

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**



**SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E
CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

LEANDRO DA CUNHA FERRAZ

MACEIÓ

2023

LEANDRO DA CUNHA FERRAZ

**SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E
CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito à obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Orientador: **Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno**

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ

2023

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de
Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

F381s Ferraz, Leandro da Cunha.
Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e
progressão do diabetes mellitus tipo 1 : uma revisão sistemática com metanálise de
ensaios clínicos aleatórios / Leandro da Cunha Ferraz. – Maceió, 2023.
145 f. : il.

Orientador: Nassib Bezerra Bueno.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 141-145.

1. Doenças do sistema endócrino. 2. Complicações do diabetes. 3. Terapia
nutricional. 4. Controle glicêmico. I. Título.

CDU: 612.39:616.379-008.64



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO

**“SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E
CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS”**

por

Leandro da Cunha Ferraz

A Banca Examinadora, reunida aos 10 dias do mês de fevereiro do ano de 2023, considera o candidato **APROVADO**.

Documento assinado digitalmente



NASSIB BEZERRA BUENO
Data: 10/02/2023 12:04:19-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Documento assinado digitalmente



PATRICIA DE CARVALHO PADILHA
Data: 13/02/2023 20:52:06-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro
(Examinador)

Documento assinado digitalmente



JONAS AUGUSTO CARDOSO DA SILVEIRA
Data: 14/02/2023 08:06:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Jonas Augusto Cardoso da Silveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

DEDICATÓRIA

Ao meu irmão, Rafael Ferraz, portador de diabetes tipo 1 desde a infância, que conviveu e convive com as repercussões que esta doença o proporciona. Sempre o acompanhei de perto, sendo um dos grandes motivos para a realização da pesquisa neste tema.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Nassib Bueno, que realiza com excelência seu papel pedagógico. Agradeço toda a contribuição dada a este trabalho e o seu conhecimento enriquecedor, pois tenho certeza que sem ele não teríamos alcançado a dimensão que conseguimos realizar. Mais do que isso, o levo como amigo, por saber conversar e me entender quando o assunto não é a nutrição. Por isso, minha admiração e respeito a você.

Aos membros do Laboratório de Nutrição e Metabolismo (LANUM), em especial ao Maykon Ramos, Karine Almeida e Bárbara Galdino, que tiveram participação direta na realização desta pesquisa.

Ao Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade de Alagoas pela oportunidade e todos os seus docentes colaboradores, que de alguma forma seus conhecimentos contribuíram de forma direta ou indireta nesta pesquisa.

À FAPEAL pela bolsa concedida.

E a todos aqueles amigos e familiares que de alguma forma contribuíram na concretização deste trabalho.

RESUMO

FERRAZ, L. C. **Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e progressão do diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática com metanálise.** 145 f. Dissertação de Mestrado em Nutrição – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2023.

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é um subtipo do Diabetes Mellitus que apresenta etiologia autoimune, caracterizada pela destruição das células pancreáticas via apoptose induzida por autoanticorpos, tornando o indivíduo incapaz de produzir a insulina. A doença surge principalmente em crianças ou adolescentes e ainda não há método seguro ou eficaz para sua prevenção. A terapia padrão e indispensável se baseia na reposição exógena de insulina, tornando um tratamento custoso e de difícil acesso para a maioria dos indivíduos. Ainda, as repercussões psicossociais entre os doentes e familiares é algo comum nos primeiros anos da doença devido ao surgimento repentino e problemas econômicos pelo custo do tratamento, além das complicações micro e macrovasculares causadas pela doença. Acerca de tratamento nutricional, diretrizes internacionais e nacionais se detêm ao controle do consumo de carboidratos, não havendo recomendações específicas para micronutrientes e outros compostos. Visando contribuir com o debate acerca de terapias adjuvantes para o tratamento do DM1, esta dissertação apresenta um artigo: uma revisão sistemática que conta com metanálise de ensaios clínicos aleatórios da suplementação oral de vitaminas, minerais, elementos traços, compostos não-essenciais com propriedade antioxidante, aminoácidos e ácidos graxos. Essa revisão seguiu as recomendações da Cochrane e foi relatada de acordo com o PRISMA 2020, tendo as buscas por relatos a partir das bases de dados MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, The Grey Literature Report e ClinicaTrials.gov, além de citações de antigas revisões, sendo incluído os relatos publicados até janeiro de 2023. A ferramenta Risk Of Bias 2 (RoB2) foi utilizada para analisar o risco de viés e o GRADE para avaliação da qualidade dos resultados. Ao final do processo de seleção dos estudos, foram incluídos 58 (n=3.038) na análise qualitativa e 18 (n=497) em metanálises. Na análise qualitativa dos resultados dos estudos incluídos, foi possível observar apenas resultados positivos pontuais e isolados para compostos e funções específicas, não relacionadas ao

controle glicêmico. Após a realização de sete metanálises para os marcadores HbA1c, peptídeo-C em jejum e dose de insulina requerida, foi possível observar efeitos positivos para HbA1c com o ômega-3 (RMD= -0.33; 95%CI: -0,53, -0.12, p=0.002; I²=0%; GRADE: baixa qualidade) e para peptídeo-c de jejum com a vitamina D (RMD= 0.05; 95%CI: 0.01, 0.9, p=0.023; I²=0%; GRADE: muito baixa qualidade). Apesar desses achados, não é possível estabelecer recomendação sobre o uso de suplementos nutricionais no DM1, sobretudo devido a inconsistência dos dados e elevado risco de viés dos estudos incluídos, que consequentemente revelou uma baixa qualidade de evidência segundo a avaliação GRADE das metanálises realizadas por esta pesquisa. Contudo, pretende-se com esse trabalho compilar as informações acerca do uso de suplementos nutricionais no DM1, além de identificar lacunas para a realização de futuras pesquisas com esse tipo de intervenção, principalmente com o uso da vitamina D no controle de progressão do DM1 em estágios iniciais, pois o resultado deste trabalho consolida os achados de outras revisões e estudos observacionais com a vitamina D e sua relação com a doença.

Palavras-chave: Doenças do Sistema Endócrino; Complicações do Diabetes; Terapia Nutricional; Controle Glicêmico;

ABSTRACT

FERRAZ, L. C. **Nutritional supplementation in the treatment and control of complications and progression of type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis.** 145 f. Dissertation of Master's Degree in Nutrition – Graduate Program in Nutrition, Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2023.

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a subtype of Diabetes Mellitus that has an autoimmune etiology, characterized by the destruction of pancreatic cells via apoptosis induced by autoantibodies, making the individual unable to produce insulin. The disease appears mainly in children or adolescents and there is still no safe or effective method for its prevention. The standard and essential therapy is based on the exogenous replacement of insulin, making it a costly and difficult treatment for most individuals. Furthermore, psychosocial repercussions among patients and their families are common in the first years of the disease due to sudden appearance and economic problems due to the cost of treatment, besides the micro and macrovascular complications caused by the disease. Regarding nutritional treatment, international and national guidelines focus on controlling carbohydrate consumption, with no specific recommendations for micronutrients and other compounds. Aiming to contribute to the debate about adjuvant therapies for the treatment of T1DM, this dissertation presents an article: a systematic review that includes a meta-analysis of randomized clinical trials of oral supplementation of vitamins, minerals, trace elements, non-essential compounds with antioxidant properties, amino acids and fatty acids. This review followed the Cochrane recommendations and was reported in accordance with PRISMA 2020, with searches for reports from the MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, The Gray Literature Report and ClinicaTrials.gov databases, in addition to citations of previous reviews, including reports published up to January 2023. The Risk Of Bias 2 (RoB2) tool was used to analyze the risk of bias and GRADE to assess the quality of the results. At the end of the study selection process, 58 (n=3,038) were included in the qualitative analysis and 18 (n=497) in meta-analyses. In the qualitative analysis of the results of the included studies, it was possible to observe only punctual and isolated positive results for specific compounds and functions, not related to glycemic control. After performing seven meta-analyses for the markers HbA1c, fasting

C-peptide and required insulin dose, it was possible to observe positive effects for HbA1c with omega-3 (RMD= -0.33; 95%CI: -0.53, - 0.12, p=0.002; I²=0%; GRADE: low quality) and for fasting c-peptide with vitamin D (RMD= 0.05; 95%CI: 0.01, 0.9, p=0.023; I²=0%; GRADE: very low quality). Despite these findings, it is not possible to establish a recommendation on the use of nutritional supplements in DM1, mainly due to the inconsistency of the data and the high risk of bias in the included studies, which consequently revealed a low quality of evidence according to the GRADE evaluation of the meta-analyses carried out by this search. However, this work intends to compile information about the use of nutritional supplements in DM1, in addition to opening gaps for future research with this type of intervention, mainly with the use of vitamin D in controlling the progression of DM1 in the initial phase, since the result of this work consolidates the findings of other reviews and observational studies with vitamin D and its relationship with the disease.

Keywords: Endocrine System Diseases; Complications of Diabetes; Nutritional Therapy; Glycemic Control;

LISTA DE FIGURAS

1º artigo: Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e progressão do Diabetes Mellitus Tipo 1: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios.		Página
Figura 1	Diagrama de fluxo PRISMA 2020 de busca e seleção dos estudos e relatos incluídos	134
Figura 2	Quantitativo de relatos incluídos para cada classe de composto	135
Figura 3	Metanálises dos efeitos de suplementações na HbA1c	136
Figura 4	Metanálises dos efeitos de suplementações no peptídeo-C de jejum e dose de insulina requerida	137

LISTA DE TABELAS

1º artigo: Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e progressão do Diabetes Mellitus Tipo 1: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios.		Página
Tabela 1	Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D.	111
Tabela 2	Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.	117
Tabela 3	Característica dos estudos com suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes incluídos.	124
Tabela 4	Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.	127
Tabela 5	Sumário de achados para avaliação da qualidade da evidência.	132

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA** – Aminoácidos
- AG** – Ácidos graxos
- AGT** – Ácido graxo trans
- ALA** – Ácido alfa-lipóico
- AGS** – Ácidos graxos saturados
- AGCC** – Ácido graxo de cadeia curta
- AGCM** – Ácido graxo de cadeia média
- AGCL** – Ácido graxo de cadeia longa
- AGMI** – Ácido graxo monoinsaturado
- AGPI** – Ácidos graxo poli-insaturado
- DM** – Diabetes Mellitus
- DM1** – Diabetes Mellitus Tipo 1
- DM2** – Diabetes Mellitus Tipo 2
- DCV** – Doença cardiovascular
- DHA** – Ácido docosaenoico
- EPA** – Ácido eicosapentaenoico
- ECA** – Ensaio clínico aleatório
- GJ** – Glicose em jejum
- ICA** – Anticorpos anti-ilhotas pancreáticas
- ICAM** – Moléculas de adesão intracelular
- PCJ** – Peptídeo-C de jejum
- Treg** – Linfócitos T reguladores
- Teffs** – Linfócitos T efetores
- TNF- α** – Fator de necrose tumoral alfa
- TBARS** – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
- VCAM** - Moléculas de adesão vascular

SUMÁRIO

	Pág.
1. APRESENTAÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1.....	18
2.1.1 Definição.....	18
2.1.2 Etiologia e patogênese.....	18
2.1.3 Epidemiologia.....	20
2.1.5 Repercussões e complicações.....	20
2.1.4 Prevenção e tratamento.....	22
2.2 SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL.....	23
2.2.1 Vitaminas.....	24
2.2.2 Minerais e elementos traços.....	25
2.2.3 Compostos antioxidantes.....	26
2.2.4 Aminoácidos.....	27
2.2.5 Ácidos graxos.....	28
3. COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	30
3.1 1º ARTIGO: SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS.....	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	140
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	142

1. APRESENTAÇÃO

O Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é responsável por cerca de 10% dos casos de Diabetes Mellitus (DM) no mundo, sendo o Brasil um dos países com maior prevalência e incidência da doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). A maioria dos casos tem etiologia autoimune, que ocorre com aparecimento de anticorpos que provocam a destruição células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, interrompendo a produção e secreção da insulina (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). O maior risco de desenvolvimento do DM1 está ligado aos polimorfismos em haplótipos e alelos de HLA classe II (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019) e alguns fatores ambientais podem estar relacionados ao seu surgimento (ZACCARDI et al., 2016).

Ainda não há maneira de prevenir o surgimento da DM, sendo seu tratamento baseado na reposição de insulina (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). Já o tratamento nutricional do DM1 foca no controle glicêmico a partir do manejo de macronutrientes, sobretudo do carboidrato (SMART et al., 2018), não havendo uma recomendação diferente da população em geral para o manejo de micronutrientes ou outros compostos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Com o DM1, há dificuldade de realização de ensaios clínicos devido a menor quantidade de casos comparado ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Porém, existe um bom número de estudos desse tipo já realizados com o DM1, mas são poucas as revisões sistemáticas que compilam esses resultados. Assim, considerando a diferença entre a patogênese dos dois tipos da doença, pode haver interações nutricionais distintas entre os indivíduos com DM1 e DM2, principalmente levando em consideração a propriedade de alguns compostos, que agem na secreção e sensibilidade à insulina na DM2 (DUBEY; THAKUR; CHATTOPADHYAY, 2020), o que gera a necessidade de estudos mais focados na nutrição do diabético tipo 1. A diferença da etiologia e patogênese do DM1 causa elevado custo de recursos terapêuticos, além repercussões psicossociais e complicações da doença em curto prazo, o que torna os esforços que busquem auxiliar em seu tratamento de extrema importância.

Assim, sendo a nutrição um tratamento adjuvante da insulinoterapia, estratégias nutricionais alternativas que vão além do manejo de macronutrientes podem beneficiar na saúde e bem-estar desse grupo. Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura com metanálise de

ensaios clínicos aleatórios (ECAs) com o uso de micronutrientes, antioxidantes, aminoácidos e ácidos graxos no tratamento do DM1, que podem nortear melhores condutas nutricionais, o estabelecimento de possíveis recomendações e identificar lacunas para a realização de mais pesquisas em volta do tema.

Esta dissertação contém: (a) um capítulo de revisão da literatura, em que será abordado aspectos relacionados ao diabetes tipo 1 e suplementação nutricional; (b) um artigo de resultados: “Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e progressão do diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios”, que será submetido ao periódico *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1

2.1.1 Definição

O DM, também conhecido apenas por diabetes, é uma doença crônica caracterizada pelo aumento da glicemia, quando o corpo produz pouca ou nenhuma quantidade do hormônio insulina ou faz o seu uso de maneira ineficaz. Esse hormônio é responsável por grande parte da entrada da glicose nas células para produção de energia, além de grande papel no metabolismo de proteínas e ácidos graxos. O descontrole da glicemia a longo prazo pode causar danos em diferentes órgãos e sistemas, sendo a descoberta prévia e o correto manejo do tratamento a melhor forma de retardar ou até mesmo prevenir o surgimento dessas complicações. O diagnóstico da doença pode ser feito a partir de diversos parâmetros de níveis de glicose sanguínea: Glicemia de jejum (GJ): ≥ 126 mg/dL; Glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose (Teste Oral de Tolerância à Glicose): ≥ 200 mg/dL; Hemoglobina Glicada (HbA1c): $\geq 6,5\%$; Glicemia Aleatória: > 200 mg/dL (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

O DM1, também chamado de diabetes insulino dependente, é um dos tipos de DM que ocorre a partir da impossibilidade de produção de insulina. Ela pode ser classificada em tipo 1A, tipo 1B e Diabetes Autoimune Latente do Adulto (sigla em inglês: LADA), sendo de etiologia autoimune (1A e LADA), que ocorre em 90% dos casos, ou idiopática (1B), sem aparente presença da autoimunidade humoral. A diferença do tipo 1A e LADA é que, como o próprio nome sugere, o LADA ocorre em adultos, principalmente acima dos 30 anos, sendo de mais difícil ocorrência, enquanto o tipo 1A é a forma mais comum, que acomete crianças e adolescentes. Contudo, essa distinção de subtipos do DM1 não é amplamente adotada, normalmente havendo apenas a adoção do termo Diabetes Mellitus Tipo 1 e considerando sua etiologia autoimune (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014).

