

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

Papel da Dieta na Pressão Arterial de Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2

Carolina Benvenuti de Mattos

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Mirela Jobim de Azevedo

Porto Alegre, Junho de 2011

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

Papel da Dieta na Pressão Arterial de Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2

Carolina Benvenuti de Mattos

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Mirela Jobim de Azevedo

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia como requisito parcial
para obtenção do título de mestre**

Porto Alegre, Junho de 2011

Dedicatória

Aos meus amados pais que sempre me apoiaram e acreditaram no meu potencial.
Como forma de gratidão, dedico a vocês o meu trabalho.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora professora Dr^a Mirela Jobim de Azevedo - exemplo de competência profissional - pela confiança em mim depositada, pelo carinho, atenção e incentivo. Também, pelo tempo disponibilizado durante a redação desta dissertação. Ainda, ao Dr Hugo Roberto Kurtz Lisboa por ter me apresentado ao âmbito da pesquisa científica.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e à Dr^a Caroline Kaercher Kramer, pela fundamental colaboração para o desenvolvimento deste trabalho.

Outrossim, ao Grupo de Nutrição, pela oportunidade do trabalho em equipe e pelos momentos de descontração. À querida amiga Tatiana Pedroso de Paula, em especial, e às alunas de iniciação científica, Simone Frederico Tonding (hoje nutricionista) e Isadora Ferreira Borges, pela grande ajuda na coleta de dados.

Às funcionárias do PPG em Endocrinologia e do Serviço de Endocrinologia, em especial à Rosângela Rodrigues pela disponibilidade de sempre.

Aos pacientes que fizeram parte deste trabalho, por contribuírem para o conhecimento científico.

À minha família, pelo amor, paciência e apoio incondicional e, ao Jean Carlo, pelo companheirismo, cumplicidade e compreensão.

Formato da dissertação

Esta dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada através de dois manuscritos:

1. Artigo de revisão sobre o tema
2. Artigo original

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	08
Lista de Tabelas e Figuras.....	10
Capítulo I.....	12
Papel do consumo de micronutrientes na pressão arterial em pacientes com diabetes melito	
Resumo.....	14
Abstract.....	15
Introdução.....	16
Definição e Aspectos Epidemiológicos da Hipertensão Arterial Sistêmica	16
Hipertensão Arterial Sistêmica no Diabetes Melito.....	16
Métodos.....	18
Resultados.....	19
Características Gerais dos Estudos.....	19
Estudos com Sódio.....	21
Estudos com Magnésio.....	22
Estudos com Cálcio.....	23
Estudos com Vitamina C.....	24

Estudos com Vitamina D.....	25
Estudos com Vitamina E.....	26
Estudos com Combinação de Micronutrientes.....	26
Considerações Finais.....	27
Referências.....	28
Capítulo II	45
Increased protein intake is associated with uncontrolled hypertension evaluated by 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes	
Abstract	47
Introduction	49
Methods	50
Patients	50
Clinical evaluation	50
Nutritional evaluation	51
Laboratory methods	52
Statistical analysis	52
Results	53
Conclusion	55
References	58

Lista de Abreviaturas

ABPM:	<i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>
ACE:	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACCORD:	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADA:	<i>Associação Americana de Diabetes</i>
A1C:	<i>Glycated hemoglobin</i>
BMI:	<i>Body mass index</i>
BP:	<i>Blood pressure</i>
CI:	<i>Confidence interval</i>
DASH:	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DM:	Diabetes melito
DRI:	<i>Dietary Reference Intake</i>
ECR:	Ensaio clínicos randomizados
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c:	Hemoglobina glicada
HDL:	<i>High density lipoprotein</i>
IMC:	Índice de massa corporal
LDL:	<i>Low density lipoprotein</i>
MAPA:	Monitorização ambulatorial da pressão arterial

OR:	<i>Odds ratio</i>
PA:	Pressão arterial
PAD:	Pressão arterial diastólica
PAS:	Pressão arterial sistólica
RDA:	<i>Recommended dietary allowance</i>
SD:	<i>Standard deviation</i>
UAE:	<i>Urinary albumin excretion</i>
UKPDS:	<i>United Kingdom prospective diabetes study</i>

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo I

Papel do consumo de micronutrientes na pressão arterial em pacientes com diabetes melito

Tabela 1. Efeitos de micronutrientes (alimentos ou suplementos) na pressão arterial em pacientes com diabetes melito: características dos ensaios clínicos randomizados.....	34
Tabela 2. Micronutrientes e pressão arterial em pacientes com diabetes melito: recomendação geral de consumo, valores de consumo nos ensaios clínicos randomizados, redução esperada na pressão arterial e principais fontes alimentares.....	43
Figura 1. Diagrama da busca realizada na literatura para identificar ensaios clínicos randomizados sobre micronutrientes e pressão arterial em pacientes com diabetes melito.....	44

Capítulo II

Increased protein intake is associated with uncontrolled hypertension evaluated by 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes according to daytime ambulatory blood pressure monitoring.....	62
Table 2. 24-h ambulatory blood pressure monitoring parameters of 121 patients with type 2 diabetes.....	64

Table 3. Daily intake of patients with type 2 diabetes according to daytime ambulatory blood pressure monitoring.....	65
Table 4. Carbohydrate and protein intake associations with uncontrolled daytime hypertension: univariate and multivariate regression models	66
Figure 1. Proportion of daytime uncontrolled hypertension according quintiles of daily meat intake (g/kg).....	67

Capítulo I

Papel do consumo de micronutrientes na pressão arterial em pacientes com diabetes melito

**PAPEL DO CONSUMO DE MICRONUTRIENTES NA PRESSÃO ARTERIAL
EM PACIENTES COM DIABETES MELITO**

ROLE OF MICRONUTRIENTS COMSUMPTION ON BLOOD PRESSURE IN
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Carolina B Mattos¹

Tatiana P de Paula¹

Caroline K Kramer¹

Mirela J Azevedo¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Autor correspondente:

Mirela Jobim de Azevedo

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

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

Fone/FAX 51 21018127/ 8777

E-mail: mirelajobimizevedo@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial que acomete parte significativa da população mundial sendo sua prevalência no diabetes melito (DM) mais elevada do que na população em geral. Modificações no estilo de vida, entre elas intervenções dietoterápicas são importantes ferramentas para a prevenção e manejo da HAS, sendo o efeito destas relacionado à composição dos alimentos. Poucos estudos avaliaram o papel dos micronutrientes na pressão arterial (PA) de pacientes com DM e as recomendações atuais de consumo são baseadas em estudos populacionais ou em pacientes sem DM. O objetivo deste manuscrito foi revisar os efeitos da ingestão de micronutrientes consumidos sob a forma de alimentos ou suplementação sobre a PA de pacientes com DM. Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) nas bases Medline e Lilacs. Foram incluídos ECRs realizados em pacientes adultos com DM que avaliaram o efeito de micronutrientes da dieta ou suplementos sobre a PA e com no mínimo duas semanas de intervenções. Foram excluídos ECRs com intervenção múltipla de micronutrientes ou outras (fármacos, exercício). Os dados foram extraídos por dois pesquisadores independentes. Dos 607 estudos inicialmente selecionados foram excluídos 555 com base no título ou resumo; 52 estudos potencialmente relevantes para inclusão tiveram então seu texto completo avaliado e destes, 12 ECR foram incluídos, totalizando 16 intervenções. Em conclusão, a restrição de sódio, a suplementação de magnésio e a suplementação de vitamina D nos pacientes com hipovitaminose D podem conferir melhora nos valores da PA de pacientes com DM. Já o possível efeito benéfico da vitamina C permanece incerto e a administração de vitamina E não é recomendada. A indicação de aumento da ingestão de potássio não foi testada em pacientes com DM. Novos estudos para confirmar e esclarecer o papel destes e de outros micronutrientes sobre a PA de pacientes com DM são necessários.

Descritores: Hipertensão arterial sistêmica; pressão arterial; micronutrientes; diabetes melito

ABSTRACT

Hypertension is a multifactorial clinical condition that affects a significant part of the world population, with a higher prevalence in patients with diabetes mellitus (DM) than in the general population. Changes in lifestyle, including dietary intervention, are important tools for prevention and management of hypertension, this effect being related to food composition. Few studies evaluated the role of micronutrients in blood pressure (BP) in patients with DM and the current recommendations were based on population studies in patients without DM. The aim of this study was to review the effects of micronutrients from diet or supplements on BP in patients with DM. A systematic review of randomized controlled trials (RCT) was performed in Medline and Lilacs. It was conducted in adult patients with diabetes and evaluated the effect of micronutrients from diet or supplements on BP after at least two weeks of intervention, RCT trials with multiple micronutrient intervention or other (drugs, exercise) were excluded. Data were extracted by two independent researchers to record changes in BP at the end of the studies. Of the 607 studies initially selected 555 were excluded based on title or abstract; 52 potentially relevant studies for inclusion were then evaluated with their complete text and, from these, 12 RCTs were included, with a total of 16 interventions. In conclusion, sodium restriction, magnesium and vitamin D supplementation in patients with hypovitaminosis D may improve BP values of diabetic patients. However, the possible beneficial effect of vitamin C remains uncertain and the administration of vitamin E is not recommended. The indication of increased potassium intake has not been tested in patients with DM. Further studies are needed to confirm and clarify the role of these and other micronutrients in BP in patients with DM.

Keywords: Hypertension, blood pressure, micronutrients, diabetes mellitus

INTRODUÇÃO

Definição e Aspectos Epidemiológicos da Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) (1). Segundo diretriz internacional, o “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure VII (Joint VII)” (2), a HAS acomete parte significativa da população mundial e constitui um importante problema de saúde pública em razão de sua elevada prevalência e morbi-mortalidade associada, além de ser um fator de risco independente para doença cardiovascular na população em geral (2 - 4).

As estimativas mundiais da prevalência de HAS são em torno de 26%, ou seja, atualmente cerca de um bilhão de indivíduos são afetados. Ainda, no ano de 2025 a prevalência mundial deverá superar a cifra de 29% (3, 5, 6). Em recente revisão sistemática que avaliou 44 estudos de prevalência de HAS realizados em 35 países, foi observado um aumento da prevalência de HAS na última década, tanto em homens (37,8%) quanto em mulheres (32,1%) em países desenvolvidos e em desenvolvimento (7). Inquéritos de base populacional no Brasil demonstraram que nos últimos 20 anos, aproximadamente um terço da população adulta é portadora de HAS (8, 9). Já na região Sul, no ano de 2004, a prevalência de HAS foi de 33,7% (10). Na cidade de Porto Alegre, em um estudo de coorte com cerca de 5,6 anos de seguimento, a incidência cumulativa de HAS foi de 21,6% (11).

Hipertensão Arterial Sistêmica no Diabetes Melito

No diabetes melito (DM) a prevalência de pacientes com HAS é ainda mais elevada do que na população em geral. Dados de estudo multicêntrico realizado na região sul do Brasil, onde a prevalência de HAS foi de 73% em 927 pacientes com DM tipo 2, estão de acordo com esta observação (12).

