



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE NUTRIÇÃO

**A relação do consumo proteico por pacientes com nefropatia
diabética**

Autoras: Júlia Muhsen Madureira Faria e Juliana Marques Santana
Professora Orientadora: Ana Lúcia Ribeiro Salomon

Brasília, 2021

INTRODUÇÃO

O estilo de vida moderno acarreta mudanças fisiológicas no organismo dos seres humanos, principalmente, relacionadas ao perfil da dieta comumente adotada pela maioria dos países.

É notório o aumento na tendência do consumo alimentar de padrão ocidental, rico em alimentos ultraprocessados, gorduras saturadas, açúcares e proteínas. E, dessa forma, observa-se um crescimento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). (Min. da Saúde, 2014)

Dentre as maiores comorbidades do século, a diabetes mellitus tipo 2 tem consequências importantes se não tratada corretamente, sendo que associada à hipertensão arterial e à doença cardiovascular, têm aumentado o número de pacientes com doença renal crônica. (SBD, 2020)

Dados epidemiológicos mostram que dentre as principais causas das doenças renais crônicas encontra-se a diabetes mellitus. A prevalência cresce no mundo inteiro, especialmente por meio do aumento da diabetes tipo 2. A nefropatia diabética ocorre em até 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa da doença renal no estágio terminal. (Li, 2019)

Em virtude da maior prevalência de pacientes diabéticos tipo 2 (90 - 95% dos casos), a discussão central se estabelece na associação desse tipo de diabetes com a nefropatia diabética. (SBD, 2020)

A doença renal crônica quando associada à dieta desbalanceada pode contribuir para um quadro de acidose metabólica, onde o balanço ácido-base é prejudicado e culmina em um aumento de inflamação sistêmica e, conseqüentemente, aumento do estresse oxidativo no corpo. (LEAL, 2008)

Dessa forma, é de suma importância compreender sobre a prevenção da nefropatia diabética com as mudanças de hábitos de vida e com a terapia nutricional saudável e adequada com controle glicêmico, controle dos níveis de gordura no sangue e controle do consumo de proteína. (LIU et al, 2016)

Diante disso, o presente estudo visa analisar a relação da ingestão proteica dos pacientes diabéticos tipo 2 com a nefropatia diabética e, suas consequências, bem como, discutir os manejos dietéticos indicados como forma de tratamento complementar para a patologia em questão.

1. METODOLOGIA

1.1 Tipo de estudo

O estudo é uma revisão integrativa de literatura científica.

1.2 Materiais e Métodos

Os artigos pesquisados consistiram em artigos de revisão, artigos originais, estudos experimentais e diretrizes.

O material foi coletado em bases de dados como PubMed e LILACS e foram utilizadas as seguintes palavras-chave, conforme Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), na língua inglesa: “kidney disease”, “acid-base balance”, “metabolic acidosis”, “protein”, “proteinúria”, “alkali citrate”, “diet”, “bicarbonate”.

A seleção dos artigos buscou fornecer dados reais e publicações recentes, visando a atualização de resultados. Dessa forma, os *papers* foram indexados entre 2010 e 2020, com foco em artigos experimentais em humanos e animais, livros e revisões de literatura.

A exclusão dos artigos foi baseada nos resultados referentes a crianças e doenças renais relacionadas ao câncer por apresentarem fisiopatologia distinta.

A estratégia de busca foi desenvolvida da seguinte maneira:

Passo 1: Foram cruzados os descritores chronic kidney disease AND diabetes, type 2 AND protein.

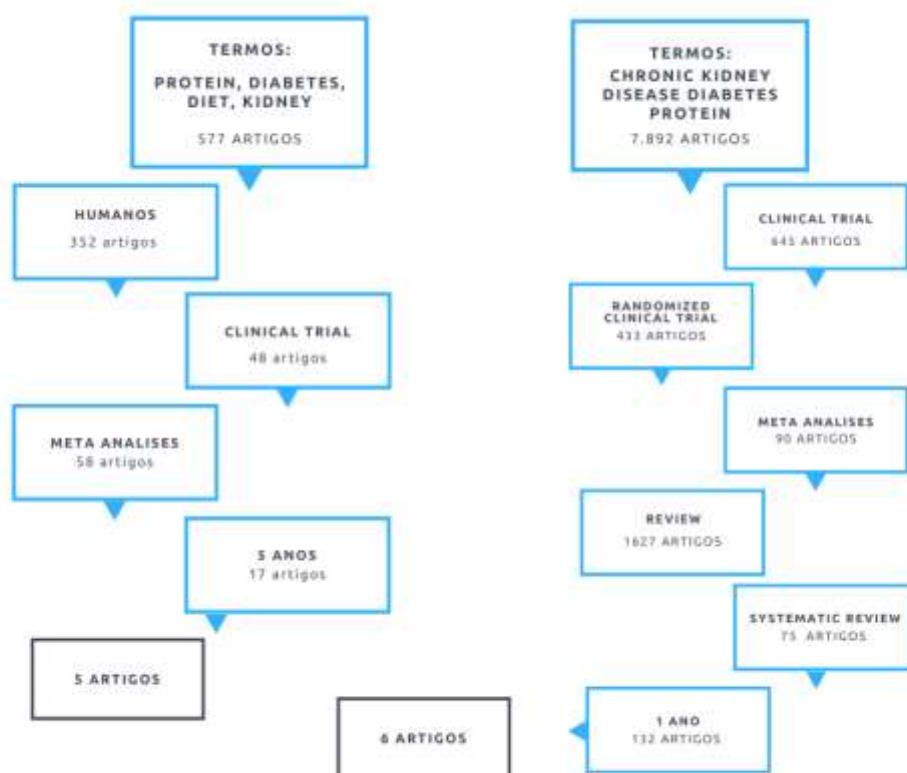
Passo 2: Foram acrescentados os filtros: estudos experimentais e ensaios clínicos em humanos, metanálises e textos completos nos últimos 5 anos conforme Figura 1 - Organograma de Pesquisa.

