

**Universidade de Brasília**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Departamento de Nutrição**

**Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 no tratamento de pacientes  
com Diabetes Mellitus: Revisão sistemática e meta-análise.**

**Tulio Cesar de Lima Lins**

**2014**

**Tulio Cesar de Lima Lins**

**Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 no tratamento de pacientes  
com Diabetes Mellitus: Revisão sistemática e meta-análise.**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso 2.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aline Costa Santos Nunes

Brasília

2014

## SUMÁRIO

RESUMO .....	1
LISTA DE TABELAS .....	3
LISTA DE FIGURAS .....	4
INTRODUÇÃO.....	5
Diabetes Mellitus .....	6
Comorbidades em DM .....	8
Dietoterapia .....	9
Ácidos graxos poli-insaturados .....	10
JUSTIFICATIVA.....	12
OBJETIVOS .....	13
MATERIAL E MÉTODOS .....	14
RESULTADOS .....	16
DISCUSSÃO .....	21
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	23
REFERÊNCIAS .....	25

## RESUMO

A alimentação e nutrição possuem um papel fundamental para a saúde por serem fatores controláveis e modularem a prevenção ou manifestação de doenças crônicas não transmissíveis. Dentre as principais comorbidades de Diabetes Mellitus (DM), as dislipidemias são as que podem levar ao maior número de complicações por problemas de doença cardiovascular. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (*n*-3 AGPI) têm sido pesquisados e utilizados como estratégia de controle e prevenção para doenças cardiovasculares e respostas inflamatórias em indivíduos com DM, mostrando resultados diversos, por vezes não concordantes entre si. Portanto, uma revisão sistemática com meta-análise estatística se faz necessária para compreender os efeitos de *n*-3 AGPI nos marcadores metabólicos associados. Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar o efeito do consumo de *n*-3 AGPI nas respostas metabólicas de sujeitos com diabetes mellitus. Para isso, foi realizada uma extensa revisão da literatura científica, reunindo dados de associação entre o consumo e/ou suplementação de *n*-3 AGPI em indivíduos com diabetes e seus parâmetros bioquímicos seguida de análise estatística própria para meta-análise. O conjunto informativo de 42 artigos sobre suplementação de *n*-3 AGPI em DM se mostrou bastante heterogêneo, principalmente no tipo de suplementação de *n*-3 AGPI, no período de acompanhamento e nos respectivos resultados no metabolismo humano. A maior parte das alterações relatadas, tanto em DM tipo 1 quanto tipo 2, foi em relação à diminuição dos triglicerídeos, com média de 30% para DM1 e 22% para DM2. Em todos os estudos válidos não houve alterações significativas dos valores de A1c e glicemia de jejum. A meta-análise mostrou que os estudos são favoráveis ao uso de ômega-3 na redução de triglicerídeos em pacientes com DM, diferindo entre DM1 e DM2.

**Palavras-chave:** *n*-3 AGPI, Ômega-3, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, doença cardiovascular.

## ABSTRACT

The food and nutrition play a fundamental role on health because they are controllable factors and modulate the expression or prevention of non-communicable chronic diseases. Among the major comorbidities of diabetes mellitus (DM), dyslipidemia can lead to more problems of cardiovascular diseases. Polyunsaturated fatty acids omega-3 (n-3 PUFA) have been studied and used as strategy to control and prevent cardiovascular diseases and inflammatory responses in subjects with DM, showing discordant results between studies. Therefore, a systematic review with statistical meta-analysis is needed to understand the effects of n-3 PUFA on metabolic markers associated to DM complications. The objective of this work was to analyze the effect of consumption of n-3 PUFA on metabolic responses of subjects with diabetes mellitus. For this, an extensive review of the scientific literature was conducted, gathering data of association between intake and/or supplementation of n-3 PUFAs and biochemical parameters in individuals with diabetes, followed by proper statistical methods for meta-analysis. The set of 42 informative articles about supplementation of n-3 PUFA in DM proved quite heterogeneous data, especially in the type of supplementation of n-3 PUFA, the follow-up period and the results thereof on human metabolism. Most of the changes reported in both DM types 1 and 2, was related to the decrease in triglycerides, with an average of 30% and 22% for DM1 to DM2, respectively. In all valid studies there were no significant changes in the values of A1c and fasting glucose. The meta-analysis showed that the studies are favorable to the use of omega-3 in reducing triglycerides in patients with DM, with different values between DM1 and DM2.

**Key-words:** *n-3* AGPI, diabetes mellitus, triglycerides, lipid profile, cardiovascular diseases.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos estudos utilizados na análise. ....17

Tabela 2: Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados sobre parâmetros metabólicos em diabetes por estudo. Resultados descritos como percentual de mudança para triglicerídeos (TG), Colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina A1c glicosilada (A1c). Redução indicada por sinal negativo (-), dados indisponíveis indicados por ND e mudanças não significativas indicadas por NS. ....18

Tabela 3: Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados sobre parâmetros metabólicos médios ( $\pm$  desvios padrões) de estudos em diabetes (referentes à tabela 2). Resultados descritos como percentual de mudança com máximos e mínimos para triglicerídeos (TG), Colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina A1c glicosilada (A1c). Redução indicada por  $\downarrow$ ; Aumento por  $\uparrow$ ; dados indisponíveis por ND e mudanças não significativas indicadas por NS. ....19

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico de Forest para a meta-análise com a taxa de alteração e intervalos de confiança para triglicerídeos em estudos com diabetes tipo 1. ....20

Figura 2: Gráfico de Forest para a meta-análise com a taxa de alteração e intervalos de confiança para triglicerídeos em estudos com diabetes tipo 2. ....20

## INTRODUÇÃO

Complicações de saúde associadas ao estilo de vida não saudável são um dos maiores fatores ligados ao aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) apesar da diminuição de incidência da mortalidade<sup>1, 2</sup>. As DCNT são um problema de saúde global e, de maneira geral, ameaçam a saúde humana coletiva independente de classe social, gênero, idade ou grupos étnicos. Entre essas doenças a Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca quatro que foram responsáveis por quase 60% das mortes no Brasil em 2007<sup>2, 3, 4</sup>: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, câncer e doenças respiratórias crônicas. Associadas a seus fatores de risco comuns controláveis – tabagismo, inatividade física, alimentação não saudável e uso prejudicial de álcool<sup>5</sup> – tornam-se extremamente prioritárias na gestão de saúde pública.

A alimentação e nutrição possuem um papel fundamental para a promoção e a proteção da saúde, sobretudo por serem fatores controláveis que depende exclusivamente de adesão ao estilo de vida saudável e da boa qualificação do profissional envolvido, principalmente os Nutricionistas, que, por direito, devem traçar estratégias de planejamento dietético e promover a adesão ao tratamento<sup>6</sup>. Entre as recomendações não medicamentosas de prevenção e tratamento contidas nas diretrizes nacionais e internacionais de DCNT, a adoção de uma dieta balanceada e individualizada, contemplando alimentos naturais e integrais, é uma das principais medidas que deve ser adotada com o objetivo de atingir as metas de prevenção e controle das DCNT. A dieta individualizada deve, além disso, trazer para os indivíduos uma consciência coletiva generalizada de bons hábitos alimentares, que devem ser estabelecidos mediante as propostas do Ministério da Saúde por meio do Guia Alimentar para a População Brasileira.

Dentre as doenças crônicas mais significativas para a saúde pública, a diabetes possui sintomas silenciosos e um longo tempo até o diagnóstico. Seu tratamento requer cuidados contínuos e multidisciplinares promovidos pela educação em diabetes para o



autocuidado e automonitoramento nos domínios de nutrição, atividade física, uso de medicamentos e suporte psicossocial.

