

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

CÍNTIA CORTE REAL RODRIGUES

**PADRÕES ALIMENTARES, ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR E
DESFECHOS RENAIIS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2**

Porto Alegre

2023

CÍNTIA CORTE REAL RODRIGUES

PADRÕES ALIMENTARES, ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR E
DESFECHOS RENAIIS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2

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

Orientadora:

Profª Drª Jussara Carnevale de Almeida

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues, Cíntia Corte Real
PADRÕES ALIMENTARES, ESTIMATIVA DE RISCO
CARDIOVASCULAR E DESFECHOS RENAIIS EM PACIENTES COM
DIABETES MELITO TIPO 2 / Cíntia Corte Real Rodrigues.
-- 2023.
110 f.
Orientadora: Jussara Carnevale de Almeida.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Padrão alimentar. 2. Alimentos ultraprocessados.
3. Diabetes Melito Tipo 2. 4. Doença renal. 5. Risco
cardiovascular. I. Almeida, Jussara Carnevale de,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CÍNTIA CORTE REAL RODRIGUES

PADRÕES ALIMENTARES, ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR E
DESFECHOS RENAIIS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2

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

Aprovada em: 09/12/2022.

BANCA EXAMINADORA

Dr^a Andrea Carla Bauer

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr^a Bruna Bellicanta Nicoletto

Universidade de Caxias do Sul

Dr^a Vivian Cristine Luft

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr^a Jussara Carnevale de Almeida

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico este trabalho aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos, realizar sonhos e pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados e queridos pais, Leila e Odanir, meus maiores exemplos de integridade, dedicação e perseverança. Agradeço pelo incentivo constante e por sempre acreditarem em mim e em meus sonhos. Obrigada por sempre me acompanharem e me deixarem em segurança. Toda conquista devo e dedico a vocês.

Aos meus amados irmãos, pelo carinho de sempre e por estarem sempre ao meu lado. A minha querida cunhada, que chegou e se tornou família.

Ao meu amado sobrinho, que é um dos estímulos para eu sempre querer ser melhor.

À minha saudosa Isabelle e ao meu Astrinho, pela lealdade e carinho eterno.

À minha querida orientadora, professora Jussara Carnevale de Almeida, pelos ensinamentos e por todas as oportunidades durante esses anos que trabalhamos juntas. Obrigada pelo exemplo, pela paciência e por sempre me desafiar a ser melhor.

As minhas amigas e colegas que fiz durante os anos de estudo. Com vocês tudo ficou mais leve.

Aos alunos de iniciação científica pelo grande auxílio na execução desse estudo e pela oportunidade de orientá-los durante esse período.

Aos nossos queridos pacientes, que aceitaram participar dos estudos e por acreditarem em nosso trabalho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia e ao Corpo Docente pela excelência em ensino, pesquisa e extensão, que são os pilares da minha formação.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela excelência em pesquisa clínica e ética em pesquisa, pilares essenciais na formação de um jovem pesquisador.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela concessão de bolsa de pesquisa.

RESUMO

O Diabetes Mellito (DM) é uma doença crônica que acomete parte significativa da população mundial e impõe um ônus econômico substancial a países, sistemas de saúde, pessoas com diabetes e seus familiares. A terapia nutricional tem por objetivo promover e apoiar padrões alimentares saudáveis para melhorar a saúde geral e atrasar ou prevenir as complicações do DM, como complicações renais e cardiovasculares. Um corpo robusto de evidências associam o consumo de alimentos ultraprocessados com diferentes desfechos de saúde, entre eles o aumento de risco de mortalidade por todas as causas e também por doenças cardiovasculares. Logo, investigações sobre o consumo de alimentos ultraprocessados e desfechos renais são escassas, no entanto os achados atuais indicam associação entre o consumo desses alimentos com diferentes desfechos renais na população geral. Utilizamos duas metodologias para a identificar o hábito alimentar de duas populações de pacientes com DM tipo 2, a partir da construção de padrões alimentares identificados *a posteriori* e identificando o consumo de alimentos de acordo com a classificação NOVA de processamentos de alimentos. De forma inédita, observamos que um padrão alimentar de lanches, com um maior consumo de alimentos ultraprocessados (~26% do valor calórico total), possivelmente relacionado às trocas realizadas em uma das refeições principais por lanches e um padrão com maior consumo de carne vermelha, foram associados à presença de doença renal do diabetes. No contexto de eventos cardiovasculares, observamos que 92,1% dos participantes têm uma ingestão maior que 10% do valor calórico total de alimentos ultraprocessados (~26% do valor calórico total) e chamamos atenção para o alto consumo desses alimentos por essa população de pacientes. Nossos resultados sugerem que orientações direcionadas quanto à escolha alimentar podem ser adotadas aos pacientes com DM e que estratégias nutricionais de reeducação para pacientes com doença renal do diabetes e risco cardiovascular, acerca dos conceitos de lanches saudáveis, bem como sobre o processamento de alimentos devem ser reforçadas. No entanto, diante da natureza dos estudos, o efeito de nossos achados como proteção ao declínio da função renal ou proteção cardiovascular precisa ser testado em um ensaio clínico randomizado.

Palavras-chave: Padrões alimentares; Consumo alimentar; Alimentos ultraprocessados; Doença renal; Risco cardiovascular; Diabetes tipo 2; Análise de cluster; Classificação NOVA de alimentos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that affects a significant part of the world's population and imposes a substantial economic burden on countries, health systems, people with diabetes and their families. Medical nutrition therapy aims to promote and support healthy eating patterns to improve overall health and delay or prevent DM complications, such as kidney and cardiovascular complications. A robust body of evidence associates the consumption of ultra-processed foods with different health outcomes, including increased risk of all-cause mortality and cardiovascular disease. Therefore, investigations on the consumption of ultra-processed foods and renal outcomes are scarce, however current findings indicate an association between the consumption of these foods and different renal outcomes in the general population. We used two methodologies to identify the eating habits of two populations of patients with type 2 diabetes, based on the construction of eating patterns identified *a posteriori* and identifying food consumption according to the NOVA food classification. For the first time, we observed that a Snacks pattern, with a higher consumption of ultra-processed foods (~26% of total energy intake), possibly related to the exchanges made in one of the main meals for snacks, and a pattern with a higher consumption of red meat, were associated with the presence of diabetic kidney disease. In the context of cardiovascular events, we observed that 92.1% of the participants had an intake more than 10% of total energy intake value of ultra-processed foods (~26% of total energy intake) and we draw attention to the high consumption of these foods in this population of patients. Our results suggest that targeted guidelines regarding food choice can be adopted for patients with DM and that nutritional re-education strategies for patients with kidney disease, diabetes and cardiovascular risk, about the concepts of healthy snacks, as well as food processing should be reinforced. However, given the nature of the studies, the effect of our findings as protection against renal function decline or cardiovascular protection needs to be tested in a randomized clinical trial.