A incidência de complicações crônicas relacionadas ao DM está associada aos níveis de PA. Um grande estudo de coorte demonstrou que para cada 10 mmHg de redução nos valores de PA sistólica (PAS) ocorre uma diminuição de 12% no risco de desenvolvimento de qualquer complicação crônica, de 15% para a morte, 11% para infarto do miocárdio e 13% para complicações microvasculares (13). De fato, no estudo “*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 38)*” (14), o controle intensivo

da PAS [PA alvo <150/85 mmHg; média de PA atingida durante o estudo: 144/82 mmHg] em pacientes com DM tipo 2 reduziu em 32% a mortalidade e em 37% o desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares. Além disto, foi demonstrado que o risco de desenvolver complicações crônicas, em pacientes com DM tipo 2 relacionado à PA ocorre de forma aditiva e independente do controle glicêmico (15). Estudos epidemiológicos demonstraram que na população em geral o risco de complicações microvasculares associado à HAS aumenta a partir de valores de PA maiores do que 115/75 mmHg (16). Já em pacientes com DM tipo 2 e elevado risco cardiovascular, o estudo ACCORD demonstrou que não parece haver benefício em manter a PAS menor do que 120 mmHg. Neste estudo, no grupo de pacientes com o controle mais estrito da PA não ocorreu redução de eventos cardíacos, embora tenha apresentado uma menor frequência de macroalbuminúria e acidente vascular cerebral (17).

As atuais diretrizes recomendam a manutenção de PA para pacientes com DM em valores menores do que 130/80 mmHg (2, 4), com base na observação de que a manutenção da PA em níveis próximos da normalidade é importante para postergar ou evitar o aparecimento das complicações do DM.

Mudanças no estilo de vida, como suspensão do tabagismo, exercício, manutenção de peso e dieta saudáveis, além de beneficiar o controle glicêmico (4, 18), fazem parte do tratamento de pacientes com DM e HAS. Estas mudanças além de poder adiar o aparecimento de complicações no DM, reduzem o impacto desfavorável da HAS sobre a morbimortalidade nesses pacientes e reforçam a eficácia de drogas anti-hipertensivas (4). Em pacientes com DM e microalbuminúria, estes representando um grupo com maior risco cardiovascular, foi avaliado o efeito de uma intervenção multifatorial que incluiu duas ou mais modificações no estilo de vida, além de intervenção farmacológica. Esta intervenção foi associada a menores valores pressóricos e melhor controle metabólico e reduziu em cerca de 50% os eventos cardiovasculares e microvasculares (19).

Em relação à intervenção dietoterápica propriamente, as diretrizes atuais preconizam para o tratamento da HAS a manutenção de um peso saudável, a moderação no consumo de álcool, a redução no consumo de sódio e o aumento do consumo de potássio com a adoção de um plano alimentar saudável baseado nas recomendações da *Dietary Approach to Stop Hypertension* - dieta DASH (2, 4). Esta dieta, criada no final da década de 90 para pacientes com HAS em geral, agrega várias recomendações

alimentares que reduzem os níveis de PA nos pacientes com e sem HAS. É preconizado o aumento do consumo de frutas, vegetais e lácteos com baixo teor de gordura e a redução na ingestão de sódio, gorduras saturadas, gorduras totais e colesterol (20). Um único ECR cruzado avaliou os efeitos da dieta DASH em pacientes com DM tipo 2 não hipertensos. Em 31 pacientes iranianos que seguiram a dieta DASH por um período de oito semanas foi demonstrado redução dos valores de PA (21). Contudo, os mecanismos relacionados aos efeitos da dieta *DASH* sobre a PA ainda não estão completamente esclarecidos. É possível que estes mecanismos estejam associados à composição dos alimentos recomendados nesta dieta, incluindo os micronutrientes. Portanto, além da restrição da ingestão de sódio, alimentos ricos em micronutrientes como potássio, magnésio e cálcio podem exercer efeito benéfico sobre a PA.

As atuais recomendações para tratamento dietoterápico da HAS em pacientes com DM, embora baseadas em evidências, não são em sua maioria provenientes de estudos realizados em pacientes com DM. Em especial, o efeito dos micronutrientes sobre a PA tem sido pouco investigado. Neste contexto, o objetivo desta revisão sistemática foi revisar os principais efeitos da ingestão de micronutrientes consumidos sob a forma de alimentos ou suplementação sobre a PA de pacientes com DM.

MÉTODOS

Para a presente revisão sistemática, foram buscados ensaios clínicos randomizados (ECRs) na base de dados do *Medline* e *Lilacs* (língua portuguesa, inglesa e espanhola) e publicações específicas da área médica e de nutrição até março de 2011. Os descritores utilizados pelas pesquisadoras (CBM e TPP) na busca no *Medline* foram: *phosphorus OR phosphorus, dietary OR micronutrients OR sodium OR sodium, dietary OR sodium chloride OR sodium chloride, dietary OR potassium OR potassium, dietary OR magnesium OR magnesium chloride OR calcium OR vitamins OR vitamin B 12 OR vitamin B 6 OR vitamin A OR vitamin B complex OR ascorbic acid OR vitamin C OR vitamin D OR vitamin K OR chromium OR iron OR iron, dietary OR zinc OR selenium AND blood pressure OR hypertension AND diabetes mellitus*. Os descritores utilizados no *Lilacs* foram: pressão arterial AND hipertensão AND diabetes melito AND: micronutrientes, cálcio, magnésio, potássio, sódio, ferro, zinco, selênio, vitaminas, vitaminas do complexo B, vitamina D, vitamina E, vitamina C, vitamina A e vitamina K.

Foram incluídos apenas aqueles ECRs realizados em pacientes com DM, com mais de duas semanas de duração e que avaliaram o efeito de diferentes micronutrientes, isolados ou combinados, sobre a PA utilizando alimentos ou suplementos. Foram excluídos ECRs que compararam duas ou mais intervenções com micronutrientes e sem grupo controle, que avaliaram efeito do micronutriente na PA concomitantemente ao efeito de medicações anti-hipertensivas e/ou exercício e/ou polimorfismos genéticos, estudos em crianças, gestantes e em pacientes com doenças degenerativas.

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois pesquisadores (CBM e TPP) e incluíram: autor e ano, micronutriente em estudo, características da amostra (etnia, idade, sexo, tipo de DM, duração de DM, presença de HAS, peso corporal, pressão arterial, HbA1c e co-morbididades), tempo de seguimento, tipo de intervenção. Foram registradas as mudanças na PA ao final dos estudos, tanto como desfecho primário como quanto desfecho secundário. Quando ocorreu dúvida quanto a inclusão de determinado estudo o “desempate” foi feito por um terceiro pesquisador (MJA).

RESULTADOS

Características Gerais dos Estudos

Os resultados referentes à busca de artigos realizadas estão expressos na Figura 1. Inicialmente foram selecionados 607 estudos e destes, 553 foram excluídos baseados no título e/ou no resumo. A avaliação de texto completo foi então realizada em 54 artigos sendo que 42 foram excluídos por diferentes motivos (Figura 1).

Doze ECRs foram incluídos nesta revisão, sendo que dez ECRs avaliaram o efeito isolado do micronutriente (22- 33). Entre estes 12 estudos selecionados, um ECR foi composto por dois experimentos (22), um com delineamento paralelo e outro com delineamento tipo cruzado, sendo contabilizado então como dois estudos. Ainda, um ECR que avaliou o efeito de micronutriente isolado, vitamina D em duas diferentes doses, foi contabilizado como dois estudos. Entre os dois estudos que avaliaram a suplementação combinada de micronutrientes (32, 33), um deles (33) incluiu três tipos de intervenções (diferentes minerais, diferentes vitaminas e diferentes vitaminas e minerais), sendo todos os braços do estudo comparados com um grupo placebo. Este estudo foi incluído como três estudos distintos. Portanto, na análise final dos estudos considerou-se que 16 ECRs fizeram parte da presente revisão sistemática (Figura 1).

Os ECRs incluídos nesta revisão que avaliaram micronutrientes isoladamente foram publicados entre 1989 e 2010, apresentaram diferentes tamanhos amostrais e a duração dos estudos variou de duas semanas a 12 meses. Todos os estudos avaliaram pacientes com DM tipo 2 e em apenas um, pacientes com DM tipo 1 foram avaliados conjuntamente com pacientes DM tipo 2 (31). As amostras em estudo foram constituídas exclusivamente por pacientes portadores de HAS em quatro dos 11 ECRs. A idade média variou de 53,0 a 66,7 anos, a duração de DM de 4 a 15 anos e em 33,3% dos estudos a maioria dos pacientes era obeso ($IMC \geq 30$ kg/m²). Nos estudos analisados os valores de PAS variaram de 128,0 a 149,6 mmHg e os de PAD de 77,0 a 81,7 mmHg. O controle metabólico avaliado através da medida da HbA1c foi descrito em seis estudos e variou de 6,9 a 8,6%. Apenas um estudo descreveu a presença de complicação crônica associada ao DM: microalbuminúria (23). Um único ECR avaliou o efeito de micronutriente através de intervenção dietoterápica (22), isto é, sem utilização de suplemento. Nos demais ECRs as intervenções dietoterápicas realizadas utilizando suplementos foram: ingestão de sódio (22, 23), magnésio (24, 25), cálcio (26) vitamina C (27, 28), vitamina D (29, 30) e vitamina E (31). Os estudos de suplementação utilizaram como controle: placebo (22, 24 - 32) ou a dieta usual sem qualquer suplementação (26) (Tabela 1).

Os dois ECRs que avaliaram o efeito de micronutrientes combinados sobre a PA incluídos nesta revisão (32, 33) foram publicados em 1996 e 2004, tiveram tamanho amostral semelhante (38 e 40 pacientes), foram realizados em pacientes com DM tipo 2, sendo que um deles avaliou pacientes hipertensos (32) e outro (33) pacientes normotensos e pré-hipertensos. A idade média variou de 49,9 a 62,5 anos, a duração de DM de 3,9 a 9,4 anos e em sua maioria os pacientes estudados tinham sobrepeso (IMC 25 – 29,9 kg/m²). Nos estudos incluídos os valores de PAS variaram de 122,0 a 163,0 mmHg e os de PAD de 78,0 a 91,2 mmHg. Em nenhum dos estudos houve a avaliação do controle glicêmico. Nestes ECRs as intervenções dietoterápicas realizadas utilizaram suplementos: combinação de três micronutrientes (cloreto de sódio, cloreto de potássio e sulfato de magnésio) (32), minerais combinados (zinco e magnésio), vitaminas combinadas (vitamina C e E) ou ainda, combinação de minerais e vitaminas (zinco, magnésio, vitaminas C e E) (33). Os estudos utilizaram como controle cloreto de sódio (32) ou placebo (lactose) (33) (Tabela 1).

Estudos com Sódio

O consumo excessivo de sódio está relacionado com o desenvolvimento da HAS. A ingestão deste micronutriente inicia uma sequência de auto-regulação onde há o aumento do fluido intravascular, do débito cardíaco, da resistência periférica e da PA, aumentando a excreção de líquidos e sódio urinários. Este mecanismo adaptativo, chamado de natriurese pressórica, não ocorre de forma adequada nos pacientes HAS essencial e manifesta-se principalmente quando a ingestão de sal é elevada. Fatores genéticos estão associados a esta alteração, além de complacência reduzida do sistema arterial, aumento de atividade simpática e aumento “in loco” do sistema renina angiotensina (rim e coração) (34).

A redução da ingestão de sódio tem sido recomendada nas diretrizes nacionais (1) e internacionais (2) como uma modificação não farmacológica importante para o manejo e prevenção da HAS, embora haja diferenças quantitativas nestas recomendações. O Joint VII recomenda a ingestão de até 2,4 g/dia de sódio correspondendo a aproximadamente 6 g/dia de cloreto de sódio (sal) (2) enquanto que as “Dietary Reference Intakes (DRIs)” preconizam a ingestão de até 1,5 g/dia de sódio, correspondendo aproximadamente a 4g/dia de sal (35). De fato, efeitos benéficos sobre a PA resultantes da restrição de sódio na dieta foram demonstrados na população em geral (2, 36, 37). Entretanto, as recomendações acima citadas não são dirigidas especificamente a pacientes com DM que, além de apresentarem maior prevalência de HAS, tem um maior risco cardiovascular quando comparados a pacientes sem DM (38). A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda o consumo de sódio em até 4 g/dia (4).