### **Diabetes Mellitus**

A Diabetes Mellitus (DM) consiste em um grupo de condição metabólica crônica caracterizada pela produção ou secreção insuficiente, e/ou pela ineficácia de ação da insulina de um indivíduo. Como resultado, uma pessoa com diabetes pode não absorver corretamente a glicose, que então permanece em circulação no sangue gerando um estado de hiperglicemia mantida, se não for devidamente controlado <sup>7</sup>.

O número global de adultos vivendo com diabetes atualmente é estimado em 366 milhões, representando 8,3% da população adulta mundial <sup>8</sup>. Destes, aproximadamente 26 milhões, ou 9,2% da população adulta (20-79 anos) <sup>8</sup>, estão com DM na América do Sul e Central (exceto México)<sup>8</sup>. No Brasil, atualmente estima-se que sejam 13,4 milhões de pessoas com diabetes, uma prevalência de 10,52% na população adulta, que o situa na 4ª posição dos países com maior número absoluto de pessoas com diabetes <sup>8</sup>, com expectativas de que esse número chegue a 16,3 milhões para 2030 <sup>8</sup>. Ainda, por ser uma doença na maioria das vezes silenciosa, estima-se que o número de casos não diagnosticados no Brasil seja de aproximadamente 6 milhões de pessoas <sup>8</sup>. No total isso leva a um custo médio de despesas relacionadas com o diabetes de 1.000,00 USD por pessoa <sup>8</sup>, o que a torna uma condição onerosa para os indivíduos afetados e também para o sistema de saúde.

Existem dois principais tipos de diabetes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Essa nomenclatura foi sugerida pela associação americana de diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes Association*) <sup>7, 9</sup> baseada na sua etiologia e não na dependência de tratamento por insulina, uma vez que todos eles podem, em algum momento, depender da insulina para adquirir o bom controle da

glicemia. Tampouco, a nomenclatura por estágio de idade deve ser utilizada, já que a diabetes tipo 2, antes muito incidente em adultos, hoje representa uma prevalência estimada de 4% em crianças e adolescentes obesos, enquanto que, nos Estados Unidos, mais de 20% dos obesos jovens têm tolerância à glicose diminuída <sup>10</sup>.

Juntas, essas duas classificações correspondem a aproximadamente 98% do total de casos <sup>7</sup>. O restante pode ser classificado como outros tipos específicos de DM, incluindo a diabetes mellitus gestacional (DMG), as causadas por defeitos genéticos na função das células beta ou na ação da insulina, por doenças do pâncreas exócrino, por endocrinopatias, induzido por medicamentos ou agentes químicos e também por síndromes genéticas que são associadas ao desenvolvimento de DM <sup>7</sup>. Não obstante, o estado intermediário entre a homeostase normal da glicose e os valores assumidos como diagnóstico para DM pode ser definido como estágio de pré-diabetes.

A diabetes tipo 1 ocorre em maior parte em crianças, adolescentes e jovens adultos e tem etiologia multifatorial auto-imune, ou seja, que se desenvolve como um resultado de uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais que conduzem à destruição imunomediada das células produtoras de insulina do pâncreas, as células- $\beta$  <sup>7</sup>. Como resultado, as células cessam totalmente a produção a insulina necessária para a homeostase da glicose sanguínea. A razão pela qual isto ocorre não é totalmente compreendida, mas destacam-se os fatores genéticos, auto-antígenos e anticorpos contra constituintes de células- $\beta$ . Pessoas com diabetes tipo 1, que representam cerca de 5 a 10% das pessoas com diabetes <sup>7</sup>, podem levar uma vida normal e saudável através de uma combinação de terapia intensiva com insulina exógena, uma dieta saudável e exercícios físicos regulares.

A diabetes tipo 2 representa cerca de 90 a 95% dos casos de DM, e provavelmente possui muitas causas diferentes de etiologia, e engloba os indivíduos que possuem um grau elevado de resistência à insulina associada, geralmente, com a deficiência relativa (e por vezes absoluta) na produção e secreção endógena de insulina <sup>9</sup>. Embora as etiologias específicas sejam associadas principalmente aos fatores

ambientais; como aumento do sedentarismo, alimentação inadequada e obesidade<sup>8,9,11</sup>; associados a fatores genéticos<sup>12</sup>, elas não são totalmente conhecidas, mas ainda sim se destaca que a destruição autoimune das células- $\beta$  não ocorre<sup>9</sup>.

A DM2, antes chamada de diabetes do adulto, é tipicamente mais observada em pessoas de meia-idade até a faixa etária de idosos. No entanto, é crescente o número de incidência em crianças, principalmente na faixa de 10 a 15 anos de idade<sup>10</sup>, ocorrendo em paralelo ao aumento das taxas de obesidade infantil. A obesidade, portanto, possui um papel crucial na etiologia de DM2, promovendo a resistência à insulina e levando o pâncreas a produzir e secretar insulina de maneira exacerbada até ser insuficiente para compensar a resistência e levar gradativamente as células- $\beta$  à falência.

### **Comorbidades em DM**

Pessoas com diabetes possuem um risco aumentado de desenvolver uma série de agravos na saúde caso não façam o acompanhamento estabelecendo metas de tratamento<sup>7,11</sup>. Portanto, os altos níveis de glicose no sangue podem levar a doenças graves que afetam o coração, os vasos sanguíneos, olhos, rins, sistema nervoso e imunológico (maior risco de desenvolver infecções). Assim, controlar e manter os níveis de glicose sanguínea dentro das faixas de metas pode prevenir ou retardar o aparecimento de comorbidades em diabetes<sup>11</sup>. Dentre elas, as principais são as doenças cardiovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores. Além disso, manter a pressão arterial e o perfil lipídico e lipoproteico (LDL, HDL, triglicerídeos e colesterol) abaixo ou próximos dos níveis adequados pode ajudar a prevenir ou retardar as complicações agudas e crônicas da diabetes<sup>7,11</sup>.

O aumento da ocorrência de DM é seguido pelo aumento dos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), dislipidemia<sup>13</sup> e hipertrigliceridemia<sup>14</sup>, além de diversas evidências que mostram que a alta concentração de triglicerídeos (TG) é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV)<sup>15</sup>.

## Dietoterapia

Como citado anteriormente, a alimentação e dietoterapia (ou terapia nutricional) são pilares de uma cadeia de eventos para boa saúde de qualquer indivíduo. No entanto, quando diagnosticada uma doença crônica não transmissível, elas passam a fazer parte do tratamento multi- e interdisciplinar, em conjunto com outras terapias medicamentosas ou não-medicamentosas para melhor controle dos parâmetros bioquímicos e metabólicos indicadores de controle dessas doenças.

Para DM, independente do tipo, a dietoterapia requer uma abordagem individualizada, promovendo a educação nutricional para que o indivíduo possa ter autonomia de escolhas saudáveis mantendo um autocontrole da alimentação com qualidade para melhoria do controle glicêmico e de outros fatores de risco, como pressão arterial, perfil lipídico e lipoproteico <sup>7</sup>.

As metas nutricionais de gestão da diabetes incluem alcançar e manter os níveis de glicose no sangue na faixa normal ou o mais próximo do normal; perfil lipídico e de lipoproteínas, a fim de reduzir o risco de doenças cardiovasculares; e níveis de pressão arterial na faixa normal ou o mais próximo ao normal a fim de evitar, ou pelo menos retardar, a taxa de desenvolvimento das complicações crônicas da diabetes <sup>7, 8, 16</sup>. Existe uma variedade de intervenções nutricionais para atingir essas metas, modificando a dieta habitual com o aumento da ingestão de fibras, dieta com baixo teor de gordura saturada e a incorporação de alimentos funcionais na dieta, além das modificações no estilo de vida, como a perda de peso, a prática de atividade física e outras atividades que estimulem hábitos saudáveis de maneira geral.