Passo 3: Foram selecionados artigos de revisão sistemática pautadas no volume expressivo e valor agregado pelos artigos em cada um deles, somando mais de 200 papers.

2. RESULTADOS

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos citados na metodologia, foram selecionados 11 artigos para a presente revisão, conforme demonstrado na Figura 1 abaixo:

Figura 1. Organograma de Pesquisa.



Os principais resultados dos artigos utilizados foram sintetizados e se encontram no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados mais relevantes da Pesquisa

TÍTULO/ANO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	OBJETIVOS DO ESTUDO	RESULTADOS MAIS RELEVANTES
Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with	Artigo de revisão	201 artigos	Avaliar a eficácia de novos biomarcadores do estresse	Novos biomarcadores promissores, mas sem comprovação para substituição dos

Emphasis on Diabetic Nephropathy/ 2020			oxidativo usados em estudos clínicos em pacientes com doença renal crônica e nefropatia diabética.	biomarcadores utilizados atualmente no desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética: Taxa de Filtração Glomerular e albuminúria/ proteinúria.
Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis/ 2020	Revisão sistemática e meta-análise	46 artigos	Analisar o benefício da ingestão de uma dieta hipoproteica (menor ou igual a 0,8g/kg/dia) para pacientes com doença renal diabética.	A ingestão de proteína menor ou igual a 0,8g/kg/dia está fortemente ligada a um lento declínio na taxa de filtração glomerular e diminuição da proteinúria em pacientes com doença renal diabética; Pacientes com doença renal diabética em estágios da doença renal crônica 1-3 se beneficiaram com uma dieta baixa em proteína por ter uma diminuição acentuada da proteinúria e melhorias leves, mas significativas no controle de lipídios e glicose.
The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy/ 2020	Artigo de revisão	90 artigos	Discutir como o sistema renina-angiotensina desregulado afeta a ativação do receptor toll-like 4 (TLR4) no rim, contribuindo na patogênese da nefropatia diabética (ND). Compreender a interação do sistema renina-angiotensina e do TLR4 na indução da progressão da ND para desenvolvimento de possíveis tratamentos eficazes.	Regulação de feedback entre os componentes do sistema renina-angiotensina e a via de sinalização TLR4 na mediação da iniciação e progressão da DN. No entanto, os componentes RAS ou TLR4, nos quais um é o condutor principal, e os mecanismos funcionais precisos entre eles ainda precisam ser investigados; As evidências ainda são deficientes para definir se há um efeito direto da angiotensina II no TLR4 ou uma regulação de feedback na mediação da progressão da ND; O artigo propõe que os efeitos da angiotensina II na indução da

				<p>ativação de TLR4, produzem citocinas inflamatórias e estresse oxidativo durante a ND;</p> <p>Compreender o mecanismo de regulação cruzada entre o sistema renina-angiotensina e TLR4 é valioso no desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica para ND.</p>
<p>Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies/2019</p>	<p>Meta-análise</p>	<p>60 artigos (71 estudos e 2.623.984 indivíduos)</p>	<p>Analisar a relação entre o consumo de proteína na dieta e o risco de diabetes tipo 2.</p>	<p>O consumo de proteína animal oferece maior risco para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2, enquanto a proteína de fonte animal oferece risco 14% menor;</p> <p>A carne processada está diretamente associada a alto risco para Diabetes Mellitus tipo 2;</p> <p>Por conter quantidade maior de aminoácidos de cadeia ramificada quando comparado à proteína vegetal, as proteínas animais por serem fontes de glicina, leucina, isoleucina e metionina podem ser fatores de risco para a resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2;</p> <p>Foi encontrada uma associação positiva entre o consumo de carnes brancas e laticínios que podem ser benéficos para a prevenção de Diabetes Mellitus tipo 2;</p> <p>A gordura saturada é um grande fator de risco para a obesidade, mostrando resultado indireto positivo para a resistência à insulina;</p>

				<p>O efeito benéfico dos laticínios foi associado a produtos com baixo teor de gordura como iogurte e queijo;</p> <p>O efeito da proteína sobre o Diabetes Mellitus tipo 2 ainda carece de pesquisas;</p>
<p>Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials/2016.</p>	<p>Meta-análise de</p>	<p>20 artigos e 1.372 participantes (690 efetivos e 682 controle)</p>	<p>Avaliar sistematicament e a eficácia da dieta pobre em proteínas na prevenção da progressão de diabetes nefropatia baseada em ensaios clínicos randomizados</p>	<p>A nefropatia diabética é a principal causa de mortes entre pacientes com doença renal no mundo;</p> <p>American Diabetes Association recomenda dieta com baixo teor de proteínas como uma abordagem dietética nas diretrizes clínicas;</p> <p>O estudo não mostrou resultados contundentes no que tange a regressão da nefropatia diabética em uma dieta baixa em proteína;</p> <p>A dieta baixa em proteína tem efeito sobre a excreção urinária de albumina;</p> <p>Evidências modestas da eficácia da dieta pobre em PTN para Diabete Mellitus tipo 2;</p>
<p>Effect of combined use of a low-carbohydrate, high-protein diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-controlled trial/2016</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego e controlado em paralelo.</p>	<p>122 participantes</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma dieta com baixo carboidrato a proteína elevada combinada com ômega 3 no controle glicêmico em pacientes com DM2.</p>	<p>É de extrema importância para o paciente diabético consumir a quantidade adequada de lipídeos;</p> <p>O consumo de ômega 3 está associado a controle glicêmico, sensibilidade à insulina e diminuição da inflamação crônica;</p>

Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases/2020	Artigo de revisão	237 artigos	Apresentar evidências mecanísticas e epidemiológicas sobre o papel da dieta mediterrânea e de suplementos nutricionais selecionados com alto poder de cura nas doenças relacionadas à resistência insulínica consistentemente e classificadas entre os principais fatores de risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, esteatose hepática, disfunção endotelial, dislipidemia e doença renal crônica. Efeitos benéficos no comprometimento cognitivo, síndrome dos ovários policísticos e câncer de mama.	A identificação de nutrientes, regulando as vias moleculares particularmente relevantes para a homeostase da glicose, funções cognitivas, tumorigênese ou aterogênese, de forma individual ou cooperativa, pode contribuir para a formulação de diretrizes dietéticas baseadas em alimentos funcionais para o gerenciamento do espectro clínico de resistência à insulina, reduzindo a necessidade de intervenções farmacológicas, com impacto favorável na saúde.
Accelerated Kidney Aging in Diabetes Mellitus/2020	Artigo de revisão	282 artigos	Discussão sobre o conhecimento atual dos mecanismos relacionados ao envelhecimento renal e os potenciais alvos terapêuticos da nefropatia diabética.	Hiperglicemia, inflamação, estresse oxidativo e hipertensão induzem senescência celular hereditária renal e a regulação negativa de proteínas anti-envelhecimento; Alimentos ricos em antioxidantes e alimentos ricos em compostos anti-senescentes são recomendados para pacientes com diabetes mellitus (DM) ou nefropatia diabética (ND). No entanto, deve-se observar que sua ingestão deve ser

				<p>considerada de acordo com seu teor de açúcar;</p> <p>Restrição calórica moderada e um nível de exercício são encorajados para pacientes com DM e ND precoce;</p> <p>Identificação de uma ligação chave entre proteínas anti-envelhecimento como a sirtuína1 e klotho em nefropatia diabética;</p> <p>Mais estudos são necessários para ilustrar como essas proteínas anti-envelhecimento regulam a autofagia.</p>
Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies/2016	Coorte e meta análise	21.523 participantes e 42 artigos	Examinar a associação entre ingestão de proteína de diferentes fontes em pacientes com DM2 e conduzir um meta-análise dos resultados.	<p>O consumo de proteína animal foi associado a maior risco de Diabetes Mellitus tipo 2, enquanto o consumo de proteínas vegetais mostrou efeito protetor;</p> <p>Resultados inconsistentes em relação à associação entre a ingestão de proteína e Diabetes Mellitus tipo 2 em estudos observacionais de longa duração;</p> <p>O risco de Diabetes Mellitus tipo 2 aumentado devido ao alto consumo de proteínas animais foi predominantemente observado em homens;</p> <p>Uma associação positiva entre o consumo de proteína vegetal e menor risco de Diabetes Mellitus tipo 2 foi observado em mulheres;</p> <p>Glicina e metionina são aminoácidos adquiridos</p>

				<p>via alimentar predominantemente por fonte animal estão associados a risco aumentado para Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão e risco de acidente vascular cerebral;</p> <p>A composição de aminoácidos da dieta hiperproteica pode explicar a associação entre alto consumo de proteína animal e o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2;</p> <p>O estudo sugere que as fontes de proteína sejam abordadas em Diretrizes, não só a quantidade;</p>
The Effects of Different Quantities and Qualities of Protein Intake in People with Diabetes Mellitus/2020	Ensaio clínico e meta análise	Ensaio clínico com 53 artigos de referência	Comparar o consumo de proteína, bem como sua quantidade.	<p>Níveis elevados de aminoácidos de cadeia ramificada podem aumentar a atividade de proliferação vias de sinalização, em particular a via mTOR, bem como aumentar os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1);</p> <p>Foi observado o aumento da mortalidade por doenças neoplásicas em dietas com maior quantidade de proteína;</p> <p>A baixa necessidade de insulina de dietas ricas em proteínas reduz a lipogênese induzida por insulina;</p> <p>As dietas com maior teor de proteína trazem mais saciedade;</p> <p>Aumento da mortalidade por todas as causas associada</p>

				<p>com uma maior ingestão de proteína em troca de carboidratos;</p> <p>Não houve observação entre aumento da mortalidade e consumo de proteínas em pacientes diabéticos;</p>
KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. Diretriz de prática clínica KDOQI para nutrição em CKD: atualização de 2020.	Diretriz		Orientar sobre o manejo da Doença Renal Crônica	As dietas com proteína animal reduzida são capazes de reduzir o risco, o desenvolvimento e a progressão da doença renal crônica, por não influenciar negativamente na Taxa de Filtração Glomerular.
Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.	Diretriz	20 artigos	Orientar sobre o manejo da diabetes.	<p>Evolução da Diabetes Mellitus tipo 2 para nefropatia diabética;</p> <p>Aumento do risco cardiovascular devido ao aumento da albumina sérica;</p> <p>Repercussão do estilo de vida no manejo e tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2;</p> <p>Complicações e risco de mortalidade elevados em casos não acompanhados;</p> <p>Alto impacto financeiro para os cofres públicos devido ao grande volume de pessoas com a morbidade e baixa prevenção.</p>
Autophagy in diabetic nephropathy: a review/2020.	Artigo de revisão	60 artigos	Analisar como o processo de autofagia tem sido associado a complicações diabéticas, como a doença renal diabética.	<p>Em níveis normais de glicose no sangue, a autofagia é um importante mecanismo de proteção nas células epiteliais renais, incluindo podócitos, células tubulares proximais, células mesangiais e endoteliais;</p> <p>A regulação negativa do mecanismo autofágico, como na condição</p>