2.1.2 Etiologia e patogênese

O DM1 se estabelece a partir do aparecimento de autoanticorpos contra epítomos das células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, impossibilitando a

produção e secreção do hormônio insulina. Esse processo inicia meses ou anos antes do surgimento dos primeiros sintomas, que são polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso, fadiga, visão turva e enurese noturna (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

A destruição dessas células pancreáticas ocorre por processo de apoptose, via autoimunidade humoral e celular, induzidas por reações inflamatórias com elevados níveis de citocinas, como interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interferon- γ (INF- γ), ou pelo próprio contato de linfócitos T ativados, macrófagos, linfócitos B e outras células do plasma com as células β pancreáticas, ativando as vias apoptóticas Fas/Fas (KRISCHER et al., 2015). Diferentes autoantígenos já foram detectados como os alvos dos autoanticorpos que acarreta na destruição dessas células, como a própria insulina, a pró-insulina, o ácido glutâmico descarboxilase (GAD65), uma subunidade catalítica da glicose-6-fosfatase (G6PC2), anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) e o transportador de zinco 8 (ZIEGLER; NEPOM, 2010). Assim como a maioria das doenças autoimunes, é desconhecida a causa primária para que haja o erro no reconhecimento de autoantígenos, porém, hoje já é possível a identificação de diferentes polimorfismos associados a risco e proteção para o surgimento do DM1 em genes do sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019).

O maior risco de desenvolvimento da doença está ligado aos polimorfismos em haplótipos e alelos de HLA classe II (HLA-DR e HLA-DQ), como exemplo os DRB1*04:01/2/4/5-DQA1*03-DQB1*0302, DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 e DRB1*04:05-DQA1*03-DQB1*02, vistos mais comumente em descendentes de europeus (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019), mas principalmente o genótipo heterozigoto DR4-DQ8 e DR3-DQ2, em que 90% dos casos o indivíduo com DM1 apresenta um destes e 30% a 40% apresentam ambos (STECK et al. 2011). Contudo, alguns haplótipos e alelos HLA-DR e HLA-DQ também podem ser protetivos, como o DRB1*03-DQA1*04:01-DQB1*04:02, DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*03:01 e DRB1*04:10-DQA1*03-DQB1*04:02, esses, mais comuns em descendentes de africanos e asiáticos. Também, existem associação de risco e proteção com certos haplótipos HLA-DP, além de risco associado em polimorfismos em alelos de HLA classe I e genes fora do sistema HLA, como no gene da própria insulina, da proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22 — responsável pela responsividade dos

receptores de linfócitos T e B — entre outros genes que codificam proteínas de diferentes processos (STECK et al. 2011).

Fatores ambientais também parecem estar relacionados ao surgimento da doença, apesar de ainda não haver total definição de agentes responsáveis. Ao que parece, a exposição no início da vida à determinadas toxinas, vírus ou nutrientes pode estar relacionada ao surgimento da doença nos indivíduos com predisposição, servindo como gatilho para o início da reação autoimune ou como modificador da patogênese do DM1 (ZACCARDI et al., 2016). Ao invés da mera exposição a um agente específico, modelos mais recentes sugerem a combinação de diferentes exposições em diferentes estágios de desenvolvimento, que justificariam o aumento da frequência do DM1 nas últimas 3 décadas (ATKINSON; EISENBARTH, 2001).

2.1.3 Epidemiologia

Com o surgimento mais comum em crianças e adolescentes, DM1 é responsável por até 10% de todos os casos do DM em adultos (LIND et al., 2014), apresentando uma prevalência global de 8,75 milhões de diabéticos tipo 1, sendo cerca de 1,52 milhões em menores de 20 anos, além de 530.000 novos casos de DM1 diagnosticados em todas as idades no ano de 2022, sendo cerca de 201.000 em indivíduos com até 20 anos de idade (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022). O Brasil é o 3º país com maiores números de casos total e de novos casos do DM1 em crianças e adolescentes de 0 a 20 anos, com prevalência de 112.240 casos, além de uma incidência de 8.900 novos casos anualmente nessa mesma faixa etária, havendo um total para todas as idades de 588.800 casos de DM1 no país (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022).

2.1.4 Repercussões e complicações

Um grande fator problematizador dessa doença são as repercussões psicossociais entre familiares dos diabéticos e os próprios doentes, que ocorre desde a descoberta da doença até o desenvolvimento da criança à vida adulta. Pois, por haver grande incidência na infância, o DM1 provoca um grande choque à família, que passa a ter grande responsabilidade no controle glicêmico da criança que ainda não

tem discernimento da situação, havendo isolamento social por medo de episódios de hipoglicemia, além de dificuldade financeira pelo custo do tratamento e falta de planejamento pelo surgimento repentino da doença, somado a problemas de relacionamento familiar e de tempo (HENRÍQUEZ-TEJO; CARTES-VELÁSQUEZ, 2018). Durante a adolescência, o diabético passa pela fase de independência como todo adolescente, mas isso acaba repercutindo negativamente no controle da doença, como mudanças no padrão alimentar e na negligência do uso de insulina para promover perda de peso. Além disso, diabéticos podem apresentar 3 vezes mais problemas psicossociais comparada a população geral, sendo a ansiedade, depressão e transtornos alimentares os mais frequentes, tendo 33% mais risco de desenvolver os transtornos depressivos (ANDERSON, 2009).

O descontrole da glicemia provoca exposição à episódios de hiperglicemia que induzem o dano vascular, sendo o grande contribuidor para o aparecimento de complicações crônicas do DM1. Contudo, seus mecanismos são complexos e ainda não totalmente entendidos, já que envolve diversas vias, tais quais: a maior produção de espécies reativas de oxigênio; vias de poliol; formação e ativação e produtos finais da glicação avançada; e vias de ativação de proteína quinase C e produção de hexosamina (COLE; FLOREZ, 2020). Ainda, as complicações podem surgir de mecanismos não induzidos por hiperglicemia, como de condições associados ao diabetes, a exemplo da hipertensão e mudanças no estado nutricional, além de fatores genéticos relacionados às cascatas pró-inflamatórias ou procoagulantes (MELENDEZ-RAMIEZ; RICHARDS; CEFALU, 2010).

De maneira geral, as complicações da doença atingem o sistema microvascular, acometendo principalmente os rins, olhos e nervos (COLE; FLOREZ, 2020). Nesse sentido, a DM é a maior responsável por doença renal crônica (DRC) em estágio final, podendo ocorrer algum grau de nefropatia em 20 a 40% dos diabéticos. Além disso, a DM também é a maior causa de novos casos de cegueira em adultos de 20 a 74 anos, que são acometidos pela retinopatia diabética. Já no sistema nervoso, pelo menos 20% dos doentes adultos apresentam alguma manifestação de neuropatia, podendo ser ela autonômica, provocando episódios de hipotensão, tontura ou impactando funções orgânicas como gastroparesia e disfunção erétil; ou a neuropatia periférica, que causa perda de função sensorio-motor ou dor

nas extremidades dos membros, além de limitações físicas de movimento (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022)

Ainda, o DM1 mal controlada pode acometer o sistema macrovascular, provocando, sobretudo, danos nas artérias coronárias e em artérias cerebrais. Comparada a população em geral, essas complicações em grandes vasos ocorrem mais cedo, com curso mais rápido e difuso, provocando maior mortalidade no DM1, principalmente em adultos abaixo de 40 anos, sendo uma das maiores causas de morte entre diabéticos (MORRISH et al., 2001; MELENDEZ-RAMIEZ; RICHARDS; CEFALU, 2010).

2.1.5 Prevenção e tratamento

Apesar do progresso de pesquisas para melhor entendimento do DM1, ainda não há forma segura e eficaz para sua prevenção (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014), o que torna uma doença altamente dependente de seu tratamento, que se dá, sobretudo, a partir da administração de insulina exógena, tornando uma terapia custosa e de limitado acesso (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). No mercado, governos adquirem insulina que podem chegar ao preço de US\$ 81,67 para cada 10mL (100 IU), contudo, no setor privado, esse valor pode ser até 5,2 vezes mais alto (EWEN et al., 2016). Por esse alto custo, é comum o racionamento de insulina por diabéticos do tipo 1, chegando a ocorrer um racionamento perigoso ou fatal em 22% dos diabéticos de países de baixa ou média renda, o que também provoca um descontrole nos níveis glicêmicos e piora o prognóstico da doença (PFIESTER, 2020). Um estudo de abrangência nacional com amostra em 10 estados brasileiros mostrou que apenas 10% dos diabéticos tipo 1 apresentam HbA1c <7%, que é o valor preconizado pelas diretrizes da American Diabetes Association e Sociedade Brasileira de Diabetes para o ótimo controle da doença (MENDES, et al., 2010).

O tratamento nutricional foca no controle glicêmico, prevenindo a elevação da glicemia, que é responsável pela progressão da doença e aparecimento das complicações. Com isso, o foco principal dos estudos e recomendações nutricionais é a distribuição de macronutrientes, sobretudo no consumo de carboidratos, sendo estabelecido pela Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e Adolescente (ISPAD) um valor de 45% a 50% do total da energia da dieta para esse

macronutriente, <35% de lipídeos e 14% a 20% da energia advinda das proteínas. Ainda, a contagem de carboidratos, que consiste no ajuste de insulina administrada de acordo com a quantidade de carboidratos consumidos em uma refeição, parece ser a melhor estratégia para o uso da insulina pré-prandial de maneira assertiva, sendo beneficiado quando também o índice glicêmico dos alimentos é levado em conta (BELL et al., 2014; SMART et al., 2018).

2.2. SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL

No início dos anos 1940, nos Estados Unidos, foi quando surgiram as primeiras cápsulas de multivitaminas e multiminerais que apresentavam mais substâncias além de vitamina A ou vitamina D, já anteriormente utilizada de forma isolada na fortificação de alimentos naquele país (NIH STATE-OF-THE SCIENCE PANEL, 2007). Porém, apenas em 1994 foi aprovado o *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), definindo suplemento alimentar como um produto que pretende suplementar a alimentação e contém um ou mais dos seguintes ingredientes: vitamina, mineral, erva (ou componente botânico), aminoácido, substância a ser usada pelo homem para suplementar a sua alimentação, concentrado, metabólito, constituinte, extrato ou combinações destes ingredientes (YOUNG; BASS, 1995). Hoje, o maior mercado de suplementação alimentar no mundo, com até 70% dos americanos fazendo o uso de algum tipo de suplemento diariamente, a indústria do setor faturou em 2021 cerca de US\$ 48,4 bilhões no país (RONNIS; PEDERSEN; WATT, 2018; GRAND VIEW RESEARCH, 2022).

No Brasil, algum tipo de regulamentação também surgiu apenas na década de 1990, a exemplo da Portaria nº 32/1998, que normatiza suplementos vitamínicos e minerais. Mas um marco regulatório aconteceu somente com a RDC Anvisa nº 243/2018, que revogou diversas Portarias anteriores e definiu os requisitos sanitários dos suplementos alimentares no país. (BRASIL, 1998; BRASIL, 2018). Acerca do consumo de suplementos, dados de 2020 em uma pesquisa da Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) mostrou que o seu uso é feito em 59% dos lares brasileiros (ABIAD, 2020)

Na prática clínica a suplementação dietética já foi testada em diversas pesquisas e apresenta resultados variados. Uma revisão de Wierzejska (2020) compilou resultados da última década de ensaios clínicos, metanálises e

posicionamento de sociedades científicas a respeito da suplementação de alguns compostos em doenças cardiovasculares (DCV), prevenção e tratamento de câncer e perda de peso. Nas DCVs, diferentes estudos mostram resultados positivos com o uso de vitaminas, minerais, antioxidantes e ômega-3. Para a perda de peso, a maioria dos estudos reunidos pela autora mostrou resultados positivos com a suplementação estudada. Já no contexto do câncer, o cuidado deve ser maior, já que algumas suplementações utilizadas nos estudos que foram incluídos na revisão demonstraram resultados negativos, aumentando a incidência e risco do desenvolvimento do câncer, revelando uma preocupação que deve ser considerada: o uso indiscriminado de suplementos dietéticos (WIERZEJSKA, 2020).

Dessa forma, é possível observar uma tendência de maior utilização de suplemento alimentar por diabéticos em relação à população geral (59% vs. 52%), segundo dados de 2014 da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) com a população americana. Para a DM2, diferentes compostos já foram avaliados em diversas pesquisas, apresentando resultados mistos ou nulos em suplementos como as vitaminas B6, C, E e folato, e os elementos-traço cromo e selênio, com resultado positivo mais consistente apenas para a suplementação de zinco. Contudo, apesar de alguns resultados animadores, há problemas no delineamento e método da maioria desses estudos, tornando uma evidência de baixa qualidade, sendo insuficiente para tornar a suplementação uma recomendação para as principais diretrizes de tratamento do diabetes (HANNON, et al., 2020)

2.2.1 Vitaminas

As vitaminas são nutrientes essenciais necessários para o desenvolvimento saudável, não sendo sintetizada pelo corpo e obtida somente através da dieta. Elas atuam sobretudo como cofator específico de sistemas enzimáticos, podendo ser dividida em lipossolúveis (Vitaminas A, D, E e K) e hidrossolúveis (Vitaminas do complexo B e vitamina C) (MASSEY, 2002). Segundo a recomendação de ingestão diária definida pelas DRIs, há, normalmente, uma maior necessidade de consumo com o avançar da idade adulta e maior em homens do que em mulheres. Contudo, algumas vitaminas podem ter sua recomendação de ingestão aumentada em situações específicas, como no caso do ácido fólico (vitamina B9) em gestantes, que é maior que em homens e mulheres não-gestantes, e a vitamina D em crianças, que têm

recomendação de ingestão igual para adultos homens e mulheres (PADOVANI et al., 2006).

A deficiência de vitaminas ocorre em situações de ingestão inadequada de suas fontes, má absorção ou metabolismo anormal, podendo ocorrer com maior facilidade para alguns tipos de vitaminas a depender da relação entre quantidade necessária de ingestão e fontes alimentares presentes na dieta do indivíduo, sendo uma dieta balanceada suficiente para suprir as necessidades de todas elas (HUSKISSON; MAGGINI; RUF, 2007). Algumas das repercussões mais comuns da deficiência de vitaminas é o raquitismo, que caracteriza-se por uma má formação óssea em crianças com deficiência de vitamina D (WHARTON; BISHOP, 2003); pelagra, uma doença que causa dermatite, diarreia e demência no organismo deficiente em niacina (vitamina B3) (HEGY; SCHWARTZ; HEGYI, 2004); escorbuto, que provoca inflamações de mucosas pela consequente falta de vitamina C no organismo (MAGIORKINIS; BELOUKAS; DIAMANTIS, 2011); e o beribéri, causado pela deficiência de vitamina B1 (tiamina), que gera repercussões sistêmicas devido ao funcionamento deficiente do metabolismo energético, a qual a tiamina se relaciona (ABDOU; HAZELL, 2015).

No mercado de suplementos, a vitamina era o tipo mais consumido nos EUA segundo dados de 2014, sendo as vitaminas C, E, D, B12 e B6 as mais utilizadas, chegando a ser consumidas por cerca de até 40% da população americana (ZHANG et al., 2020). No Brasil, a suplementação de vitaminas está presente em políticas públicas, como em situações de vulnerabilidade para hipovitaminose A em populações específicas (BRASIL, 2005a), a suplementação de ácido fólico para gestantes (BRASIL, 2005b) e o Projeto de Lei para adição da vitamina D na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para distribuição gratuita pelo SUS, que está em processo de finalização (BRASIL, 2021).

2.2.2 Minerais e elementos traços

Minerais e elementos traços são substâncias inorgânicas essenciais para diversos processos bioquímicos e fisiológicos da saúde humana. A diferenciação entre esses dois termos se dá através da necessidade diária de ingestão, que se excede 100mg/dia é classificado como mineral, se a necessidade for menor que esse valor, é classificado como elemento traço (MASSEY, 2002). Os minerais de maior importância na dieta humana são o cálcio, fósforo e magnésio, entre os elementos traços destaca-

se o ferro, cobre, cromo, zinco e selênio (MASSEY, 2002; HUSKISSON; MAGGINI; RUF, 2007). Esses compostos apresentam-se, sobretudo, como cofatores enzimáticos, estando envolvidos em diferentes reações no organismo, que vão desde a participação no metabolismo energético, até a síntese de hormônios e na contração muscular (HUSKISSON; MAGGINI; RUF, 2007).

Assim como ocorre com as vitaminas, a necessidade de ingestão de minerais e elementos traços costumam aumentar com a idade, mas apresentam maior similaridade entre os sexos e algumas situações específicas: o ferro apresenta maior necessidade em crianças de 4 a 8 anos, mulheres e gestantes; já o cálcio apresenta necessidade aumentada em menores de 18 anos e idosos (PADOVANI et al., 2006). A deficiência do ferro é a mais comum entre os minerais e elementos traços, provocando a anemia ferropriva, um problema global de saúde que atinge principalmente os países em desenvolvimento, acometendo a população infantil, gestante e feminina devido às particularidades no metabolismo deste elemento traço nesses grupos (CAMASCHELLA, 2015).