No tratamento clássico de DM, a terapia é feita pelo controle ou diminuição da ingestão total de energia, principalmente proveniente de carboidratos, devido ao controle da glicemia, ou lipídios, devido aos fatores de risco associado às doenças cardiovasculares. Para proteínas, desde que o indivíduo com diabetes tenha a função renal preservada, a ingestão deve ser menor que a usual conforme a necessidade energética (entre 10 e 20 % segundo ADA<sup>7</sup>).

Contudo, desde 2006, a associação americana de diabetes recomenda que, na maioria dos casos, dietas com restrição de carboidratos, ou seja, menor que 130 g/dia, não são recomendadas para o tratamento de diabetes <sup>17</sup>. Atualmente, todos os tipos de carboidratos são contemplados numa dieta para diabéticos, incluindo fibras, amido e sacarose, porém de maneira regulada para que as alterações de glicemias não sejam danosas. Como vários fatores nutricionais (desde o tipo de alimento até as técnicas de cocção) influenciam nas respostas glicêmicas, o que hoje é preconizado na alimentação é o índice glicêmico e carga glicêmica dos alimentos, aliados a estratégia de contagem de carboidratos e administração de insulina quando necessário <sup>7</sup>, tópicos que não estão contemplados nesta revisão.

As recomendações de ingestão de lipídios para pessoas com diabetes são baseadas no risco para desenvolvimento de DCV, assim, a qualidade e quantidade é a mesma para não diabéticos com história de DCV. A ingestão de gordura total deve compreender de 25 a 35% do total de energia com 7% referentes a ácidos graxos (AG) saturados e ingestão de ácidos graxos trans minimizada ou, de preferência, eliminada. Com relação aos AG mono- e poli-insaturados, a ingestão deve ser complementar para atingir o percentual energético de interesse, com no mínimo 10% do total energético.

### **Ácidos graxos poli-insaturados**

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI, ou do inglês *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) são ácidos carboxílicos de cadeia alifática contendo duas ou mais insaturações, ou ligações duplas, com a configuração *cis*. A nomenclatura dos AGPI é dada pela letra ômega ( $\omega$ ), ou *n*, sendo atribuída a posição da primeira insaturação a contar a partir do carbono metil terminal da cadeia <sup>18</sup>. Portanto, o AG ômega-3 é todo aquele que possui a primeira insaturação no carbono 3 contado a partir do carbono metil terminal. Complementado a nomenclatura, o número de carbonos na cadeia é designado, separado por dois pontos (:) do número de insaturações seguido da posição da

insaturação. Diferentemente, a nomenclatura química utilizada para descrever reações químicas, a cadeia é enumerada a partir da carboxila seguida do símbolo C, de acordo com a designação delta ( $\Delta$ ) para as insaturações<sup>18</sup>. Portanto, o ácido graxo alfa-linolênico, de cadeia de 18 carbonos e 3 insaturações nos carbonos 9, 12 e 15, é representado completamente como C18:3 ( $\Delta$ 9,  $\Delta$ 12,  $\Delta$ 15). Assim, por ser a forma *n*, ou  $\omega$ , mais descrita para estudar os aspectos fisiológicos e nutricionais envolvendo os ácidos graxos, será esta a forma adotada neste trabalho, que para o mesmo ácido, será adotada a nomenclatura C18:3 *n*-3 (ou  $\omega$ -3).

Os ácidos graxos poli-insaturados são denominados como essenciais porque não podem ser sintetizados naturalmente pela fisiologia humana e devem necessariamente ser consumidos na dieta ou através de suplementos. Entre eles, os *n*-3 e os *n*-6 são os mais importantes empregados na nutrição e fisiologia humana, destacando-se nessas famílias os AG: *n*-3 ácido alfa-linolênico (AAL) e o *n*-6 ácido linoleico (AL). No metabolismo humano, o *n*-3 AAL é convertido por dessaturação e alongamento em dois outros ácidos graxos de cadeia longa: o ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5 *n*-3) e o ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6 *n*-3), enquanto o *n*-6 AL é convertido em ácido araquidônico (C20:4, *n*-6), os quais todos podem também ser obtidos em uma dieta balanceada. Portanto, uma dieta nutricionalmente balanceada, com presença de alimentos de origem animal, principalmente peixes, e de cereais (como a aveia), sementes (p.ex. linhaça e chia), castanhas e até mesmo frutas e hortaliças podem garantir conjuntamente um bom aporte desses ácidos graxos.

As dietas ricas em AG têm sido amplamente discutidas na literatura científica devido às correlações positivas entre o consumo, principalmente de ômega-3, e o perfil lipídico de indivíduos saudáveis<sup>19, 20</sup>, além dos benefícios para indivíduos não diabéticos portadores de outras doenças crônicas e graves – como doença cardiovascular, infarto do miocárdio, hipertrigliceridemia, artrite reumatoide – atuando nos níveis séricos de colesterol proveniente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL colesterol) e das

lipoproteínas de alta densidade (HDL colesterol), podendo, sobretudo, influenciar também nos efeitos anti-inflamatórios, antitrombóticos, antiarrítmicos e antiaterogênicas<sup>19, 21</sup>.

## JUSTIFICATIVA

O aumento da ingestão de ácidos graxos poli-insaturados *n*-3 (*n*-3 AGPI) promove a substituição de *n*-6 por *n*-3 AGPI na superfície da membrana da célula em associação com a modulação metabólica das prostaglandinas e leucotrienos gerando substâncias com menor atividade inflamatória. O consumo de *n*-3 AGPI leva a menor reatividade de plaquetas e leucócitos melhorando assim os reflexos de vasodilatação do endotélio e controle de pressão arterial, resultando em efeitos antiaterogênicos e antitrombóticos<sup>21</sup>. Além disso, o consumo de *n*-3 AGPI é eficiente para reduzir os níveis de triglicérides, levando a uma redução do risco para doenças cardiovasculares<sup>12, 19, 21</sup> e se mostra favorável na resposta aos vários marcadores biológicos de síndrome metabólica.

O efeito benéfico de *n*-3 AGPI para o tratamento da hipertrigliceridemia nos indivíduos com Diabetes Mellitus tem sido amplamente discutido. Os resultados de suplementação de *n*-3 AGPI sobre o metabolismo da glicose em sujeitos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são controversos<sup>16, 22</sup>. Portanto, uma revisão de literatura se faz pertinente para averiguar os efeitos do consumo e/ou suplementação de AG *n*-3 e os parâmetros metabólicos de controle de glicemia, dislipidemias e prevenção de doenças cardiovasculares.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

Analisar, por meio de revisão sistemática da literatura e realização de estudo de meta-análise, o efeito do consumo de *n*-3 AGPI nas respostas metabólicas de sujeitos com diabetes mellitus.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar artigos na literatura;
- Selecionar os estudos que apresentem dados de consumo e/ou suplementação alimentar de *n*-3 AGPI e dados bioquímicos sobre perfil lipídico e glicêmico;
- Avaliar a qualidade e dados dos estudos;
- Definir parâmetros de análise de dados para controle de perfil lipídico e perfil glicêmico;
- Avaliar por meio de meta-análise se o uso de *n*-3 AGPI é favorável ao controle lipídico e glicêmico em diabetes tipo 1 e tipo 2.