				<p>hiperglicêmica, pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença renal diabética;</p> <p>A autofagia desregulada está envolvida na patogênese da doença renal crônica;</p> <p>Sugere-se que a ativação da autofagia por novas moléculas terapêuticas poderia ser uma nova terapia com potencial para um futuro próximo no combate à doença renal crônica.</p>
--	--	--	--	---

3. DISCUSSÃO

3.1 RELAÇÃO ENTRE A DIABETES MELLITUS TIPO 2 E A NEFROPATIA DIABÉTICA

A Diabetes é uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais afetam a população mundial. Devido a sua alta prevalência em grande parte dos países em desenvolvimento, a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se tornou uma das patologias que geram maior custo aos sistemas públicos de saúde. Com o passar dos anos e o consequente envelhecimento da população, as pessoas acometidas têm aumentado em número e faixa etária, principalmente pela associação direta à obesidade e hábitos de vida pouco saudáveis. (SBD, 2020)

A diabetes não pode ser descrita como uma única doença, trata-se de uma associação de fatores genéticos e etiológicos, que associados a outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se enquadra em uma síndrome metabólica. De forma geral, o principal sintoma é a hiperglicemia constante, devido a incapacidade da insulina de realizar seu papel fisiológico. Nos pacientes com DM tipo 1, a produção endógena de insulina é deficiente, seja por fatores genéticos, autoimunes ou físicos (câncer no pâncreas, cirurgias ou traumas). As células beta pancreáticas param de produzir o hormônio e acabam elevando a concentração de glicose na corrente sanguínea devido à falta do sinalizador que se liga aos transportadores GLUT4 para a entrada na célula. (SANAR, 2017)

Nas últimas décadas, defeitos de ação da insulina foram associados aos estágios iniciais da doença renal crônica, bem como nos seus progressores. Foi apresentado que a resistência à insulina pode “promover danos renais por meio de mecanismos hemodinâmicos, incluindo um sistema nervoso simpático hiperativo, aumento da retenção de sódio, hiperfiltração glomerular e elevada permeabilidade vascular”. (MIRABELLI, 2020)

A doença pode evoluir em complicações sérias para a saúde do indivíduo. Dentre a mais comum está a nefropatia diabética, responsável pela maior parte dos casos de pacientes diabéticos em estágio terminal (Fan et al, 2019) e em diálise no mundo. O comprometimento da função renal ocorre devido a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) associada a proteinúria persistente. A elevada excreção urinária de albumina (EUA) está diretamente relacionada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares por ser fator determinante no aumento da pressão sanguínea, tornando a nefropatia diabética ainda mais letal se comparada a outras combinações de patologias por abranger risco renal, cardíaco e sistêmico. Todavia, a EUA não está presente em todos os casos pois é possível observar a redução da TFG precoce. (SBD, 2020)

O diagnóstico é feito por exames bioquímicos que mostram o impacto metabólico da nefropatia diabética como os marcadores de albuminúria e TFG, que são combinados a fim de elucidar a forma e o grau de comprometimento renal. Em pacientes com viés de amostra, é possível usar os valores de proteínas totais e a cistatina C sérica por ser um preditor de doença renal em estágio avançado. (SBD, 2020)

3.2 - DIETA HIPERPROTEICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS

Segundo a Diabetes Nutrition Study Group (DNSG), a recomendação para consumo de proteína em pacientes diabéticos é de 0,8 a 1,3 g PTN/kg, perfazendo até 20% da composição da dieta. Por este motivo, a recomendação de redução proteica não demonstrou prejuízo na TFG de pacientes com marcadores de TFG >60ml/min, bem como mostrou ligeira melhora na pressão arterial quando comparada a dietas com baixo teor de proteínas. (PFEIFFER, 2020)

A nível metabólico, estudiosos indicam o uso de protocolos alimentares hiperproteicos a fim de minimizar o impacto da insulina pós prandial devido ao aumento discreto de glicose na corrente sanguínea. Dessa forma, as dietas ricas em proteínas ajudariam no controle do principal sintoma da patologia: a hiperglicemia. Além disso, a proteína proporciona mais saciedade quando comparada a carboidratos e gorduras, melhorando assim o controle da quantidade de energia via alimentar a ser consumida. (PFEIFFER, 2020)

3.3 - FISIOPATOLOGIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

O processo de diminuição orgânica e funcional dos rins é complexo e pode interagir com muitas doenças. Esse envelhecimento está ligado ao declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), que também é um marcador da doença renal crônica. A distinção entre envelhecimento natural do tempo do envelhecimento acelerado devido mudanças patológicas, é de difícil percepção, mas várias pesquisas têm direcionado os estudos para o envelhecimento acelerado com o intuito de descobrir como retardar o desenvolvimento de doenças renais, abrangendo a nefropatia diabética. (GUO, 2020)