A suplementação de cálcio, zinco, magnésio, cobre e selênio estavam entre os mais utilizados na população americana em dados de 2014 (ZHANG et al., 2020), sendo esses elementos também entre os mais presentes em pesquisas relacionadas ao tratamento e prevenção de doenças. Nesse sentido, a suplementação desses compostos ocorre normalmente junto a outros compostos com funções sinérgicas, como no caso de elementos com função antioxidante, tais quais o zinco e selênio, que costumam aparecer juntos a vitaminas com propriedade metabólica semelhante, sendo comum o seu uso em diferentes doenças crônicas não transmissíveis (WIERZEJSKA, 2021)

2.2.3 Compostos antioxidantes

Compostos ditos antioxidantes podem ser definidos como substâncias que combatem a oxidação ou inibem reações de produção de oxigênio e peróxidos, prevenindo ou retardando a degradação de outros compostos. Assim, os antioxidantes dietéticos são definidos como não-enzimáticos, incluindo inibidores de cascatas de formação de radicais livres, quelantes de metais, inibidores de enzimas oxidativas e cofatores de enzimas antioxidantes (HUANG; OU; PRIOR, 2005; EMAD; SANAA, 2013).

Dentre os compostos com essa propriedade, alguns podem desenvolver outras funções e são essenciais para a saúde humana, como nos casos de algumas vitaminas e minerais, tais quais: vitamina A, vitamina E, vitamina C, zinco e selênio, que apresentam necessidade de ingestão diária definida. Por outro lado, a maior parte desses compostos são não-essenciais, como é o caso dos diversos compostos fenólicos, flavonoides e substâncias como o resveratrol, coenzima Q10 ou ácido alfa-lipóico, que não há definição de necessidade diária de ingestão (VITAGLIONE et al., 2004; BALSANO; ALISI, 2009).

Apesar de já presente no mercado, não há dados populacionais acerca do uso de suplementos de compostos antioxidantes, sobretudo daqueles não-essenciais. Contudo, no campo da pesquisa o uso de compostos antioxidantes isolados tem crescido nas últimas décadas, sendo um grande campo de estudo o envelhecimento e as doenças associadas a esse processo. Contudo, apesar dos avanços, os resultados *in vitro* são mais animadores do que a realidade de estudos em humanos, que apresentam resultados contrastantes devido à complexidade da homeostase do sistema redox, carecendo de mais estudos de intervenção, melhor padronização de biomarcadores e definição dos antioxidantes para a patologia específica (SADOWSKA-BARTOSZ; BARTOSZ, 2014; CONTI et al., 2016)

2.2.4 Aminoácidos

Os aminoácidos (AA) são substâncias orgânicas contendo grupo amina e ácido carboxílico e são capazes de formar proteínas. Contudo, dos 300 AA presentes na natureza, apenas 20 apresentam essa capacidade, mas o restante pode desempenhar importantes papéis no metabolismo, como a ornitina, citrulina, homocisteína, taurina e beta-alanina, que estão envolvidas em diferentes vias metabólicas e não formam proteínas (BROSNAN et al., 2001; WU, 2009).

Alguns AA não são sintetizados ou são sintetizados insuficientemente pelo corpo humano e são classificados como nutricionalmente essenciais, sendo indispensáveis na dieta, a exemplo da isoleucina, leucina e metionina. Ainda, alguns outros AA são classificados em não-essenciais, já que o organismo humano é capaz de sintetizar suas cadeias carbônicas, havendo também uma subclassificação dos ditos “condicionalmente essenciais”, em que são produzidos em quantidades

suficientes nos humanos, mas podem ter suas necessidades aumentadas em condições adversas de estresse, como a glutamina e a arginina (WU, 2009).

Assim, os AA de forma geral podem estar relacionados direto ou indiretamente em vias de sínteses e secreção de hormônio, regulação autoimune, metabolismo de nutrientes, no sistema de defesa antioxidante, entre outras funções específicas (WU, 2009). Nesse sentido, o uso da suplementação na área clínica e de pesquisa, havendo evidências positivas em seu uso no câncer, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva, pacientes críticos e cirrose hepática (JONKER; ENGELEN; DEUTZ, 2011; METCALFE; AVENELL; FRASER, 2014).

2.2.5 Ácidos graxos

Os ácidos graxos (AG) podem ser divididos em quatro categorias quanto ao grau de saturação e configuração da dupla ligação: ácido graxo saturado (AGS), ácido graxo monoinsaturado (AGMI), ácido graxo poli-insaturado (AGPI) e ácidos graxos trans (AGT). Na dieta humana, os AGS e AGT devem ter consumo limitado devido à algumas evidências relacionarem seu alto consumo ao maior risco cardiovascular, enquanto o consumo de insaturados deve ser aumentado por diminuir esse risco, sobretudo os AGPI do tipo ômega-3 (WHITE, 2009; ARNETT et al., 2019).

A determinação de um ômega-3 se dá a partir da localização da ligação dupla no terceiro carbono a partir do terminal metil da cadeia do AG, sendo esses classificados como essenciais à saúde humana por não haver síntese endógena e apresentam função anti-inflamatória com potenciais benefícios à saúde humana, havendo estudos com diversos resultados positivos que suportam o seu maior consumo e suplementação em diferentes condições clínicas (WHITE, 2009; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Dessa forma, a suplementação de ômega-3 é de fácil acesso para a população, sendo mais comuns o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), estando entre os 10 suplementos mais utilizados pela população dos EUA (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018; ZHANG et al., 2020).

O tamanho da cadeia dos AG também é ponto relevante, sendo classificado em: ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), ácidos graxos de cadeia média (AGCM) e ácidos graxos de cadeia longa (AGCL). O diferencial dos AGs de cadeias curtas e médias é que suas estruturas são menos hidrofóbicas quando comparado aos ácidos graxos de cadeia longa (AGCL), e por isso acabam não formando micelas e têm rápida

absorção, além de não participarem de estruturas de membranas biológicas (SCHÖNFELD; WOJTCZAK, 2016). Assim, acabam desempenhando funções específicas de sinalização celular em diversas vias, como no metabolismo energético e secreção de hormônios, sendo sua suplementação obtendo resultados positivos a em diferentes condições clínicas (SCHONFELD; WOJTCZAK, 2016; HUANG; GAO; CHEN. 2021).

3. COLETÂNEA DE ARTIGOS

1º ARTIGO

FERRAZ, L.C.; BARROS M.D.R.; ALMEIDA, K.M.M; SILVA, M.B.G; BUENO. N. B.;
**Suplementação nutricional no tratamento e controle de complicações e
progressão do Diabetes Mellitus Tipo 1: uma revisão sistemática com
metanálise de ensaios clínicos aleatórios.**

Será submetido ao periódico *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*
(Classificação A1, segundo os critérios do sistema Qualis da CAPES/Área de
Nutrição)

**SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E
CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
ALEATÓRIOS**

Leandro C. Ferraz^a; Maykon D.R. Barros^a; Karine M.M. Almeida^a; Maria B.G. Silva^a; Nassib
B. Bueno^a

^a Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Campus AC Simões – Av.
Lourival Melo Mota, s / n, Cidade Universitária – Maceió, AL, 57072-900, Brazil.

Corresponding author: Nassib Bezerra Bueno. E-mail: nassib.bueno@fanut.ufal.br; Phone:
+55 (82) 999766895 | Fax: +55 (11) 55739525. Faculdade de Nutrição, Universidade Federal
de Alagoas, Campus AC Simões – Av. Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária -
Maceió - AL CEP: 57072-900, Maceió, Alagoas, Brasil.
E-mail: nassib.bueno@fanut.ufal.br

SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO E CONTROLE DE COMPLICAÇÕES E PROGRESSÃO DA DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS

Esta revisão sistemática com metanálises de ensaios clínicos aleatórios investigou os efeitos gerais de suplementos de vitaminas, minerais, elementos traços, compostos não-essenciais com propriedade antioxidante, ácidos graxos e aminoácidos no DM1. Foram incluídos apenas estudos com suplementação oral, controlado com placebo, com resultado do uso exclusivo no DM1. Busca nas bases MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, The Grey Literature Report, ClinicaTrials.gov, além de citações de antigas revisões, foram utilizados para identificar os relatos publicados até janeiro de 2023. A ferramenta Risk Of Bias 2 (RoB2) foi utilizada para analisar o risco de viés e o GRADE para avaliação da qualidade dos resultados. Cinquenta e oito estudos (n=3.038) foram incluídos na análise qualitativa e dezoito (n=497) em metanálises. Análise qualitativa mostrou poucos efeitos positivos. Metanálises mostram efeito positivo do ômega-3 na HbA1c (RMD= -0.33; 95% CI: -0,53, -0.12, p=0.002; I²=0%; GRADE: baixa qualidade) e da vitamina D no peptídeo-c em jejum (RMD= 0.05; 95% CI: 0.01, 0.9, p=0.023; I²=0%; GRADE: muito baixa qualidade). Avaliação do RoB2 mostrou alguma preocupação ou alto risco para maioria dos estudos. Devido ao sério risco de viés e baixa qualidade de evidência, não é possível estabelecer qualquer recomendação de suplementação nutricional para DM1. Número de registro PROSPERO: CRD42021266766.

Palavras-chave: Doenças do Sistema Endócrino; Complicações do Diabetes; Terapia Nutricional; Controle Glicêmico;

Introdução

O DM1, também chamada de diabetes insulino dependente, é um dos tipos do diabetes mellitus (DM), apresentando-se com etiologia autoimune em 90% dos casos. Nessa doença, a patogênese ocorre a partir da destruição das células-beta pancreáticas em um processo de apoptose, via autoimunidade humoral e celular, induzidas por reações inflamatórias com elevados níveis de citocinas, impossibilitando a produção de insulina. É uma doença crônica caracterizada pelo aumento da glicemia, e o descontrole a longo prazo de níveis elevados de glicose plasmática pode causar danos em diferentes órgãos e sistemas, sendo a descoberta prévia e o correto manejo do tratamento a melhor forma de retardar ou até mesmo prevenir o surgimento dessas complicações (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

Com o surgimento mais comum em crianças e adolescentes, DM1 é responsável por até 10% de todos os casos da DM em adultos (LIND et al., 2014), apresentando uma prevalência global de cerca de 1,21 milhões de doentes até 20 anos de idade, com incidência de 149.000 novos casos anualmente nesta faixa etária (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

Apesar do progresso de pesquisas para melhor entendimento do DM1, ainda não há forma segura e eficaz para sua prevenção (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014), o que torna uma doença altamente dependente de seu tratamento, que se dá, sobretudo, a partir da administração de insulina exógena, tornando uma terapia custosa e de limitado acesso, além do controle dietético e realização de exercícios (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). O tratamento nutricional foca no controle glicêmico, com o foco principal dos estudos e recomendações nutricionais na distribuição de macronutrientes, sobretudo no consumo de carboidratos, além da técnica de contagem de carboidratos, que

otimiza o uso de insulina de acordo com a quantidade ingerida desse macronutriente, não havendo recomendação de ingestão de micronutrientes ou compostos específicos diferente dos valores indicados para a população saudável (BELL et al., 2014; SMART et al., 2018).

A suplementação de compostos nutricionais já foi testada em diferentes doenças, sendo observados resultados variados entre as intervenções (WIERZEJSKA, 2020). Com a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é comum observar a realização de revisões sistemáticas com metanálises de diferentes vitaminas (LI et al., 2018; MASON; KESKE; WADKELY, 2021), minerais (ASBAGHI et al., 2020, 2021), compostos antioxidantes (DELPINO; FIGUEIREDO, 2022; MORADI et al., 2016) e ácidos graxos e aminoácidos (DELPINO et al., 2022; RODRIGUES-KRAUSE et al., 2018), não sendo possível observar esta vasta literatura com o DM1, sendo encontrado apenas revisões sem a realização de análise quantitativa com a suplementação de vitamina D (GREGORIOU et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2022; YU et al., 2022), apesar de um grande número de ensaios clínicos já realizados.

Dessa forma, esta revisão sistemática com metanálise tem como objetivo principal compilar os resultados de ensaios clínicos aleatórios (ECAs) com intervenções de suplementações nutricionais, sobretudo de vitaminas, minerais, elementos traços, compostos não-essenciais com propriedade antioxidante, ácidos graxos e aminoácidos, a fim de sumarizar os efeitos dessas intervenções em indivíduos portadores de DM1, guiando recomendações de ingestão e a realização de futuras pesquisas neste tema.

Materiais e métodos

Esta pesquisa segue as recomendações do Manual da Colaboração Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (HIGGINS et al., 2019) e é relatada de acordo com o PRISMA (PAGE et al., 2021) (APÊNDICE I). Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com metanálises de ECAs dos efeitos da suplementação nutricional no tratamento do diabetes

mellitus tipo 1 e suas complicações. O protocolo deste estudo foi publicado e aprovado pela International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o código de registro CRD42021266766.

Bases de dados e estratégias de busca

As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas eletrônicas principais: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); na base de dados regional latino-americana: LILACS; na literatura cinza pelo Gray Literature Report (<https://www.greylit.org>); e no registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov. Além disso, foram incluídos para triagem os estudos citados por revisões sistemáticas anteriores que trabalharam com o tema.

A presente pesquisa objetivou buscar dados da suplementação de compostos com funções específicas, excluindo assim as macromoléculas centrais do metabolismo energético: proteínas, lipídios e carboidratos; sendo incluído: vitaminas, minerais e elementos traços, compostos não essenciais com propriedade antioxidante, aminoácidos e ácidos graxos. Para a estratégia de busca nas bases de dados principais foram incluídos os termos em inglês: “insulin dependent diabetes mellitus”, “vitamin”, “trace element”, “mineral”, “antioxidant”, “amino acid” e “fatty acid”. Para a base de dados LILACS foi utilizado os termos com as respectivas traduções em português, sendo “diabetes tipo 1” utilizado como substituição ao termo traduzido de “insulin dependent diabetes mellitus”, por apresentar resultado mais abrangente para a busca em português (ANEXO II). Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para a busca em todas as bases de dados selecionados, quando necessário, e não houve restrição quanto à idioma ou data de publicação.

Na base de dados MEDLINE, foi utilizada uma estratégia altamente sensível para identificar ECAs proposta pela Cochrane (LEFEBVRE et al., 2019). Para as bases Embase e

CENTRAL foram utilizados o filtro das próprias ferramentas para identificação desse tipo de estudo, enquanto no ClinicalTrials.gov foi utilizado filtro para localização apenas de estudos com resultados. Já para a base LILACS, não houve utilização de filtros para ECR devido ao baixo número de relatos encontrados, a fim de evitar a perda de possíveis estudos elegíveis. No Grey Literature Report foi utilizado somente o termo “type 1 diabetes”, pois esse se mostrou o termo mais abrangente. As buscas foram inicialmente realizadas no mês de julho do ano de 2021, com atualização em janeiro de 2023 para inclusão de novos estudos publicados entre esse período e a finalização das análises desta pesquisa.

Crítérios de inclusão e exclusão dos estudos

A escolha dos compostos incluídos nesta pesquisa se deu a partir da análise daqueles suplementos alimentares de mais fácil acesso e utilizado de forma ampla pela população em geral, como reportado por Zhang et al. (2020), sendo as vitaminas, minerais e ômega-3 consumidos por até 40% da população americana. Ainda, é possível observar uma tendência de maior utilização desses suplementos alimentares por diabéticos em relação à população geral (59% vs. 52%), segundo dados de 2014 da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), havendo dados mais recentes mostrando que até 70% dos americanos utilizam algum tipo de suplemento (RONNIS; PEDERSEN; WATT, 2018)

Dessa forma, foram incluídos estudos com a intervenção de vitaminas, minerais, elementos traços, compostos não-essenciais com propriedade antioxidante, aminoácidos e ácidos graxos. A busca por monômeros de carboidratos não foi utilizada, pois, a partir da análise metabólica da doença e seu tratamento – que está intimamente relacionada ao metabolismo da glicose – entende-se que o manejo de carboidratos específicos não é procedimento comum e seus achados seriam escassos, além do fato de que pesquisas preliminares para estabelecimento de estratégias de buscas constatou confundimento na busca

de estudos específicos para essa suplementação devido à associação dos termos com a glicose, provocando um excesso de relatos identificados na busca.