Muito pouco foi estudado sobre o efeito da restrição de sódio em pacientes com DM. Um ECR paralelo realizado há uma década, incluiu 34 pacientes com DM tipo 2 e HAS (22). Neste estudo foi incentivada a restrição da ingestão de sódio na dieta com as seguintes medidas: suspensão de alimentos salgados e de sal à mesa e no preparo de alimentos. Após três meses a PAS foi reduzida em 12% (19,2 mmHg) no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle. Ao final desta primeira fase do estudo, o grupo intervenção foi reconduzido a um ECR duplo cego, com duração de um mês. Neste ECR a suplementação com uma solução com 1,8 g sódio/dia (5 pacientes) ou com um placebo de aspecto similar (4 pacientes) determinou um aumento de aproximadamente 6% (9,7 mmHg) na PAS do grupo intervenção (22). É possível que o

aumento observado não tenha sido de mesma magnitude que a redução observada na primeira fase (6% de aumento vs. 12% de redução) pela ausência de período de “wash-out” entre as diferentes intervenções. Entretanto, o retorno da PA a valores mais elevados após a suplementação com sódio representou uma prova de conceito: em pacientes com DM a restrição de sal é efetiva na redução da PA, mas não existe efeito residual significativo após término da intervenção.

Em estudo mais recente, observou-se que o aumento nos valores pressóricos através do maior consumo do sódio pode estar relacionado com o grau de comprometimento renal pelo DM (23). Neste ECR cruzado, onde a PA foi avaliada através de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas, foi estudado o efeito da suplementação de sódio na PA de 41 pacientes com DM tipo 2, com e sem microalbuminúria. Após sete dias, no grupo com maior suplementação de sal [(500 mg de cloreto de sódio (~200 mg de sódio) vs. 50mg de cloreto de sódio (~20 mg de sódio)]. Apenas os pacientes com microalbuminúria apresentaram um aumento ($7,4 \pm 4,7$ mmHg) na PA média de 24 horas.

Os estudos sobre o efeito do sal na PA em pacientes com DM avaliaram um número reduzido de pacientes e diferentes intervenções, todas em curto prazo (2 semanas a 3 meses) e um dos três estudos descritos foram realizados em pacientes sem HAS. Apesar destas limitações, em pacientes com DM, assim como na população em geral, a redução da ingestão de sal é efetiva em melhorar os valores de PA, em especial da PAS. É possível que esta redução seja mais marcante nos pacientes com DM e microalbuminúria do que nos normoalbuminúricos (23). Ainda, a redução decorrente da restrição de sal, em especial na PAS, parece ser mais marcante em pacientes com DM (19,2 mmHg) (22) quando comparados com pacientes sem DM (2 a 4 mmHg) (2).

Estudos com Magnésio

Evidências epidemiológicas sugerem que o consumo (dieta ou suplementação) de magnésio pode ter um papel fundamental na regulação da PA (39, 40). Além disso, há evidências de que a deficiência de magnésio está associada às complicações cardiovasculares, HAS e hiperlipidemias, condições frequentemente observadas nos pacientes com DM tipo 2 (41). Este micronutriente atua na homeostasia intracelular, no tônus vasomotor e na transmissão neuromuscular, além de participar do metabolismo de outros micronutrientes como cálcio, potássio, fósforo, zinco, ferro e vitamina D. As principais fontes alimentares de magnésio são os cereais, os vegetais verde-escuros, as

oleaginosas, os produtos lácteos e algumas frutas. As atuais diretrizes nacionais (1) e internacionais (2) para tratamento e manejo da HAS preconizam o consumo de alimentos frutas e vegetais, que são alimentos ricos neste micronutriente. A ADA faz o mesmo tipo de recomendação para pacientes com DM (4). De fato, o menor consumo de magnésio, documentado por menores valores séricos deste micronutriente, foi associado a uma maior prevalência de DM, HAS e/ou doenças cardiovasculares (40).

Em pacientes com DM, o efeito benéfico da suplementação de magnésio sobre a PA já foi descrito em curto e longo prazo. Um ECR cruzado que avaliou a suplementação de 384 mg/dia de magnésio em 41 pacientes com DM tipo 2 não hipertensos durante até 16 semanas demonstrou que a intervenção com magnésio resultou em uma redução na PAS (7,4 mmHg) quando comparado com um placebo (24). Estes resultados benéficos na PA com a suplementação de magnésio foram confirmados recentemente em outro estudo (curto prazo) conduzido com 82 pacientes com DM tipo 2 e HAS. Neste ECR paralelo duplo cego, a suplementação com uma solução de cloreto de magnésio (50 g de $MgCl_2$) durante quatro semanas resultou em uma redução expressiva de 20,4 mmHg na PAS quando comparado ao grupo que recebeu placebo (25). Cabe ressaltar que a suplementação com 500 mg de cloreto de magnésio, excede em 7% a dose diária recomendada (RDA – *Recommended Dietary Allowance*) para homens adultos e mulheres na pós menopausa (420 mg) (42) o que pode ser acompanhado de efeitos colaterais como dor abdominal e/ou diarréia. A maior redução de PAS observada em relação ao ECR acima descrito (24) deveu-se provavelmente por terem os pacientes, além de HAS, mau controle pressórico (PA basal 161/88 mmHg).

Em conclusão, apenas dois ECRs para avaliar os efeitos do magnésio sobre a PA foram conduzidos em pacientes com DM, sendo que um avaliou pacientes com hipertensão. A recomendação de suplementação de magnésio para tratamento de HAS não encontra até o momento um forte embasamento na literatura, pois o único ECR realizado em pacientes hipertensos utilizou doses elevadas e não foi um estudo em longo prazo.

Estudos com Cálcio

O cálcio é o principal constituinte dos ossos e dentes (99%), além de ter papel relevante na regulação metabólica, na contração muscular e vascular, na transmissão nervosa e na secreção glandular. A referência diária de ingestão de cálcio para

população adulta é de 1000 a 1200 mg, variando de acordo com a faixa etária (43) e suas principais fontes são os produtos lácteos. A influência do cálcio na PA tem sido investigada em indivíduos normotensos e hipertensos. Uma meta-análise com 33 ECRs, sendo 13 em indivíduos normotensos e 16 em pacientes hipertensos, demonstrou que a suplementação com cálcio reduziu a PAS tanto em pacientes com HAS quanto em indivíduos normotensos (44). Entretanto, o impacto da ingestão ou suplementação de cálcio na PA em pacientes com DM não está bem definido. No único ECR realizado, 31 pacientes com DM tipo 2 e HAS receberam suplementação com 1500 mg/dia de cálcio durante 8 semanas. Não houve alterações na PA quando comparado com o grupo que não recebeu suplemento (26). Portanto, em pacientes com DM não parece haver benefício na PA com a suplementação do cálcio.

Estudos com Vitamina C

A vitamina C é capaz de reduzir os efeitos deletérios da geração excessiva de espécies reativas de oxigênio melhorando a disfunção endotelial (45), além de um possível um efeito benéfico sobre a rigidez vascular (26). Também, já foi sugerido em um estudo experimental que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pode estar relacionado à patogênese da HAS (46). Considerando que o DM está relacionado à disfunção endotelial (47) uma intervenção que atuasse sob o estresse oxidativo seria bem-vinda, em especial nos pacientes com HAS.

A recomendação atual de ingestão de vitamina C existente não é específica pra pacientes com DM (48). De fato, existem muito poucos dados sobre os efeitos da vitamina C em pacientes com DM. Em pacientes com DM tipo 2, normotensos e hipertensos, a ingestão de vitamina C da dieta ou de suplementos não foi associada com a PA (49).

Um ECR realizado em uma pequena amostra de pacientes com DM tipo 2, com e sem hipertensão, ao comparar a suplementação de 1,5 g de vitamina C diárias por três semanas com placebo, não demonstrou redução nos valores de PA. Os autores atribuíram a ausência de efeitos à presença de valores pressóricos basais relativamente controlados (140/78 mmHg) e níveis basais séricos de vitamina C dentro do limite aceitável (27). Entretanto, outro ECR ao avaliar os efeitos hemodinâmicos da suplementação de 500 mg de vitamina C durante quatro semanas em 30 pacientes com DM tipo 2, demonstrou redução tanto na PAS (9,9 mmHg) como na PAD (4,4

mmHg). Também a suplementação de vitamina C diminuiu a rigidez arterial e aumentou a complacência aórtica (28).

Com base no pequeno número de pacientes com DM estudados, curto tempo de seguimento dos estudos e nos resultados contraditórios, não existe até o presente momento clara indicação de suplementação com vitamina C com o objetivo de redução de níveis pressóricos para pacientes diabéticos.

Estudos com Vitamina D

Evidências recentes têm indicado que maiores concentrações sanguíneas de vitamina D são associadas com menores valores de PA (50, 51). A ação anti-hipertensiva desta vitamina está possivelmente relacionada com efeitos renoprotetores e vasculoprotetores, com a supressão do sistema renina angiotensina aldosterona e ação na homeostase do cálcio (52). Em humanos a principal fonte de vitamina D é através da síntese pela pele - em torno de 80 a 90%. Apenas 10 a 20% da vitamina D é provenientes da ingestão de alimentos como peixes, ovos e leite fortificado (52). A pouca exposição solar muitas vezes torna a suplementação necessária. A hipovitaminose D, além de efeitos deletérios no metabolismo ósseo, é associada a maiores valores de PA (53).

A suplementação de vitamina D tem se mostrado benéfica no controle da PA, como demonstrado em um ECR paralelo duplo cego realizado com 61 pacientes com DM tipo 2 onde a suplementação em dose única de 100,000 UI de vitamina D₂ (ergocalciferol) conferiu uma redução significativa na PAS (7,3 mmHg) após oito semanas da intervenção (29). Recentemente os efeitos benéficos na PA com a suplementação de vitamina D foram confirmados em ECR em longo prazo, realizado em 61 pacientes com DM tipo 2. Este estudo avaliou o efeito da suplementação de doses únicas de 100.000 UI ou 200.000 UI de vitamina D₃ (colecalfiferol). Após 16 semanas de intervenção ocorreu redução na PAS com ambas doses, sendo mais efetiva a dose mais elevada de D₃ (30).

Salienta-se que em ambos os estudos um dos critérios de seleção era os pacientes apresentarem deficiência de vitamina D, justificando assim sua suplementação. Assim, pacientes com DM, hipertensos e com hipovitaminose D devem receber suplementação desta vitamina com vistas a melhora do controle pressórico.

Estudos com Vitamina E

Um possível efeito benéfico na PA associado ao uso da vitamina E ocorreria devido a sua ação antioxidante (54). Alguns estudos demonstraram efeitos de redução na PA com o uso da vitamina E em pacientes hipertensos não selecionados (55). Porém, quando ao efeito da vitamina E foi estudado em pacientes com DM e sem HAS não foram demonstrados efeitos sobre a PA (31). Neste ECR que incluiu 89 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, foi avaliada a suplementação com altas doses de vitamina E (1800 UI/dia) versus placebo (485 mg óleo de soja/dia). Nos primeiros seis meses no grupo placebo ocorreu uma melhora na PAS (2,8 mmHg) sendo que após 12 meses o grupo da vitamina E apresentou um aumento da PAS (12,1 mmHg). Além disto deve ser salientado que no grupo de pacientes que recebeu vitamina E houve uma piora nos parâmetros de reatividade vascular. Portanto, a partir destes dados, a suplementação de vitamina E não é recomendada no manejo da HAS em pacientes com DM.