A senescência acelerada dos rins desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da ND. Diversos fatores podem ser observados tanto no desenvolvimento como na progressão da nefropatia diabética. O aumento da hiperglicemia, da produção de radicais livres e a diminuição dos antioxidantes no organismo levam ao surgimento do estresse oxidativo, este atua como fator etiológico para o desenvolvimento de diabetes tipo 1 e tipo 2, das complicações diabéticas, como a ND. O estresse oxidativo altera, principalmente, funções metabólicas, o equilíbrio do funcionamento renal, a regulação negativa de proteínas antienvhecimento, como Sirt1 e Klotho, e a inativação da via de autofagia. (VODOSEK, 2020) (GUO, 2020)

A autofagia atua como um mecanismo de autoproteção do corpo por qual as células degradam proteínas e macromoléculas danificadas. É um mecanismo necessário para manter a homeostase de glomérulos e túbulos. O comprometimento da autofagia implica na incidência de várias doenças inflamatórias, inclusive na doença renal diabética. (KOCH, 2020)

A expressão da sirtuína1 pode ser detectada no rim saudável, porém seu nível de expressão é diminuído no rim do paciente diabético. Esse declínio leva ao dano mitocondrial, ao estresse oxidativo e desempenha um papel vital na senescência renal acelerada por afetar a capacidade antiestresse do organismo e gerar acúmulo de lesões renais. (GUO, 2020)

O gene Klotho (gene supressor de envelhecimento) está relacionado a regulação negativa de citocinas inflamatórias e sinalização de fator de crescimento, atua como antioxidante e é capaz de inibir a progressão da ND ao minimizar a disfunção endotelial vascular, a ativação da calpaína e a inflamação crônica. Além disso, participa de vias de antienvhecimento que protegem a função renal na nefropatia diabética. (GUO, 2020)

A inflamação é a causa e a consequência do envelhecimento acelerado, o que acarreta danos renais e desempenha um papel importante na gênese da diabetes mellitus, bem como no desenvolvimento de complicações diabéticas, incluindo ND. As alterações metabólicas com o acúmulo de produtos tóxicos, como os AGEs (produtos de glicação avançada), fatores hemodinâmicos e a ativação do sistema renina-angiotensina, potencializam a inflamação do rim. Em rins diabéticos, fenótipos de senescência acelerada foram observados principalmente em células tubulares e podócitos. (GUO, 2020)

Importante destacar que um artigo de revisão que analisou 90 artigos acerca do tema, ressaltou que a glicose elevada também leva à ativação do sistema renina-angiotensina, ao aumento do estresse oxidativo e, à supra regulação de espécies reativas de oxigênio, que induzem o processo inflamatório na nefropatia diabética. Ademais, foi relatado que mais estudos demonstraram “que tanto os componentes do sistema renina-angiotensina quanto a via de sinalização do TLR4 participam da regulação da inflamação durante a lesão renal e a fibrose renal”, sendo essas as duas principais causas do desenvolvimento da nefropatia diabética. (FENG, 2020)

O estresse oxidativo e a inflamação, bem como sua interação, têm um papel importante na patogênese e na progressão da doença renal crônica (DRC), visto que promovem uma lesão renal através do dano de componentes moleculares. O mecanismo patológico que liga o estresse oxidativo, a inflamação e a progressão da

DRC incluem uma lesão inicial no rim causada pelas espécies reativas de oxigênio intra e extracelulares e a própria inflamação. (VODOSEK, 2020)

Os radicais livres possuem uma vida útil muito rápida, já que têm meia-vida de curta duração, por isso, o estresse oxidativo é medido pelos produtos produzidos pela peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e, de ácidos nucleicos. Atualmente, novos biomarcadores do estresse oxidativo associado à nefropatia diabética foram descobertos. São eles: marcadores de peroxidação lipídica (malondialdeído - MDA, 4-hidroxinonenal - HNE, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARSs e F2-isoprostanos, como 8-iso-prostaglandina F2 α), marcadores de oxidação de proteínas (produtos de oxidação avançada de proteína - AOPPs, produtos finais de glicação avançada - AGEs, carbonilos de proteína) e, de oxidação de ácido nucleico (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina -8-OHG, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina -8-OHdG). (VODOSEK, 2020)

Por mais que os novos biomarcadores de estresse oxidativo tenham sido testados e aprovados em pacientes com doença renal crônica e nefropatia diabética, os exames padrões não podem ser substituídos (TFG e albuminúria/proteinúria), pois são de suma importância para avaliação do desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética. (VODOSEK, 2020)

A anti-hiperglicemia é o fator mais importante no tratamento da diabetes mellitus e na prevenção da nefropatia diabética. (GUO, 2020)

3.4 - PADRÕES DIETÉTICOS MAIS INDICADOS PARA NEFROPATIA DIABÉTICA

3.4.1 – DIETA MEDITERRÂNEA

De acordo com as diretrizes da American Diabetes Association (ADA), não se pode afirmar que há uma única abordagem nutricional para os pacientes diabéticos tipo 2, sendo que o planejamento das refeições, realizado por nutricionistas, deve ser feito de forma individualizada, considerando os padrões alimentares atuais, preferências e objetivos específicos para auxílio eficaz no tratamento.