Keywords: Eating patterns; Dietary intake; Ultra-processed foods; Kidney disease; Cardiovascular risk; Type 2 diabetes; Cluster analysis; NOVA food classification

FORMATO DA TESE

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada por uma revisão da literatura e dois manuscritos referentes ao tema estudado:

CAPÍTULO I. Referencial teórico

CAPÍTULO II. Artigo original publicado no periódico *Journal of Renal Nutrition*, redigido conforme as normas do periódico

CAPÍTULO III. Artigo original a ser submetido para publicação no periódico *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, redigido conforme as normas do periódico

CAPÍTULO IV. Considerações finais

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	5
AGRADECIMENTOS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
FORMATO DA TESE.....	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	13
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	16
CAPÍTULO I	17

REFERENCIAL TEÓRICO

DIABETES MELITO.....	18
Terapia Nutricional.....	20
Padrões alimentares.....	22
Classificação NOVA dos alimentos.....	24
Alimentos ultraprocessados.....	27
JUSTIFICATIVA.....	31
OBJETIVOS DA TESE.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
CAPÍTULO II	42

ASSOCIATION OF EATING PATTERNS AND DIABETIC KIDNEY DISEASE IN

TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Abstract.....	46
---------------	----

Introduction.....	47
Methods.....	48
Patients.....	48
Clinical and Laboratory Evaluation.....	48
Nutritional Evaluation: Anthropometric and Dietary Assessments.....	50
Statistical Analysis.....	51
Results.....	53
Discussion.....	55
Practical Application.....	59
References.....	60
CAPÍTULO III.....	73

**FOOD INTAKE, PLASMA COPEPTIN AND AND CARDIOVASCULAR RISK IN
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS**

Abstract.....	75
Introduction.....	76
Methods.....	77
Study population.....	77
Clinical and Laboratory Evaluation.....	78
Dietary Assessments.....	79
Statistical analyses.....	80
Results.....	81
Discussion.....	82
References.....	87

CAPÍTULO IV.....	100
-------------------------	------------

CONSIDERAÇÕES FINAIS

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE DOUTORADO.....	104
--	------------

ANEXOS.....	108
--------------------	------------

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO I. REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1. Estudos de padrões alimentares definidos <i>a posteriori</i> com desfechos renais em pacientes com DM tipo 2.....	40
--	----

CAPÍTULO II. CAPÍTULO II. ASSOCIATION OF EATING PATTERNS AND DIABETIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Figure 1. Proportion of patients with Diabetic kidney disease according to eating patterns. * $P < 0.05$ (chi-square test).....	71
--	----

CAPÍTULO III. FOOD INTAKE, PLASMA COPEPTIN AND AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS

Figure 1. Flowchart of participants included in this study with type 2 diabetes.....	97
Figure 2. Scatter plot showing food consumption according to NOVA food classification and plasma copeptin, considering the Cardiovascular risk by HEARTs calculator: patients with high risk (~10 to 20%) = gray dots (n = 137) and patients with very high risk (20 to 30%) = black dots (n = 53) Fig 2A. Unprocessed foods (~68 % of total energy intake). Fig 2B. Ultra-processed foods (~26 % of total energy intake).....	98

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II. ASSOCIATION OF EATING PATTERNS AND DIABETIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Table 1. Daily consumption of food groups (NOVA food classification) in patients with type 2 diabetes according to eating pattern.....	67
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes according to eating pattern.....	68
Table 3. Poisson regression models of eating patterns and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes.....	70
Supplemental Table 1. Daily energy intake, macronutrients, fiber, and glycemic load in patients with type 2 diabetes according to eating pattern.....	72

CAPÍTULO III. FOOD INTAKE, PLASMA COPEPTIN AND AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes according to cardiovascular risk estimation by HEARTS calculator (n = 190).....	92
Table 2. Daily consumption of food groups in patients with type 2 diabetes according to cardiovascular risk estimation by HEARTS calculator (n=190).....	94
Table 3. Linear Regression to investigate the association between food consumption and plasma copeptin in patients with type 2 diabetes according to Cardiovascular risk by HEARTS calculator (n=190).....	95
Table 1 Supplementary Material Daily energy intake and macronutrients in patients with	

type 2 diabetes according to Cardiovascular risk by HEARTs calculator (n=190).....96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - *American Diabetes Association*

AVP- *arginina vasopressina*

BMI - *body mass index*

CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DM - *Diabete Melito*

DRD - *Doença renal do diabetes*

eGFR - *estimated glomerular filtration rate*

FFQ - *food frequency questionnaire*

HbA1C - *hemoglobina glicada*

HDL - *high density lipoprotein*

LDL - *low density lipoprotein*

QFA - *questionário de frequência alimentar*

SBD - *Sociedade Brasileira de Diabetes*

TACO - *Tabela de Composição dos Alimentos*

TEI - *total energy intake*

CAPÍTULO I

REFERENCIAL TEÓRICO

DIABETES MELITO

O Diabetes Melito (DM) é uma doença crônica que acomete parte significativa da população mundial, cerca de 537 milhões de pessoas e estima-se que para o ano de 2045 ocorra um aumento para 783 milhões de pessoas com a doença (*International Diabetes Federation, 2021*). O DM impõe um ônus econômico substancial a países, sistemas de saúde, pessoas com diabetes e seus familiares (*International Diabetes Federation, 2021*). Além disso, seus custos globais e de suas complicações crônicas aumentarão substancialmente até 2030 (Bommer *et al.*, 2018).

O diabetes tipo 2 (DM tipo 2) é o tipo mais comum de diabetes, representando mais de 90% dos casos de DMs em todo o mundo (*International Diabetes Federation, 2021*), e está frequentemente associado ao envelhecimento e à obesidade (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023). Tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2, fatores genéticos e ambientais podem resultar na perda progressiva de massa e/ou função das células β , manifestando-se clinicamente como hiperglicemia. A hiperglicemia sustentada aumenta o risco de desenvolvimento de complicações crônicas, tais como doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal do diabetes, retinopatia e neuropatia diabéticas (*American Diabetes Association, 2023*). Estima-se que aproximadamente 6,7 milhões de adultos com idade entre 20 e 79 anos foram a óbito devido ao DM ou de suas complicações em 2021 (*International Diabetes Federation, 2021*).

Estima-se que 40% das pessoas com DM desenvolvem a doença renal do diabetes (DRD) durante a vida (de Boer *et al.*, 2022), sendo a principal causa de ingresso em terapia renal substitutiva e está associada ao aumento de morbidade e mortalidade (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023). Em nosso meio, a prevalência observada de DRD foi de 56% em estudo um transversal com 602 pacientes com DM tipo 2 atendidos em ambulatório de endocrinologia (Farias *et al.*, 2021).

A arginina vasopressina (AVP), também conhecida como hormônio antidiurético, é um dos principais hormônios do corpo humano responsável por uma variedade de funções cardiovasculares e renais (Morgenthaler, 2010). A concentração de AVP no plasma é muito baixa, dificultando a medição (Mavani *et al.*, 2015). Devido a coceptina ser secretada junto com o AVP em quantidades equimolares e mais fácil de monitorar, pois sua meia-vida é mais longa e mais estável, evidências a recomendam como um marcador substituto da secreção de vasopressina (Morgenthaler *et al.*, 2006; Mavani *et al.*, 2015). Além disso, a coceptina demonstrou estar positivamente associada com o desenvolvimento e progressão da doença renal e ao risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 (Velho *et al.*, 2018).