## MATERIAL E MÉTODOS

Uma extensa revisão da literatura científica, predominantemente em língua Inglesa, foi conduzida para investigar os artigos publicados até 2014, nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE, PUBMED e Cochrane. Foram utilizados termos de pesquisa e de referência cruzada em inglês, entre eles: *omega 3*, *omega 3 fatty acids*, *n-3 polyunsaturated fatty acids*, *n-3 PUFA*, *hypertriacylglycerolemia*, *hypertriglyceridemia*, *triglyceridemia*, *triacylglycerolemia*, *triacylglycerol*, *triglycerides*, *diabetes mellitus* e *T2DM*. Possivelmente, foram buscados artigos adicionais nas próprias referências citadas dos artigos selecionados, a fim de ampliar a pesquisa.

Foram incluídos artigos originais e de revisão que investigaram os efeitos da dieta e/ou suplementação de ácidos graxos *n-3* poli-insaturados em indivíduos com diabetes mellitus. Foram aceitos estudos originais com projeto aprovado por, pelo menos, um comitê de ética em pesquisa com humanos.

As informações a seguir foram exploradas em cada artigo: país e ano de publicação, desenho do estudo, tipo de tratamento com *n-3* AGPI, tamanho da amostra, as análises estatísticas, os resultados do estudo e os mecanismos propostos discutidos.

Os seguintes resultados dos estudos foram verificados: os efeitos dos *n-3* AGPI sobre os triglicerídeos totais (TG), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina A1c glicosilada (A1c). Os dados de glicose plasmática em jejum ou de dados lipídicos que foram relatados em unidades SI (mmol/L) foram convertidos para fornecer as unidades convencionais (mg/dL), ao dividir pelo fator de conversão de 0.0555. Foi calculado o percentual de mudança antes e após o tratamento oferecido em cada um dos parâmetros.

Os critérios de inclusão foram avaliados pela leitura dos resumos e metodologias dos artigos. Foram excluídos os artigos que não traziam de forma clara e objetiva os critérios de tratamento, tais como, quantidade de suplementação diária de *n-3*, bem como

grupos de indivíduos com variação na quantidade, qualidade e duração de suplementação diária de  $n-3$ . Em seguida, foram classificados os possíveis *outliers* para a quantidade de  $n-3$  oferecidos durante o tratamento assim como para a duração do tratamento. O artigo que possuísse pelo menos um *outlier* para esses dois parâmetros foi retirado da análise. Foi utilizada uma triagem estatística abaixo ou acima de 3 vezes o intervalo interquartil na distribuição dos dados para identificar os *outliers*. Os dados foram tabulados e analisados com estatística própria de meta-análise usando valores de efeito de tamanho amostral e o relativo peso de cada estudo. O teste Q mede heterogeneidade entre os estudos, e o teste  $I^2$  foi usado para quantificar a variabilidade entre estudos. Para tais finalidades foi utilizada a planilha "*Meta-analyses and forest plots in MS Excel*"<sup>23</sup> e o programa estatístico SPSS versão 13 com teste t para diferenças de médias entre grupos.

## RESULTADOS

Em uma revisão extensiva foram encontrados 42 artigos científicos que forneceram critérios metodológicos para serem integrados na amostra. Os artigos analisados são heterogêneos nas informações coletadas, como país, gênero e idade da população, qualidade científica, desenho do estudo, tamanho da amostra, tipo de diabetes mellitus (1 e 2), período de acompanhamento, tipo de suplementação de *n*-3 AGPI (EPA, DHA, óleo de peixe, óleo de linhaça) e os respectivos resultados no metabolismo humano. Esses fatores são limitantes da análise e interpretação dos resultados, no entanto, ao serem tabulados e analisados em distribuição normal para identificação de *outliers* esse efeito de discrepância é minimizado. A Tabela 01 demonstra as características dos estudos utilizados nessa revisão.

Dos estudos avaliados, 11 foram referentes a diabetes tipo 1 e outros 31 referentes a diabetes tipo 2, havendo diferença significativa para a quantidade média de *n*-3 oferecida entre os tipos (tipo 1 =  $5,12 \pm 1,57$ ; tipo 2 =  $3,54 \pm 1,64$ ;  $p = 0,01$ ) porém sem diferença nas durações dos tratamentos (tipo 1 =  $6,45 \pm 3,08$ ; tipo 2 =  $8,66 \pm 4,96$ ;  $p = 0,09$ ), portanto devendo ser tratadas como amostras distintas.

Para diabetes tipo 1, dos 11 estudos avaliados, todos apresentaram dados de triglicerídeos (2 sem alteração significativa), 10 para colesterol total (4 sem alteração significativa), 8 para LDL-c (3 sem alteração significativa), 09 para HDL-c, A1c e GJ, sendo que nos dois últimos não foram relatadas mudanças significativas nos valores. Não houve estudos que apresentaram dados de VLDL-c.

Para diabetes tipo 2, dos 32 estudos avaliados, todos apresentaram dados de triglicerídeos (2 sem alteração significativa) e para colesterol total (23 sem alteração significativa), 30 para LDL-c (13 sem alteração significativa), 31 para HDL-c (18 sem alteração significativa), apenas 2 para VLDL-c, 24 para A1c (todos sem alteração significativa) e 26 para GJ (apenas 3 com alteração significativa). Dados de todos os estudos estão relatados na tabela 2, enquanto a tabela 3 resume os dados em números absolutos, médias e desvios padrões.

**Tabela 1:** Descrição dos estudos utilizados na análise.

Referência	Tipo de Diabetes	Indivíduos (n)	Tratamento	Total (g)	Duração (semanas)
Bagdade et al, 1990 <sup>24</sup>	1	8	n-3 PUFA	6,0	12
Bagdade et al, 1996 <sup>25</sup>	1	9	n-3 PUFA	4,6	8
Haines et al, 1986 <sup>26</sup>	1	41	n-3 PUFA	4,6	6
Jensen et al, 1989 <sup>27</sup>	1	18	n-3 PUFA	4,6	8
Landgraf-Leurs et al, 1990 <sup>28</sup>	1	13	n-3 PUFA	7,7	4
Miller et al, 1987 <sup>29</sup>	1	5	n-3 PUFA	4,0	8
Mori et al, 1988 <sup>30</sup>	1	22	n-3 PUFA	4,4	3
Rillaerts et al, 1989 <sup>31</sup>	1	12	n-3 PUFA	2,7	10
Schimke et al, 1984	1	20	Óleo de peixe	6,0	2
Schmidt et al, 1989 <sup>32</sup>	1	10	n-3 PUFA	4,0	6
Spannagl et al, 1991 <sup>33</sup>	1	13	n-3 PUFA	7,7	4
Annuzzi et al, 1991 <sup>34</sup>	2	8	Óleo de peixe	3,0	2
Axelrod et al, 1994 <sup>35</sup>	2	20	n-3 PUFA	2,5	6
Boberg et al, 1992 <sup>36</sup>	2	14	n-3 PUFA	3,0	8
Borkman et al, 1989 <sup>37</sup>	2	10	n-3 PUFA	3,0	3
Brinton et al, 2013 <sup>38</sup>	2	165	IPE	4,0	12
Connor et al, 1993 <sup>39</sup>	2	16	n-3 PUFA	6,0	24
De Luis et al, 2009 <sup>40</sup>	2	30	EPA+DHA	0,9	12
Friday et al, 1989 <sup>41</sup>	2	8	Óleo de peixe	7,5	8
Garg et al, 2007 <sup>42</sup>	2	13	n-3 PUFA	1,3	2
Glauber et al, 1988 <sup>43</sup>	2	6	n-3 PUFA	5,5	4
Goh et al, 1997 <sup>44</sup>	2	28	Óleo de peixe	2,3	12
Hendra et al, 1990 <sup>45</sup>	2	80	n-3 PUFA	3,0	6
Kabir et al, 2007 <sup>46</sup>	2	26	Óleo de peixe	3,0	8
Kasim et al, 1988 <sup>47</sup>	2	22	n-3 PUFA	2,7	8
Kesavulu et al, 2002 <sup>48</sup>	2	34	EPA+DHA	1,8	8
Luo et al, 1998 <sup>49</sup>	2	12	n-3 PUFA	1,8	9
McGrath et al, 1996 <sup>50</sup>	2	23	n-3 PUFA	3,0	6
McManus et al, 1996 <sup>51</sup>	2	11	n-3 PUFA	2,8	12
Morgan et al, 1995 <sup>52</sup>	2	40	n-3 PUFA	5,3	12
Nomura et al, 2009 <sup>53</sup>	2	76	EPA	1,8	24
Ouguerram et al, 2006 <sup>54</sup>	2	5	Óleo de peixe	6,0	8
Pelikanova et al, 1993 <sup>55</sup>	2	20	n-3 PUFA	3,1	3
Petersen et al, 2002 <sup>56</sup>	2	20	Óleo de peixe	4,0	8
Popp-Snijders et al, 1987 <sup>57</sup>	2	6	n-3 PUFA	3,0	8
Puhakainen et al, 1995 <sup>58</sup>	2	9	n-3 PUFA	3,6	6
Shidfar et al, 2008 <sup>59</sup>	2	56	n-3 PUFA	6,0	10
Sirtori et al, 1997 <sup>60</sup>	2	935	EPA+DHA	2,6	8
Vessby et al, 1994 <sup>61</sup>	2	14	n-3 PUFA	3,0	8
Westerveld et al, 1993 <sup>62</sup>	2	24	n-3 PUFA	2,7	8
Woodman et al, 2002 <sup>63</sup>	2	51	EPA	4,0	6
Woodman et al, 2002 <sup>63</sup>	2	51	DHA	4,0	6