Intervenções nutricionais com dietas hiperproteicas de fonte vegetal vem demonstrando resultado satisfatório no tratamento e redução de risco de doenças crônicas não transmissíveis. De acordo com Ikizler (2020), as dietas com diminuição de proteína animal são capazes de reduzir o risco, o desenvolvimento e a progressão da doença renal crônica, por não influenciar negativamente na TFG. Além disso, as dietas vegetarianas reduzem o volume sérico de fosfato que, em casos iniciais de doença renal permanece normal mas evolui para uma hiperfosfatemia em pacientes em estágio avançado causando fosfatúria devido a reabsorção deficiente nos túbulos renais. (SAS/MS, 2010)

A composição lipídica das fontes de proteína vegetal é um fator importante na prevenção de patologias. Por ter um perfil mais saudável, oferece menor risco de complicações cardiovasculares a longo prazo. O consumo de proteínas vegetais está inversamente associado à obesidade, fato que reduz o risco de surgimento da diabetes. (Shang. 2016) E, apresentou redução do marcador de colesterol sérico. (PFEIFFER, 2020)

Outra abordagem nutricional utilizada como manejo dietético para diabetes tipo 2 e nefropatia diabética é o padrão alimentar mediterrâneo. Esse padrão está associado a resultados positivos de acordo com estudos clínicos e pode ser usado como medida de tratamento para a obtenção do controle dos níveis de glicose de jejum, da hemoglobina glicada (HbA1c) e da insulina. (LIU et al. 2018)

Os ácidos graxos monoinsaturados e os ácidos graxos poli-insaturados utilizados na alimentação (azeite, nozes e sementes) juntamente com uma conduta nutricional à base de plantas, podem melhorar o metabolismo da glicose, da sensibilidade à insulina, dos lipídios no sangue e do risco de doença cardiovascular, tanto em indivíduos diabéticos como na população em geral. Esse efeito antidiabético foi confirmado por um estudo de meta-análise de 24 ensaios clínicos randomizados, comparado à dieta com baixo teor de gordura e alto teor de carboidratos. (MIRABELLI, 2020)

Os benefícios do consumo dos ácidos graxos insaturados podem ser observados na ingestão diária de gordura abaixo de 37% do valor energético total, enquanto uma ingestão diária maior de gordura aumenta o risco de resistência insulínica, independentemente da qualidade. As vantagens advindas das

propriedades da dieta mediterrânea para prevenção e controle de diabetes tipo 2 não estão somente em alimentos funcionais ricos em ácidos graxos mono e poli-insaturados, mas também nos benefícios adicionais e sinérgicos da ingestão de diferentes compostos polifenóis bioativos. (MIRABELLI, 2020)

Recentemente, o padrão alimentar mediterrâneo foi escolhido pela European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) como a dieta mais apropriada para o manejo nutricional da doença renal crônica. A ingestão de proteínas nesse padrão é muito próxima das dietas com baixo teor de proteínas para pacientes renais, por volta de 0,8g/kg/dia. (MIRABELLI, 2020)

Nos países mediterrâneos, os vegetais, os peixes e as carnes brancas são consumidos em maior quantidade comparado ao consumo de carne vermelha e carnes processadas e, dessa forma, há uma menor ingestão da quantidade de sódio, fosfato e potássio na dieta, micronutrientes que representam um alerta para os pacientes com doença renal crônica, devido ao risco de descompensação eletrolítica. (MIRABELLI, 2020)

Com uma redução na ingestão de laticínios, carnes vermelhas e produtos processados de carne, a ingestão de ácidos graxos saturados pró-inflamatórios seria menor e, conseqüentemente, ocorreria uma melhora nos níveis de lipídios aterogênicos e na pressão arterial. (MIRABELLI, 2020)

Uma pesquisa nacional de exame de saúde e nutrição realizada nos Estados Unidos (NHANES III), mostrou que um maior consumo de fibra dietética estava associado a níveis séricos mais baixos de proteína C reativa, marcador clínico utilizado para verificar inflamação e menor risco de mortalidade nos pacientes com DRC (mas a maioria dos participantes da coorte consumiam em média 14,5 g de fibra/dia). No estudo em análise, foi relatado que a cada aumento de 10g de fibra/dia total reduziu o risco de mortalidade em 17% nesta população, onde o fornecimento abundante de fibra alimentar auxiliou na diminuição da inflamação sistêmica. (MIRABELLI, 2020)

Porém, foi destacado pela European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) que o alto consumo de frutas e vegetais frescos

típicos das tradições mediterrâneas e do estilo culinário aumenta o risco de hipercalcemia em estágios avançados de doença renal crônica, de forma que alternativas com baixo teor de potássio ou métodos de cozimento, utilizando a fervura, devem permanecer, observando com cautela a adaptação da dieta mediterrânea para os pacientes com função renal reduzida. (MIRABELLI, 2020)

3.4.2 - DIETA HIPOPROTEICA

Dentre as formas de tratamento para as doenças crônicas não transmissíveis, o fator de consumo alimentar tem grande importância no que tange ao resultado das terapias, visto que pode influenciar de forma positiva ou negativa. Há muito tempo os estudiosos dispõem atenção na temática da polaridade entre os benefícios e malefícios do alto consumo de proteína em pacientes com insuficiência renal, dada sua relevância na evolução da doença.

Segundo Fan et al (2019) o incremento de 5% no consumo de proteínas totais tem impacto direto na incidência de DM2 quando composta por proteínas de fonte animal (IC 41,7%), carne vermelha (IC 76%) e risco muito aumentado para carnes processadas (IC 77,3%). O aumento do risco estaria associado à prevalência de aminoácidos de cadeia ramificada nas fontes animais, visto que leucina, metionina e isoleucina podem influenciar no processo de resistência insulínica. Além disso, a gordura saturada presente em grande parte das fontes proteicas animais aumenta o risco cardiovascular e, de obesidade, culminando em piora da resistência à insulina. (FAN, 2019).