Evidências apoiam um papel causal da vasopressina, por meio da ativação de receptores V_2 , no desenvolvimento e progressão da doença renal. A AVP interage com seus receptores V_2 causando estimulação do sistema renina-angiotensina. O aumento da atividade do sistema renina-angiotensina causa constrição da arteríola eferente, causando hiperfiltração e dano glomerular (Mavani *et al.*, 2015). Uma vez que a função renal prejudicada pode agravar outros fatores de risco cardiovascular, a associação da coceptina com a doença cardiovascular poderia ser explicada, pelo menos em parte, pelos efeitos deletérios da vasopressina no rim (Velho *et al.*, 2018). Além disso, uma vez liberada na circulação, a AVP exerce seus efeitos periféricos ligando-se a receptores acoplados à proteína G. Os dois receptores predominantes são o receptor V_1 , que medeia a vasoconstrição arteriolar, e o receptor V_2 , responsável pelo efeito antidiurético nos rins. Os receptores V_1 são encontrados em alta densidade nas células musculares lisas vasculares e causam vasoconstrição pelo aumento do cálcio intracelular via inositol trifosfato e diacilglicerol induzidos pela proteína G. Os receptores V_1 também estão presentes nos miócitos cardíacos, mas o efeito

vasoconstritor nessas células parece ser dose-dependente e ainda está em debate (Morgenthaler, 2010).

A relação entre valores aumentados de copeptina e desfechos renais em pacientes com DM tipo 2 e tipo 1 foram observadas em um estudo transversal (Villela-Torres *et al.*, 2018) e cinco estudos prospectivos de 5 a 12 anos de acompanhamento (Boertien *et al.*, 2013; Pikkemaat *et al.*, 2015; Velho *et al.*, 2013; Velho *et al.*, 2016; Velho *et al.*, 2018).

Em pacientes com DM tipo 2, a copeptina também foi associada a eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortalidade por causa cardiovascular (Fenske *et al.*, 2011; Riphagen *et al.*, 2013; Enhörning *et al.*, 2015; Wannamethee *et al.*, 2016; Velho *et al.*, 2018).

Terapia Nutricional

A terapia nutricional é uma das partes mais desafiadoras do tratamento do DM tipo 2, com impacto decisivo na obtenção e na manutenção do controle glicêmico. Independente do tempo de diagnóstico deve fazer parte do tratamento do DM em todas as suas fases de tratamento (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023).

A terapia nutricional tem por objetivo promover e apoiar padrões alimentares saudáveis, com ênfase em variar alimentos ricos em nutrientes em porções de tamanho apropriado, para melhorar a saúde geral, alcançar e manter metas de peso corporal, atingir metas individualizadas de pressão arterial, lipídios séricos e glicemia e atrasar ou prevenir as complicações do DM (*American Diabetes Association*, 2023). É adequado atender às necessidades nutricionais individuais com base nas preferências pessoais e culturais, conhecimentos de saúde, ao acesso a alimentos saudáveis, na vontade e capacidade de fazer mudanças comportamentais e nas barreiras existentes para mudar. Além disso, fornecer as

ferramentas práticas para adoção de padrões alimentares saudáveis, ao invés de concentrar em macronutrientes, micronutrientes ou elementos individuais (*American Diabetes Association*, 2023).

Desde 2014 a *American Diabetes Association* (ADA) descreve em suas recomendações que não existe uma porcentagem ideal de calorias provenientes de carboidratos, proteínas e gorduras na dieta para o manejo do diabetes. Portanto, a distribuição de macronutrientes deve ser baseada em uma avaliação individualizada dos padrões atuais de alimentação, preferências individuais e objetivos metabólicos (*Evert et al.*, 2014).

Historicamente os planos alimentares com baixo teor de proteína eram recomendados para pessoas com doença renal. Entretanto, as novas evidências não sugerem que esses indivíduos necessitam restringir a ingestão de proteína a quantidades menores que a usualmente recomendada (~de 0,8 g/kg de peso corporal/dia), uma vez que não altera as medidas glicêmicas, as medidas de risco cardiovascular ou declínio da taxa de filtração glomerular e pode aumentar o risco de desnutrição. Por outro lado, uma ingestão de proteínas maior do que 1,3 g/kg de peso corporal/dia ou 20% do total de calorias está associada com aumento da albuminúria, perda mais rápida da função renal e mortalidade por doença cardiovascular e, portanto, deve ser evitada. (*American Diabetes Association*, 2023).

Recentemente, Eckert e colaboradores (2022) publicaram uma metanálise com onze ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes fontes de proteína da dieta em marcadores de função renal no diabetes. Evidências de baixa qualidade sugerem que dietas com ênfase em proteína vegetal ou carne branca podem apresentar melhores resultados na taxa de filtração glomerular e na excreção de albumina urinária quando comparadas com dietas controle ou em substituição a proteína animal ou carne vermelha em dietas usuais. Entretanto, ao analisar ensaios clínicos paralelos de qualidade moderada, não foi possível confirmar este efeito favorável nas taxas de filtração glomerular.

Para o tratamento de pessoas com DM e doença renal crônica não dependente de diálise, as recomendações atuais preconizam que a ingestão de proteína na dieta deve ser de aproximadamente 0,8 g/kg de peso corporal ao dia para manter o estado nutricional e otimizar o controle glicêmico (Ikizler *et al.*, 2020; de Boer *et al.*, 2022). Para aqueles em hemodiálise ou diálise peritoneal, a recomendação de proteína é de 1,0 a 1,2 g/kg de peso corporal ao dia para manter o estado nutricional (Ikizler *et al.*, 2020), uma vez que a desnutrição é um problema importante em alguns pacientes em diálise (American Diabetes Association, 2023). Além disso, valores maiores de ingestão de proteína podem ser considerados para manutenção do controle glicêmico de pacientes com risco de hipoglicemia e/ou hiperglicemia (Ikizler *et al.*, 2020).

Em relação a ingestão de sódio da dieta, o posicionamento da *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* sugere limitar para menos de 2.300 mg/dia em adultos com doença renal crônica, a fim de reduzir a proteinúria de forma sinérgica com as intervenções farmacológicas disponíveis (Ikizler *et al.*, 2020). Ainda, a restrição de sódio na dieta para ~2.300 mg/dia pode ser útil para controlar a pressão arterial e reduzir o risco cardiovascular. No entanto, um consumo inferior a 1.500 mg/dia não é recomendado, mesmo para pessoas com hipertensão (American Diabetes Association, 2023). A restrição de potássio na dieta pode ser necessária para controlar a concentração de potássio sérico. Assim, a ingestão alimentar de sódio e potássio devem ser individualizadas com base nas comorbidades, pressão arterial, uso de medicamentos e dados laboratoriais (American Diabetes Association, 2023).