Foram incluídos apenas estudos com humanos, com o DM1 já estabelecida e como doença central da pesquisa, com ou sem outras doenças associadas. Os estudos deveriam ser do tipo ECA, com a via de suplementação oral e utilizando placebo como controle. Os compostos utilizados nos estudos deveriam ter forma conforme sua apresentação na natureza ou metabólitos sintéticos correspondentes, como no caso de alguns suplementos de vitaminas e compostos antioxidantes. Estudos com subgrupo com diagnóstico de DM1 foram incluídos apenas quando apresentaram dados e análise de resultados de forma separada dos outros subgrupos.

Foram excluídos estudos que utilizavam extratos de alimentos, com exceção de óleos concentrados utilizados como suplementação de ácidos graxos, sendo incluído apenas a suplementação do composto em sua forma molecular, com concentração definida, administrada de maneira isolada ou conjugada com outra substância de mesma natureza ou diferente. Pesquisas que associaram o uso de compostos à medicamentos foram excluídas e não houve qualquer restrição quanto a faixa etária, sexo e etnia dos participantes dos estudos incluídos.

Seleção dos estudos e extração de dados

Houve a participação de dois revisores independentes conforme orientações da Cochrane (HIGGINS et al., 2019), atuando paralelamente em todas as etapas de seleção de estudos elegíveis para inclusão na revisão sistemática e metanálises, com o auxílio do *software* EndNote X4 (Clarivate Analytics, Londres – Reino Unido). Primeiramente, os revisores avaliaram os títulos e resumos dos estudos encontrados nos bancos de dados utilizando-se da estratégia de busca mencionada, sendo selecionado o relato mais recente em casos de mais de

um relato com dados iguais de um mesmo estudo.

A seguir, os estudos com potenciais relevantes foram selecionados para busca e revisão do texto completo e posteriormente elegidos quanto aos critérios de elegibilidade. Por fim, dados qualitativos e quantitativos dos relatos finais foram compilados em tabelas do *software* Excel (Microsoft, Novo México – Estados Unidos da América) para organização e análises posteriores.

Os desfechos primários extraídos para análise qualitativa foram os indicadores de controle glicêmico: HbA1c, em porcentagem (%), e glicose de jejum (GJ), em miligramas por decilitros (mg/dL). Já os desfechos secundários foram: requerimento de insulina, peptídeo-C de jejum (PCJ), eventos de hipoglicemia, atividade de linfócito T regulador, perfil lipídico, composição corporal, citocinas inflamatórias, reatividade plaquetária, produção de tromboxano, dilatação mediada por fluxo, atividade de células beta residuais, perfil antioxidante e desfechos de progressão da doença (neurológicos, macrovasculares, microvasculares e distúrbios metabólicos).

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação da qualidade dos estudos selecionados a partir da identificação de risco de vieses, foi utilizada a ferramenta da Cochrane para detecção de risco de viés de ECAs *Risk Of Bias* versão 2 - RoB 2, conforme recomendações de seu manual (HIGGINS et al., 2019). Esse instrumento foca em aspectos do desenho, condução e resultados dos estudos, realizando uma avaliação através de uma série de perguntas que visam informações de características do estudo que são relevantes para o risco de viés. O risco de viés é observado em 5 domínios: aleatorização dos participantes; perda de participantes do grupo intervenção; dados de desfechos faltantes; mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados; obtendo um resultado gerado por algoritmo com base nas respostas das perguntas específicas,

categorizando cada domínio e obtendo uma classificação geral do estudo em “baixo risco”, “alto risco” ou “alguma preocupação” (STERNE et al., 2019).

Análise estatística

Foram realizadas metanálises de dados de desfechos que foram analisados por três ou mais relatos e seus dados foram apresentados de forma possível para extração, ou seja, em média e desvio padrão para ambos os grupos, ou em média e erro padrão, com o valor do desvio padrão convertido a partir dos dados da amostra. Foram considerados para inclusão os dados de desfechos de estudos com uma amostra de adultos, adolescente ou crianças, sem inclusão dos estudos com gestantes.

Foi utilizada a análise da diferença bruta de médias quando os dados dos relatos foram apresentados em mesma unidade ou unidades com conversão direta, (e.g. HbA1c, em porcentagem (%) e mmol/mol; PCJ, em ng/mL, pmol/mL e nmol/L) sendo convertidos todos os dados em porcentagem (HbA1c) e nmol/L (PCJ) com auxílio de *softwares* online (ENDMEMO, 2022) e estudo referencial (LEIGHTON; SAINSBURRY; JONES, 2017). Ainda, foi utilizada a análise de diferença padronizada das médias para desfechos com unidades de medidas diferentes sem possibilidade de conversão direta (e.g. dose de insulina requerida, em UI/kg/dia e UI/dia).

Os pesos de cada estudo foram atribuídos por meio do método do inverso da variância, realizando uma análise de efeitos aleatórios pelo método de DerSimonian & Laird (VIECHTBAUER et al., 2005). A estatística do Tau^2 foi utilizado para identificar a heterogeneidade, considerando $p < 0,10$ como significativa, e a inconsistência determinada pela estatística do I^2 , considerando um valor baixo quando $\leq 40\%$ (HIGGINS et al., 2019). Foi avaliada a possibilidade de realização de análises de subgrupos, de viés de publicação e de meta-regressão, não sendo possível a realização devido ao baixo número de estudos incluídos

em cada metanálise. Todas as análises estatísticas e plotagem de gráficos foram realizadas com o auxílio do *software* Jamovi versão 1.6.23 (The Jamovi Project, Sydney – Austrália).

Avaliação da qualidade geral das evidências

Foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde para os resultados obtidos nas metanálises, classificando-as em muito baixa, baixa, moderada ou alta qualidade de evidência (EVIDENCE PRIME, 2015).

Para análise do risco de viés, foi levado em consideração a avaliação da ferramenta RoB 2 dos estudos incluídos em cada metanálise. Já para definição de inconsistência das análises, considerou-se suas estatísticas de heterogeneidade e a evidência indireta analisou diferenças na população, intervenção, desfecho e comparação indireta entre os estudos. Por fim, para definição de imprecisão das análises, foi utilizado o cálculo do tamanho ótimo da informação (sigla do inglês, OIS), que define um tamanho amostral referencial para que a análise seja representativa para aquela variável analisada e seu efeito previsto, para foi realizado a partir da escolha de um dos estudos analisados como referência para cada variável, sendo escolhido aquele com maior tamanho amostral e desvios-padrão consistentes entre os grupos, assumindo um valor de alfa igual a 5% e um beta igual a 20%. No cálculo da diferença de médias para HbA1c, foi considerando um valor clínico minimamente significativo de uma diferença entre grupos de 0.5% (reduzindo de 7.2% para 6.7%). Já para a variável PCJ, foi considerado minimamente significativo uma diferença de PCJ entre grupos de 0.05 nmol/L (mantendo-se em 0.20 nmol/L *versus* uma queda pra 0.15 ng/dL no placebo. Por fim, o mesmo IOS utilizado para HbA1c foi definido para a variável de dose de insulina

requerida, visto que as unidades de medidas desta análise foram diferentes e procedeu-se com análise de diferença padronizada de médias para esta variável.

Resultados

Inicialmente foram encontrados 6.098 relatos nos bancos de dados eletrônicos, além de 27 relatos incluídos em revisões sistemáticas relacionadas ao tema anteriores a esta, sendo iniciado o processo de triagem desses achados. Ao final, foram incluídos 65 relatos, pertencentes a 58 estudos. Todas as etapas do processo de busca e seleção dos estudos e relatos incluídos na análise qualitativa estão presentes na Figura 1.

Características dos estudos incluídos

O Gráfico 1 apresenta os valores relativos de distribuição dos relatos incluídos de acordo com cada categoria de composto, sendo as vitaminas a intervenção mais comum nos relatos, seguida dos ácidos graxos, antioxidantes, aminoácidos e minerais e elementos traços. As características detalhadas de todos os 68 relatos analisados estão presentes nas Tabelas 1 a 4. Do total, 51 (78,4%) relatos foram de estudos com delineamento paralelo e 14 (21,6%) com delineamento cruzado (*crossover*). Os estudos que atenderam os critérios de inclusão desta pesquisa ocorreram em países de todos os continentes, sendo apenas os estudos de Penã et al., (2004) e o *Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial* (DAPIT) de McCance et al. (2010) realizado através de cooperação multicêntrica de mais de um país.

Os estudos incluídos totalizam 3.038 indivíduos aleatorizados, sendo a população adulta a mais comum entre as amostras dos estudos, mas também houve pesquisas realizadas com crianças, adolescentes e gestantes. Acerca da duração do DM1, alguns autores trabalharam com a doença recém estabelecida, a poucos dias do diagnóstico, com o intuito de observar a preservação da função pancreática, controle glicêmico, insulina, sintomas iniciais

ou resposta imunológica. Enquanto outros trabalharam com o DM1 já estabelecida de forma crônica, com o objetivo de controlar alterações metabólicas e complicações da doença.

Análise do risco de viés

A avaliação geral do risco de viés de cada estudo incluído está indicada na coluna final respectivas tabelas com as intervenções desta revisão (Tabelas 1-4). Dezesseis (16), trinta e dois (32) e dez (10) estudos foram categorizados em alto, alguma preocupação e baixo risco de risco de viés, respectivamente, sendo os desvios das intervenções pretendidas e a seleção do resultado relatado as principais causas de viés nesses relatos (APÊNDICE III).

Análise qualitativa

Suplementação de vitaminas, minerais, elementos traços e compostos antioxidantes

Intervenções com a vitamina E – isolada ou em conjunto a outro composto – esteve presente em 20 (30,8%) relatos elegíveis, sendo incluído ainda estudos com a suplementação de vitaminas do complexo B (B1, B3, B6, B9 e B12), vitamina C e vitamina D, de forma isolada ou associada a outras vitaminas ou outros compostos. Entre os relatos com minerais ou elementos traços, apenas três foram incluídos nesta revisão, sendo que nenhum deles a suplementação do composto foi de forma isolada, estando associados principalmente a vitaminas. Já entre os relatos incluídos com a suplementação de compostos não nutricionais com capacidade antioxidante, estes fizeram a administração do componente isolado, sendo um total de quatro para para esta revisão, em que três fizeram a administração do ácido alfa-lipóico (ALA) e um de Coenzima Q10.

Suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

As características gerais dos relatos incluídos nesta revisão que utilizaram a suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D estão contidas abaixo, na Tabela 1, onde é possível observar uma maior quantidade de relatos com a suplementação de vitamina B3 de forma isolada entre as vitaminas do complexo B, sendo cinco dos onze (11) incluídos, seguido da vitamina B9, com quatro relatos, e vitamina B1, com dois. Ainda, houve dois estudos com a administração de mais de uma vitamina do complexo B, sendo um com B1, B6 e B12 (ELBARBARY et al., 2020) e outro com B6 e B9 (MACKENZIE et al., 2006), totalizando treze (13) relatos com esse grupo de vitaminas. Todos os estudos com a nicotinamida trabalharam com uma população recém diagnosticada com DM1 (CHASE et al., 1990; LEWIS et al., 1992; MENDOLA et al., 1989; POZZILI et al., 2013; VAGUE et al., 1989), ainda com secreção de insulina residual, buscando a preservação da função das células beta pancreáticas e controle glicêmico, enquanto os estudos com ácido fólico (ALIAN et al., 2012; MACKENZIE et al. 2006; PEÑA et al., 2004, 2013; WOTHERSPOOM et al., 2008) e a tiamina (ELABRBARY et al., 2020; FRASER et al., 2012; VALERIO et al., 1999) a população estudada apresentava DM1 já estabelecido, sendo analisado principalmente os marcadores de função endotelial. Ainda, os estudos com a vitamina B1 analisaram função nervosa e inflamatória (FRASER et al., 2012) e controle glicêmico da doença (VALERIO et al., 1999).

Em relação ao tratamento com vitamina D, são nove os relatos incluídos nesta pesquisa, sendo sete deles com uma amostra de DM1 recém diagnosticada (ATAIE-JAFARI et al., 2013; BIZZARRI et al. 2010; GABBAY et al., 2012; NAPOLI et al, 2013; NWOSU et al., 2021; TREIBER et al., 2015; WALTER et al., 2010) com objetivo de analisar fatores imunológicos, preservação da função pancreática ou controle glicêmico. Outros dois relatos trabalharam com o DM1 já estabelecido e buscaram efeitos gerais da suplementação da

vitamina, sendo o estudo de Jorgensen et al. (2014) com uma amostra que apresentava nefropatia e risco cardiovascular, estando focado nos efeitos da suplementação na função renal, e o estudo de Bogdanou et al. (2017) com uma amostra sem nenhuma condição associada reportada, tendo como objetivo observar o controle glicêmico e função de linfócitos T.

Efeitos da suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

Dezoito relatos, sendo oito com a vitamina D e dez com vitaminas do complexo B, mediram o efeito destas suplementações na variável de controle glicêmico Hb1Ac, sendo reportado diferença significativa no grupo intervenção em relação aos valores finais do grupo placebo apenas com a nicotinamida (VAGUE et al. 1989) e com o suplemento conjunto de vitamina B1, B6 e B12 (ELBARBARY et al., 2020).

Entre os marcadores de função das células beta pancreáticas, a conservação do peptídeo-C apresentou significância estatística apenas com a suplementação da nicotinamida no estudo de Pozzilli et al. (1995) para a secreção estimulada por glucagon em um subgrupo de indivíduos maiores de 15 anos (n=13). Já o relato de Nwosu et al. (2021) com a vitamina D (ergocalciferol) demonstrou diferença significativa na variável de dose de insulina requerida por dia, além da dose de insulina ajustada para A1c, sendo esses marcadores de progressão do DM1.

Em marcadores de função endotelial, sete estudos analisaram os efeitos dessas suplementações, apresentando melhora significativa na variável de dilatação mediada por fluxo (FMD) com a suplementação conjunta e isolada de vitamina B6 e folato por 8 semanas (MACKENZIE et al., 2006). Outro marcador importante para função endotelial, a produção de homocisteína apresentou redução significativa no estudo de Elbarbary et al. (2020) após a suplementação das vitaminas B1, B6 e B12.

Joergensen et al. (2014), que utilizou a intervenção de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), foi o único relato com suplementação da vitamina D presente nesta revisão que analisou aspectos renais entre esses compostos, tendo resultado significativo negativo com uma redução da taxa de filtração glomerular estimada ($p=0.012$) e significativo positivo com redução da albuminúria ($p=0.03$). Já o estudo de Elbarbary et al. (2020) com a suplementação das vitaminas B1, B6 e B12, apresentou redução significativa da razão albumina/creatinina urinária ($p<0.001$) e da cistatina-C ($p<0.001$)

Não houve análise de marcadores imunológicos que utilizaram a suplementação de vitaminas do complexo B, porém houve resultados significativos em estudos com a suplementação de colecalciferol (vitamina D₃) havendo melhora na capacidade de supressão dos linfócitos T reguladores (Treg) em reduzir a proliferação de linfócitos T efetores (Teffs) (TREIBER et al., 2015), além do aumento do ligante 2 de quimiocina (CCL2) (GABBAY et al. 2012). Outras citocinas e células do sistema imune analisadas não sofreram alterações com a suplementação da vitamina D, com exceção do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que apresentou redução com o uso de ergocalciferol no estudo de Nwosu et al. (2021).

Por fim, alterações no perfil lipídico foram relatadas após a suplementação conjunta da vitamina B1, B6 e B12, com redução significativa nos triglicerídeos, colesterol total e LDL, além de um pequeno aumento no HDL com diferença significativa em relação a redução que ocorreu no placebo. (ELBARBARY et al., 2020).

Suplementação de vitamina C e vitamina E

A vitamina C isolada foi a intervenção em apenas três estudos incluídos nesta revisão, sendo todos com uma amostra de DM1 já estabelecido. Dois trabalhos foram com a suplementação crônica e contínua de 4 semanas (JUHL et al., 2004) e 6 meses (KLEIN et al., 1995) e tinham

como desfecho principal a função renal. Já o estudo de Davison et al (2008), foi realizado com a suplementação imediata da vitamina C no pré-exercício, analisando os efeitos do nutriente no estresse oxidativo e produção de radical livre após o treinamento. Em relação à suplementação de vitamina E, seu uso de forma isolada foi a intervenção com mais relatos incluídos nesta revisão, com quinze (15) no total, sendo a maior parte desses relatos com alguma forma de alfa-tocoferol em doses que variaram de 100 UI/dia até 1800 UI/dia. Os desfechos principais observados por esses estudos foram diversos, sendo mais comum a análise de peroxidação lipídica, capacidade antioxidante e marcadores endoteliais (Tabela 2).