A redução do alto consumo de proteínas em pacientes com doença renal é justificada pelo metabolismo das proteínas. Durante o processo, ocorre naturalmente a produção de resíduos metabólicos tóxicos ao corpo humano, como a ureia. Quando o consumo aumenta, conseqüentemente o aumento das toxinas e, associado a isso, a capacidade de filtração renal diminui e as escórias ficam acumuladas no sangue podendo criar um ambiente nocivo a nível sistêmico. (IKIZLER, 2020)

Um trabalho de revisão sistemática com metanálise analisou o benefício da ingestão de uma dieta hipoproteica para pacientes com nefropatia diabética e constatou que a ingestão de proteína menor ou igual a 0,8g/kg/dia estava ligada à uma melhora no declínio na taxa de filtração glomerular e à diminuição da proteinúria

nos pacientes. Pacientes em estágios 1-3 da doença renal crônica se beneficiaram com uma dieta baixa em proteína devido a diminuição acentuada da proteinúria e de melhorias no controle de lipídios e glicose. (QIULING, 2020)

O manejo alimentar é uma das medidas mais importantes para que não haja progressão da doença renal diabética. Uma dieta com baixo teor de proteína sustentada por um certo período dilata as arteríolas eferentes e diminui a pressão intraglomerular, melhorando a taxa de filtração glomerular. Além disso, uma diminuição na ingestão de proteínas resulta na inibição da sinalização de células que estimulam a hiperfiltração glomerular e que leva à liberação aumentada do fator de crescimento transformador β e, subsequente uma fibrose progressiva que em última análise levaria à inflamação renal.(QIULING, 2020)

Vale destacar o benefício da diminuição da ingestão de proteína com uma dieta de baixo teor de sódio, bem como com o efeito da inibição da via da angiotensina. No entanto, foi relatado na pesquisa de revisão sistemática com metanálise que esta eficácia só foi observada quando o paciente aderiu à dieta de forma estritamente correta. (QIULING, 2020)

A análise de um subgrupo de pacientes nos estágios 1–3 da doença renal crônica não encontrou diferenças estatísticas no declínio da TFG entre os grupos com ingestão hipoproteica e controle. Porém, os pacientes com doença renal diabética nos estágios 1-3 da DRC se beneficiaram da restrição de proteínas ao atingir uma proteinúria acentuadamente reduzida. (QIULING, 2020)

Os pacientes com doença renal diabética em uma dieta restrita em proteínas demonstraram uma diminuição leve, mas significativa do marcador do nível glicêmico (hemoglobina glicada) em comparação com o grupo controle. Três estudos contidos nessa revisão mencionaram uma mudança no nível de glicose no sangue e todos eles não relataram diferenças durante o período de acompanhamento. Dois estudos descreveram alteração na dose de insulina e, um relatou uma pequena diminuição. (QIULING, 2020)

Os possíveis benefícios para os pacientes com nefropatia diabética, nos estágios 1–3 da DRC, incluíram intervenção dietética, controle de glicose e lipídeos, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e uso de inibidores do co-

transportador de sódio-glicose 2. Essas estratégias são recomendadas para tentar suprimir a progressão da ND e diminuir o risco de doença cardiovascular. A intervenção dietética, com uma dieta hipoproteica, desempenha um papel fundamental para o tratamento de pacientes com doença renal crônica e nefropatia diabética. (QIULING, 2020)

O estudo em questão forneceu evidências de que a ingestão de proteína <0,8g/kg/dia alcançou uma proteção renal importante na nefropatia diabética, melhorando a TFG e a proteinúria. Pacientes com ND, nos estágios 1–3 da DRC, se beneficiaram da restrição estrita de proteínas ao conseguir uma diminuição acentuada da proteinúria, e, uma redução dos níveis de lipídios e glicose no sangue sem consequência de piora do estado nutricional. (QIULING, 2020)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Longe de ser exaustiva, após a análise da relação do consumo proteico por pacientes com nefropatia diabética, verifica-se que o manejo dietético é de suma importância para evitar a progressão da patologia em questão. Sabe-se que a recomendação de acordo com o consenso das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 é de 0,8g/kg/dia de proteína.

Sendo assim, pode-se observar que a dieta mediterrânea e a dieta hipoproteica auxiliam no tratamento e controle da nefropatia diabética. Por mais que o padrão dietético do mediterrâneo seja considerado uma boa estratégia nutricional, devido ao seu aporte de ácidos graxos insaturados (AGI) e baixo consumo de proteína (0,8g/kg/dia), é necessário cautela na adaptação, sendo constatada a importância de se manter o equilíbrio dos AGIs, pois ao ultrapassar 37% do valor energético total, é possível que ocorra o aumento da resistência à insulina.

Vale destacar, também, o alerta ao alto consumo de frutas e vegetais que são ricos em potássio e podem causar uma hipercalemia ao paciente com diminuição na função renal. Para que não haja muita restrição alimentar, cabe adotar técnicas dietéticas adequadas para diminuir o teor de potássio.

Dessa forma, as dietas pobres em proteínas de fonte animal mostraram-se eficazes ao retardar o avanço da nefropatia diabética, bem como a melhora de marcadores como hemoglobina glicada, hiperfiltração glomerular e redução da proteinúria.