Padrões Alimentares

Tradicionalmente, a epidemiologia nutricional dedicou-se ao estudo do efeito de nutrientes ou de um alimento específico sobre desfechos de saúde. Entretanto, há evidências

nas últimas décadas de que alimentos e nutrientes agem sinergicamente no risco de várias doenças crônicas (Kac *et al.*, 2007). Assim, a análise de padrões alimentares de um grupo de pessoas ou população surgiu como uma abordagem alternativa e complementar para examinar a relação entre a dieta e o risco de doenças crônicas. Afinal, em vez de olhar para nutrientes ou alimentos individuais, a análise de padrões busca examinar os efeitos da dieta geral, expressando melhor a complexidade envolvida no ato de se alimentar (Hu, 2002). Assim, acredita-se que o estudo dos padrões alimentares pode melhor subsidiar a proposição de medidas efetivas de promoção da saúde por meio da alimentação (Kac *et al.*, 2007).

A identificação de padrões alimentares pode ser feita *a priori* ou *a posteriori*. Na definição de padrões alimentares *a priori*, são propostos índices que permitem avaliar a qualidade da dieta com base em critérios conceituais de nutrição saudável e de diretrizes e recomendações nutricionais. Há índices resultantes de escores da totalização de nutrientes, da totalização de alimentos ou ainda índices que resumem a adesão dos indivíduos a uma determinada diretriz dietética. Na definição de padrões alimentares *a posteriori*, parte-se de dados empíricos de alimentos que são agregados com base em análise estatística, com posterior avaliação, ou seja, identificação de padrão alimentar. A identificação de padrões alimentares por meio de métodos *a posteriori* incluem a escolha do instrumento para avaliar o consumo alimentar; a definição do tamanho de amostra; a coleta das informações; a análise estatística dos dados e a interpretação dos resultados com a definição de nomes para os padrões alimentares (Kac *et al.*, 2007).

A identificação desses padrões pode ser útil para investigar a relação entre dieta e doença, especialmente quando mais de um componente dietético (alimentos ou nutrientes) parece estar envolvido (Willett, 1998), como no DM. A avaliação *a posteriori* da associação entre padrões alimentares e doença renal no DM tipo 2 foi pouco investigada e foram encontrados três estudos transversais que avaliaram a relação entre padrões alimentares de

pacientes com DM tipo 2 e desfechos renais (Hsu *et al.*, 2014; Fukuda *et al.*, 2018, Chung *et al.*, 2018). Nesses estudos os padrões alimentares foram identificados por análise fatorial (Hsu *et al.*, 2014; Chung *et al.*, 2018), análise de componentes principais (Fukuda *et al.*, 2018) e o tamanho amostral variou de 59 a 838 indivíduos com DM tipo 2. As principais características de cada estudo estão descritas no **quadro 1**.

Classificação NOVA dos alimentos

Além da ADA, entidades internacionais, como a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Organização Mundial da Saúde, defendem que padrões alimentares saudáveis e sustentáveis são aqueles baseados em uma grande variedade de alimentos *in natura* ou minimamente processados e restritos em alimentos altamente processados (Levy *et al.*, 2022). Nesta última década, tem sido crescente o interesse em avaliar a possível relação entre o grau de processamento dos alimentos e doenças crônicas não transmissíveis.

O grau de processamento de alimentos é avaliado por meio da classificação NOVA, que agrupa os alimentos de acordo com a natureza, extensão e finalidade do processamento industrial a que são submetidos (Monteiro *et al.*, 2018). O processamento de alimentos envolve processos físicos, biológicos e químicos usados após os alimentos serem separados da natureza e antes de serem consumidos ou preparados como pratos e refeições. A NOVA classifica todos os alimentos e produtos alimentares em quatro grupos, conforme descrição a seguir:

Grupo 1. Alimentos não processados ou minimamente processados: são partes comestíveis de plantas ou de animais, e também fungos, algas e água, após a separação da natureza. Alimentos minimamente processados são alimentos naturais alterados por processos que incluem a remoção de partes não comestíveis ou indesejadas e secagem, trituração,

moagem, fracionamento, filtração, torrefação, fervura, fermentação não alcoólica, pasteurização, refrigeração, resfriamento, congelamento, colocação em recipientes e embalagem a vácuo. Esses processos são projetados para conservar alimentos naturais, para torná-los adequados para armazenamento, ou para torná-los seguros ou comestíveis ou mais agradáveis de consumir. Muitos alimentos não processados ou minimamente processados são preparados e cozidos em casa ou em cozinhas de restaurantes em combinação com ingredientes culinários processados como pratos ou refeições.

Grupo 2. Ingredientes culinários processados: óleos, manteiga, açúcar e sal são substâncias derivadas dos alimentos do Grupo 1 ou da natureza por processos que incluem prensagem, refino, moagem, moagem e secagem. O objetivo de tais processos é fazer produtos duráveis que sejam adequados para uso em cozinhas domésticas e de restaurantes para preparar, temperar e cozinhar alimentos do Grupo 1 e fazer com eles pratos e refeições variados e agradáveis feitos à mão, como guisados, sopas e caldos, saladas, pães, conservas, bebidas e sobremesas. Eles não devem ser consumidos de forma isolada e são normalmente usados em combinação com alimentos do Grupo 1 para fazer bebidas, pratos e refeições preparados na hora.

Grupo 3. Alimentos processados: vegetais engarrafados, conservas de peixe, frutas em calda, queijos e pães acabados de fazer, são feitos essencialmente pela adição de sal, óleo, açúcar ou outras substâncias dos alimentos do Grupo 2 aos alimentos do Grupo 1. Os processos incluem vários métodos de conservação ou cozimento e, no caso de pães e queijo, fermentação não alcoólica. A maioria dos alimentos processados tem dois ou três ingredientes e são reconhecíveis como versões modificadas dos alimentos do Grupo 1. Eles são comestíveis sozinhos ou, mais comumente, em combinação com outros alimentos. O

objetivo do processamento aqui é aumentar a durabilidade dos alimentos do Grupo 1 ou modificar ou aprimorar suas qualidades sensoriais.