Estudos com Combinação de Micronutrientes

A combinação de micronutrientes tem sido avaliada quanto à sua ação na PA em pacientes com DM. Em um ECR realizado no final da década de 90, onde foram incluídos 40 pacientes com DM tipo 2 e HAS, o cloreto de sódio (sal de cozinha) foi substituído por um combinado de cloreto de sódio, cloreto de potássio e sulfato de magnésio durante seis meses. Foi demonstrado que a suplementação com os micronutrientes combinados conferiu uma redução na PAS de 7,2 mmHg (32). Outro ECR com duração de três meses, foi conduzido em um total de 76 pacientes com DM tipo 2 normotensos e pré-hipertensos e incluiu três experimentos distintos. Foi avaliado o efeito da suplementação com diferentes combinações de micronutrientes versus placebo (lactose) sobre a PA: minerais combinados (zinco e magnésio), vitaminas combinadas (vitamina C e vitamina E) e minerais e vitaminas combinados (zinco, magnésio, vitamina C e E). Observou-se uma redução na PAS de 8 mmHg assim como na PAD de 6 mmHg apenas no grupo que utilizou uma combinação de vitaminas e minerais (33). As doses utilizadas nestas combinações, em especial em relação ao magnésio e vitamina C, micronutrientes cujo efeito benéfico sobre a PA é mais bem estabelecido, foram menores do que as descritas na literatura (24, 25, 28). Entretanto, efeitos aditivos com as doses utilizadas poderiam explicar os resultados. Os dados dos estudos revisados sugerem que combinações poderiam ser utilizadas desde que considerando a eficácia individual dos micronutrientes administrados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fatores da dieta têm sido estudados a fim de se definir quais micronutrientes (isolados ou combinados) têm influência sobre a PA em pacientes com DM. ECRs utilizando micronutrientes na dieta propriamente ou sob forma de suplementação tentaram elucidar o tema. A presente revisão sistemática demonstrou que os efeitos benéficos de micronutrientes sobre a PA foram a restrição de sódio, a suplementação de magnésio e a suplementação de vitamina D nos pacientes com hipovitaminose D. Já o possível efeito positivo da vitamina C permanece incerto e a administração de vitamina E não é recomendada. Entretanto, exceto em relação à restrição de sódio, até o presente momento entidades nacionais (56) e internacionais (4 e 57) dedicadas ao cuidado de pacientes com DM não fazem recomendações específicas sobre a administração de micronutrientes como parte do manejo da HAS. A recomendação de aumento da ingestão de potássio (4) não foi testada isoladamente em pacientes com DM, baseando-se em resultados de estudos de padrões de dieta realizados na população em geral (20, 58, 59, 60) ou em DM (21). Na Tabela 2 estão sumarizados os micronutrientes avaliados na presente revisão e suas recomendações diárias de ingestão, principais fontes alimentares e seus efeitos sobre a PA.

Em conclusão, micronutrientes específicos têm efeitos benéficos sobre a PA de pacientes com DM. Entretanto, devem ser realizados mais estudos com delineamento apropriado com o objetivo de confirmar os dados apresentados (ECR de longa duração e com maior número de pacientes), esclarecer o papel de alguns micronutrientes e definir os mecanismos relacionados aos efeitos pressóricos observados.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95: 1-51.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42: 1206-52.
3. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1983-92.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34, suppl 1: S27- S28.
5. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365: 217-23.
6. Cutler JA; Sorlie PD; Wolz M; Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults Between 1988-1994 and 199-2004. *Hypertension.* 2008; 52: 818-27.
7. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension.* 2009; 27: 963-975.
8. Cesarino C, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cordeiro JA, et al. Prevalência e fatores sócio-demográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2008; 91: 31-35.
9. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2009; 93: 672-678.
10. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, et al. Prevalência, Reconhecimento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2004; 83: 424-428.

11. Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, Moreira MB, Fuchs FD. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24: S285-S293.
12. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50: 263-7.
13. Adler AI, Stratton IM, Neil AHW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 412-9.
14. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS38). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ*. 1998; 317:703-13.
15. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006; 49: 1761-1769.
16. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2002. <http://www.who.int/whr/2002/.WHO>.
17. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-85.
18. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305: 1790-1799.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
20. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: *DASH* Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1117-24.
21. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, Esmailzadeh A, Willett WC. Effects of the Dietary Approaches to Stop

- Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 55-7.
22. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberly MJ, Fletcher RF, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomized blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ*. 1989; 298: 227-30.
 23. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetics patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia*. 2004; 47: 300-303.
 24. Purvis JR, Cummings DM, Landsman P, Carroll R, Barakat H, Bray J, et al. Effect of oral magnesium supplementation on selected cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics. *Arch Fam Med*. 1994; 3: 503-8.
 25. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 245-51.
 26. Pikilidou MI, Befani CD, Sarafidis PA, Nilsson PM, Koliakos GG, Tziolas IM, et al. Oral Calcium Supplementation Ambulatory Blood Pressure and Relation to Changes in Intracellular Ions and Sodium-Hydrogen Exchange. *Am J Hypertens*. 2009; 22: 1263-69.
 27. Darko D, Dornhorst A, Kelly FJ, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Lack of effect of oral vitamin C on blood pressure, oxidative stress and endothelial function in Type II diabetes. *ClinSci (Lond)*. 2002; 103: 339-44.
 28. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension*. 2002; 40: 804-809.
 29. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008; 25: 320-5.
 30. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D (3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010; 53: 2112-2119.
 31. Economides PA, Khaodhjar L, Caselli A, Caballero AE, Keenan H, Bursell SE, et al. The effect of vitamin E on endothelial function of micro- and macrocirculation

- and left ventricular function in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005; 54: 204-211.
32. Gilleran G, O'Leary M, Bartlett WA, Vinall H, Jones AF, Dodson PM. Effects of dietary sodium substitution with potassium and magnesium in hypertensive type II diabetics: a randomised blind controlled parallel study. *J Hum Hypertens*. 1996; 10: 517-521.
33. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Saadat N, Hosseini M. The Impact of Vitamins and/or Mineral Supplementation on Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *JACN*. 2004; 23: 272-279.
34. Sacks FM, Campos H. Dietary Therapy in Hypertension. *NEJM*. 2010; 362: 2102-2112.
35. Dietary references intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 2005; 269-423.
36. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. *DASH*-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (*DASH*) diet: *DASH*-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3-10.
37. Feng J He, Graham A. MacGregor. How Far Should Salt Intake Be Reduced? *Hypertension*. 2003; 42: 1093-1099.
38. Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010; 20: 90-95.
39. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Sacks F, Stampfer MJ. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation*. 1992; 86: 1475-1484.
40. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48: 927-940.
41. Kisters K, Nguyen MQ, von Ehrlich B, Liebscher DH, Hausberg M. Low magnesium status and diabetes mellitus and hypertension. *Clin Nephrol*. 2009; 72: 81-82.

42. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 1997; 190-249.
43. Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 2011; 1-1103.
44. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 825-831.
45. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 93: 1107-1113.
46. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci.* 1991; 88: 10045-10048.
47. Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator dysfunction? *Vasc Med.* 1996; 1: 195-206.
48. Dietary Reference Intakes: for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Food and Nutrition Board. 2000; 95-185.
49. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Marshall JA, Rushing J, Juhaeri. Vitamin C intake and cardiovascular disease risk factors in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. From the Insulin Resistance Atherosclerosis Study and the San Luis Valley Diabetes Study. *Prev Med.* 1997; 26: 277-283.
50. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 503-509.
51. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011; 29: 636-645.
52. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR; Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6: 621-630.
53. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D deficiency and risk cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 307-314.
54. Jialal I, Devaraj S. Antioxidants and Atherosclerosis: Don't Throw Out the Baby With the Bath Water. *Circulation.* 2003; 107: 926-928.

55. Boshtam M, Rafiei M, Sadeghi K, Sarraf-Zadegan N. Vitamin E can reduce blood pressure in mild hypertensives. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002; 72: 309-14.
56. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual do Profissional. 2006/2007; 1: 1-8.
57. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
58. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006; 47: 296-308.
59. Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 339-346.
60. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004; 292: 1440-1446.

Tabela 1. Efeitos de micronutrientes (alimentos ou suplementos) na pressão arterial em pacientes com diabetes melito: características dos ensaios clínicos randomizados

AUTOR, ANO, (REFERÊNCIA)	AMOSTRA	TEMPO DE SEGUIMENTO	GRUPO INTERVENÇÃO	GRUPO CONTROLE	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHO (PRESSÃO ARTERIAL)
			TIPO DE ECR	CARACTERÍSTICAS			
Sódio							
Dodson PM, 1989 (22)	n = 34 DM tipo 2 com HAS	3 meses ECR paralelo Sem cegamento	n = 17 Etnia Não descrito Idade 61,1 ± 6,3 anos Sexo 64,7% homens IMC Não descrito Duração DM 5,1 ± 3,4 anos HbA1c 10,2 ± 2,0% PA 174/100 mmHg	n = 17 Etnia Não descrito Idade 61,6 ± 7,5 anos Sexo 70,5% homens IMC Não descrito Duração DM 4,1 ± 5,2 anos HbA1c 10,4 ± 2,5% PA 179/98 mmHg	Restrição da ingestão de sódio: incentivo verbal e escrito	Recomendações gerais de rotina de dieta para pacientes com DM tipo 2	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Redução de 12% na PAS (19,2 mmHg) no grupo intervenção Sem perdas
Dodson PM, 1989 (22)	n = 13 DM tipo 2 com HAS Com orientação prévia verbal e escrita de restrição de ingestão de sódio Etnia Não descrito	1 mês ECR cruzado Duplo cego	Não descritas	Não descritas	Suplementação: 1,8 g /dia de sódio	Placebo	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Aumento de 5,7% na PAS (9,7 ± 17,1mmHg) no grupo intervenção 30,7% de perdas

	Idade 62 ± 6,5 anos							Análise não incluiu perdas
	Sexo 66,7% homens							
	IMC Não descrito							
	Duração DM 5,0 anos							
	HbA1c Não descrito							
Vedovato M, 2004 (23)	n = 41 DM tipo 2 20 micro- e 21 normoalbuminúricos PA <140/80 mmHg	2 semanas ECR cruzado Duplo cego	Não descritas	Não descritas	Suplementação: Tabletes com 500 mg de NaCl 120 mg de potássio e 80 mg de cálcio	Suplementação: Tabletes com 50 mg de NaCl 120 mg de potássio e 80 mg de cálcio	Desfecho primário Avaliação PA por MAPA 24h Aumento de 7,1 ± 0,9% na PAM-24h (7,4 ± 4,7 mmHg) no grupo intervenção	
	Etnia Não descrito							
	Idade 57 ± 1 anos							
	Sexo 75,6 % homens							
	IMC 29 ± 2 kg/m ²					Composição da dieta não descrita		Sem perdas
	Duração DM 9 ± 2 anos							
	HbA1c 8,2 ± 0,6%							
Magnésio								
Purvis JR, 1994 (24)	n = 28 DM tipo 2 sem HAS	16 semanas ECR cruzado Duplo cego	n = 16	n = 17	Suplementação: 384 mg/dia de cloreto de magnésio	Placebo	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Redução de 5,2% na PAS	
	Etnia 42,9% brancos							
	Idade 53,8 ± 12,8 anos							