Diante do estudo apresentado, insta evidenciar que por mais que tenham sido apresentados novos biomarcadores do estresse oxidativo associado à nefropatia diabética, os exames de taxa de filtração glomerular, albuminúria e proteinúria são considerados mais confiáveis para avaliar o estado do paciente com ND.

Além disso, ressalta-se a necessidade de o manejo dietético ser realizado pelo profissional nutricionista, com a finalidade de equilibrar macro e micronutrientes na alimentação do paciente para evitar deficiências nutricionais e risco de desnutrição.

REFERÊNCIAS

1. Diabetes Mellitus In: DUARTE FERREIRA, Camila; ALVES DA SILVA, Eunice; FERNANDES, Kelcylene; GARCÊS, Laís; NISHIMURA, Luciana; FEITOSA, Mayara. *Coleção Manuais da Nutrição: Nutrição Clínica*. Salvador. **Sanar**, v.1, n.3, p.173-182, 2017.
2. FAN, Mengying; LI, Yuqian; WANG, Chongjian; MAO, Zhenxing; ZHOU, Wen; ZHANG, Lulu; YANG, Xiu; CUI, Songyang; LI, Linin. Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. **Nutrients**, v.11, n.11, p.2783, 2019.
3. FENG, Qi; LIU, Dongwei; LU, Yangfang; LIU, Zhangsuo. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy. **Journal of Immunology Research**, v.2020, n.6193407, 2020.
4. GUO, Jing; ZHENG, Hui Juan; ZHANG, Wending; LOU, Wenjiao; HAN, Xue Ting; HUANG, Wei Jun; ZHANG, Fan; WANG, Yaoxian; LIU, Wei Jing. Accelerated Kidney Aging in Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2020, n.1234059, 2020.
5. IKIZLER, Alp, BURROWES, Jerrilynn; BYHAM-GRAY, Laura; CAMPBELL, Katrina; CARRERO, Juan; CHAN, Winnie et al; Diretriz de prática clínica KDOQI para nutrição em CKD. **KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group**. 2020.
6. KOCH, Elias; NAKHOUL, Rola; NAKHOUL, Farid; NAKHOUL, Nakhoul. Autophagy in diabetic nephropathy: a review. **International Urology and Nephrology**, v.52, n.9, p.1705-1712, 2020.
7. LEAL, Viviane de Oliveira; LEITE JUNIOR, Maurilo; MAFRA, Denise. **Acidose metabólica na doença renal crônica: abordagem nutricional**. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 21, n. 1, p. 93-103, Fev. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000100010>> Acesso em: 14 abr. 2020.
8. LI, Xiao-Feng; XU, Jing; LIU, Ling-Jiao; WNAG, Fang; HE, Sheng-Li; SU, Ya; DONG, Chun-Ping. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Lipids in health and disease**, v.18, n.1, p.82, 2019.
9. LIU, Kai; WANG, Bin; ZHOU, Rui; LANG, He-Dong; RAN, Li; WANG, Jian; LI, Ling; KANG, Chao; ZHU, Xiao-Hui; ZHANG, Qian-Yong; ZHU, Jun-Dong; DOUCETTE, Steve; KANG, Jing; MI, Man-Tian. Effect of combined use of a low-carbohydrate, high-protein diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v.108, n.2, p.256-265, 2018.

10. MINISTÉRIO DA SAÚDE: Guia Alimentar para a População Brasileira. **Normas e manuais técnicos**. Brasília, 2014.
11. MIRABELLI, Maria; CHIEFARI, Eusebio; ARCIDIACONO, Biagio; CORIGLIANO, Domenica Maria; BRUNETTI, Francesco Saverio; MAGGISANO, Valentina; RUSSO, Diego; FOTI, Daniela Patrizia; BRUNETTI, Antonio. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. **Nutrients**, v.12, n.4, p.1066, 2020.
12. PFEIFFER, Andreas; PEDERSEN, Eva; SHWAB, Ursula; RISÉRUS, Ulf; AAS, Anne-Marie; UUSITUPA, Matti; THANOPOULOU, Anastasia; KENDAL, Cyril; SIEVENPIPER, John; KAHLEOVA, Hana; RAHÉLIC, Dario; SALAS-SALVADÓ, Jordi; GEBAUER, Stephanie; HERMANSEN, Kjeld. The Effects of Different Quantities and Qualities of Protein Intake in People with Diabetes Mellitus. **Nutrients**, v.12, n.2, p.365, 2020.
13. QIULING, Mi; WEN, Feng; WANG, Yanhui; LI, Sheng; LIN, Shaochun; QI, Chunfang; CHEN, Zujiao; QIU, Xueqian; ZHANG, Shaogui; TAO, Yiming; FENG, Zhonglin; LI, Zhilian; LI, Ruizhal; YE, Zhiming; LIANG, Xinling; LIU, Shuangxin; XIE, Jianteng; WANG, Wenjian. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Diabetes Tehrapy**, v.12, n.1, p.21-36, 2020.
14. SHANG, Xianwen; SCOTT, David; HODGE, Allison; ENGLISH, Dallas; GILES, Graham; EBELIN, Peter; SANDERS, Kerrie. Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies. **The American journal of clinical nutrition**, v.104, n.5, p.1352-1365, 2016.
15. SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: **Clannad**; 2020.
16. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica. **Ministério da Saúde**, 2010.
17. VODOSEK, Nina; BEVC, Sebastjan; EKART, Robert; HOJS, Rodovan. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. **Antioxidants**, v.9, n.10, p.925, 2020.