Grupo 4. Alimentos ultraprocessados: refrigerantes, lanches doces ou salgados embalados, produtos de carne reconstituída e pratos congelados pré-preparados não são alimentos modificados, mas formulações feitas principalmente ou inteiramente de substâncias derivadas de alimentos e aditivos, com pouco ou nenhum alimento do Grupo 1. Os ingredientes dessas formulações geralmente incluem aqueles também usados em alimentos processados, como açúcares, óleos, gorduras ou sal. Mas os produtos ultraprocessados também incluem outras fontes de energia e nutrientes não normalmente usados em preparações culinárias. Alguns deles são extraídos diretamente de alimentos, como caseína, lactose, soro de leite e glúten. Muitos são derivados do processamento posterior de constituintes de alimentos, como óleos hidrogenados ou interesterificados, proteínas hidrolisadas, isolado de proteína de soja, maltodextrina, açúcar invertido e xarope de milho com alto teor de frutose. Os aditivos em alimentos ultraprocessados incluem alguns também usados em alimentos processados, como conservantes, antioxidantes e estabilizantes. As classes de aditivos encontrados apenas em produtos ultraprocessados incluem aqueles usados para imitar ou melhorar as qualidades sensoriais dos alimentos ou para disfarçar aspectos desagradáveis do produto final. Esses aditivos incluem corantes: estabilizadores de cor; aromas: intensificadores de sabor, adoçantes sem açúcar; e auxiliares de processamento: agentes carbonatantes, firmadores, espessantes e anti-volume, anti-espumantes, anti-aglomerantes e de glaceamento, emulsificantes, sequestrantes e umectantes. Uma infinidade de sequências de processos é usada para combinar os ingredientes e para criar o produto final. São processos sem equivalentes domésticos, como hidrogenação e hidrólise, extrusão e moldagem e pré-processamento para fritura. O objetivo geral do ultra processamento é criar produtos

alimentícios de marca, convenientes (duráveis, prontos para o consumo), atraentes (hipers palatáveis) e altamente lucrativos (ingredientes de baixo custo), projetados para substituir todos os outros grupos de alimentos. Alimentos ultraprocessados são geralmente embalados de forma atraente e comercializados de forma intensiva (Monteiro *et al.*, 2018).

Alimentos ultraprocessados

O consumo de alimentos ultraprocessados têm se elevado em países de alta renda como os Estados Unidos (58% do total de calorias) (Martínez *et al.*, 2017), Canadá (48% do total de calorias) (Moubarac *et al.*, 2017) e França (35,9% do total de calorias) (Julia *et al.*, 2018).

Resultados da “Análise de consumo alimentar pessoal no Brasil (2017-2018)”, publicados em 2020 pela Pesquisa de Orçamentos Familiares, mostram que é crescente o consumo de alimentos ultraprocessados pela população brasileira (BRASIL,2020). Recentemente, observou-se aumento da participação de alimentos ultraprocessados (14,3% para 19,4%) em paralelo a diminuição no percentual de participação no valor calórico total de alimentos *in natura* ou minimamente processados (51,0% para 48,7%) na disponibilidade domiciliar de alimentos entre 2002-2003 e 2017-2018 no Brasil (Levy *et al.*, 2022).

Os alimentos ultraprocessados possuem alto valor calórico, são ricos em gorduras, carboidratos refinados, açúcares e sal. Além disso, são pobres em proteína, fibra alimentar e micronutrientes (Monteiro *et al.*, 2018; Monteiro *et al.*, 2019). Neste sentido, o Guia alimentar para a população brasileira orienta a redução no consumo de produtos ultraprocessados, devido sua composição nutricional que os associam ao consumo excessivo de calorias e ao impacto que suas formas de produção, distribuição, comercialização e consumo têm sobre a cultura, a vida social e sobre o meio ambiente (BRASIL, 2014).

O consumo de alimentos ultraprocessados tem sido relacionado com à piora na qualidade da dieta, especialmente aumento na ingestão de gorduras totais, gorduras saturadas e açúcares livres, assim como diminuição de proteínas, fibras, alguns minerais e vitaminas (Martini *et al.*, 2021). Além disso, o consumo desses alimentos tem sido associado com diferentes desfechos de saúde em revisões sistemáticas seguidas de metanálise de estudos observacionais (transversais e prospectivos) em diferentes populações (Pagliai *et al.*, 2021; Moradi *et al.*, 2022; Delpino *et al.*, 2022; Lane *et al.*, 2022). Nos estudos transversais o maior consumo de alimentos ultraprocessados foi associado à presença de sobrepeso e obesidade, baixos níveis de HDL e síndrome metabólica (Pagliai *et al.*, 2021) e também sintomas de depressão e ansiedade (Lane *et al.*, 2022). Nos estudos prospectivos, o maior consumo de alimentos ultraprocessados aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes (Moradi *et al.*, 2022; Delpino *et al.*, 2022), doença cardiovascular e cerebrovascular, e também depressão (Pagliai *et al.*, 2021). Ainda, o consumo destes alimentos está associado com aumento de risco de mortalidade por todas as causas (Pagliai *et al.*, 2021; Taneri *et al.*, 2022; Suksatan *et al.*, 2022) e também por doenças cardiovasculares (Suksatan *et al.*, 2022).

Em relação a desfechos renais, encontramos publicados quatro estudos realizados em diferentes países com a população em geral, sendo um estudo transversal (Kityo & Lee, 2022) e três estudos prospectivos (Rey-García *et al.*, 2021; Cai *et al.*, 2022; Duet *et al.*, 2022) com tamanho amostral variando de 1.312 (Rey-García *et al.*, 2021) a 78.346 indivíduos (Cai *et al.*, 2022).

Em uma análise transversal de dados de 134.544 participantes de uma coorte prospectiva de coreanos, aqueles com maior consumo de ultraprocessados (~13% do total de alimentos consumidos) apresentaram maior prevalência de doença renal crônica (taxa de filtração glomerular <60mL/min/1,73 m²) quando comparados com aqueles com consumo menor (~2% do total de alimentos consumidos) (Kityo & Lee, 2022).

Em relação ao desenvolvimento de doença renal, idosos espanhóis não institucionalizados (13% da população com DM) que tiveram um maior consumo de produtos ultraprocessados (a partir de 17,5 % das calorias totais) apresentaram um risco maior de declínio da função renal (definido como creatinina sérica aumentada ou uma taxa de filtração glomerular diminuída além do esperado para a idade) em seis anos de acompanhamento quando comparados aqueles com um menor consumo (aproximadamente 8 % das calorias totais) (Rey-García *et al.*, 2021). Os participantes holandeses (3% da população com DM) que apresentaram um consumo maior (~54 gramas/dia) de ultraprocessados tiveram um risco maior de desenvolver em três anos doença renal crônica ou declínio de pelo menos 30% da filtração glomerular quando comparados aqueles com menor consumo (~24 gramas/dia) desses alimentos (Cai *et al.*, 2022). Ainda, participantes do estudo americano *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (sendo 3% da população com DM) com maior consumo de alimentos ultraprocessados (~8 porções/dia) apresentaram um maior risco de desenvolver doença renal crônica em quatro anos de acompanhamento quando comparado com aqueles com consumo menor (~4 porções/dia) (Du *et al.*, 2022). Neste estudo os autores observaram que cada porção adicional de ultraprocessados no consumo diário aumentou em 5% o risco de incidência de doença renal crônica (Du *et al.*, 2022).