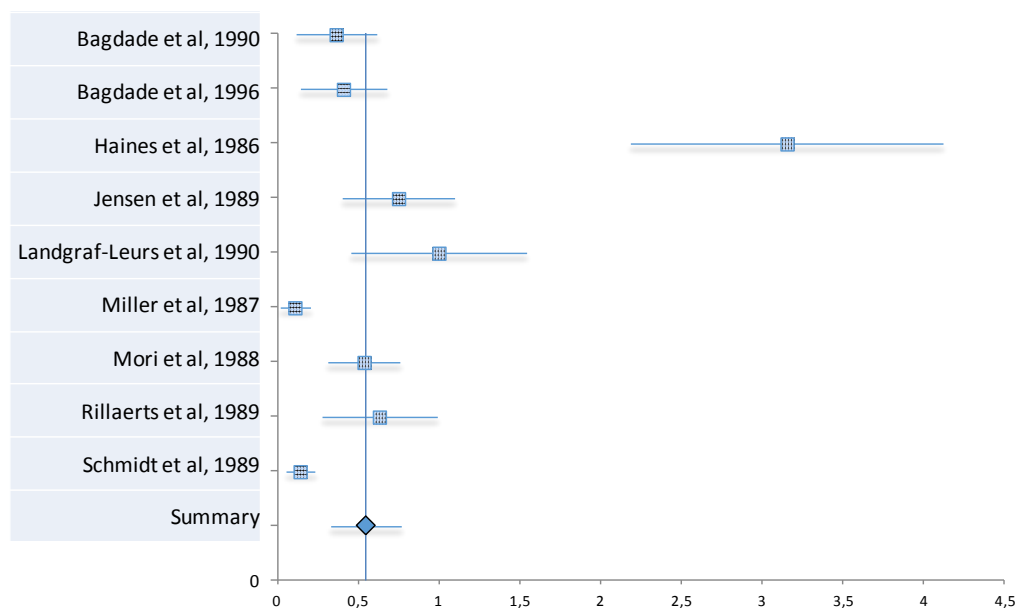
**Tabela 2:** Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados sobre parâmetros metabólicos em diabetes por estudo. Resultados descritos como percentual de mudança para triglicerídeos (TG), Colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina A1c glicosilada (A1c). Redução indicada por sinal negativo (-), dados indisponíveis indicados por ND e mudanças não significativas indicadas por NS.

Referência	DM	TG (%)	CT (%)	VLDL-c (%)	LDL-c (%)	HDL-c (%)	A1c (%)	GJ (%)
Bagdade et al, 1990 <sup>24</sup>	1	-22,0	-7,0	ND	ND	7,0	NS	NS
Bagdade et al, 1996 <sup>25</sup>	1	-22,0	NS	ND	NS	13,0	NS	NS
Haines et al, 1986 <sup>26</sup>	1	-13,0	5,0	ND	12,0	5,0	NS	NS
Jensen et al, 1989 <sup>27</sup>	1	-24,0	9,0	ND	7,0	7,0	NS	NS
Landgraf-Leurs et al, 1990 <sup>28</sup>	1	-13,0	7,0	ND	NS	13,0	NS	NS
Miller et al, 1987 <sup>29</sup>	1	-46,0	NS	ND	-7,0	-13,0	NS	NS
Mori et al, 1988 <sup>30</sup>	1	-41,0	9,0	ND	21,0	13,0	ND	NS
Rillaerts et al, 1989 <sup>31</sup>	1	-19,0	NS	ND	NS	17,0	NS	NS
Schimke et al, 1984	1	NS	NS	ND	ND	ND	NS	ND
Schmidt et al, 1989 <sup>32</sup>	1	-71,0	-4,0	ND	-10,0	7,0	NS	NS
Spannagl et al, 1991 <sup>33</sup>	1	NS	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Annuzzi et al, 1991 <sup>34</sup>	2	-16,0	NS	ND	17,0	NS	ND	NS
Axelrod et al, 1994 <sup>35</sup>	2	-28,0	-8,0	ND	-8,0	16,0	NS	NS
Boberg et al, 1992 <sup>36</sup>	2	-27,0	NS	ND	6,0	8,0	NS	NS
Borkman et al, 1989 <sup>37</sup>	2	-25,0	-8,0	ND	-8,0	NS	ND	ND
Brinton et al, 2013 <sup>38</sup>	2	-23,2	-12,7	-24,1	6,2	-5,0	NS	NS
Connor et al, 1993 <sup>39</sup>	2	-40,0	NS	ND	27,0	NS	NS	NS
De Luis et al, 2009 <sup>40</sup>	2	-33,7	NS	ND	NS	14,6	ND	NS
Friday et al, 1989 <sup>41</sup>	2	-42,0	-7,0	ND	13,0	13,0	NS	ND
Garg et al, 2007 <sup>42</sup>	2	-35,0	NS	ND	10,6	5,2	NS	NS
Glauber et al, 1988 <sup>43</sup>	2	-40,0	NS	ND	18,0	17,0	ND	ND
Goh et al, 1997 <sup>44</sup>	2	-16,0	-8,0	ND	-9,0	16,0	NS	-22,0
Hendra et al, 1990 <sup>45</sup>	2	-23,0	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Kabir et al, 2007 <sup>46</sup>	2	-12,0	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Kasim et al, 1988 <sup>47</sup>	2	-8,0	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Kesavulu et al, 2002 <sup>48</sup>	2	-25,6	NS	ND	NS	10,6	ND	ND
Luo et al, 1998 <sup>49</sup>	2	-27,0	NS	ND	NS	NS	NS	NS
McGrath et al, 1996 <sup>50</sup>	2	-22,0	NS	ND	13,0	NS	NS	NS
McManus et al, 1996 <sup>51</sup>	2	-44,0	-14,0	ND	-10,0	-8,0	NS	NS
Morgan et al, 1995 <sup>52</sup>	2	-24,0	NS	ND	10,0	NS	NS	NS
Nomura et al, 2009 <sup>53</sup>	2	-13,1	-21,3	ND	-16,2	NS	ND	ND
Ouguerram et al, 2006 <sup>54</sup>	2	-23,6	NS	ND	ND	ND	NS	NS
Pelikanova et al, 1993 <sup>55</sup>	2	NS	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Petersen et al, 2002 <sup>56</sup>	2	-23,0	NS	-24,0	NS	4,7	NS	NS
Popp-Snijders et al, 1987 <sup>57</sup>	2	-37,0	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Puhakainen et al, 1995 <sup>58</sup>	2	-16,0	NS	ND	6,0	-21,0	ND	NS
Shidfar et al, 2008 <sup>59</sup>	2	-31,5	NS	ND	NS	NS	NS	NS
Sirtori et al, 1997 <sup>60</sup>	2	-21,5	NS	ND	6,0	5,0	NS	NS
Vessby et al, 1994 <sup>61</sup>	2	-18,0	-5,0	ND	NS	NS	NS	NS
Westerveld et al, 1993 <sup>62</sup>	2	NS	-8,0	ND	14,0	NS	NS	NS
Woodman et al, 2002 <sup>63</sup>	2	-19,0	NS	ND	NS	NS	NS	0,2
Woodman et al, 2002 <sup>63</sup>	2	-15,0	NS	ND	NS	NS	NS	11,9