	Sexo 14,3 % homens						(7,4 ± 2,5 mmHg) no grupo intervenção
	IMC 32,2 ± 7,1 kg/m ²						31,7 % perdas
	Duração DM Não descrito						Análise não incluiu perdas
	HbA1c Não descrito						
Guerrero-Romero F, 2009 (25)	n = 82 DM tipo 2 com HAS	4 meses ECR paralelo Duplo cego	n = 40 Etnia Não descrito Idade 58,9 ± 8,5 anos Sexo 58,9% homens IMC 29,9 ± 5,2 kg/m ² Duração DM 10,4 ± 6,3 anos HbA1c 13,4 ± 3,9 anos	n = 39 Etnia Não descrito Idade 60,5 ± 9,4 anos Sexo 60,5% homens IMC 29,0 ± 5,1 kg/m ² Duração DM 10,5 ± 6,0 anos HbA1c 11,9 ± 3,9 anos	Suplementação: 50 g/dia de cloreto de magnésio	Placebo	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Redução de 12,7% na PAS (20,4 ± 15,9 mmHg) no grupo intervenção 3,7% de perdas Análise não incluiu perdas
Cálcio							
Pikilidou MI, 2009 (26)	n = 31 DM tipo 2 HAS estágio 1*	8 semanas ECR Paralelo Sem cegamento	n = 15 Etnia Não descrito Idade 58,4 ± 6,8 anos Sexo 40% homens IMC 32,7 ± 6,9 kg/m ² Duração DM	n = 16 Etnia Não descrito Idade 59,7 ± 9,0 anos Sexo 37,5% homens IMC 32,6 ± 6,4 kg/m ² Duração DM	Suplementação: 1500 mg/dia de cálcio	Sem placebo	Desfecho primário Avaliação PA MAPA 24h Não promoveu alterações na PA 8,8% de perdas

			4,0 ± 3,0 anos	5,8 ± 5,5 anos			Análise não incluiu perdas
			HbA1c	HbA1c			
			Não descrito	Não descrito			
			PAS	PAS			
			132,5 ± 4,0 mmHg	128,9 ± 2,6 mmHg			
			PAD	PAD			
			77,5 ± 2,1 mmHg	76,4 ± 2,0 mmHg			
Vitamina C							
Darko D, 2002 (27)	n = 35	3 semanas	n = 18	n = 15	Suplementação:	Placebo	Desfecho primário
	DM tipo 2 normotensos e hipertensos	ECR Paralelo Duplo cego	Etnia	Etnia	1,5 g/dia de ácido ascórbico		Avaliação PA de consultório
			Não descrito	Não descrito			Não promoveu alterações na PA
			Idade	Idade			Sem perdas
			55,5 ± 1,8 anos	56,6 ± 1,2 anos			
			Sexo	Sexo			
			78 % homens	53 % homens			
			IMC	IMC			
			27,9 ± 1,5 kg/m ²	30,2 ± 1,2 kg/m ²			
			Duração DM	Duração DM			
			7,8 ± 0,6 anos	9,3 ± 1,2 anos			
			HbA1c	HbA1c			
			8,5 ± 0,5%	8,6 ± 0,5%			
			PAS	PAS			
			141 ± 5 mmHg	138 ± 4 mmHg			
			PAD	PAD			
			80 ± 2 mmHg	76 ± 3 mmHg			
Mullan BA, 2002 (28)	n = 30	4 semanas	n = 15	n = 15	Suplementação:	Placebo	Desfecho primário
	DM tipo 2 normotensos e hipertensos	ECR Paralelo Duplo cego	Etnia	Etnia	500 mg/dia de ácido ascórbico		Avaliação PA de consultório
			Não descrito	Não descrito			Redução na PAS em 7,1% (9,9 mmHg) na PAD em 5,2% (4,4 mmHg) no grupo
			Idade	Idade			
			61,0 ± 6,5 anos	57,9 ± 6,6 anos			
			Sexo	Sexo			
			80% homens	66,6% homens			
			IMC	IMC			
			28,6 ± 4,4 kg/m ²	28,6 ± 4,2 kg/m ²			
			HbA1c	HbA1c			

			8,1 ± 1,3%	8,1 ± 0,8%			intervenção
			PAS	PAS			Sem perdas
			130,1 ± 12,4 mmHg	129,7 ± 11,7 mmHg			
			PAD	PAD			
			84,9 ± 4,8 mmHg	85,1 ± 6,4 mmHg			
Vitamina D							
Sugden JA, 2008 (29)	n = 43 DM tipo 2	8 semanas ECR Paralelo Duplo cego	n = 17	n = 17	Suplementação: 100.000 UI vitamina D ₂	Placebo: Não especificado	Desfecho secundário Avaliação PA de consultório Redução na PAS de 5% (7,3 ± 11,8 mmHg) no grupo intervenção 26,5% de perdas Análise não incluiu perdas
			Etnia	Etnia			
			Não descrito	Não descrito			
			Idade	Idade			
			64,9 ± 10,3 anos	63,5 ± 9,5 anos			
			Sexo	Sexo			
			59% homens	47% homens			
			IMC	IMC			
			31,7 ± 6,4 kg/m ²	31,7 ± 6,6 kg/m ²			
			Duração DM	Duração DM			
			Não descrito	Não descrito			
			HbA1c	HbA1c			
			7,3 ± 1,4%	7,5 ± 1,6%			
			PAS	PAS			
			145 ± 9,2 mmHg	137 ± 14,1 mmHg			
			PAD	PAD			
			82 ± 10,5 mmHg	79 ± 6,0 mmHg			
Witham MD, 2010 (30)	n = 41 DM tipo 2 68% com HAS	16 semanas ECR Paralelo Duplo cego	n = 19	n = 22	100.000 UI de vitamina D ₃ (única dose)	Placebo: Óleo Miglyol® (única dose)	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Após 8 semanas: Redução na PAS em 3,4% (~ 5,0 mmHg) no grupo intervenção Após 16 semanas:
			Etnia	Etnia			
			Não descrito	Não descrito			
			Idade	Idade			
			65,3 ± 11,1 anos	66,7 ± 9,7 anos			
			Sexo	Sexo			
			84% homens	55% homens			
			IMC	IMC			
			31,1 ± 6,7 kg/m ²	33,3 ± 7,1 kg/m ²			
			HbA1c	HbA1c			
			7,0 ± 1,6%	7,8 ± 1,3%			
			PAS	PAS			

			149,6 ± 24,0 mmHg PAD 81,7 ± 12,4 mmHg	143,9 ± 24,4 mmHg PAD 80,3 ± 9,7 mmHg			efeito não se mantém 2,4% de perdas Análise não incluiu perdas
Witham MD, 2010 (30)	n = 42 DM tipo 2 70% com HAS	16 semanas ECR Paralelo Duplo cego	n = 20 Etnia Não descrito Idade 63,3 ± 9,6 anos Sexo 65% homens IMC 29,7 ± 4,2 kg/m ² HbA1c 6,9 ± 0,8% PAS 145,1 ± 25,0 mmHg PAD 80,7 ± 14,3 mmHg	n = 22 Etnia Não descrito Idade 66,7 ± 9,7 anos Sexo 55% homens IMC 33,3 ± 7,1 kg/m ² HbA1c 7,8 ± 1,3% PAS 143,9 ± 24,4 mmHg PAD 80,3 ± 9,7 mmHg	200.000UI de vitamina D ₃ (única dose)	Placebo: Óleo Miglyol® (única dose)	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Após 8 semanas Redução em 6,6% na PAS (~9,6 mmHg) no grupo intervenção Após 16 semanas: efeito não se mantém 7,1% de perdas Análise não incluiu perdas
Vitamina E							
Economides PA, 2005 (31)	n = 89 DM tipo 1 DM tipo 2 Etnia Não descrito Idade 53 ± 14 anos Sexo 54% homens	12 meses ECR Paralelo Duplo cego	Não descritas	Não descritas	Suplementação: 1800 UI de vitamina E	Placebo: 485 mg óleo de soja	Desfecho secundário Avaliação PA de consultório Após 6 meses: redução na PAS em 2,2 % (2,8 ± 12 mmHg) no grupo placebo

IMC	29,2 ± 6,5 kg/m ²						Em 12 meses: aumento na PAS em 9,5% (12,1 ± 18,4 mmHg) no grupo intervenção
Duração DM	15 ± 15 anos						
HbA1c	7,5 ± 1,4%						29,2% de perdas
PAS	128 ± 19 mmHg						Análise não incluiu perdas
PAD	77 ± 9 mmHg						

Micronutrientes combinados

Gillera G, 1996 (32)	n = 40	6 meses	n = 20	n = 20	Sal substituto: 50% cloreto de sódio; 40% cloreto de potássio; 10% sulfato de magnésio	Sal comum: 100% Cloreto de sódio	Desfecho primário
	DM tipo 2 com HAS	ECR paralelo Duplo-cego	Etnia Não descrito	Etnia Não descrito			Avaliação PA de consultório
			Idade 62,5 ± 7,8 anos	Idade 59,2 ± 10,8 anos			Redução na PAS em 7,2% (11,7 mmHg) no grupo intervenção
			Sexo 60% homens	Sexo 60% homens			
			IMC 28,1 ± 4,6 kg/m ²	IMC 28,6 ± 3,7 kg/m ²	(1 embalagem com 500 g + 2 pacotes com 90 g)	(1 embalagem com 500 g + 2 pacotes com 90 g)	42,5% de perdas
			Duração DM 3,9 ± 3,4 anos	Duração DM 5,8 ± 5,8 anos			Perdas não incluídas na análise
			HbA1c Não descrito	HbA1c Não descrito			
			PAS 163 ± 24,2 mmHg	PAS 169 ± 24,2 mmHg	Suplemento mensal Boa aderência se era devolvido < 25% do conteúdo de sal		
			PAD 91,2 ± 8,8 mmHg	PAD 91,7 ± 10,4 mmHg			
Farvid MS, 2004 (33)	n = 36	3 meses	n = 16	n = 20	Suplementação: Cápsulas com 15 mg de zinco e 100 mg de magnésio	Placebo: Lactose	Desfecho primário
	DM tipo 2 Normotensos e Pré-hipertensos	ECR paralelo Duplo-cego	Etnia Não descrito	Etnia Não descrito			Avaliação PA de consultório
			Idade 51,1 ± 7,5 anos	Idade 49,6 ± 9,2 anos			Não promoveu alterações na PA
			Sexo 43,8% homens	Sexo 50% homens			

