, 16:1 (g)	1.23(0.76-1.62) ^{''}	0.95(0.6-1.23)	0.94(0.5-1.17)	0.02
MUFA, 18:1(g)	27.6±12.8 ^{''}	20.7±9.0 [#]	21.3±11.0	<0.001
PUFA (g)	17.4(10-26.3)	12.5(9.7-21.6)	12.7(7.7-21.7)	0.44
PUFA, 18:2 (g)	15.1(8.3-23.6)	10.6(7.84-19)	11(6.6-17.6)	0.40
PUFA, 18:3 (g)	1.8(0.1-2.7)	1.1(0.9-2.1)	1.1(0.7-1.7)	0.10
PUFA, 20:4 (g)	0.1(0.7-0.2)	0.1(0.06-0.14)	0.1(0.06-0.14)	0.84
Cholesterol, total (mg)	227.4(147-309) ^{''}	230(137-296)	173(129-236)	0.04
Cholesterol, LDL (mg)	113.9±35.1	106.8±37	115±37.5	0.75
Cholesterol, HDL (mg)	57.8±14.5	59.8±15.3	63±20	0.25
Triglycerides (mg)	86(60-124) ^{''}	86(66-118)	80(53-116)	0.75
UAE, 24-h (mcg)	2.5(0.0-11.0) ^{''}	8.5(0.0-19.0)	8.1(2.5-149.1)	0.04

T1, <10.26 µg/mL; T2, 10.261–18.28 µg/mL; T3, >18.281 µg/mL.

BMI, body mass index; WHR, waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; DR, diabetic retinopathy; eGDR, estimated glucose disposal rate; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; GFR, glomerular filtration rate; SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; UAE, urinary albumin excretion.

*Differences between tertile 1 and tertile 2, # Differences between tertile 2 and tertile 3, ''Differences between tertile 1 and tertile 3.

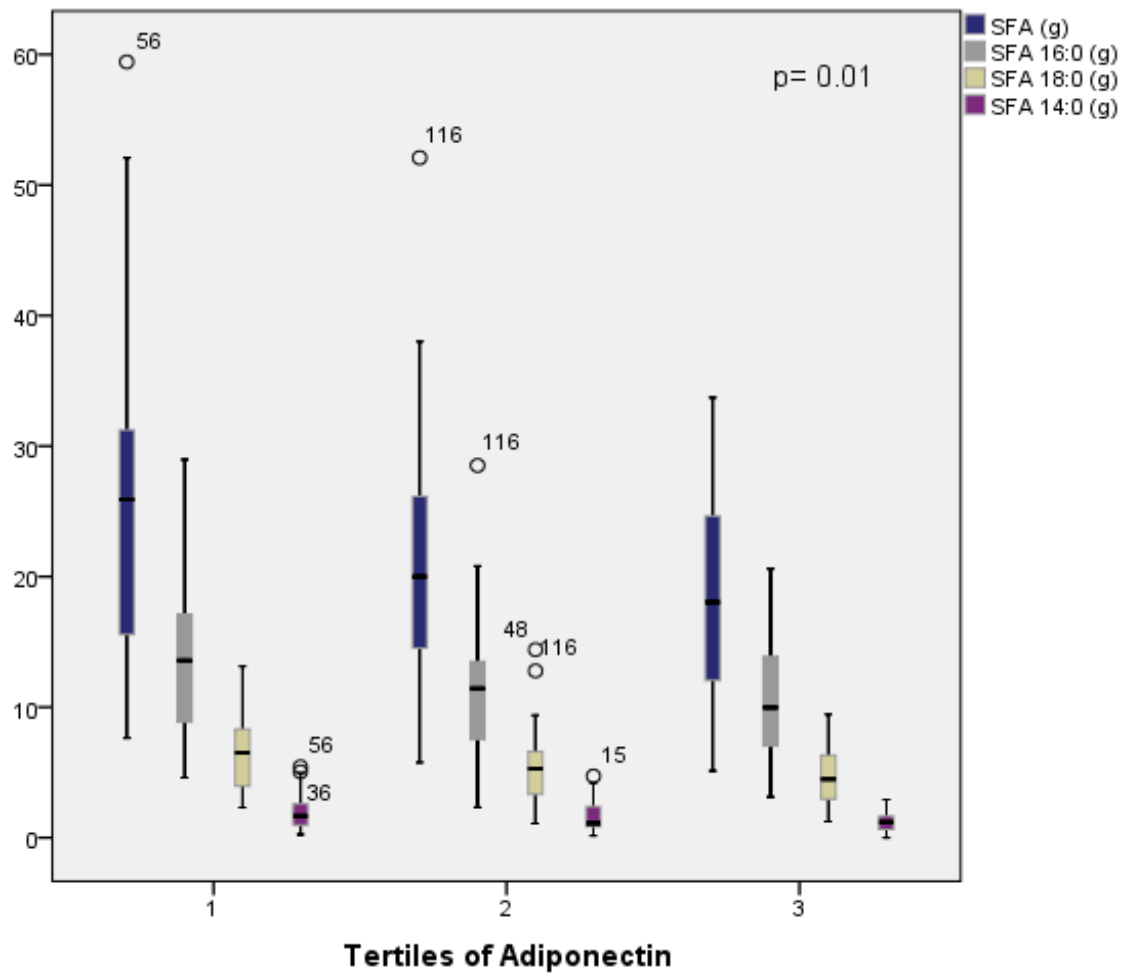


Figure 1 - Dietary intake of saturated fatty acids (SFA) and their subtypes, stratified into tertiles (T1, <10.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$; T2, 10.261–18.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$; T3, >18.281 $\mu\text{g}/\text{mL}$). *Differences between tertile 1 and tertile 3.