Recentemente, alguns estudos de coorte prospectiva mostraram que o aumento de alimentos ultraprocessados está associado a maior risco de eventos cardiovasculares. No estudo *NutriNet-Santé*, com 105.159 franceses (1% da população com DM tipo 2) e acompanhados por 9 anos, um incremento de 10% do valor calórico total de alimentos ultraprocessados foi associado a um aumento nas taxas de doenças cardiovasculares, coronarianas e cerebrovasculares gerais (Srouf *et al.*, 2019). Na análise da coorte *Moli-sani Study*, com 22.475 participantes italianos (~5% da população com DM) e acompanhados por 8,2 anos, os participantes que relataram maior ingestão de alimentos ultraprocessados

(>14,6% do total de alimentos/g) apresentaram riscos aumentados de mortalidade por doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (Bonaccio *et al.*, 2021). Na coorte *Framingham Offspring Cohort*, com 3.003 participantes norte-americanos (5,8% da população com DM), acompanhados por 23 anos, o aumento da ingestão de alimentos ultraprocessados (cada porção diária adicional) foi associado a doenças cardiovasculares e mortalidade por doença cardiovascular (Juul *et al.*, 2021). Mais recentemente, em uma análise do estudo *Prospective Urban and Rural Epidemiology study*, com 138.076 participantes (7,2 % da população com DM), residentes em cinco continentes e acompanhados por 10,2 anos, uma dieta com alta ingestão de alimentos ultraprocessados (≥ 2 porções/dia) foi associada à mortalidade (cardiovascular e não cardiovascular) (Dehghan *et al.*, 2023).

Embora um crescente corpo de evidências têm consistentemente associado o consumo de alimentos ultraprocessados com desfechos renais (Rey-García *et al.*, 2021; Cai *et al.*, 2022; Du *et al.*, 2022; Kityo & Lee, 2022) e eventos cardiovasculares (Pagliai *et al.*, 2021; Suksatan *et al.*, 2022; Taneri *et al.*, 2022) na população geral, ainda são escassos os dados de estudos desenvolvidos em pacientes com DM. Dessa forma, esta tese teve por objetivo identificar diferentes padrões alimentares e conhecer a contribuição dos alimentos ultraprocessados em duas amostras distintas de pacientes com DM tipo 2, para assim investigar suas possíveis associações com DRD e risco cardiovascular.

JUSTIFICATIVA

A terapia nutricional deve enfatizar a importância de um padrão alimentar saudável como um todo, em vez de focar em nutrientes individuais, alimentos ou grupos de alimentos (*American Diabetes Association, 2023*), uma vez que os indivíduos raramente consomem alimentos e nutrientes isoladamente (Kac et al., 2007).

No entanto, parece não haver um padrão alimentar único para indivíduos com DM. Até que as evidências sobre os benefícios comparativos de diferentes padrões alimentares em indivíduos específicos, como a população de pacientes com DM, se fortaleçam, fatores comuns entre os padrões devem ser considerados, como minimizar a adição de açúcares e grãos refinados, enfatizar o consumo de vegetais sem amido, e escolher alimentos integrais sobre alimentos altamente processados (*American Diabetes Association, 2023*). Além disso, um corpo de evidências indicam a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados com diferentes desfechos de saúde.

O conhecimento do padrão alimentar da população assistida se faz importante para elaborar estratégias mais específicas a partir das evidências científicas existentes. Neste contexto, a hipótese da presente tese é que indivíduos que consomem um padrão alimentar menos saudável e que regularmente consomem uma alimentação rica em alimentos ultraprocessados, mais frequentemente apresentam complicações decorrentes do DM, como a DRD e eventos cardiovasculares. O estabelecimento da existência dessas associações possibilitará condutas dietoterápicas mais direcionadas para pacientes de acordo com suas características clínicas.

OBJETIVOS DA TESE

1. Identificar diferentes padrões alimentares em uma amostra de pacientes com DM tipo 2;
2. Avaliar a possível associação entre padrão alimentar com a presença de eventos cardiovasculares e doença renal do diabetes em pacientes com DM tipo 2;
3. Conhecer a proporção de consumo de alimentos a partir do processamento em pacientes com DM tipo 2;
4. Avaliar a possível correlação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e os valores plasmáticos de copeptina em pacientes com DM tipo 2.

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl_1):S1-S280.

Boertien WE, Riphagen IJ, Drion I et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). Diabetologia. 2013 Aug;56(8):1680-8.

Bommer C, Sagalova V, Heesemann E et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. Diabetes Care. 2018;41(5):963-970.

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. Am J Clin Nutr. 2021 Feb 2;113(2):446-455. doi: 10.1093/ajcn/nqaa299.

BRASIL- Ministério da Economia. Pesquisa de orçamentos familiares 2017- 2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro- RJ, 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2014.

Cai Q, Duan MJ, Dekker LH et al. Ultra-processed food consumption and kidney function decline in a population-based cohort in the Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(1):263-273.

Chung HF, Hsu CC, Mamun AA et al. Dietary patterns, dietary biomarkers, and kidney disease in patients with type 2 diabetes: a repeated-measure study in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(2):366-374.

de Boer IH, Khunti K, Sadosky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Oct 3:dci220027. doi: 10.2337/dci22-0027.

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Ultra-processed foods and mortality: analysis from the Prospective Urban and Rural Epidemiology study. *Am J Clin Nutr.* 2023 Jan;117(1):55-63. doi: 10.1016/j.ajcnut.2022.10.014. Epub 2022 Dec 20.

Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol.* 2022;51(4):1120-1141.

Du S, Kim H, Crews DC et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Incident CKD: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):589-598.

Eckert I, Koehler IC, Bauer J et al. Effects of different sources of dietary protein on markers of kidney function in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2022;80(4):812-825.

Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37 (Suppl_1):S120-S43.

Farias CB, Coelli S, Satler F et al. Glycated Hemoglobin and Blood Pressure Levels in Adults With Type 2 Diabetes: How Many Patients Are on Target?. *Can J Diabetes.* 2021;45(4):334-340.

Fukuda Y, Yamamoto S, Taniguchi Y et al. Relationship between food-intake trends and estimated glomerular filtration rate in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2018; 64(6):425-431.

Hsu CC, Jhang HR, Chang WT et al. Associations between dietary patterns and kidney function indicators in type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2014;33(1):98-105.

Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.

Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al., KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3)(suppl 1):S1-S107.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed; 2021.
<https://diabetesatlas.org/>.

Julia C, Martinez L, Allès B et al. Contribution of ultra-processed foods in the diet of adults from the French NutriNet-Santé study. *Public Health Nutr.* 2018 Jan;21(1):27-37.

Juul F, Vaidean G, Lin Y et al. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 30;77(12):1520-1531. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.047.

Kac G, Sichieri R, Gigante DP. Introdução à Epidemiologia nutricional. In *Epidemiologia Nutricional*. Ed Fiocruz/Atheneu, 2007.

Kityo A, Lee SA. The Intake of Ultra-Processed Foods and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Health Examinees Study. *Nutrients.* 2022;14(17):3548.

Lane MM, Gamage E, Travica N et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2022 Jun; 14(13):2568. doi: 10.3390/nu14132568.

Levy RB, Andrade; GC, da Cruz GL, Rauber F; Louzada MLC, Claro RM, et al. Três décadas da disponibilidade domiciliar de alimentos segundo a NOVA – Brasil, 1987–2018. *Rev Saude Publica.* 2022;56:75. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004570>

Martínez Steele E, Popkin BM, Swinburn B et al. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr.* 2017 Feb 14;15(1):6.