			IMC $28,0 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ Duração DM $9,4 \pm 6,2 \text{ anos}$ HbA1c Não descrito PAS $122 \pm 15 \text{ mmHg}$ PAD $78 \pm 12 \text{ mmHg}$	IMC $27,6 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ Duração DM $8,4 \pm 4,4 \text{ anos}$ HbA1c Não descrito PAS $127 \pm 16 \text{ mmHg}$ PAD $82 \pm 9 \text{ mmHg}$			5,3% de perdas Perdas não incluídas na análise
Farvid MS, 2004 (33)	n = 38 DM tipo 2 Normotensos e Pré-hipertensos	3 meses ECR paralelo Duplo-cego	n = 18 Etnia Não descrito Idade $49,9 \pm 9,2 \text{ anos}$ Sexo 44,4% homens IMC $27,5 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ Duração DM $9,2 \pm 5,4 \text{ anos}$ HbA1c Não descrito PAS $125 \pm 15 \text{ mmHg}$ PAD $81 \pm 9 \text{ mmHg}$	n = 20 Etnia Não descrito Idade $49,6 \pm 9,2 \text{ anos}$ Sexo 50% homens IMC $27,6 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ Duração DM $8,4 \pm 4,4 \text{ anos}$ HbA1c Não descrito PAS $127 \pm 16 \text{ mmHg}$ PAD $82 \pm 9 \text{ mmHg}$	Suplementação: Cápsulas com 100 mg de vitamina C e 75 mg de vitamina E	Placebo: Lactose	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Não promoveu alterações na PA 5,6% de perdas Perdas não incluídas na análise
Farvid MS, 2004 (33)	n = 37 DM tipo 2 Normotensos e Pré-hipertensos	3 meses ECR paralelo Duplo-cego	n = 17 Etnia Não descrito Idade $50,6 \pm 9,7 \text{ anos}$ Sexo 52,9% homens IMC $28,8 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$	n = 20 Etnia Não descrito Idade $49,6 \pm 9,2 \text{ anos}$ Sexo 50% homens IMC $27,6 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$	Suplementação: Cápsulas com 15 mg de zinco, 100 mg de magnésio, 100 mg de vitamina C e 75 mg de vitamina E	Placebo: Lactose	Desfecho primário Avaliação PA de consultório Redução: PAS em 6,5% (8 mmHg) PAD em 7,7%

Duração DM	Duração DM	(6 mmHg) no grupo intervenção
7,9 ± 4,7 anos	8,4 ± 4,4 anos	
HbA1c	HbA1c	2,6% de perdas
Não descrito	Não descrito	
PAS	PAS	Perdas não incluídas na análise
130 ± 19 mmHg	127 ± 16 mmHg	
PAD	PAD	
83 ± 11 mmHg	82 ± 9 mmHg	

ECR = ensaio clínico randomizado; DM = Diabete Melito; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HAS estágio 1 = PAS ≥ 140-159 ou PAD ≥ 90-99 mmHg.

Tabela 2. Micronutrientes e pressão arterial em pacientes com diabetes melito: recomendação geral de consumo, valores de consumo nos ensaios clínicos randomizados, redução esperada na pressão arterial e principais fontes alimentares.

Micronutrientes	Recomendação geral de consumo	Valores de consumo nos ECR	Redução esperada na pressão arterial	Fontes alimentares
Sódio	Até 1500 mg/dia (4, 34) (~ 4 g/dia de sal)	Recomendação oral e escrita à restrição de sódio (21)	19,2 mmHg na PAS (21)	Sal, produtos embutidos, caldos concentrados
Magnésio	Homens: (41) 19 – 31 anos: 400 mg/dia >31 anos: 420 mg/dia Mulheres: 19 – 31 anos: 310 mg/dia >31 anos: 320 mg/dia	Suplementação com cloreto de magnésio de 384 mg/dia (23) até 50 g/dia (24)	7,4 mmHg (23) a 20,4 mmHg (24) na PAS	Amêndoas, castanhas, amendoim
Potássio	4,7 g/dia (41)	Sem estudos em pacientes com DM		Frutas e vegetais
Vitamina C	Homens: 90 mg/dia Mulheres: 75 mg/dia (48)	500 mg/dia (27)	9,9 mmHg na PAS 4,4 mmHg na PAD (27)	Acerola, laranja, mamão, kiwi
Vitamina D	Até 70 anos: 600 UI/dia >70 anos: 800 UI/dia (42)	Suplementação com 100.000 UI de D ₂ (28) ou D ₃ (29) (~ 1785,7 UI/dia de D ₂) e (~ 892,9 UI/dia de D ₃) até 200.000 UI de D ₃ (29) (~ 1785,7 UI/dia de D ₃)	5,0 mmHg (28) a 9,6 mmHg (29) na PAS	Peixes, ovos, leite fortificado

ECR = ensaio clínico randomizado, DM = diabetes melito, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica

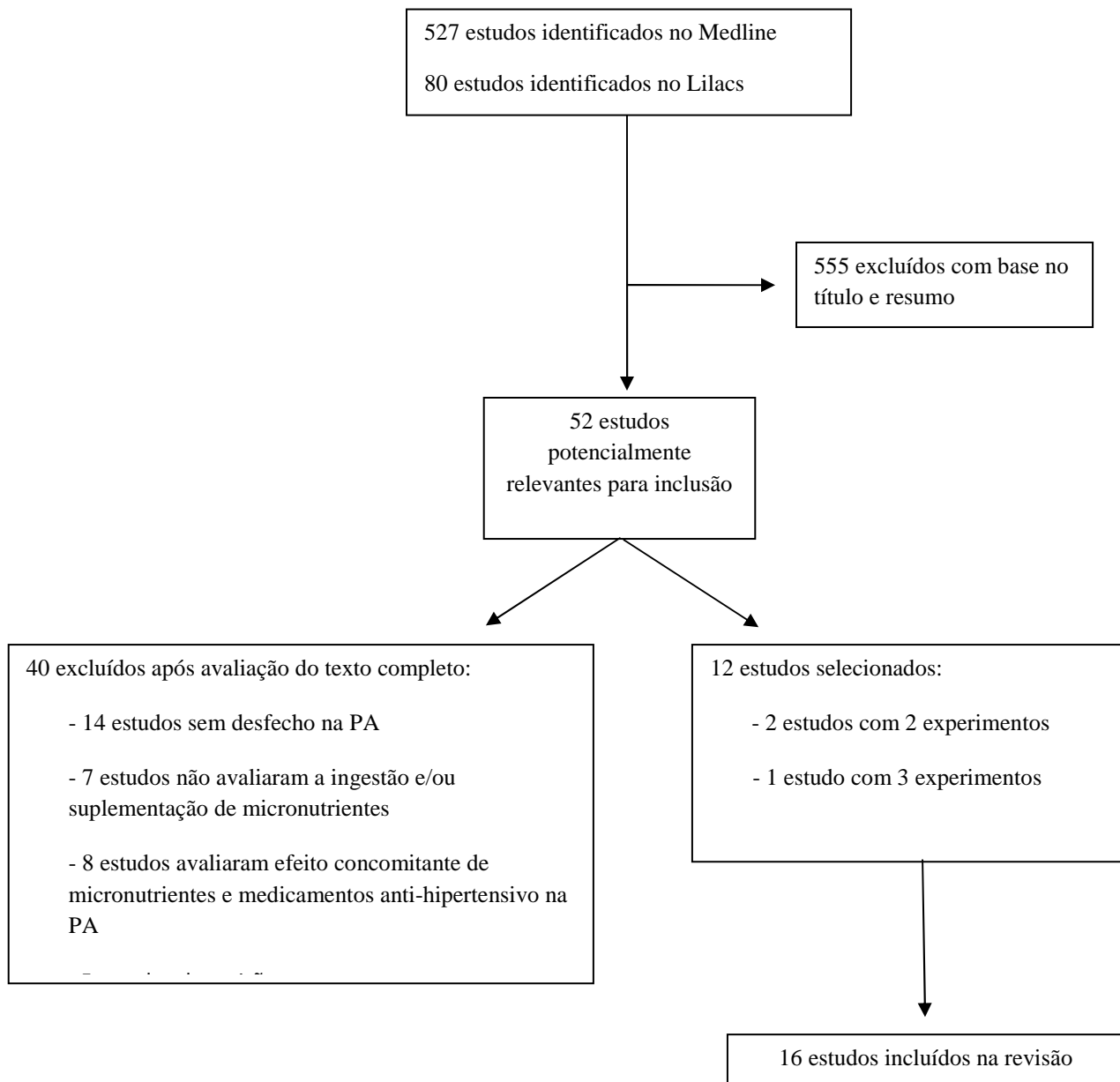


Figura 1. Diagrama da busca realizada na literatura para identificar ensaios clínicos randomizados sobre micronutrientes e pressão arterial em pacientes com diabetes melito.

Capítulo II

Increased protein intake is associated with uncontrolled hypertension evaluated by 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes

Increased protein intake is associated with uncontrolled hypertension evaluated by 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes

Carolina B. Mattos

Caroline K. Kramer

Tatiana P. de Paula

Roberta Aguiar Sarmiento

Jussara Carnevale de Almeida

Jorge L. Gross

Mirela J. Azevedo

Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author and reprint requests:

Mirela Jobim de Azevedo

Division of Endocrinology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

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

E-mail: mirelajobimizevedo@gmail.com

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

Abstract

Objective: Data on the influence of diet on blood pressure (BP) homeostasis in patients with diabetes are scarce, especially evaluated by ambulatory BP monitoring (ABPM). The aim of the present study was to analyze possible associations of usual diet with ABPM in patients with type 2 diabetes.

Research Design and Methods: A cross-sectional study was conducted in patients with type 2 diabetes. Patients without dietary counseling during the previous six months had their dietary intake assessed by three-day weighed diet records. BP was assessed by 24-h ABPM. Patients were divided into two groups according to daytime BP: uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 135 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 85 mm Hg) and controlled BP (BP < 135 mm Hg and diastolic BP < 85 mm Hg).

Results: A total of 121 type 2 diabetic patients aged 62.3 years, 54.5% women, with 11.8 (1-37) years of diabetes duration, and A1C test of $7.9 \pm 1.6\%$ were studied. Patients with uncontrolled hypertension had higher office systolic BP (143.6 ± 21.1 mm Hg) and A1C test $8.4 \pm 2.0\%$ values than those with controlled BP. Concerning daily intake (% energy), patients with uncontrolled hypertension consumed less carbohydrates (46.1 ± 6.8 vs. $49.0 \pm 6.9\%$, $P=0.04$) and more protein (20.0 ± 3.8 vs. $18.2 \pm 3.6\%$, $P=0.01$) than patients with controlled BP. Carbohydrate intake was not associated with BP in multivariate analysis. Protein intake was associated with a 13% increased chance for having uncontrolled hypertension (OR 1.13, 95% CI 1.01-1.27, $P=0.03$), adjusted for BMI and A1C test; considering protein sources, the meat intake (g/kg weight) [median (interquartile range)] was increased in patients with uncontrolled hypertension [2.6 (1.6) vs. 2.0 (1.2) g/kg weight, $P=0.04$]. There was a linear increase in the proportion of

uncontrolled hypertension throughout meat consumption quintiles(P for trend, P=0.04) with the highest increment in the fifth quintile (3.1 g/kg weight).

Conclusions: Increased protein intake, especially from meat sources, was associated with high daytime ABPM values in patients with type 2 diabetes. Reducing meat intake might represent an additional dietary intervention in patients with type 2 diabetes and hypertension.

Keywords: nutrients, blood pressure levels, diabetes

Introduction

Hypertension is a major risk factor for chronic diabetic complications, besides glycemic control(1). Approximately 67% of patients with type 2 diabetes have blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg or use prescription medications for hypertension(2), and despite the fact that approximately 62.5% take more than one medication to achieve the therapeutic goals for BP levels, only 17% of them reached the optimal levels (3).

Lifestyle interventions, such as maintaining a healthy weight and diet, associated with increased physical activity, are important components of hypertension management (4). Dietary intervention reduces BP, prevents or delays the development of hypertension, enhances antihypertensive drug efficacy, and decreases cardiovascular risk (4-5). Most of the dietary recommendations for hypertension include reduction of sodium and increasing potassium intakes, moderation of alcohol consumption, and the adoption of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (*DASH*) diet eating plan (6-7). The *DASH* diet emphasizes the consumption of fruits, vegetables, and low-fat dairy foods, including whole grains, poultry, fish, and small amounts of red meat, sweets, and sugar-containing beverages.