A suplementação conjunta das vitaminas C e E também foi uma intervenção testada em cinco relatos presentes nesta revisão. Entre esses, quatro foram de trabalhos com a amostra composta por gestantes, sendo os relatos de Johnston et al. (2013, 2016) e Weissgerber et al. (2013) análises diferentes de um mesmo estudo principal também incluído, o DAPIT (Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial) (MCCANCE et al., 2010).

Efeitos da suplementação de vitaminas C e vitamina E

Não houve resultados significativos com essas suplementações em marcadores relacionados ao metabolismo glicídico, sendo os resultados positivos encontrados por esses estudos relacionados a marcadores de outras funções. Dentre os três relatos com a suplementação da vitamina C incluídos nesta revisão, apenas o de Juhl et al. (2004) analisou marcadores endoteliais, mostrando redução significativa na taxa de escape transcápicular. Com a vitamina E, cinco diferentes relatos analisaram marcadores de função endotelial, mas resultados significativos da intervenção em relação ao grupo placebo só foram observados na dilatação mediada por fluxo em dois relatos (PINKNEY et al., 1999; SKYRME-JONES et al., 2000), não havendo resultado significativo nesses marcadores em estudos com a suplementação conjunta da vitamina C e vitamina E.

Variáveis relacionados à atividade plaquetária e coagulação sanguínea foram analisados por estudos com a suplementação de vitamina E, havendo apenas diminuição significativa na produção de tromboxano B₂ no relato de Gisinger et al. (1988). Ainda, apesar de variáveis de função e atividade terem sido analisadas em dois estudos com a suplementação de vitamina C (KLEIN et al. 1995; JUHL et al. 2004) e três relatos com a suplementação de vitamina E (BURSELL et al., 1999; PINKNEY et al. 1999; GIANNINI et al. 2017), essas suplementações não promoveram efeitos significativos nesses marcadores.

Análise de peroxidação lipídica, espécies reativas de oxigênio, atividade de enzimas antioxidantes, taxa de oxidação de partículas de LDL e membranas celulares, além de marcadores de dano oxidativo ao DNA, estão entre os diferentes marcadores que foram analisados para mensurar o efeito antioxidante da suplementação das vitaminas C e E, isoladas ou juntas. Com o ácido ascórbico, a suplementação profilática pré-exercício resultou na diminuição da produção de radicais livres e hidroperóxidos de lipídios (DAVISON et al., 2008), sendo esse o único estudo com a vitamina C que analisou esses aspectos.

Com a suplementação isolada do alfa-tocoferol e derivados, pelo menos um marcador de efeito antioxidante do composto foi analisado em onze relatos incluídos. A diminuição da oxidação de LDL em relação ao placebo foi significativa em dois relatos (GIANNINI et al., 2017; SKYRME-JONES et al., 2000). Já produção de malondialdeído, sendo um marcador de *stress* oxidativo, foi analisado em dois relatos, apresentando diminuição em relação ao placebo apenas no estudo de Colette et al. (1998). Ainda com o alfa-tocoferol, a diminuição de peróxidos de lipídeos foi analisada em cinco relatos, sendo observada diminuição significativa comparada ao placebo na produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no relato de Engelen et al. (2000). Ainda, houve diminuição significativa de dienos conjugados em uma análise de subgrupo que teve lipoproteínas enriquecidas por vitamina E em mais de 40% (n=7) no relato de Parfitt et al. (1996).

Em uma análise mais específica de diferentes variáveis e dividida genótipos da haptoglobina, o relato de Costacou et al. (2015) encontrou um maior efluxo de colesterol mediado por HDL no grupo com o genótipo Hp 2-2, porém com piora no tamanho da partícula do HDL no genótipo Hp 1-1. O estudo DAPIT (MCCANCE et al. 2010) e os relatos posteriores de Johnston et al. (2013, 2016) e Weissgerber (2013) analisaram a suplementação da vitamina E em conjunto com a vitamina C em gestantes, com o intuito de observar dados relativos à pré-eclâmpsia, mas não foi observado resultado significativo após a suplementação nos diferentes marcadores analisados.

Suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes

As características gerais dos relatos com suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes estão descritas na Tabela 3, sendo possível notar que apenas três relatos com minerais ou elementos traços foram incluídos nesta revisão, não havendo a suplementação destes compostos de forma isolada. Jumaah et al. (2020) trabalhou com a suplementação de zinco e magnésio associada à vitamina D, enquanto Shidfar et al. (2010) utilizou a suplementação de zinco associada à vitamina A. Já Ludvigsson et al. (2001) estudou os efeitos de uma suplementação com função antioxidante que envolveu selênio e outros compostos.

Em relação aos compostos não essenciais com propriedade antioxidante, três relatos utilizaram a suplementação do ácido alfa-lipóico (ALA) (HUANG et al., 2008; MOLLO et al., 2012; SCARAMUZZA et al., 2015), além de um único relato incluído que fez a suplementação de Coenzima Q10 (ANDERSEN et al., 1997).

Efeitos da suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes

Não houve alterações na HbA1c ou outros marcadores relacionados ao metabolismo glicídico entre todos os relatos com a suplementação de minerais, elementos traços ou compostos antioxidantes incluídos nesta revisão.

Dentre os estudos incluídos com essas suplementações, apenas Scaramuzza et al. (2015) investigou aspectos relacionados à função endotelial após a suplementação de ALA, mas sem resultado significativo. Além disso, o único estudo que analisou marcadores do sistema imune foi o de Ludvigsson et al. (2001), com a suplementação de selênio associada a vitamina B3, vitamina C, vitamina E e betacaroteno (provitamina A) em uma amostra de crianças que tinha acabado de receber o diagnóstico do DM1 e a primeira dose de insulina. Foram analisados os autoanticorpos anti-insulina (IAA), anticorpos anti-ácido glutâmico descarboxilase (GADA) e anticorpos anti-ilhotas (ICA), mas não tiveram alterações significativas após o uso da suplementação por 2 anos.

Jumaah et al. (2020) buscou observar os efeitos com o uso de zinco, magnésio e vitamina D em sinais e sintomas do diabetes e da cetoacidose diabética, e Shidfar et al. (2010) analisou os efeitos da combinação de zinco e vitamina A no controle da glicemia e de apoproteínas. No estudo mais recente, foi observada uma redução geral dos sinais e sintomas no grupo que recebeu a suplementação comparado ao grupo que recebeu o placebo, enquanto no relato da suplementação com o zinco e vitamina A, seu uso não diminuiu significativamente a GJ, porém promoveu aumento em relação ao placebo na apolipoproteína A-I e diminuição da razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I.

Por fim, Mollo et al. (2012) buscou analisar se o ALA apresenta algum efeito na reatividade plaquetária, encontrando aumento do tempo de coagulação nos pacientes que receberam o antioxidante quando comparado aos que receberam placebo, além de menor expressão de linfócitos CD41 e CD62P, indicadores de ativação plaquetária.

Suplementação de aminoácidos e ácidos graxos

Apenas três estudos incluídos envolveram a suplementação de aminoácidos, sendo todos eles com a suplementação pontual e análise imediata, não de forma contínua como a maior parte dos estudos incluídos nesta revisão. Dois desses estudos tiveram como objetivo comum observar episódios de hipoglicemia noturna e controle glicêmico durante e pós exercício após a suplementação de glutamina antes da atividade e antes de dormir (MAURAS et al., 2010; TORRES-SANTIAGO et al., 2017), enquanto o terceiro teve analisou a função cognitiva após a suplementação de uma mistura de aminoácidos em uma situação de hipoglicemia induzida (ROSSETTI et al., 2008).

Já entre os relatos com ácidos graxos, oito dos nove incluídos foram com a suplementação de ômega-3 a partir de extratos de óleo de peixes, além de um outro único com a administração de ácido graxo de cadeia média (AGCM), tendo como fonte o óleo de coco (PAGE et al., 2009). A Tabela 4 compila as características dos relatos de estudos com a suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos nesta revisão.

Efeitos da suplementação de aminoácidos e ácidos graxos

Entre os relatos com o uso de aminoácidos, apenas aqueles que fizeram a administração de glutamina observaram variáveis de controle glicêmico (MAURAS et al., 2010; TORRES-SANTIAGO et al., 2017), sendo a ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna maior no grupo que recebeu o tratamento com o aminoácido em relação ao grupo que recebeu placebo, sem alteração significativa no pós-exercício, levantando-se a hipótese de um possível mecanismo de aumento da sensibilidade à insulina pela glutamina, que não foi observado do estudo mais recente. Já entre os relatos com a suplementação de ácidos graxos, não foram observadas alterações significativas em marcadores de glicemia.

Já os relatos de Horvaticek et al (2017) e Ivanisevic et al. (2021) fazem parte de um mesmo estudo realizado com gestantes suplementadas com o ômega-3 que analisou variações no controle glicêmico, peptídeo-C e dose de insulina. Nesse sentido, foi observado maior PCJ no terceiro semestre no grupo que recebeu a suplementação em relação ao placebo, além de uma menor concentração de glicose e maior de peptídeo-C cordão umbilical dos neonatos, e um menor valor significativo do parâmetro IR-HOMA 2 nas crianças de mães que receberam a suplementação do ômega-3. Na análise variáveis de função endotelial e de coagulação, Khorshidi et al (2022) obteve melhora significativa na dilatação mediada por fluxo com a suplementação do ômega-3 por 12 semanas. Já, Haines et al. (1986) observou redução significativa na produção de tromboxano e aumento no fator X de coagulação e da agregação plaquetária

A análise da performance em testes cognitivos em ocasião de hipoglicemia induzida foi o desfecho central de dois estudos incluídos nesta revisão, um com a suplementação de uma mistura de aminoácidos (ROSSETTI et al., 2008) e outro com AGCM (PAGE et al., 2009). Em ambos estudos, o grupo que recebeu a intervenção teve melhores resultados comparado ao grupo que recebeu o placebo para a maioria dos testes realizados. Já no perfil lipídico, a análise de lipoproteínas e TGL foi conduzida em seis diferentes relatos com a suplementação do ácido graxo ômega-3, com alguns resultados positivos: Rossing et al. (1996) relatou diminuição significativa em relação ao placebo (azeite de oliva) no VLDL e TGL, porém com aumento no colesterol total, após 12 meses de tratamento. Além desse relato, Mori et al. (1991) comparou o uso do ômega-3 com azeite de oliva e azeite de oliva adicionado de colesterol e obteve resultados positivos em uma intervenção por 3 semanas, com diminuição significativa na subfração HDL₃ e TGL e aumento da subfração HDL₂, também sendo encontrada diminuição significativa do triglicérideo plasmático em relação ao placebo no relato de Khorshidi et al. (2022), sem alterações no colesterol total e suas frações.

Um estudo que se destaca por sua análise única e com resultados significativos positivos, é o de Britten-Jones et al. (2021), que teve como objetivo principal investigar possíveis efeitos neuroprotetores do ômega-3 no DM1 a partir da análise de marcadores de nervos da córnea, sendo encontrado resultado positivo significativo no comprimento central da fibra nervosa do nervo da córnea (CNFL), densidade central dos ramos de nervos da córnea (CNBD) e densidade central da fibra nervosa da córnea (CNFD), demonstrando efeito protetor desse ácido graxo essencial.

Análise quantitativa

Seguindo os critérios metodológicos para realização de metanálises, apenas foi possível realizar a análise quantitativa do efeito da suplementação de vitamina B3, vitamina D, vitamina E e ômega-3 no desfecho HbA1c (Figura 3), além do efeito com a intervenção de vitaminas B3 e vitamina D na variável de PCJ, e com o uso da vitamina B3 na dose de insulina requerida (Figura 4), não sendo possível a realização de metanálise de dados de relatos com outras suplementações presentes nesta revisão.

Efeitos da suplementação de vitamina B3

Apenas três (n=117) de cinco relatos com a suplementação de vitamina B3 apresentaram dados de HbA1c passíveis de extração para a metanálise, mostrando efeito não significativo na melhora da hemoglobina glicada (RMD= -1.01; 95%CI: -2.57, 0.55; p=0.205), apresentando alta heterogeneidade ($I^2=82,45\%$; p=0.003), mas não sendo possível uma análise de subgrupo ou meta-regressão devido ao número limitado de relatos incluídos (Figura 3A). Ainda, a análise de dados do efeito da suplementação da niacina na secreção de PCJ foi realizada também com três relatos (n=137), não havendo efeito significativo na preservação da função da célula beta pancreática em secretar o peptídeo-c (RMD= 0.04; 95%CI: -0.02,

0.10; $p=0.224$), com baixa heterogeneidade dos dados ($I^2=0\%$; $p=0.970$) (Figura 4A). Por fim, também houve metanálise de dados de três relatos ($n=117$), acerca da dose de insulina requerida, uma outra variável de função de células beta, mas que também não mostrou diferença significativa nos resultados (SMD= -0.20; 95%CI: -0.57, 0.18; $p=0.306$) e apresentou baixa heterogeneidade dos dados ($I^2=0\%$; $p=0.713$) (Figura 4C).

Efeitos da suplementação de vitamina D

Quatro relatos ($n=175$) de oito incluídos nesta revisão com a suplementação de vitamina D apresentaram dados de HbA1c para metanálise, não sendo observado efeito significativo em sua redução (RMD= -0.23; 95%CI: -0.53, 0.08; $p=0.152$), havendo baixa heterogeneidade dos dados ($I^2=0\%$; $p=0.751$) (Figura 3B). Também foi possível realizar a metanálise com dados de secreção de PCJ com quatro relatos ($n=144$), dessa vez sendo observado efeito de preservação de peptídeo-C com a intervenção (RMD= 0.05; 95%CI: 0.01, 0.9; $p=0.023$) e baixa heterogeneidade nos valores analisados ($I^2=0\%$; $p=0.391$) (Figura 4B).

Efeitos da suplementação de vitamina E

Dos dezoito relatos com a suplementação de vitamina E isolada, foram incluídos quatro ($n=113$) que apresentaram dados de HbA1c para análise quantitativa, demonstrando efeito não significativo com a intervenção (RMD= -0.19; 95%CI: -0.52, 0.14; $p=0.253$), com baixa heterogeneidade dos dados ($I^2=0\%$; $p=0.809$), sendo essa a única metanálise possível entre os desfechos analisados pelos estudos com a vitamina E (Figura 3C).

Efeitos da suplementação de ômega-3

Para a metanálise dos efeitos da suplementação deste ácido graxo na HbA1c, foram incluídos quatro (n=140) dos nove relatos com este composto incluídos presente nesta revisão. O resultado da análise demonstrou efeito significativo no controle da HbA1c com o uso do ômega-3 (RMD= -0.33; 95% CI: -0,53, -0.12; p=0.002), apresentando baixa heterogeneidade nos dados ($I^2=0\%$; p=0.758), não havendo outros dados disponíveis para a realização de outras análises com essa suplementação (Figura 3D).

Análise da qualidade geral da evidência

A Tabela 5 apresenta de forma sumarizada a classificação do GRADE para definição da qualidade de evidências das análises quantitativas, onde é possível observar que os marcadores analisados foram definidos com importância crítica (HbA1c) e importante (PCJ e dose de insulina requerida), devido a sua relação direta com o prognóstico do DM1. Ao final da avaliação GRADE, as metanálises foram classificadas como baixa ou muito baixa qualidade de evidência, sendo o sério risco de viés dos estudos incluídos o maior responsável pela baixa qualidade dos resultados das análises, além de séria inconsistência, evidência indireta e imprecisão de algumas delas.

O sério risco de viés para todas as análises se deu pelo fato da maior parte dos estudos de cada metanálise apresentar alguma preocupação ou alto risco de viés segundo a avaliação do RoB2. A séria inconsistência na metanálise para HbA1c com a vitamina B3 foi definida devido ao alto grau heterogeneidade ($I^2=82,45\%$) dos resultados dos estudos incluídos, enquanto a evidência indireta nas metanálises com a vitamina D ocorreu devido as diferentes formas da vitamina que foram utilizadas pelos diferentes estudos incluídos.

Por fim, seguindo os critérios metodológicos para definição do OIS e análise de imprecisão dos estudos, o cálculo para HbA1c e dose de insulina requerida foram baseados no estudo de Ataie-Jafari et al., enquanto para o PCJ, baseado no estudo de Pozzilli et al. Assim,

resultou em um OIS de 104 indivíduos (52 por grupo) para HbA1c e insulina requerida, sendo as metanálises dessas variáveis com um tamanho amostral maior que o OIS, não havendo imprecisão. Já para o PCJ, o cálculo do OIS resultou em 286 indivíduos (143 por grupo), havendo um tamanho amostral menor nas metanálises dessa variável, sendo indicativo de imprecisão da análise.