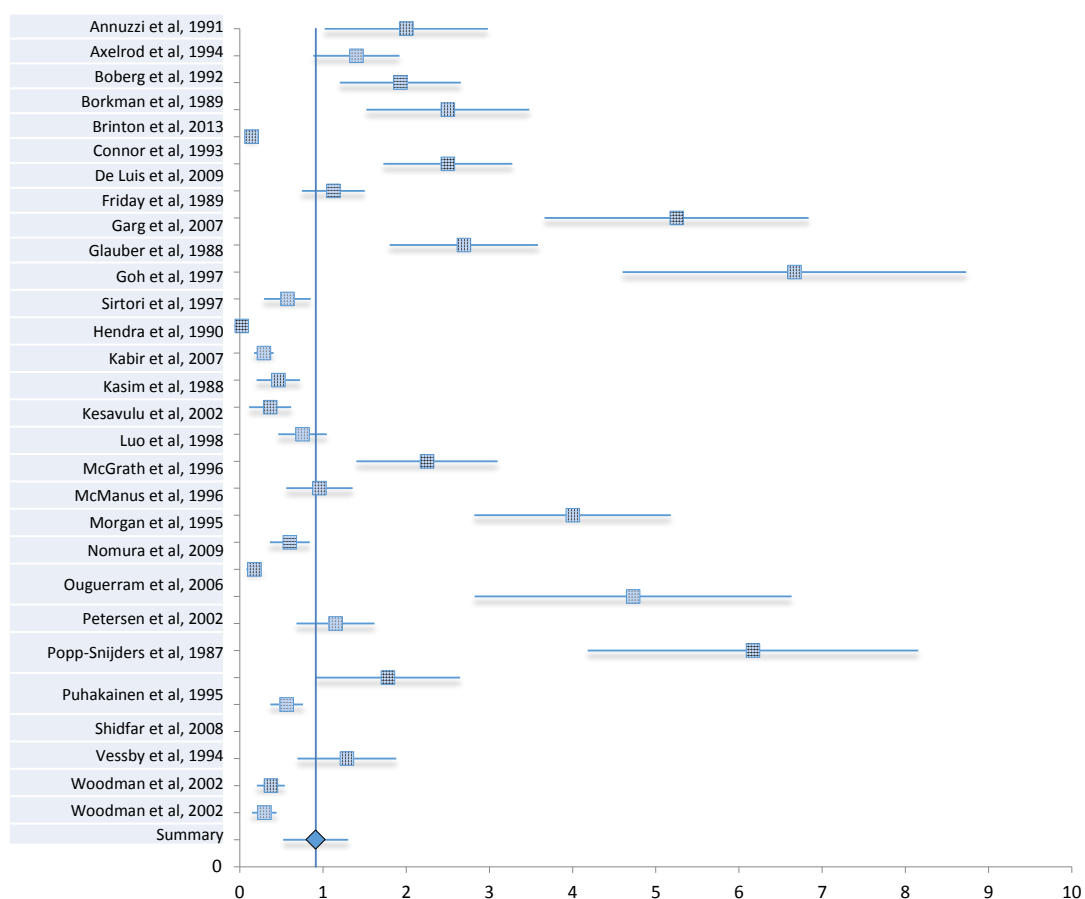
**Tabela 3:** Efeitos de ácidos graxos poli-insaturados sobre parâmetros metabólicos médios ( $\pm$  desvios padrões) de estudos em diabetes (referentes à tabela 2). Resultados descritos como percentual de mudança com máximos e mínimos para triglicerídeos (TG), Colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina A1c glicosilada (A1c). Redução indicada por  $\downarrow$ ; Aumento por  $\uparrow$ ; dados indisponíveis por ND e mudanças não significativas indicadas por NS.

Parâmetros metabólicos	DM Tipo 1 (n=11)	DM Tipo 2 (n=32)
TG (%)	$\downarrow 30,11 \pm 19,11$	$\downarrow 25,30 \pm 9,40$
(máx – mín)	( $\downarrow 71\% - \downarrow 13\%$ )	( $\downarrow 44\% - \downarrow 8\%$ )
NS (n)	2	2
ND (n)	0	0
CT (%)	$\uparrow 3,17 \pm 6,94$	$\downarrow 10,22 \pm 5,01$
(máx – mín)	( $\uparrow 9\% - \downarrow 7\%$ )	( $\downarrow 21,3\% - \downarrow 5\%$ )
NS (n)	4	23
ND (n)	1	0
VLDL (%)	-	$\downarrow 24,05 \pm 0,07$
(máx – mín)	-	( $\downarrow 24,1\% - \downarrow 24\%$ )
NS (n)	-	0
ND (n)	11	30
LDL (%)	$4,60 \pm 13,01$	$\uparrow 5,62 \pm 11,91$
(máx – mín)	( $\uparrow 21\% - \downarrow 10\%$ )	( $\uparrow 27\% - \downarrow 16,2\%$ )
NS (n)	3	17
ND (n)	3	2
HDL (%)	$\uparrow 7,67 \pm 8,72$	$\uparrow 5,85 \pm 11,25$
(máx – mín)	( $\uparrow 17\% - \downarrow 13\%$ )	( $\uparrow 17\% - \downarrow 21\%$ )
NS (n)	0	18
ND (n)	2	1
A1c (%)	-	-
(máx – mín)	-	-
NS (n)	9	24
ND (n)	2	8
GJ (%)	-	$\downarrow 3,31 \pm 17,20$
(máx – mín)	-	( $\uparrow 11,87\% - \downarrow 22\%$ )
NS (n)	9	23
ND (n)	2	6

A aplicação de uma meta-análise sobre os efeitos da suplementação, independente de tipo de tratamento (quantidade e qualidade de n-3 AGPI) assim como da sua duração, mostrou que, para DM1, alterações foram favoráveis à redução de triglicerídeos com suplementação de n-3 AGPI, ou seja, a maioria dos estudos apresentou deslocamento positivo em relação à tendência central com diferentes ordens de magnitude (Figuras 01 e 02).



**Figura 1:** Gráfico de Forest para a meta-análise com a taxa de alteração e intervalos de confiança para triglicérides em estudos com diabetes tipo 1.



**Figura 2:** Gráfico de Forest para a meta-análise com a taxa de alteração e intervalos de confiança para triglicérides em estudos com diabetes tipo 2.

## DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas e meta-análises são utilizadas para resumir a literatura médica e científica com intuito de identificar determinadas relações de causa e efeito, levando em consideração a qualidade dos estudos individuais. Quando possível, os resultados são estatisticamente analisados em uma meta-análise, na qual os dados são ponderados e combinados para produzir uma estimativa do efeito para dar um resultado global. Uma vez que este resultado global reflete os dados de um grande número de participantes além dos utilizados nos estudos individuais, os resultados são menos susceptíveis de serem afetados por um erro do tipo 2 (de não se detectar uma diferença "real" que existe entre grupos)<sup>64</sup>.

Em diabetes, os casos de dislipidemia são classificados como secundários decorrentes de constante hiperglicemia, que aumentam os indicadores bioquímicos do perfil lipídico plasmático, como os triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e VLDL-c, associando-se à redução de HDL-c. Por ser um fator comum, tanto em diabetes tipo 1<sup>65</sup> como em tipo 2<sup>66</sup>, os cuidados terapêuticos devem ser continuamente revisados, principalmente no que diz respeito à dietoterapia para reduzir esses marcadores e promover benefícios em longo prazo para diabéticos<sup>19, 20, 21</sup>. Portanto, estudos de revisão sistemática e de meta-análises são importantes para detectar os efeitos fundamentais da suplementação e indicar pontos de corte para tratamentos.

O principal efeito dos n-3 AGPI na dieta sobre o perfil lipídico em geral, é uma redução dos níveis de triglicérides plasmáticos, em torno de 20-50% em indivíduos saudáveis<sup>15, 67</sup> e mais acentuado em indivíduos com hipertrigliceridemia, incluindo pacientes diabéticos<sup>14, 66</sup> assim como uma tendência para elevar ligeiramente as concentrações de LDL-c e HDL-c em 5% (Tabela 03).

Estudos de meta-análises anteriores, datados entre 1998 e 2000<sup>68, 69</sup> tiveram como principais resultados a redução de triglicérides, aumento de colesterol LDL, e não mostraram qualquer efeito estatisticamente significativo sobre o controle glicêmico. Para



esta atualização, foram considerados outros 11 estudos publicados em periódicos indexados com revisão aos pares, todos relativos à diabetes do tipo 2. Esse fato revela que os resultados para DM1 deixaram de ser foco de pesquisas científicas. Contudo, com o relativo aumento de pessoas com longa data de diabetes tipo 1, novas pesquisas devem avaliar os efeitos benéficos ou deletérios da suplementação com n-3 AGPI.

Estudos epidemiológicos têm relatado uma menor prevalência de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em populações que consomem grandes quantidades de n-3 AGPI <sup>70</sup>. A resistência à insulina é um dos fatores em que a atividade antiinflamatória dos n-3 AGPI pode atuar através de uma série de outros efeitos, incluindo diminuição da circulação TG e LDL, aumentando a fluidez da membrana e a transdução de sinal. No entanto, uma revisão sistemática identificou que alguns estudos relatam um aumento estatisticamente significativo na sensibilidade à insulina, porém quando a meta-análise é aplicada no conjunto de dados, verificou-se que o consumo não afetou a sensibilidade à insulina <sup>22</sup>. Além disso, estudos anteriores <sup>5, 68, 71</sup> concluíram que o uso de n-3 AGPI não teve efeito adverso sobre a hemoglobina glicada (HbA1C) ou no controle glicêmico em ambos os pacientes com o DM1 e DM2. No geral, os estudos clínicos têm demonstrado que o consumo de n-3 AGPI tem efeitos cardioprotetores em pessoas DM2, sem efeitos adversos sobre o controle da glicose ou da atividade da insulina.

Uma das principais críticas de meta-análise é que os estudos que são bastante diferentes podem ter seus resultados combinados de forma inadequada, e o resultado não é um reflexo preciso do valor "verdadeiro". Portanto, deve-se considerar a heterogeneidade entre os estudos para se avaliar o efeito. O ideal é que apenas os estudos com intervenções semelhantes com relação a pacientes, tipo de tratamento e medidas de resultados, devem ser combinados a fim de evitar desvios estatísticos para a análise <sup>64</sup>. Embora os estudos avaliados aqui tivessem o mesmo objetivo, a sua heterogeneidade de tratamento foi diversa. Isso foi minimizado com a seleção e exclusão de estudos *outliers* com dados fora das médias de tipo e de duração de tratamento. Ainda assim, a diferença entre os tratamentos pode dar um peso não corrigido, sobretudo

quando se avalia o tamanho amostral de cada estudo. Outra limitação deste estudo foi a ausência de um valor-p para a relevância estatística desses achados, devido ao programa utilizado. No entanto, esses dados serão reanalisados futuramente, em conjunto com a ampliação da análise para os demais constituintes do perfil lipídico e com aplicação de filtros para deixar a amostragem menos heterogênea, a fim de elucidar com maior clareza os efeitos de suplementação de n-3 AGPI no tratamento de Diabetes Mellitus.

## **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

A prevalência de Diabetes Mellitus nos países ocidentais aumenta em homens e mulheres de acordo com a idade e segue junto com o risco de doença vascular, que é geralmente duas vezes maior em homens e três em mulheres portadores de diabetes <sup>14, 66</sup>. A Diabetes é uma condição que, quando não tratada devidamente, pode levar à presença de sensibilidade à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e estado pró-inflamatório.

A dieta é um componente chave de um estilo de vida saudável na prevenção e gestão da diabetes mellitus <sup>7, 8, 16</sup>. A análise da literatura atual mostra que uma dieta rica em n-3 AGPI, por fonte natural ou por suplementação, é eficaz na redução de TG em indivíduos diabéticos, e pode ter uma relação controversa com outras lipoproteínas. Os resultados sugerem que a suplementação de n-3 AGPI não tenha nenhum efeito significativo sobre os níveis colesterol total, mas pode diminuir o VLDL-c e tende a aumentar pouco, porém significativamente, o LDL-c e HDL-c, mas não há nenhum efeito adverso evidente. Sobre o controle glicêmico (GJ e A1c), várias pesquisas não mostraram efeitos da suplementação de n-3 AGPI. Ainda mais, os n-3 AGPI são eficazes na redução de TG em indivíduos com diabetes mellitus, com ou sem a hipertrigliceridemia. Os dados sugerem que os n-3 AGPI não têm nem ação significativa

sobre os níveis de Colesterol total e nem sobre o controle glicêmico, ainda que alguns pesquisadores mostraram elevação dos níveis de glicose no sangue com a suplementação, porém sem significância estatística. Como mencionado anteriormente, embora tenha sido observada redução significativa dos níveis de TG, os estudos não apresentam uniformidade nos procedimentos de intervenção, especialmente relacionada com a dosagem, o tipo de suplementação administrada (n-3 AGPI de origem marinha, ou EPA e DHA purificados) e a duração do período de intervenção.

O uso terapêutico da suplementação de n-3 AGPI se mostra promissor para o tratamento da hipertrigliceridemia em diabetes mellitus. No entanto, mais estudos são necessários para serem capazes de esclarecer os mecanismos de ação de n-3 AGPI em relação às lipoproteínas plasmáticas e no controle glicêmico verificando, especialmente em um longo prazo, se essas ações hipotrigliceridêmicas continuarão a ser eficazes ao longo da vida.

## REFERÊNCIAS

1. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet*. 2011;377(9782):2042-53.
2. Schmidt MIs, Duncan BB, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
3. World Health Organization. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO. 2008;36.
4. Schramm JMdA, Oliveira AFd, Leite IdC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9:897-908.
5. Gaziano TA, Galea G, Reddy KS. Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. *Lancet*. 2007;370(9603):1939-46.
6. BRASIL. Lei N 8.234, 17 de setembro de 1991 (DOU 18/09/1991). Regulamenta a profissão de nutricionista e determina outras providências. *Diário Oficial da União*. 1991.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S43-8.
10. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-24.
11. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
12. Lyssenko V, Groop L. Genome-wide association study for type 2 diabetes: clinical applications. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(2):87-91.
13. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-9.
14. Smellie WS. Hypertriglyceridaemia in diabetes. *BMJ*. 2006;333(7581):1257-60.
15. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(3):310-6.