The role of each of dietary component in BP levels of patients with diabetes is scarcely evaluated, especially considering a more comprehensive assessment of BP using ambulatory BP monitoring (ABPM). ABPM allows us to detect alterations in BP homeostasis not detected in the ambulatory setting, such as masked hypertension and white-coat hypertension which have been associated with chronic complications of diabetes (8-10). Therefore, the aim of the present study was to evaluate the possible associations of usual diet with BP homeostasis in patients with type 2 diabetes.

Methods

Patients

A cross-sectional study was performed with type 2 diabetic patients who consecutively attended the Endocrine Division of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, and had not received any dietary counseling by a registered dietitian during the previous six months. Type 2 diabetes was defined as: >30 years of age at onset, no previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria and treatment with insulin only after five years of diagnosis.

Patient selection was as follows: age <80 years, BMI <35 kg/m², serum triglycerides <4.52 mmol/l (400 mg/dL), urinary albumin excretion (UAE) <300 mg/24-h), normal liver and thyroid function tests and absence of renal diseases, cardiac arrhythmia, cardiac failure, and autonomic symptoms (chronic diarrhea, syncope, or vasomotor symptoms) or orthostatic hypotension. Treatment with antihypertensive and antidiabetic agents was maintained during the study.

The study protocol was approved by the ethics committee of the hospital and written informed consent was obtained from all patients.

Clinical evaluation

BP levels were assessed by office measurements and by ABPM. The mean of two office BP values, measured with a digital sphygmomanometer (Omron HEM-705 CP), using the left arm, and with the patient in a sitting position, after a 10-min rest, was recorded in the morning, on the same day of the ABPM evaluation(4).

ABPM was obtained by oscillometry (Spacelabs 90207, with calibration certificate) (11) at 15-min intervals in daytime and 20-min intervals in the nighttime period. ABPM was performed on an ordinary workday and patients were advised to maintain their usual daily activities as well as to take their usual medications. Sleep time

was defined as the period between the time when the patient went to bed and the time when the patient woke up the next morning. The means of 24-h, daytime, and nighttime systolic and diastolic BP were recorded, as well as systolic and diastolic BP loads (percentage of 24-h and daytime BP $\geq 140/90$ mmHg and nighttime BP $\geq 120/80$ mm Hg) and pulse pressure (systolic minus diastolic BP). Patients were classified according to daytime ABPM measurements as having controlled BP (systolic BP < 135 mm Hg and diastolic BP < 85 mm Hg) or uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 135 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 85 mm Hg) (4; 12).

Nutritional evaluation

The anthropometric measurements evaluated were body weight and height (without shoes or coats) obtained using an anthropometric scale, with measurements recorded to the nearest 100 g for weight and to the nearest 0.1cm for height. BMI (kg/m^2) was calculated as weight (kilograms) divided by height (meters) square. Waist circumference was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest, near the umbilicus. Flexible, non-stretch fiberglass tape was used for measurements.

The usual diet was assessed by 3-day weighed diet records as previously standardized (13). Briefly, patients were issued commercial scales and measuring cups. The correlation of estimated mean protein intake from diet records with protein intake from 24-h urinary nitrogen output (14) was 0.50 ($P < 0.001$). Completeness of urine collection was confirmed by 24-h urinary creatinine measurements.

Nutrients from the dietary records were analyzed using the Nutribase 2007 Clinical Nutritional Manager software v.7.14 and updated (15). Data intake from nutrients was expressed as a percentage of total energy (%) or as gram per kilogram of weight. Nutrient data on frequently consumed foods were updated if necessary and/or

complemented with data obtained from local manufacturers of specific industrialized foods.

Laboratory methods

The urinary albumin was measured by immunoturbidimetry (MicroAlb Sera-Pak Immunomicroalbuminuria [Bayer®, Tarrytown, NY] on a Cobas Mira Plus analyzer [Roche®]; mean intra-assay and interassay coefficients of variation of 4.5 and 7.6%, respectively). Microalbuminuria was always confirmed in a second urine collection (16). A1C test was measured by a high-performance liquid chromatography system (reference range 4.7 - 6.0%) (Merck- Hitachi 9100; Merck®, Darmstadt, Germany). Fasting plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnostica®). Serum creatinine was measured by the Jaffe method, serum total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic-colorimetric methods (Merck Diagnostica®, Darmstadt, Germany; Boeringher Mannheim®, Buenos Aires, Argentina), and HDL cholesterol was measured by the homogeneous direct method (ADVIA® 1650 AutoAnalyzer). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula (17).

Statistical analysis

Descriptive analyses comparing characteristics according to ABPM groups are expressed as mean (SD) or percentages and were compared using the Student *t* test or chi-square test as appropriate. Variables with skewed distributions were compared by Mann-Whitney *U* test and expressed as median and interquartile ranges. Spearman correlation test was used to evaluate the association of protein intake as evaluated by dietary records and calculated by urinary urea.

The associations of protein and carbohydrate intakes with uncontrolled hypertension were further evaluated by logistic regression models unadjusted, and

adjusted for possible confounders (covariates) into two separate models. Model 1 was adjusted for BMI; model 2: BMI + A1C test. Covariates were chosen based on univariate analysis and/or their clinical relevance. The Hosmer and Lemeshow test was applied to evaluate whether the estimates of the model fit the data at an acceptable level ($P > 0.05$).

All analyses were performed with SPSS (version 18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). $P < 0.05$ was considered significant.

Results

A total of 121 patients with type 2 diabetes, 54.5% women, with a mean age of 62.3 years, and diabetes duration of 11.8 years were studied. Of them, 33.1% ($n = 40$) had uncontrolled hypertension while 66.9% ($n = 81$) had controlled BP according to 24-h ABPM.

As shown in **Table 1**, patients who had uncontrolled hypertension had higher levels of office systolic BP (143.6 ± 21.1 vs. 134.2 ± 19.5 mm Hg, $P = 0.01$) and A1C test (8.4 ± 2.0 vs. 7.6 ± 1.3 %, $P = 0.04$) as compared to those with controlled BP. The BMI was also higher in patient with uncontrolled hypertension although statistical significance was not reached (29.8 ± 5.0 vs. 28.5 ± 4.3 kg/m², $P = 0.15$). The use of medications was not different between the two groups, as well as other clinical and laboratory features. The ABPM parameters evaluated in the 121 studied patients are described in **Table 2**.

Regarding the daily nutrients intake, patient with uncontrolled hypertension had lower carbohydrate intake (% energy) (46.1 ± 6.8 vs. 49.0 ± 6.9 %, $P = 0.04$) and higher intake of protein (% energy) (20.0 ± 3.8 vs. 18.2 ± 3.6 %, $P = 0.01$) as compared to those with controlled BP. The intake of other nutrients was not different between the two groups (**Table 3**).

To further evaluate the association of protein as well as carbohydrate intakes with uncontrolled hypertension, univariate and multivariate regression models were constructed (**Table 4**). Protein intake (for every 1% of total daily energy) was associated with a 14% greater chance of having uncontrolled hypertension, according to univariate analysis (OR 1.14; 95%CI 1.02 - 1.27; P = 0.02). This association remained in the fully-adjusted model using BMI and A1C test as covariates (OR 1.13; 95%CI 1.01 - 1.27; P = 0.03). Carbohydrate intake was not associated with a protective effect for uncontrolled hypertension in adjusted multivariate analysis (OR 0.95; 95%CI 0.90 - 1.01; P = 0.11).

Protein sources in different BP groups were compared to identify which of them account for protein intake. Patients with uncontrolled hypertension had a higher intake of meat (g/kg weight) [median (interquartile range)] [2.6 (1.6) vs. 2.0 (1.2) g/kg weight, P = 0.04] than those with controlled BP. The dairy products intake was not different between groups [3.0 (3.5) vs. 3.9 (3.5) g/kg weight, P = 0.24].

Patients were classified by quintiles of daily meat intake (g/kg weight) in order to identify a practical clinical cut-off point that increases the chance for uncontrolled hypertension. The proportion of uncontrolled hypertension had a linear increase throughout meat consumption quintiles (**Figure 1**). Furthermore, in a logistic univariate regression analysis, the highest increment occurred in the fifth quintile (3.08 g/kg weight) of meat intake using the first meat intake quintile (0.82 g/kg weight) as the reference (OR = 2.53; 95%CI 1.01-7.6; P = 0.03). From a clinical perspective, it means that for an adult weighing 70kg, a daily intake of more than 210 g of meat is associated with a more than twofold increased chance for uncontrolled hypertension.

Conclusion

The present study demonstrated that in patients with type 2 diabetes an increased intake of protein was associated with uncontrolled daytime hypertension as evaluated by ABPM, even after adjusting for possible confounders. In addition, meat intake was the protein source which accounted for most of this association in a positive linear trend.

The evaluation of dietary and BP associations by reinforces the results of the current study. ABPM enables the detection of alterations in BP homeostasis not detected in an ambulatory setting (8-9) and using ABPM is especially relevant considering that consumption of foods varies during the day, both in amount and quality.

The association between protein intake and hypertension, evaluated by office BP measurements, has been described in observational studies in the general population (18), in different ethnics groups (19), and in both men (20) and women (21). Randomized clinical trials (22-23) have also evaluated the influence of protein on BP levels. Nevertheless, these studies yield contradictory results that are in consonance with observations from a recently systematic review (24). Masala et al. (21) in a cross-sectional analysis of 7601 women, observed a positive association between processed meat intake and both systolic and diastolic BP. The same positive association was also found in 402 twin men (20). However, other trial and observational studies showed an inverse association of protein intake with BP (18; 22). A large American study of 11342 normotensive men with a six-year follow-up observed a 0.06 mm Hg decrease in systolic BP for every 1% of protein intake (18). The OminiHeart trial evaluated 164 healthy Americans adults. In that study, the high protein content diet decreased BP as compared with a carbohydrate-rich diet (22). Different sources of protein might have influenced results, since vegetable protein intake had been inversely associated with BP

(25) while animal protein had a positive association (26). Only one study, performed in a small sample of Korean women, evaluated the association of protein intake with BP using ABPM. An increased frequency of hypertension with high protein consumption was observed (27).

The results of the present study are in accordance with the positive association of protein intake with BP as already described in non-diabetic subjects and confirmed the deleterious BP effect of animal protein. In patients with type 2 diabetes, the influence of protein intake on BP might be presumed based on a cross-sectional study that demonstrated an association of high protein intake with microalbuminuria, since the BP of these patients was higher than normoalbuminuric ones (28). Although there are some data on the specific BP effect of dietary patterns in diabetic patients (29) an independent effect of nutrients cannot be identified since the dietary intervention included several food recommendations. In Iranian patients with type 2 diabetes the adoption of a DASH diet induced a reduction of BP values (30). Therefore, unlike the current report, no studies had been designed to evaluate the role of dietary components in the BP of patients with type 2 diabetes, especially using ABPM.

It is worthwhile noting that the recommended dietary allowance (RDA) for adult protein intake is 0.8 g/kg weight /day, or 56 g/day for a reference adult weighing 70 kg (31), and the American Diabetes Association recommends that protein intake should not exceed 20% of total energy intake (32). The results of the present study parallel those statements, and add information concerning a deleterious effect of increased protein intake, especially from meat sources, on BP levels in type 2 diabetes. As an example, according to our results no more than 210 g of daily meat intake should be encouraged for a patient with type 2 diabetes weighing 70 kg who has a high BP.