Martini D, Godos J, Bonaccio M, Vitaglione P, Grosso G. Ultra-Processed Foods and Nutritional Dietary Profile: A Meta-Analysis of Nationally Representative Samples. *Nutrients.* 2021 Sep 27;13(10):3390. doi: 10.3390/nu13103390.

Mavani GP, De Vita MV, Michelis MF. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. *Front Med (Lausanne).* 2015 Mar 24;2:19. doi: 10.3389/fmed.2015.00019.

Monteiro CA, Cannon G, Levy RB et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936-941.

Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018 Jan;21(1):5-17.

Moradi S, Hojjati Kermani MA, Bagheri R et al. Ultra-Processed Food Consumption and Adult Diabetes Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(12):4410. doi: 10.3390/nu13124410.

Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail.* 2010 Jul;16 Suppl 1:S37-44. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00177.x.

Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):112-9.

Moubarac JC, Batal M, Louzada ML et al. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*. 2017 Jan 1;108:512-520.

Pagliai G, Dinu M, Madarena MP et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2021 Feb 14;125(3):308-318. doi: 10.1017/S0007114520002688. Epub 2020 Aug 14.

Pikkemaat M, Melander O, Bengtsson Boström K. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *J Diabetes Complications*. 2015 Nov-Dec;29(8):1062-5.

Rey-García J, Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H et al. Ultra-processed food consumption is associated with renal function decline in older adults: a prospective cohort study. *Nutrients*. 2021;13(2):428.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>.

Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019 May 29;365:11451. doi: 10.1136/bmj.11451.

Suksatan W, Moradi S, Naeini F et al. Ultra-Processed Food Consumption and Adult Mortality Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 207.291 Participants. *Nutrients*. 2022;14(1):174. doi: 10.3390/nu14010174.

Taneri PE, Wehrli F, Roa-Díaz ZM et al. Association Between Ultra-Processed Food Intake and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2022;191(7):1323-1335.

Velho G, Bouby N, Hadjadj S et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3639-45.

Velho G, El Boustany R, Lefèvre G et al. Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2288-2295.

Velho G, Ragot S, El Boustany R et al. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 2;17(1):110.

Villela-Torres ML, Higareda-Mendoza AE, Gómez-García A et al. Copeptin Plasma Levels are Associated with Decline of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Med Res*. 2018 Jan;49(1):36-43.

Willett WC, 2nd ed. *Nutritional Epidemiology*. Oxford, UK.: Oxford University Press; 1998.

Quadro 1. Estudos de padrões alimentares definidos *a posteriori* com desfechos renais em pacientes com DM tipo 2.

Autor Revista (ano)	População e país de origem	Delineamento	Avaliação dietética/ Padrão alimentar	Desfechos	Resultados
Hsu <i>et al.</i> <i>Clinical Nutrition</i> (2014)	n = 635 Diabetes tipo 2 53,9% Mulheres Taiwan	Estudo transversal aninhado a um ensaio clínico cego, randomizado e controlado	Questionário de frequência alimentar Padrões alimentares identificados por análise fatorial: (1) Rico em gordura (2) Vegetais e peixe (3) Tradicional chinês: tofu ou alimentos à base de soja, alimentos com baixo teor de nitrogênio/carboidrato, trigo processado ou alimentos com glúten, tubérculos e nozes.	Marcadores de função renal: relação albumina urinária para creatinina, creatinina e eTFG	Pacientes no tercil superior do Padrão 2 apresentaram associação inversa com valores de creatinina sérica quando comparado com os pacientes do tercil inferior
Fukuda <i>et al.</i> <i>Journal of Nutritional Science and Vitaminology</i> (2018)	n = 59 Diabetes tipo 2 44,1% Mulheres Japão	Transversal	Questionário de frequência alimentar Padrões alimentares identificados por análise de componentes principais: (1) Alta ingestão de vegetais tipo A (verdes e amarelos) e leguminosas (2) Baixa ingestão de ovos (3) Alta ingestão de cereais e baixa ingestão de óleos, gorduras e carne (4) Alta ingestão de guloseimas e açúcar, e baixa ingestão de cereais (5) Alto consumo de batatas e confeitos e baixo consumo de laticínios (6) Alto consumo de frutas e leguminosas e baixo consumo de frutos do mar e açúcar	eTFG	Padrão 6 foi associado a menores valores de eTFG, após ajuste para idade e IMC e sexo. Componentes alimentares associados à proteção da função renal: vegetais verdes e amarelos

			(7) Alto consumo de açúcar, laticínios e baixo consumo de frutos do mar		
Chung <i>et al.</i> <i>Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition</i> (2018)	n=838 Diabetes tipo 2 52,5% Mulheres Taiwan	Coorte prospectiva (2008-2010)	Questionário de frequência alimentar Padrões alimentares identificados por análise fatorial: (1) Carne com alto teor de gordura (2) Comida chinesa tradicional (3) Peixe e vegetal	Doença renal do diabetes	Pacientes no quartil superior do Padrão 3 apresentaram menor risco de doença renal quando comparado aos pacientes no quartil inferior.

CAPÍTULO IV

Considerações finais

Considerações finais

Na presente tese, identificamos o hábito alimentar de duas amostras de pacientes com DM tipo 2, a partir da construção de padrões alimentares identificados *a posteriori* e identificando o consumo de alimentos a partir do grau de processamento.

Em nossos achados iniciais, identificamos quatro padrões alimentares: padrão saudável, padrão lanches, padrão alimentos processados e padrão carne vermelha, e observamos que um padrão alimentar de lanches, com um maior consumo de alimentos ultraprocessados, possivelmente relacionado às trocas realizadas em uma das refeições principais por lanches e um padrão com maior consumo de carne vermelha. Posteriormente, em uma segunda amostra de pacientes com DM tipo 2 e elevado risco cardiovascular, identificamos quatro padrões alimentares: padrão carboidrato refinado, padrão dieta de cafeteria, padrão saudável e padrão restrição moderada de carboidratos, e observamos que os participantes do padrão alimentar carboidrato refinado tem um maior consumo de alimentos ultraprocessados.

De acordo com a literatura, um padrão de dieta com carne vermelha está associado com desfechos renais na população geral e em pacientes com DM tipo 2. Além disso, evidências recentes mostram que um padrão de dieta com presença de alimentos ultraprocessados está associado a diferentes desfechos de saúde, incluindo aumento de risco de mortalidade por todas as causas e também por doenças cardiovasculares. Investigações sobre o consumo de alimentos ultraprocessados e desfechos renais são escassas, no entanto os achados atuais indicam associação entre o consumo desses alimentos com diferentes desfechos renais na população geral.

De forma inédita em pacientes com DM tipo 2, nossos resultados mostram a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados com desfechos renais nessa população. Nossos resultados também mostram um alto consumo desses alimentos (> 10% do

valor calórico total) por quase todos os pacientes (~93%) com DM tipo 2 e risco cardiovascular. Assim, sugerindo que orientações direcionadas quanto à escolha alimentar podem ser adotadas aos pacientes com DM e que estratégias nutricionais de reeducação para pacientes com DRD e risco cardiovascular, acerca dos conceitos de lanches saudáveis devem ser reforçadas.