16. Rudkowska I. Functional foods for health: focus on diabetes. *Maturitas*. 2009;62(3):263-9.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4.
18. Martin CA, Almeida VVd, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NEzd, et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*. 2006;19:761-70.
19. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(1):28-36.
20. Garneau V, Rudkowska I, Paradis A-M, Godin G, Julien P, Perusse L, et al. Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels. *Nutrition Journal*. 2012;11(1):46.
21. Jung UJ, Torrejon C, Tighe AP, Deckelbaum RJ. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: mechanisms underlying beneficial effects. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):2003S-9S.
22. Akinkuolie AO, Ngwa JS, Meigs JB, Djousse L. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2011;30(6):702-7.
23. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes*. 2012;5:52.
24. Bagdade JD, Buchanan WE, Levy RA, Subbaiah PV, Ritter MC. Effects of omega-3 fish oils on plasma lipids, lipoprotein composition, and postheparin lipoprotein lipase in women with IDDM. *Diabetes*. 1990;39(4):426-31.
25. Bagdade JD, Ritter M, Subbaiah PV. Marine lipids normalize cholesteryl ester transfer in IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(4):487-91.
26. Haines AP, Sanders TA, Imeson JD, Mahler RF, Martin J, Mistry M, et al. Effects of a fish oil supplement on platelet function, haemostatic variables and albuminuria in insulin-dependent diabetics. *Thromb Res*. 1986;43(6):643-55.
27. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T. Partial normalization by dietary cod-liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria. *N Engl J Med*. 1989;321(23):1572-7.
28. Landgraf-Leurs MM, Drummer C, Froschl H, Steinhuber R, Von Schacky C, Landgraf R. Pilot study on omega-3 fatty acids in type I diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990;39(3):369-75.
29. Miller ME, Anagnostou AA, Ley B, Marshall P, Steiner M. Effect of fish oil concentrates on hemorheological and hemostatic aspects of diabetes mellitus: a preliminary study. *Thromb Res*. 1987;47(2):201-14.

30. Mori TA, Vandongen R, Masarei JR, Dunbar D, Stanton KG. Serum lipids in insulin-dependent diabetics are markedly altered by dietary fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1988;15(4):333-7.
31. Rillaerts EG, Engelmann GJ, Van Camp KM, De Leeuw I. Effect of omega-3 fatty acids in diet of type I diabetic subjects on lipid values and hemorheological parameters. *Diabetes*. 1989;38(11):1412-6.
32. Schmidt EB, Sorensen PJ, Pedersen JO, Jersild C, Ditzel J, Grunnet N, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, haemostasis, neutrophil and monocyte chemotaxis in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med Suppl*. 1989;731:201-6.
33. Spannagl M, Drummer C, Froschl H, von Schacky C, Landgraf-Leurs MM, Landgraf R, et al. Plasmatic factors of haemostasis remain essentially unchanged except for PAI activity during n-3 fatty acid intake in type I diabetes mellitus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2(2):259-65.
34. Annuzzi G, Rivellese A, Capaldo B, Di Marino L, Iovine C, Marotta G, et al. A controlled study on the effects of n-3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis*. 1991;87(1):65-73.
35. Axelrod L, Camuso J, Williams E, Kleinman K, Briones E, Schoenfeld D. Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM. A randomized, prospective, double-blind, controlled study. *Diabetes Care*. 1994;17(1):37-44.
36. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B. Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(10):645-50.
37. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, Storlien LH, Kraegen EW, Simons LA, et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes*. 1989;38(10):1314-9.
38. Brinton EA, Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Braeckman RA, Soni PN. Effects of icosapent ethyl on lipid and inflammatory parameters in patients with diabetes mellitus-2, residual elevated triglycerides (200--500 mg/dL), and on statin therapy at LDL-C goal: the ANCHOR study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):100.
39. Connor WE, Prince MJ, Ullmann D, Riddle M, Hatcher L, Smith FE, et al. The hypotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;683:337-40.
40. De Luis DA, Conde R, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Perez Castrillon JL, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(1):51-5.
41. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1989;12(4):276-81.
42. Garg ML, Blake RJ, Clayton E, Munro IA, Macdonald-Wicks L, Singh H, et al. Consumption of an n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched diet modulates plasma lipid profile in subjects with diabetes type II. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(11):1312-7.

43. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1988;108(5):663-8.
44. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40(1):45-52.
45. Hendra TJ, Britton ME, Roper DR, Wagaine-Twabwe D, Jeremy JY, Dandona P, et al. Effects of fish oil supplements in NIDDM subjects. Controlled study. *Diabetes Care.* 1990;13(8):821-9.
46. Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, et al. Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1670-9.
47. Kasim SE, Stern B, Khilnani S, McLin P, Baciorowski S, Jen KL. Effects of omega-3 fish oils on lipid metabolism, glycemic control, and blood pressure in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(1):1-5.
48. Kesavulu MM, Kameswararao B, Apparao C, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2002;28(1):20-6.
49. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, Oppert JM, Colas C, Boussairi A, et al. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care.* 1998;21(5):717-24.
50. McGrath LT, Brennan GM, Donnelly JP, Johnston GD, Hayes JR, McVeigh GE. Effect of dietary fish oil supplementation on peroxidation of serum lipids in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1996;121(2):275-83.
51. McManus RM, Jumpson J, Finegood DT, Clandinin MT, Ryan EA. A comparison of the effects of n-3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well-controlled type II diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19(5):463-7.
52. Morgan WA, Raskin P, Rosenstock J. A comparison of fish oil or corn oil supplements in hyperlipidemic subjects with NIDDM. *Diabetes Care.* 1995;18(1):83-6.
53. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Inami N, Ueba T, Urase F, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on endothelial cell-derived microparticles, angiopoietins and adiponectin in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(2):83-90.
54. Ouguerram K, Maugeais C, Gardette J, Magot T, Krempf M. Effect of n-3 fatty acids on metabolism of apoB100-containing lipoprotein in type 2 diabetic subjects. *Br J Nutr.* 2006;96(1):100-6.
55. Pelikanova T, Kohout M, Valek J, Kazdova L, Base J. Metabolic effects of omega-3 fatty acids in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;683:272-8.

56. Petersen M, Pedersen H, Major-Pedersen A, Jensen T, Marckmann P. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1704-8.
57. Popp-Snijders C, Schouten JA, Heine RJ, van der Meer J, van der Veen EA. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res*. 1987;4(3):141-7.
58. Puhakainen I, Ahola I, Yki-Jarvinen H. Dietary supplementation with n-3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(1):121-6.
59. Shidfar F, Keshavarz A, Hosseyni S, Ameri A, Yarahmadi S. Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients. *East Mediterr Health J*. 2008;14(2):305-13.
60. Sirtori CR, Paoletti R, Mancini M, Crepaldi G, Manzato E, Rivellesse A, et al. N-3 fatty acids do not lead to an increased diabetic risk in patients with hyperlipidemia and abnormal glucose tolerance. Italian Fish Oil Multicenter Study. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(6):1874-81.
61. Vessby B, Tengblad S, Lithell H. Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia*. 1994;37(10):1044-50.
62. Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW, et al. Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein(a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(5):683-8.
63. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1007-15.
64. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood*. 2010;116(17):3140-6.
65. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006;29(2):218-25.
66. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1821(5):819-25.
67. Rivellesse AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):149-58.
68. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1407-15.



69. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998;21(4):494-500.
70. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1205-9.
71. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):19-30.