The limitation of the present study is mainly due to its cross-sectional design, which prevents drawing conclusions about the cause-and-effect relationship between meat intake and the BP outcomes. Nevertheless, this limitation does not detract from the main result of this study. Another possible limitation could be the use of dietary records. However, dietary intake was assessed by a 3-day weighed-diet record, a technique previously standardized by us in patients with type 2 diabetes (13).

In conclusion, increased protein intake, especially from meat sources, was associated with an increased chance of having high ABPM values in patients with type 2 diabetes. Further studies are needed to clarify the role of reducing meat intake in hypertension management in patients with type 2 diabetes.

References

1. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR: Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 49:1761-1769, 2006
2. American Diabetes Association, 2011. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics>
3. Pinto LC, Ricardo ED, Leitão CB, Kramer CK, Zanatta CM, Gross JL, Canani LH: [Inadequate blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Arq Bras Cardiol* 94:651-655, 2010
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30:162-172, 2007
6. Sacks FM, Campos H: Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 362:2102-2112, 2010
7. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 34 Suppl 1:S11-61, 2011
8. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL: Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31:2233-2237, 2008
9. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL: Afternoon blood pressure increase: a blood pressure pattern associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 24:64-69, 2011
10. Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL: Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30:1255-1260, 2007
11. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K: Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens* 9:573-574, 1991

12. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyrn M: Normal ambulatory blood pressure: a clinical practice-based comparison of two recently published definitions. *J Hum Hypertens* 19:565-567, 2005
13. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, de 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* 67:853-857, 1998
14. Maroni BJ, Steinman TL, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27: 58-65, 1985
15. USDA SR 17: Research Quality Nutrient Data. The Agricultural Research Service: Composition of Foods. *Agricultural Handbook no 8 Washington* US Department of Agriculture, 2007
16. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28:164-176, 2005
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972
18. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 94:2417-2423, 1996
19. He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Qian MC, He GQ: Dietary macronutrients and blood pressure in southwestern China. *J Hypertens* 13:1267-1274, 1995
20. Havlik RJ, Fabsitz RR, Kalousdian S, Borhani NO, Christian JC: Dietary protein and blood pressure in monozygotic twins. *Prev Med* 19:31-39, 1990
21. Masala G, Bendinelli B, Versari D, Saieva C, Ceroti M, Santagiuliana F, Caini S, Salvini S, Sera F, Taddei S, Ghiadoni L, Palli D: Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J Hypertens* 26:2112-2120, 2008
22. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM: Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 294:2455-2464, 2005

23. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A: Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 86:946-951, 2007
24. Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, van Baak MA, Bakker SJ, Navis G, van 't Veer P, Geleijnse JM: Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One* 5:e12102, 2010
25. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, Ueshima H, Okayama A, Chan Q, Garside DB, Zhou B: Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med* 166:79-87, 2006
26. Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, van Rooij FJ, Hofman A, van't Veer P, Witteman JC, Geleijnse JM: Dietary protein and risk of hypertension in a Dutch older population: the Rotterdam study. *J Hypertens* 28:2394-2400, 2010
27. Park Y, Oh SH, Rhee MY: Association between 24-hour ambulatory blood pressure and erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids in Korean subjects with hypertension. *Nutr Res* 30:807-814, 2010
28. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL, Azevedo MJ: Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 27:528-537, 2008
29. Gunther AL, Liese AD, Bell RA, Dabelea D, Lawrence JM, Rodriguez BL, Standiford DA, Mayer-Davis EJ: Association between the dietary approaches to hypertension diet and hypertension in youth with diabetes mellitus. *Hypertension* 53:6-12, 2009
30. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, Esmailzadeh A, Willett WC: Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 34:55-57, 2011
31. Food and Nutrition Board-Institute of Medicine . Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington, DC: National Academy Press; 2002
http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10490 last access on 02/May/2011
32. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML:

Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 Suppl 1:S61-78, 2008

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes according to daytime ambulatory blood pressure monitoring.

	Uncontrolled hypertension	Controlled Blood pressure	P
n	40	81	
Age (years)	61.5 ± 9.7	62.7 ± 8.2	0.49
Diabetes duration (years)	12.2 ± 8.0	11.6 ± 8.1	0.70
Women	(22) 55.0%	(44) 54.3%	0.94
Current smoking	(3) 7.5%	(6) 7.4%	0.12
Sedentarism	(23) 57.5%	(70) 58%	0.96
Current alcohol intake	(10) 24.7%	(20) 24.7%	0.96
BMI (kg/m ²)	29.8 ± 5.0	28.5 ± 4.3	0.15
Waist circumference (cm)			
Female	98.3 ± 11.1	96.8 ± 10.9	0.61
Male	102.5 ± 9.0	100.4 ± 10.6	0.47
Office systolic blood pressure (mm Hg)	143.6 ± 21.1	134.2 ± 19.5	0.01
Office diastolic blood pressure (mm Hg)	75.0 ± 13.0	72.7 ± 8.8	0.32
Fasting plasma glucose (mg/dl)	147.7 ± 54.2	138.4 ± 46.9	0.33
A1C test (%)	8.4 ± 2.0	7.6 ± 1.3	0.04
Total cholesterol (mg/dl)	197.5 ± 43.3	188.5 ± 46.0	0.30
HDL cholesterol (mg/dl)			
Female	51.9 ± 12.5	49.7 ± 15.5	0.56
Male	40.8 ± 8.6	47.4 ± 13.3	0.06
LDL cholesterol (mg/dl)	123.2 ± 35.0	110.0 ± 38.8	0.08
Triglycerides (mg/dl)	114 (92)	129 (101)	0.57
Urinary albumin (mg/24-h)	7.0 (16)	4.9 (11)	0.16
Serum creatinine (mg/dl)	0.83 ± 0.18	0.83 ± 0.20	0.93
Urinary potassium (mEq/24-h)	82.3 ± 53.5	75.9 ± 36.1	0.44
Urinary sodium (mEq/24-h)	191.8 ± 81.4	198.8 ± 76.8	0.64
Urinary calcium (mEq/24-h)	149.5 ± 94.8	162.0 ± 110.6	0.54
Use of ACE inhibitors	(26) 65.0%	(45) 55.6%	0.32
Use of diuretics	(23) 57.5%	(45) 55.6%	0.84
Use of calcium channel blockers	(5) 12.5%	(19) 23.5%	0.15

Use of beta blockers	(22) 55.0%	(45) 55.6%	0.95
----------------------	------------	------------	------

Data are means \pm SD or median (range), or number of patients with the analyzed characteristic (%). ACE = angiotensin converting enzyme

Table 2. 24-h ambulatory blood pressure monitoring parameters of 121 patients with type 2 diabetes.

	24-h	Daytime	Nighttime
Systolic blood pressure (mm Hg)	126.9 ± 12.0	128.7 ± 13.2	120.4 ± 17.6
Diastolic blood pressure (mm Hg)	72.6 ± 8.1	74.7 ± 9.3	66.4 ± 8.7
Pulse pressure (mm Hg)	54.7 ± 10.4	53.3 ± 12.9	55.4 ± 13.6
Systolic blood pressure load (%)	31.8 (132)	23.6 (146)	41.7 (100)
Diastolic blood pressure load (%)	5.7 (90)	6.7 (87)	3.6 (89)

Data are means ± SD or median (range).

Table 3. Daily intake of patients with type 2 diabetes according to daytime ambulatory blood pressure monitoring.

	Uncontrolled hypertension	Controlled blood pressure	P
n	40	81	
Energy content (kcal)	1940 ± 610	1897 ± 487	0.67
Carbohydrates (% energy)	46.1 ± 6.8	49.0 ± 6.9	0.04
Protein (% energy)	20.0 ± 3.8	18.2 ± 3.6	0.01
Total fat (% energy)	33.6 ± 7.0	32.2 ± 7.0	0.32
Saturated fatty acid (% energy)	10.7 ± 6.7	9.19 ± 4.8	0.15
Monounsaturated fatty acid (% energy)	11.5 ± 3.7	10.8 ± 3.8	0.34
Polyunsaturated fatty acid (% energy)	9.74 ± 3.2	9.7 ± 3.8	0.98
<i>Trans</i> fatty acid (% energy)	1.0 ± 0.6	1.04 ± 0.6	0.75
Total fiber (g)	19.0 ± 7.6	20.0 ± 7.7	0.50
Soluble (g)	5.7 ± 2.5	5.86 ± 2.3	0.71
Insoluble (g)	13.2 ± 5.5	13.6 ± 5.6	0.72
Cholesterol (mg/24-h)	227 ± 116	193 ± 101	0.10
Dietary calcium (mg/24-h)	658 ± 318	694 ± 278	0.53
Dietary potassium (mg/24-h)	2554 ± 786	2767 ± 1050	0.26
Dietary phosphorus (mg/24-h)	1248 ± 470	1228 ± 338	0.78

Data are means ± SD.

Table 4. Carbohydrate and protein intake associations with uncontrolled daytime hypertension: univariate and multivariate regression models.

	Odds ratio	95% CI	P
Carbohydrate intake (% energy)			
Univariate Model	0.94	0.89 - 0.99	0.04
Multivariate Models			
Model 1: BMI	0.94	0.89 - 1.001	0.21
Model 2: BMI + A1C test	0.95	0.90 - 1.011	0.11
Protein intake (% energy)			
Univariate Model	1.14	1.021 - 1.270	0.02
Multivariate Models			
Model 1: BMI	1.13	1.009 - 1.256	0.03
Model 2: BMI + A1C test	1.13	1.012 - 1.270	0.03

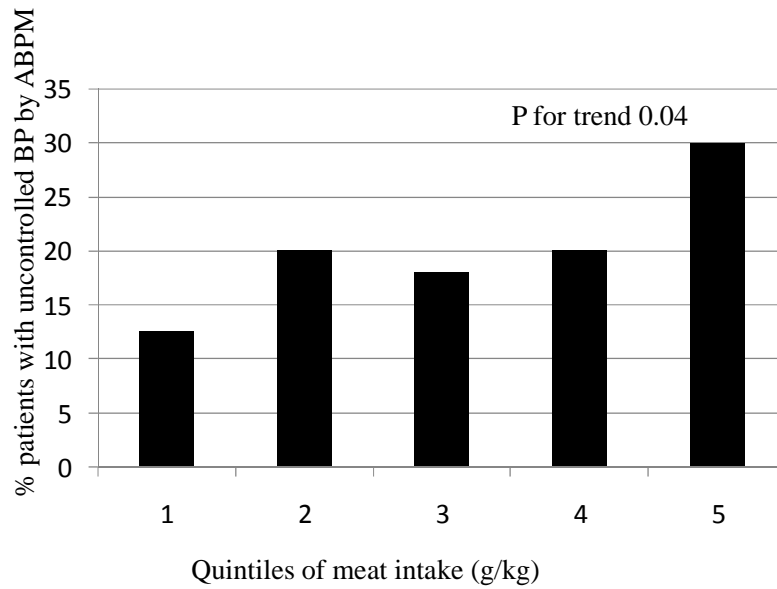


Figure 1. Proportion of patients with daytime uncontrolled hypertension according to quintiles of daily meat intake (g/kg weight). BP = blood pressure; AMBP = ambulatory monitoring blood pressure

Benvenuti de Mattos, Carolina

Papel da Dieta na Pressão Arterial de Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2 / Carolina Benvenuti de Mattos. -- 2011.

67 f.

Orientadora: Mirela Jobim de Azevedo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Nutrição. 2. Diabetes. 3. Hipertensão. I. Jobim de Azevedo, Mirela, orient. II. Título.