Observando as mudanças nos hábitos e padrões alimentares, acompanhados do aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, buscamos conhecer a proporção de consumo desses alimentos por indivíduos com DM tipo 2. Nossos resultados indicam um alto consumo desses alimentos em nossos participantes, sendo um consumo mediano de 21% do valor calórico total pelos participantes do primeiro estudo e de 26% do valor calórico total em participantes com DM tipo 2 e com risco cardiovascular. Assim, chamamos atenção para o alto consumo desses alimentos por essa população de pacientes.

O estudo dos mecanismos pelo qual padrões alimentares com essas características estão associados aos desfechos renais ainda precisam ser mais explorados, dessa forma compreendendo melhor o processo de causalidade entre alimentação e doença. Sabendo da sinergia dos alimentos, a identificação de padrões alimentares pode expressar melhor a complexidade envolvida no ato de se alimentar e o uso de novos biomarcadores pode expressar melhor a relação entre dieta e diferentes desfechos de saúde, assim utilizamos a coceptina como um marcador de desfechos cardiovasculares e renais nos pacientes com DM tipo 2 e risco cardiovascular e investigamos uma possível associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e variações plasmáticas desse marcador. Contudo, nossos resultados sugerem que o consumo alimentar não é capaz de explicar totalmente as variações da coceptina plasmática nessa população.

Diante da transição nutricional observada, com o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e dos achados sobre os diferentes desfechos de saúde associados ao

consumo desses alimentos, ressaltamos a importante atuação da nutricionista no processo de educação nutricional e gerenciamento do DM e os resultados obtidos nesta tese visam proporcionar a melhoria da qualidade assistencial de pacientes com DM tipo 2, bem como fornecer subsídios para a melhor tomada de decisão. No entanto, diante da natureza dos estudos, o efeito de nossos achados como proteção ao declínio da função renal precisa ser testado em um ensaio clínico randomizado.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE DOUTORADO

Participação em Projetos de pesquisa

1. Consumo de alimentos ultra-processados e possível associação com copeptina plasmática e função renal em pacientes com diabetes melito tipo 2.
2. Efetividade de uma estratégia NUtricional para controle GLICêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 usuários do Sistema Único de Saúde (SUS): estudo NUGLIC.
3. Desempenho da teia alimentar como um instrumento de avaliação da qualidade da dieta e possível associação com desfechos renais e cardiovasculares de pacientes com diabetes tipo 2.
4. Relação entre o comportamento alimentar, atitude emocional e o controle glicêmico de pacientes com Diabetes Melito tipo 2.
5. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Projetos de extensão

1. Oficina de cuidado interdisciplinar ao paciente com Diabetes tipo 2.
2. Educação alimentar no diabetes.

Capítulos de livros publicados

Cíntia Corte Real Rodrigues; Roberta Aguiar Sarmiento; Jussara Carnevale de Almeida. Diabetes Melito tipo 1 e 2. In: Aline Marcadenti de Oliveira e Flávia Moraes Silva. (Org.). Dietoterapia nas doenças do adulto. 2ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2021. p. 90-98.

Resumos publicados em anais de congressos

Cíntia Corte Real Rodrigues; Bárbara Pelicioli Riboldi; Ticiane da Costa Rodrigues; Roberta Aguiar Sarmiento; Juliana Peçanha Antonio; Raquel Borba; Adriele Vieira; Isadora Pasini; Jussara Carnevale de Almeida. 304-OR: *Association of Eating Patterns and Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. In: *81st Scientific Sessions American Diabetes Association, 2021, Virtual. Diabetes* 101, 2021. v. 70. p. 304OR.

Jussara Carnevale de Almeida; Roberta Aguiar Sarmiento; Bruna Nicoletto; Cíntia Corte Real Rodrigues; Ingrid Miranda. *Diet quality and glycemic control in patients with type 2 diabetes*. In: *77th Scientific Sessions - American Diabetes Association, 2017, San Diego, CA. Diet quality and glycemic control in patients with type 2 diabetes, 2017*.

Artigos completos publicados em periódicos

Cíntia Corte Real Rodrigues; Bárbara Pelicioli Riboldi; Ticiane da Costa Rodrigues; Roberta Aguiar Sarmiento; Juliana Peçanha Antonio; Jussara Carnevale de Almeida. *Association of Eating Patterns and Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: a Cross-Sectional Study*. *Journal of Renal Nutrition*, 2023. doi: 10.1053/j.jrn.2022.09.011.

Leandro Teixeira Cacau; Aline Marcadenti; Angela Cristine Bersch-Ferreira; Bernardete Weber; Jussara Carnevale De Almeida; Cíntia Corte Real Rodrigues; Paulo Andrade Lotufo; Isabela Martins Bensenor; Dirce Maria Marchioni. *The AHA Recommendations for a Healthy Diet and Ultra-Processed Foods: Building a New Diet Quality Index*. *Frontiers In Nutrition*, 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.804121.

Co-orientações

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação

Co-orientação em Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Nutrição. Motivos de encaminhamento dos pacientes aguardando interconsulta de nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Andreza de Oliveira Vasconcelos. Apresentado em 2017.

Co-orientação em Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Nutrição. Avaliação das características dos pacientes com diabetes tipo 2 de acordo com a plausibilidade de relato no questionário de frequência alimentar. Isadora Staggemeier Pasini. Apresentado em 2018.

Co-orientação em Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Nutrição. Consumo de alimentos ultraprocessados de pacientes com diabetes tipo 2 encaminhados para ambulatório de nutrição especializado. Adriéle Pereira Vieira. Apresentado em 2019.

Participação na orientação de alunos de Iniciação científica

Lorenzo Miron Chiogna. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2020. Iniciação Científica. (Graduando em Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PIBIC UFRGS. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Adriéle Pereira Vieira. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2019. Iniciação Científica. (Graduando em Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PIBIC UFRGS. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Raquel Borba. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. 2018. Iniciação Científica. (Graduando em Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Michelle Santos de Souza. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. 2018. Iniciação Científica Voluntária (Graduando em Nutrição) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Isadora Staggemeier Pasini. Padrão alimentar e desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. 2017. Iniciação Científica. (Graduando em Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Participação na orientação de alunos de graduação [Orientações de outra natureza]

João Stafford da Rosa. Programa de Extensão: Nutrição e Diabetes tipo 2. 2018. Orientação de outra natureza. (Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pró-reitoria de Extensão. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

Stefannie Brehm Mendes. Programa de Extensão: Nutrição e Diabetes tipo 2. 2018. Orientação de outra natureza. (Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pró-reitoria de Extensão. Orientador: Jussara Carnevale de Almeida.

ANEXOS



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 170194

Data da Versão do Projeto: 18/04/2017

Pesquisadores:

JUSSARA CARNEVALE DE ALMEIDA

CÍNTIA CORTE REAL RODRIGUES

Título: PADRÃO ALIMENTAR E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 04 de maio de 2017.



Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