Discussão

Principais resultados

Esta extensiva revisão sistemática de 66 relatos de estudos de intervenção com a suplementação de vitaminas, minerais, elementos traços, compostos não nutricionais com propriedade antioxidante, aminoácidos e ácidos graxos apresentou resultados sem significância ou conflitante dentre a maioria dos inúmeros desfechos analisados. Desfecho central desta revisão, o controle glicêmico, sobretudo a partir do controle do HbA1c, apresentou resultados positivos escassos e isolados na análise qualitativa dos relatos, sendo em sua maioria com significância apenas dentro do grupo intervenção, mas não comparado ao grupo placebo. Nas metanálises de HbA1c, não houve significância estatística com as vitaminas B3, D, E nas análises realizadas por esta pesquisa, não sendo possível estabelecer recomendação desses suplementos para a melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM1. Contudo, houve resultado significativo na metanálise de HbA1c com a intervenção de ômega-3, mas com alguns pontos que merecem atenção: foram incluídos apenas quatro estudos, com amostras pequenas; apesar da baixa heterogeneidade, um dos estudos tem o peso na análise de 92,37%; e a qualidade da evidência é baixa, segundo a classificação do GRADE. Assim, mesmo com resultado positivo, não é recomendada a suplementação de ômega-3 no

controle da HbA1c em indivíduos diabéticos tipo 1, visto que é improvável que com a adição de futuros estudos mais robustos o resultado permaneça positivo.

Controle da progressão do diabetes tipo 1

A nicotinamida e a vitamina D foram as principais intervenções de estudos que tentaram observar o efeito dessas suplementações na preservação da função das células beta pancreáticas em recém diagnosticados com o DM1. A hipótese para o uso da nicotinamida é sua atuação como inibidora da síntese de poli (ADP-ribose), uma enzima envolvida no processo de apoptose celular, além da capacidade de reduzir a toxicidade de sequestradores de radicais livres produzidos por linfócitos e macrófagos em infiltrados das ilhotas e aumentar a produção intracelular de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), promovendo regeneração das células beta (POCIOT; REIMERS; ANDERSEN, 1992).

Assim, foram realizadas pesquisas com o uso de nicotinamida no diabetes autoimune, partindo de teste com resultados animadores em ratos com a prevenção do diabetes induzida por estreptozotocina e regeneração das células beta em ratos parcialmente despancreados (STAUFACHER et al., 1970; YAMADA et al., 1982; YONEMURA et al., 1984). Contudo, as pesquisas contidas nesta revisão, que utilizaram suplementação da nicotinamida nesse contexto, não apresentaram resultados positivos consistentes, independente da dose e duração da intervenção (Tabela 1), sem efeito observado nas metanálises realizadas no controle ou redução da hemoglobina glicada (Figura 2A), preservação da secreção e peptídeo-c (Figura 3A) ou redução da dose de insulina diária requerida (Figura 3C), não sendo possível uma recomendação da nicotinamida para este fim.

Já o uso da suplementação de vitamina D nesse contexto surge após o avanço dos estudos que mostraram diversas interações da vitamina com diferentes células do organismo, em especial com o sistema imunológico (HEWISON, 2010), enriquecendo o debate de

resultados anteriores que mostraram relação dessa suplementação na redução da insulite em ratos (MATHIEU et al., 1992) e controle da apoptose de células-beta humanas após o uso de 1,25(OH)₂D₃ *in vitro* (RIACHY et al., 2002; RIACHY et al., 2006), com uma metanálise de estudos observacionais sugerindo que a suplementação da vitamina D no início da infância pode oferecer proteção contra o desenvolvimento do DM1 (ZIPITIS; AKOBENG, 2008).

Dessa forma, foram realizados ensaios clínicos com recém-diagnosticados a fim de testar a hipótese de proteção de progressão da doença com o uso da vitamina D. A análise qualitativa dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão mostra ligeiras alterações em marcadores imunológicos (GABBAY et al., 2012; TREIBER et al., 2015), sem alteração significativa em relação ao placebo no controle glicêmico e marcadores de função das células-beta (Tabela 1). Entretanto, apesar da análise quantitativa da HbA1c com a vitamina D não demonstrar efeito positivo (Figura 2B), a metanálise acerca da secreção de PCJ com o uso da vitamina D demonstraram resultado estatisticamente significativo (Figura 3B), que seria indicativo de uma ação protetiva da vitamina D em controlar a progressão do DM1 em seus estágios iniciais, a partir da preservação da função das células-beta pancreáticas em secretar a insulina.

Apesar do resultado positivo, deve-se ter cautela em relação a interpretação desse dado para recomendação de uma intervenção com a vitamina D no controle de progressão do DM1, primeiramente pelo fato desta metanálise contar com apenas quatro estudos com amostras pequenas, sendo seu resultado definido como muito baixa qualidade de evidência segundo a classificação GRADE, o que torna o achado incerto e requer pesquisas mais aprofundadas para melhores definições. Ainda, é necessário destacar o fato de que entre esses quatro estudos incluídos na metanálise, foram utilizadas três diferentes formulações da vitamina D, o calcitriol (WALTER et al., 2010), ergocalciferol (NEWSU et al., 2022) e colecalciferol (GABBAY et al., 2012; TREIBER et al., 2015), havendo diferentes metabolismos desses

compostos, necessitando de uma linha de pesquisa ampla em cada um desses tipos a fim de definir os efeitos individuais de cada composto nesse contexto.

Assim, ao contrário do que foi proposto pela revisão sistemática de Yu et al. (2022), com estudos que suplementaram a vitamina D no DM1, que recomendou a suplementação de doses colecalciferol >2000 UI/dia em portadores da doença ou em alto risco de desenvolvimento para a preservação da secreção de peptídeo-c, esta revisão entende que não é possível recomendar dose e até mesmo o uso da vitamina D para este fim, já que, apesar de resultados animadores, não há força de recomendação das evidências para sustentar tal hipótese. Esse posicionamento corrobora com a síntese dos estudos de Gregoriou et al., (2017) e Nascimento et. al (2022), que também realizaram revisão sistemática com a vitamina D no contexto da preservação das funções pancreáticas no DM1, concluindo que não há consistência metodológica e nos resultados dos estudos para propor a recomendação da suplementação deste composto, necessitando de pesquisas de maior qualidade e longa duração.

Assim, tendo em vista os resultados desta pesquisa e comparando as outras revisões com os efeitos da vitamina D na lacun e controle de progressão do DM1, além dos resultados presentes nesta revisão acerca dos efeitos da vitamina B3 no controle no mesmo contexto, considerando o fato que esta se trata da única revisão sistemática que analisou estudos com a suplementação da nicotinamida com este fim, as evidências reafirmam o posicionamento da International Diabetes Federation (2019), que, pelo menos no sentido das suplementações nutricionais realizadas nos estudos incluídos nesta pesquisa, não há intervenção eficaz em prevenir o DM1. Porém, reforça-se a necessidade de novos e robustos ensaios clínicos com a intervenção da vitamina D, visto os resultados presente nas análises realizadas por esta revisão. Mais recente, também, uma metanálise de estudos observacionais demonstrou uma associação inversa entre a concentração de 25(OH)D circulante e o risco de desenvolvimento

de DM1 (HOU et al., 2020), o que torna esse tema um campo fértil para o desenvolvimento de novas pesquisas.

Tratamento e controle de complicações do diabetes tipo 1

Ao invés do controle glicêmico, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão que utilizaram uma amostra com o DM1 já estabelecido tiveram como desfecho central marcadores de outras funções orgânicas que sofrem alterações ao longo do curso doença, como endotelial, renal e defesa antioxidante, que foram os desfechos secundários analisados por esta revisão. Nesse sentido, esses desfechos apresentaram resultados positivos significativos apenas em alguns relatos isolados.

Vitaminas do complexo B

A suplementação de folato foi a vitamina do complexo B mais utilizada como intervenção em uma amostra de DM1 já estabelecido, contanto com a análise da alteração de marcadores endoteliais como desfecho central desses estudos. O uso do ácido fólico nesse contexto já foi testado em outras doenças, como hipercolesterolemia, diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana, apresentando efeitos positivos na função endotelial desses indivíduos (LEE; CHANNON; ANTOIADES, 2012). O folato pode estar envolvido na redução da homocisteína, um aminoácido que quando apresenta níveis plasmáticos elevados já se mostrou associado ao aumento de risco vascular (WALD; LAW; MORRIS, 2022). Na DM2, uma metanálise de estudos com a suplementação de folato encontrou resultado positivo na redução da homocisteína (SUDCHADA et al., 2012), porém, em relação aos estudos incluídos nesta revisão, apenas o de Wotherspoon et al. (2008) demonstrou redução na homocisteína, mas com alteração significativa somente em relação aos valores basais do grupo que recebeu

a intervenção, não em relação ao placebo, contra outros três estudos que não demonstraram qualquer resultado significativo na redução desses aminoácidos após a intervenção do ácido fólico (FRASER et al., 2012; PEÑA et al., 2004; PEÑA et al., 2013), não sendo possível realizar metanálise a partir dos dados expostos nos relatos, havendo inconsistência nos achados que justifiquem a suplementação da vitamina B9 com este fim.

Uma segunda via de atuação do folato é na produção de óxido nítrico (NO), em que a partir do seu metabólito 5-metiltetrahydrofolato (STANHEWICZ; KENNEY, 2016), aumenta a disponibilidade de tetrahydrobiopterina, um cofator da síntese do NO, impactando diretamente na dilatação vascular. Metanálises com a suplementação de ácido fólico por até 8 semanas em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) (PORTTER et al., 2008) e pelo menos 4 semanas em pacientes com doença arterial coronariana (YI et al., 2014; LIU et al., 2014) demonstraram efeito positivo da intervenção na melhora da dilatação mediada por fluxo (FMD). Esta revisão se propôs a realizar uma metanálise desse marcador, porém, a limitação da quantidade de estudos com essa intervenção no DM1 que observaram alterações na FMD, além da diferença nas apresentações de dados dos estudos presentes, impossibilitou a realização de metanálise desta variável, em que seria possível interpretar de melhor forma o real impacto dessa suplementação, já que três estudos apresentaram resultados significativos em relação ao placebo ou dentro do grupo intervenção (MACKENZIE et al., 2006; PEÑA et al., 2004; PEÑA et al., 2013), demonstrando que a suplementação de ácido fólico pode apresentar efeito positivo na dilatação endotélio-dependente no DM1, assim como o ocorre em outras doenças, carecendo de mais ensaios clínicos que fortaleçam esses resultados, com uma descrição de dados que possibilite a realização de metanálise dos resultados.

Vitamina D

A maior parte dos relatos incluídos nesta revisão que fizeram a suplementação de vitamina D analisou aspectos imunológicos e de atividade das células-beta pancreáticas em recém-diagnosticados, havendo apenas dois relatos que tiveram como objetivo principal a análise de marcadores que não estavam relacionados com o controle da progressão do DM1 em estágios iniciais da doença.

A deficiência de vitamina D no DM1 já foi relatada (MATHIEU; GYSEMANS; GIULIETTI, 2005), além de ser encontrado menor densidade mineral óssea nessa população (VASTERGGARD et al., 2007), sendo demonstrado efeitos benéficos da suplementação de vitamina D na saúde óssea para a população infantil e adolescente saudável com baixos níveis circulantes de calcidiol (KARIMIAN et al., 2022; WINZENBERG et al., 2011). Sendo assim, o relato de Napoli et al. (2013) foi realizado a partir de uma análise *post-hoc* do estudo de efeito protetivo da vitamina D nas células-beta (BIZZARRI et al., 2010), dessa vez observando os efeitos da suplementação do calcitriol no *turnover* ósseo e na osteocalcina. Ao final dessa análise, não foi possível observar efeito na intervenção do calcitriol em melhorar a saúde óssea dessa amostra. Assim, há a necessidade de estudos maiores e de mais longa duração para determinar os efeitos da vitamina D nesse contexto, sendo relatado também em revisão sistemática de Gil-Díaz et al. (2019), que analisou o consumo de cálcio, vitamina D e a realização de atividade física em desfechos ósseos em indivíduos com DM1, que há quantidade insuficiente de dados para recomendar o uso dessa suplementação para tal fim, sendo necessário maior exploração do tema.

Já o relato de Joergensen et al. (2014) propôs observar variáveis de risco cardiovascular e função renal com a intervenção de paricalcitol (análogo sintético da vitamina D) na nefropatia associada ao DM1, já que as doenças cardiovasculares (DCVs) são responsáveis por cerca de 25% a 50% das mortes nesse grupo e a deficiência da vitamina D já foi relacionada com maior morbimortalidade nos indivíduos com DM1 (JOERGENSEN et al.,

2011). Nesse relato, foi observada diminuição da taxa de excreção de albumina, assim como já havia sido reportado em estudos na DM2 e não-diabéticos com DRC (ALBORZI et al., 2008; DE ZEEUW et al., 2010). Contudo, o proBNP analisado nesse estudo não sofreu alteração após a intervenção, sendo esse um importante marcador de risco de morbimortalidade cardiovascular no DM1 (TARNOW et al., 2005), além de ser observado diminuição da taxa de filtração glomerular e a creatinina plasmática aumentada, sendo essa observação negativa quanto a função renal, já sendo relatado em outros estudos com a suplementação do paricalcitol (AGARWAL et al. 2011). Apesar disso, a partir de análises mais específicas da taxa de filtração glomerular estável, os autores relatam que o aumento da creatinina plasmática se deve a efeitos do paricalcitol no metabolismo do tecido muscular, não havendo aumento da excreção de creatinina e redução da função renal, e que essas alterações são revertidas após a interrupção da suplementação (AGARWAL et al. 2011; JOERGENSEN et al. 2014).

Estudos mais recentes com a vitamina D sugerem relação da sua deficiência com a patogênese de doenças cardiovasculares (DCV), porém, a causalidade dessa interação ainda permanece incerta (AL MHEID; QUYYUMI, 2017), não sendo observado redução da mortalidade por DCVs em metanálise de dados de sua suplementação (ZHANG et al., 2019). Assim, tendo em vista o resultado do estudo de Joergensen et al. (2014) — sendo esse o único relato incluído nesta revisão que analisou a vitamina D no contexto de proteção cardiovascular — e as evidências mais recentes acerca dessa suplementação com esse intuito, não é possível estabelecer recomendação do uso da vitamina D ou seus análogos sintéticos no controle de marcadores de risco cardiovascular, sobretudo quando os indivíduos não apresentam deficiência da vitamina.

Vitamina C

A partir dos estudos que utilizaram suplementação de vitamina C de maneira crônica, foi possível observar que não houve efeito em marcadores de função renal, mas com efeito na função endotelial (JUHL et al., 2004; KLEIN et al., 1995), além de sugerir que a deficiência dessa vitamina pode estar relacionada ao desenvolvimento de microangiopatias no DM1. Baixos níveis de ácido ascórbico (AA) plasmático em diabéticos já são descritos há anos, sendo esse achado uma possível consequência do desbalanço redox que ocorre na doença (ALI; CHAKRABORTY, 1989; SOM et al., 1981). O diabetes favorece o acúmulo de sorbitol intracelular através do aumento da atividade da via dos polióis, estando relacionado ao aumento do estresse oxidativo pela depleção de NADPH, consequentemente diminuindo a redução da glutatona peroxidase oxidada (glutationa dissulfeto – GSSG) (CHUNG et al., 2003). A administração do AA promoveria a supressão dessa via através da inibição da enzima aldose redutase, que gera o sorbitol a partir da glicose, além de atuar como potente antioxidante através da atuação direta do sequestro de espécies reativas de oxigênio, cloro e nitrogênio (FREI; ENGLAND; AMES, 1989; VICENT; MENDIRATTA; MAY, 1999).

Contudo, as evidências são escassas para definir uma recomendação acerca de sua suplementação, evitando sobretudo altas doses dessa vitamina, já que em certas condições o ácido ascórbico pode apresentar propriedade pró-oxidante e promover glicação de proteínas (LEE; MOSSINE; ORTWERTH, 1998; PODMORE et al., 1998), havendo associação do uso de suplementos de vitamina C com o aumento no risco de mortalidade por doença cardiovascular em mulheres diabéticas pós-menopausa, em uma análise observacional (LEE et al., 2004).

No único estudo que utilizou a suplementação pontual de vitamina C, Davison et al. (2008) observou que 1 g de ácido ascórbico pré-exercício pode surtir efeito profilático com decréscimo na geração de radicais livres vasculares. Uma recente revisão também mostrou que a suplementação de vitamina C pode ser benéfica na performance esportiva naqueles que

apresentam baixos níveis plasmáticos de ácido ascórbico, porém deve-se ter atenção no seu uso nesse contexto, já que seu efeito antioxidante tende a bloquear vias de sinalização anabólica, prejudicando adaptações metabólicas ao treino (HIGGINS; IZADI; KAVIANI, 2020).

Ainda, a combinação do ácido ascórbico com a vitamina E foi testada em cinco relatos, sendo quatro deles derivadas de dois estudos com gestantes, a qual não houve qualquer efeito positivo dentre os desfechos analisados, que estavam relacionados a ocorrência de pré-eclâmpsia e seus marcadores, não sendo, por isso, uma intervenção recomendada para este fim. Contudo, Beckman et al. (2003) realizou o estudo com essa suplementação em uma população não-gestante e observou efeito significativo na função endotelial dentro do grupo que recebeu a combinação e vitaminas. Por se tratar de um único estudo e sem resultado significativo em comparação ao placebo, não é possível definir recomendação. Porém, a partir de resultados positivos pontuais da suplementação da vitamina C e E em marcadores de função endotelial, a exploração de mais estudos com a combinação desses compostos podem mostrar efeitos positivos para o seu uso.

Vitamina E

Relatos com a suplementação de vitamina E foram o de maior ocorrência nesta revisão, além de contar com a maior variedade de marcadores analisados e com diversidade ampla de dosagem, com protocolos variando de 100 a 1800 UI/dia, chegando a superar o limite máximo de ingestão tolerável preconizado pelas DRIs para esta vitamina (FOOD et al., 2000). Esta revisão compilou, através de sua análise qualitativa, dados relevantes de efeitos positivos da suplementação de vitamina E no DM1, sobretudo na melhora em variáveis de função endotelial, atividade plaquetária e coagulação, e na redução do estresse oxidativa, com

estudos apresentando melhora significativa em relação ao placebo ou dentro do grupo que recebeu a intervenção.

A vitamina E é um dos antioxidantes mais disponíveis em alimentos, podendo desempenhar diferentes ações, estando principalmente relacionadas ao sequestro de radicais livres, prevenindo a peroxidação lipídica de fosfolipídios de membranas e a oxidação de lipoproteínas, podendo estar relacionada a proteção aterogênica. Contudo, apesar de desses mecanismos, a maioria dos estudos observacionais não encontram relação dos valores plasmáticos de tocoferol e redução de DCVs, além da maioria dos estudos de intervenção falharem em mostrar uma proteção da vitamina E contra a aterosclerose, sem prevenir a formação de peróxidos pró-inflamatórios, não sendo conclusivo se a oxidação de lipoproteínas pode estar relacionada ao desenvolvimento da aterogênese ou se a suplementação do tocoferol isolada é incapaz de oferecer essa proteção (NAVAB et al., 2004; SHAH et al., 2021; THOMAS; STOCKER, 2000).

Ainda, níveis plasmáticos elevados de γ -tocoferol e δ -tocoferol já estiveram relacionados a maior mortalidade por AVC hemorrágico e infarto agudo do miocárdio (NAIDOO et al., 2012; NAGAO et al., 2012), além de estudos sugerirem que a suplementação da vitamina E pode produzir efeito negativo na ação de estatinas no HDL (BROWN et al., 2001) e aumentar a morbimortalidade por estenose da artéria coronariana em mulheres em pós-menopausa com uso de reposição hormonal (WALTERS et al., 2002). Nesse sentido, o relato de Economides et al. (2015) encontrou piora em algumas medidas de reatividade vascular entre os indivíduos que receberam intervenção de 1.800 IU/dia de α -tocoferol por 12 meses, não sendo recomendado a suplementação de altas doses por longos períodos.

Antigos estudos já mostraram em indivíduos saudáveis que doses entre 400 e 1500 UI/dia de vitamina E promove o mesmo aumento de concentração plasmática de tocoferol

(80%) (DIMITROV et al., 1991) e de redução da susceptibilidade de peroxidação de LDL (SIMONS; VON KONIGSMARK; BALASUBRAMANIAM, 1996), assim, doses entre 400 a 500 UI/dia poderiam ser suficientes para suprir seus efeitos, apesar de que em diabéticos esta necessidade poder estar aumentada devido as circunstâncias da doença. Um outro ponto a se destacar é que, em relatos desta revisão que fizeram a suplementação por longos períodos, como o de Engelen et al. (2000), não foi observada melhora significativa dos valores após o terceiro mês de intervenção, sugerindo que o uso prolongado desse suplemento não promove benefícios proporcionais ao tempo de uso.

Ainda, é preciso salientar que alguns resultados significativos acerca da capacidade antioxidante da suplementação foram obtidos através de análise *in vitro* da produção de substâncias reativas, e que isso pode refletir apenas um estágio da cascata de peroxidação antiaterogênica que possa ocorrer *in vivo*. Dessa forma, apesar de certos resultados positivos encontrados e do grande número de relatos incluídos nesta revisão, a inconsistência de dados não permitiu a realização de análise quantitativa por esta revisão. Ainda, com a diversidade de variáveis analisadas e ampla diferença de doses e apresentações do composto suplementado, além de resultados desses e de outros relatos que mostra alguns riscos da suplementação de vitamina E, não é possível estabelecer a recomendação acerca do uso deste composto como terapia adjuvante no tratamento do DM1.

Minerais e elementos traços

A partir dos estudos incluídos nesta revisão que utilizaram a suplementação com minerais e elementos traços, não é possível estabelecer recomendação de um composto específico, já que o uso foi feito em conjunto com outros compostos, apesar de dois relatos utilizarem zinco entre as substâncias suplementadas. Nesse sentido, a combinação do zinco com a vitamina A promoveu efeitos positivos nas apolipoproteínas A-I e B (SHIDFAR et al., 2010), podendo

reduzir o risco cardiovascular no DM1, mas que requer a realização de novos estudos e teste de diferentes doses para definir uma ingestão recomendada dessa e outras combinações com esse elemento traço.

Ainda, a suplementação do zinco e magnésio associado a vitamina D promoveu melhora em sinais e sintomas gerais do diabetes e da cetoacidose no relato de Jumaah et al. 2020. Contudo, apesar desses resultados, esse foi o único estudo que analisou essas variáveis após a suplementação com essa combinação específica e apresentou fragilidade metodológica, além do alto risco de viés a partir da análise do RoB2, sendo necessário o teste da hipótese dessa suplementação por um estudo com métodos mais consistentes e melhor relatado.

A suplementação de zinco na DM2 já foi investigada em diferentes ensaios clínicos, com resultados compilados em metanálises que mostram resultado positivo no controle glicêmico e perfil lipídico (JAYAWARDENA et al., 2012), além de impactar significativamente no balanço redox, reparo do DNA e processos inflamatórios, que podem estar relacionados ao maior risco cardiovascular e de desenvolvimento da DM2 (POMPANO; BOY, 2021). Visto as vias de ação do zinco na DM2 e o status de estresse oxidativo e inflamatório inerente do DM1 (DELMASTRO; PIGANELLI, 2011), a maior exploração dessa temática com estudos com a suplementação do zinco poderia ser conduzida a fim de observar seus efeitos em marcadores de inflamação e balanço redox nesta doença.

Compostos não nutricionais com propriedade antioxidante

A coenzima Q10 é um importante componente na transferência de elétrons e produção de ATP mitocondrial e também apresenta propriedade antioxidante em membranas biológicas (SHAY et al., 2009), já sendo relatado em metanálises possíveis efeitos de sua suplementação, inclusive com melhora no perfil lipídico e controle glicêmico na DM2 (TABRIZI et al., 2018; ZHAI et al., 2017; ZHANG et al. 2018). Nesta revisão, apenas o antigo relato de Andersen et

al. (2017) utilizou a Coenzima Q10, sem resultados positivos nos marcadores analisados, mas que pode ser um suplemento melhor explorado visto as evidências mais recentes do seu uso em outros contextos.

Já com o ALA, os três relatos incluídos apresentaram resultados variados, com destaque principal nos achados positivos em relação a reatividade plaquetária no relato de Mollo et al. (2012) e melhora da disfunção endotelial quando associado a dieta antioxidante pelo relato de Scaramuzza et al. (2015). O ácido alfa-lipóico é um composto que está associado à síntese da glutathione peroxidase, enzima chave do sistema antioxidante endógeno (GARRIDO-MARAVÉ et al., 2014), e sua suplementação vem sendo estudada mais recentemente em diferentes condições, apresentando efeito positivos em diversos desfechos. Resultados de metanálises mostram que o seu uso pode promover melhora na glicemia e marcadores inflamatórios (RAHIMLOU et al., 2019; SABOORI et al., 2018), perfil lipídico (MOUSAVI et al., 2019) e função endotelial (JALILPIRAN et al., 2021), possibilitando a maior exploração desse composto no DM1, consolidando uma recomendação do seu uso nessa doença, que atualmente apresenta evidência insuficiente para definir indicação.

Aminoácidos e ácidos graxos

Acerca dos estudos com aminoácidos, o relato de Mauras et al. (2010), o primeiro incluído nesta revisão que utilizou a suplementação de glutamina, buscou uma forma de prevenir episódios de hipoglicemia pós-exercício e na noite do dia em que o exercício é realizado, comum em diabéticos do tipo 1 (BRISCOE; TATE; DAVIS et al. 2007). A escolha desses aminoácidos em específico está relacionada a sua abundância de forma livre, sendo uma das principais fontes de carbono para a neoglicogênese (HANKARD; HAYMOND; DARMAUN et al., 1997). Contudo, o resultado desse estudo foi o contrário do esperado, com aumento de episódios de hipoglicemia no grupo suplementado com a glutamina. Assim, Torres-Santiago

et al. (2017) buscou observar melhor os motivos do ocorrido, analisando se a glutamina seria capaz de aumentar a sensibilidade a insulina em diabéticos tipo 1, observando a partir de testes de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Nesse relato, os pesquisadores observaram o mesmo aumento de episódios de hipoglicemia relatado por Mauras et al. (2010), porém a sensibilidade a insulina não foi aumentada, sendo um mecanismo ainda não esclarecido, devendo haver cuidado na utilização de suplementação de glutamina por diabéticos do tipo 1, já que podem produzir episódios de hipoglicemia.

Em outro espectro, o relato de Rossetti et al. (2008), com uma mistura de aminoácidos, e o de Page et al. (2009), com um concentrado de AGCM, observaram efeitos positivos na melhora da função cognitiva após as respectivas suplementações, mas sem aumento em hormônios contrarregulatórios e resposta sináptica. Dessa forma, esses suplementos podem ser recomendados como uso profilático na preservação da função cerebral durante episódios de hipoglicemia, como dormindo ou dirigindo, sem necessidade de produzir picos elevados de hiperglicemia (PAGE et al., 2009).

Já com a suplementação de ômega-3, alterações do perfil lipídico foi observada em apenas dois dos cinco estudos incluídos que analisaram este desfecho, sendo mais proeminente a diminuição do triglicérido e pequenas alterações nas frações de lipoproteínas, principalmente no HDL (MORI et al., 1991; ROSSING et al., 1996). Contudo, deve-se destacar que os valores basais médios dos lipídios plasmáticos nas amostras desses cinco estudos apresentavam-se dentro da normalidade, e que apenas esses que encontraram resultados significativos utilizaram uma quantidade superior a 5g/dia, sendo que as evidências mais recentes mostram que a ingestão de 2 a 4 g/dia do ômega-3 está relacionada a diminuição do TGL em indivíduos com hipertrigliceridemia e ligeiro aumento do HDL e LDL (SKULAS-RAY, 2019). A julgar por esse fato e aspectos relacionados a patogênese do DM1, pode-se considerar a possibilidade que indivíduos diabéticos tipo 1 com níveis elevados de

TGL podem se beneficiar com a suplementação de ômega-3, sobretudo com uma dose diária mais próxima ou até mesmo maior que o valor superior do que hoje é preconizado para a população em geral, mas que novos estudos com a suplementação por longos períodos devem ser realizados a fim de obter o resultado do uso do ômega-3 a longo prazo.

Ainda, não apenas mecanismos relacionados ao perfil lipídico estão envolvidos na proteção cardiovascular do ômega-3, havendo também efeitos antitrombóticos, anti-inflamatório e de estabilização plaquetária e de membranas (WIENBERG et al., 2021). Nesse sentido, estudos incluídos nesta revisão analisaram marcadores relacionados a esses desfechos, porém os resultados foram variados, com apenas ligeiras alterações nos relatos de Myrup et al. (2001) e Haines et al. (1986), não sendo capaz de prover evidências que sustentem uma recomendação nesse sentido. Por se tratar de estudos antigos, é necessário a realização de estudos mais novos com resultados que sustentem uma recomendação de forma mais precisa sobre uso dos ácidos graxos essenciais para proteção cardiovascular no DM1. Ainda, o efeito de neuroregeneração da córnea com o uso do ômega-3 relatado por Britten-Jones et al. (2021) abre a possibilidade de maior investigação da sua suplementação com esse intuito, já que esse foi o único estudo que fez essa observação e apresentou resultado significativo.

Os relatos com ômega-3 incluídos nesta revisão realizados com uma amostra de gestantes apresentaram efeitos positivos, com aumento da produção endógena de insulina em possíveis mecanismos relacionados a imunossupressão por este ácido graxo, além de favorecer o ganho de peso gestacional e melhora de marcadores nos recém-nascidos (HORVATICEK et al., 2017; IVANISEVIC et al., 2021). Estudos com ômega-3 em gestantes são diversos, com resultados positivos em marcadores metabólicos com seu uso no diabetes gestacional, seja com a suplementação isolada (GAO et al., 2018; ZHONG; WANG, 2018) ou associada a vitamina (JIANG et al. 2020), havendo também redução de nascimentos prematuros em gestantes que receberam o ômega-3 (MIDDLETON et al., 2018). Com isso,

encoraja-se o uso deste suplemento por gestantes com DM1, apesar da necessidade de mais estudos e com uma amostra maior, para definição geral de reais efeitos e quantidade recomendada para suplementação.

Qualidade dos estudos incluídos e qualidade geral das evidências

Quanto ao risco de viés, os relatos incluídos apresentaram, em sua maioria, alguma preocupação (55,1%) ou alto risco (27,6%), com apenas dez (10) relatos com baixo risco de viés (17,3%), sendo que quatro (4) desses foram com a intervenção de vitamina D, o que se torna um dado negativo em relação a qualidade dessas publicações. Ainda, a maioria dos estudos incluídos apresentaram um tamanho amostral pequeno, possivelmente devido ao número limitado de casos da doença, impossibilitando a inclusão de mais indivíduos na amostra, havendo, conseqüentemente, a realização comum de ensaios clínicos com delineamento *crossover* (14 estudos), que requer maior cuidado metodológico e de relato de resultados. Ainda, muito dos estudos incluídos nesta revisão foram sub-relatados, sem apresentação de dados completos, sendo mais frequente nos estudos mais antigos, pois foram realizados antes do estabelecimento de padrões de relato de ensaios clínicos.

Já a avaliação da qualidade geral de evidências a partir do GRADE mostrou baixa ou muito baixa qualidade para todas as análises desta pesquisa. Segundo essa avaliação, uma análise com qualidade muito baixa é incerta e provável que o verdadeiro efeito seja diferente do estimado. Em metanálise com qualidade baixa de evidência, o resultado estimado pode ser diferente após a inclusão de novos estudos na análise. Sendo assim, considerando o fato do elevado grau de importância das variáveis analisadas, não é possível estabelecer recomendação de uso dos suplementos nutricionais baseado nos resultados das metanálises, sobretudo daquelas positivas, com a vitamina D para PCJ e ômega-3 para HbA1c.

Pontos fortes e limitações desta revisão

Até onde se tem conhecimento, este estudo se trata da maior e mais abrangente revisão sistemática com metanálise de estudos de intervenção com a suplementação de compostos no DM1, sendo a única que compilou dados de mais de um composto neste tipo da doença e que realizou análise estatística dos dados. Estudos com características semelhantes são recentes, mas realizaram apenas análise qualitativa de relatos com a intervenção da vitamina D, sem realização de metanálises (GREGORIOU et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2022; YU et al., 2022), não havendo informações acerca de outros estudos de revisão com intervenções de outros suplementos de maneira exclusiva no DM1.

Apesar desta pesquisa contar com uma estratégia de busca nas principais bases recomendadas pela Cochrane, não foi utilizada bases de busca de citações, como *Web of Science* ou *Scopus*, e utilizou uma base de literatura cinzenta mais restrita. Além disso, a utilização de termos de busca mais abrangente pode ter dificultado rastreamento de estudos que utilizam compostos mais específicos, sobretudo em relação a diferentes apresentações de vitaminas e seus análogos sintéticos correspondentes, além dos diversos compostos não nutricionais com propriedade antioxidantes, que possui categorização pouco padronizada. Ainda, a busca por suplementos de macronutrientes e padrões e modelos de dieta não foram o foco desta pesquisa e poderiam demonstrar resultados relevantes.

Mesmo que esta revisão tenha realizado de maneira única a análise quantitativa de dados, o número de estudos incluídos nas metanálises foi limitado, sendo a maioria elaboradas com apenas quatro estudos. Essa limitação se deu, sobretudo, aos sub-relatos de informações dos estudos, que dificultou a extração pela falta de dados completos, além do fato de que algumas variáveis foram analisadas apenas por um ou dois estudos, não havendo continuidade na construção de evidências mais consolidadas.

Conclusão

A partir dos resultados da análise qualitativa e quantitativa desta revisão, não é possível definir recomendação de suplementação dos compostos envolvidos em estudos incluídos nesta pesquisa. Embora tenha sido encontrado resultados positivos relatados por alguns estudos, não há consistência nesses achados para que haja força de indicação de dose e recomendação do uso desses compostos como terapia adjuvante no tratamento e controle de complicações do diabetes tipo 1. Assim, deve-se manter a ingestão dietética recomendada para esses compostos conforme o preconizado para população saudável. No caso das gestantes, suplementações já utilizadas de maneira rotineira no pré-natal devem ser mantidas e encorajadas. De toda forma, mesmo mantendo a recomendação de ingestão usual, é fundamental a atenção a fim de prevenir possíveis deficiências nutricionais, que podem vir a trazer prejuízos no curso da doença.

Apesar da extensão dessa revisão, foi encontrado uma quantidade pequena de estudos com certos compostos, sobretudo antioxidantes e algumas vitaminas. Pesquisas envolvendo a intervenção de antioxidantes e relacionadas ao estresse oxidativo vem crescendo em vários campos da ciência, mas parece haver um desinteresse ou dificuldade na exploração desse tema no DM1. Todavia, é preciso que haja a realização de mais estudos que envolvem esse contexto, já que o inerente estado proinflamatório e oxidativo da doença poderia ser explorado com pesquisas envolvendo intervenções com uma diversidade de compostos fenólicos e outros antioxidantes que não foram encontrados para esta revisão, podendo apresentar resultados positivos com essas suplementações.

Ainda, é preciso destacar o estado atual das pesquisas com vitamina D que envolvem o controle da progressão do DM1 em seu estado inicial. O resultado positivo da metanálise para PCJ presente nesta revisão, mesmo com uma baixa qualidade da maioria dos estudos incluídos, mostra um possível efeito desta vitamina em retardar a destruição das células beta, talvez a

partir mecanismos relacionados a fatores imunológicos, que também apresentaram resultados positivos na análise qualitativa de estudos compilados nesta revisão. Esses achados são preliminares, mas corroboram com achados epidemiológicos com esta população, abrindo o horizonte para a realização de novos estudos para consolidação definitiva de resultados, necessitando de relatos com maior tamanho amostral e padronização metodológica para a real recomendação da vitamina D como terapia no controle de progressão do DM1.

Contribuição dos autores

F.L.C esteve envolvido na concepção e design, escreveu o texto principal, preparou as figuras, tabelas e revisão da literatura. F.L.C e B.M.D.R estiveram envolvidos na coleta de dados, extração e análises. F.L.C, A.K.M.M e S.M.N.G conduziram a análise do risco de viés. F.L.C e B.N.B conduziram a revisão sistemática, metanálises e avaliação da qualidade geral da evidência. B.N.B supervisionou todo o estudo.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum aporte advindo de financiamento. F.L.C é bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL/BRASIL).

Declaração de divulgação

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Dados do manuscrito

- Palavras: 13.323
- Caracteres: 87.763

Não contabilizado folha de título, resumo, referências, tabelas e apêndices

Referências

- ALI, S. M.; CHAKRABORTY, S. K. Role of plasma ascorbate in diabetic microangiopathy. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, v. 15, n. 2, p. 47-59, 1989.
- ANDERSEN, C. B. et al. The effect of coenzyme Q10 on blood glucose and insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 18, p. 307-309, 1997.
- ASTLEY, Sian et al. Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes. *Diabetes care*, v. 22, n. 10, p. 1626-1631, 1999.
- ALBORZI, Pooneh et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*, v. 52, n. 2, p. 249-255, 2008.
- AGARWAL, Rajiv et al. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney international*, v. 80, n. 10, p. 1073-1079, 2011.
- ALIAN, Zahra et al. The effects of folic acid on markers of endothelial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Medical Archives*, v. 66, n. 1, p. 12, 2012.
- ATAIE-JAFARI, Asal et al. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clinical nutrition*, v. 32, n. 6, p. 911-917, 2013.

ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. Type 1 diabetes. *The Lancet*, v. 383, n. 9911, p. 69-82, 2014.

AL MHEID, Ibhaz; QUYYUMI, Arshed A. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 1, p. 89-100, 2017

ASBAGHI, Omid et al. The effects of magnesium supplementation on lipid profile among type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biological Trace Element Research*, v. 199, p. 861-873, 2021.

ASBAGHI, Omid et al. Effects of chromium supplementation on blood pressure, body mass index, liver function enzymes and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 60, p. 102755, 2021.

BURSELL, Sven-Erik et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*, v. 22, n. 8, p. 1245-1251, 1999.

BROWN, B. Greg et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *New England Journal of Medicine*, v. 345, n. 22, p. 1583-1592, 2001.

BECKMAN, Joshua A. et al. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 285, n. 6, p. H2392-H2398, 2003.

BRISCOE, Vanessa Jones; TATE, Donna Bowman; DAVIS, Stephen Neil. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 32, n. 3, p. 576-582, 2007.

BIZZARRI, Carla et al. No protective effect of calcitriol on β -cell function in recent-onset type 1 diabetes: The IMDIAB XIII trial. *Diabetes care*, v. 33, n. 9, p. 1962-1963, 2010.

BOGDANOU, D. et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 33, n. 3, p. e2865, 2017.

BRITTEN-JONES, Alexis Ceecee et al. Investigating the neuroprotective effect of oral omega-3 fatty acid supplementation in type 1 diabetes (nPROOFS1): A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes*, v. 70, n. 8, p. 1794-1806, 2021.

BELL, Kirstine J. et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 2, p. 133-140, 2014.

COLETTE, C. et al. Platelet function in type I diabetes: effects of supplementation with large doses of vitamin E. *The American journal of clinical nutrition*, v. 47, n. 2, p. 256-261, 1988.

CHASE, H. P. et al. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, v. 33, n. 7, p. 444-446, 1990.

CERIELLO, Antonio et al. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes: new prospect for prevention of diabetic complications?. *Diabetes care*, v. 14, n. 1, p. 68-72, 1991.

CHUNG, Stephen SM et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 14, n. suppl 3, p. S233-S236, 2003.

COSTACOU, Tina et al. Effect of vitamin E supplementation on HDL function by haptoglobin genotype in type 1 diabetes: results from the HapE randomized crossover pilot trial. *Acta diabetologica*, v. 53, n. 2, p. 243-250, 2016.

DIMITROV, Nikolay V. et al. Plasma tocopherol concentrations in response to supplemental vitamin E. *The American journal of clinical nutrition*, v. 53, n. 3, p. 723-729, 1991.

DUNTAS, Leonidas et al. Administration of d-alpha-tocopherol in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Current therapeutic research*, v. 57, n. 9, p. 682-690, 1996.

DAVISON, Gareth W. et al. Molecular detection of exercise-induced free radicals following ascorbate prophylaxis in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, v. 51, n. 11, p. 2049-2059, 2008.

DE ZEEUW, Dick et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised

controlled trial. *The Lancet*, v. 376, n. 9752, p. 1543-1551, 2010.

DELMASTRO, Meghan M.; PIGANELLI, Jon D. Oxidative stress and redox modulation potential in type 1 diabetes. *Clinical and Developmental Immunology*, v. 2011, 2011.

DELPINO, Felipe Mendes; FIGUEIREDO, Lilian Munhoz. Resveratrol supplementation and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 16, p. 4465-4480, 2022.

DELPINO, Felipe Mendes et al. Omega-3 supplementation and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 16, p. 4435-4448, 2022.

ENDMEMO, Online converters, Calculators and Tutorials. Blood Sugar A1C

Calculator. ENDMEMO, 2022: Disponível em:

<<http://www.endmemo.com/medical/a1c.php>> . Acesso em: 24 de nov. de 2022

ENGELLEN, Wendy et al. Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, v. 72, n. 5, p. 1142-1149, 2000.

ECONOMIDES, Panayiotis A. et al. The effect of vitamin E on endothelial function of micro-and macrocirculation and left ventricular function in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, v. 54, n. 1, p. 204-211, 2005.

EVIDENCE PRIME, Inc. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, v. 140, 2015.

ELBARBARY, Nancy Samir et al. Vitamin B complex supplementation as a homocysteine-lowering therapy for early-stage diabetic nephropathy in pediatric patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 1, p. 49-56, 2020.

FREI, Balz; ENGLAND, Laura; AMES, Bruce N. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 86, n. 16, p. 6377-6381, 1989.

FOOD, Nutrition Board; BOARD, Nutrition. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. 2000.

FRASER, David A. et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, v. 35, n. 5, p. 1095-1097, 2012.

GISINGER, Christoph et al. Effect of vitamin E supplementation on platelet thromboxane A2 production in type I diabetic patients: double-blind crossover trial. *Diabetes*, v. 37, n. 9, p. 1260-1264, 1988.

GIANNINI, C. et al. Effects of high-dose vitamin E supplementation on oxidative stress and microalbuminuria in young adult patients with childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 23, n. 7, p. 539-546, 2007.

GABBAY, Mônica AL et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, v. 166, n. 7, p. 601-607, 2012.

GARRIDO-MARAVÉ, Juan et al. Coenzyme Q10 therapy. *Molecular syndromology*, v. 5, n. 3-4, p. 187-197, 2014.

GREGORIOU, Elina et al. The effects of vitamin D supplementation in newly diagnosed type 1 diabetes patients: systematic review of randomized controlled trials. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, v. 14, n. 2-3, p. 260, 2017.

GAO, Li et al. The impact of omega-3 fatty acid supplementation on glycemic control in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 33, n. 10, p. 1767-1773, 2020.

GIL-DÍAZ, María Cristina et al. Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, v. 56, p. 1091-1102, 2019.

HAINES, A. P. et al. Effects of a fish oil supplement on platelet function, haemostatic variables and albuminuria in insulin-dependent diabetics. *Thrombosis research*, v. 43, n. 6, p. 643-655, 1986.

HANKARD, Régis G.; HAYMOND, Morey W.; DARMAUN, Dominique. Role of glutamine as a glucose precursor in fasting humans. *Diabetes*, v. 46, n. 10, p. 1535-1541, 1997.

HUANG, Eric A.; GITELMAN, Stephen E. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, v. 9, n. 3pt2, p. 69-73, 2008.

HEWISON, Martin. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheumatic Disease Clinics*, v. 38, n. 1, p. 125-139, 2012.

HORVATICEK, M. et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on C-peptide preservation in pregnant women with type-1 diabetes: Randomized placebo controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, n. 8, p. 968-972, 2017.

HIGGINS, Julian PT et al. (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons, 2019.

HIGGINS, Madalyn Riley; IZADI, Azimeh; KAVIANI, Mojtaba. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation. *International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 22, p. 8452, 2020.

HOU, Yilin et al. A dose–response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 75, n. 7, p. 1010-1023, 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas 9th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

IVANISEVIC, Marina et al. Supplementation of EPA and DHA in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Medicine*, v. 53, n. 1, p. 848-859, 2021.

JAYAWARDENA, R. et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2012.

JUHL, Bente; KLEIN, Flemming; CHRISTIANSEN, Jens Sandahl. Vitamin C treatment reduces transcapillary escape rate of albumin in type 1 diabetes. *European Journal of Internal Medicine*, v. 15, n. 7, p. 428-435, 2004.

JOHNSTON, P. C. et al. Placental protein tyrosine nitration and MAPK in type 1 diabetic pre-eclampsia: Impact of antioxidant vitamin supplementation. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 27, n. 4, p. 322-327, 2013.

JOERGENSEN, C. et al. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 3, p. 374-381, 2015.

JOHNSTON, Philip C. et al. Placental antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in pregnant women with type 1 diabetes: The effect of vitamin C and E supplementation. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 30, n. 1, p. 109-114, 2016.

JIANG, Lan et al. Omega-3 fatty acids plus vitamin for women with gestational diabetes or prediabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 35, n. 16, p. 3135-3142, 2022.

JUMAAH, Luay Farhood et al. Double-Blind Placebo? Controlled Effectiveness of Cholecalciferol (Vitamin D3) Plus Magnesium and Zinc in Management of Type 1 Diabetes (T1d) In Pediatric Age Group. *Systematic Reviews in Pharmacy*, v. 11, n. 11, p. 543-548, 2020.

JALILPIRAN, Yahya et al. The effect of Alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, v. 35, n. 5, p. 2386-2395, 2021.

KLEIN, F.; JUHL, B.; CHRISTIANSEN, J. S. Unchanged renal haemodynamics following high dose ascorbic acid administration in normoalbuminuric IDDM patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 55, n. 1, p. 53-59, 1995.

KARIMIAN, Pegah et al. Effects of vitamin d on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 11, n. 3, p. 870, 2022.

KHORSHIDI, Masoud et al. Effects of omega-3 supplementation on endothelial function, vascular structure, and metabolic parameters in adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Frontiers in Nutrition*, v. 9, 2022.

LEE, Kwang-Won; MOSSINE, Valeri; ORTWERTH, B. J. The relative ability of glucose and ascorbate to glycate and crosslink lens proteins in vitro. *Experimental eye research*, v. 67, n. 1, p. 95-104, 1998.

LEIGHTON, Emma; SAINSBURY, Christopher AR; JONES, Gregory C. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes therapy*, v. 8, p. 475-487, 2017.

LEFEBVRE, Carol et al. Searching for and selecting studies. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*, p. 67-107, 2019.

LEWIS, Cynthia M. et al. Double-blind randomized trial of nicotinamide on early-onset diabetes. *Diabetes Care*, v. 15, n. 1, p. 121-123, 1992.

LUDVIGSSON, Johnny et al. Treatment with antioxidants at onset of type 1 diabetes in

children: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v. 17, n. 2, p. 131-136, 2001.

LEE, Duk-Hee et al. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes?. *The American journal of clinical nutrition*, v. 80, n. 5, p. 1194-1200, 2004.

LEE, Regent; M CHANNON, Keith; ANTONIADES, Charalambos. Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: clinical implications. *Current vascular pharmacology*, v. 10, n. 1, p. 77-93, 2012.

LIND, Marcus et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 21, p. 1972-1982, 2014.

LIU, Yaxin et al. The effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, v. 235, n. 1, p. 31-35, 2014.

LI, Xinyi et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, v. 10, n. 3, p. 375, 2018.

MENDOLA, G.; CASAMITJANA, R.; GOMIS, R. Effect of nicotinamide therapy upon B-cell function in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, v. 32, n. 3, p. 160-162, 1989.

MORI, Trevor A. et al. Comparison of diets supplemented with fish oil or olive oil on plasma lipoproteins in insulin-dependent diabetics. *Metabolism*, v. 40, n. 3, p. 241-246, 1991.

MATHIEU, Chantal et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes*, v. 41, n. 11, p. 1491-1495, 1992.

MANUEL-Y-KEENOY, Begoña et al. Long-term pharmacologic doses of vitamin E only moderately affect the erythrocytes of patients with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of nutrition*, v. 131, n. 6, p. 1723-1730, 2001.

MYRUP, B. et al. Lack of effect of fish oil supplementation on coagulation and transcapillary escape rate of albumin in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 61, n. 5, p. 349-356, 2001.

MATHIEU, Chantal et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, v. 48, p. 1247-1257, 2005.

MACKENZIE, Karen E. et al. Folate and vitamin B₆ rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*, v. 118, n. 1, p. 242-253, 2006.

MAURAS, Nelly et al. Effects of glutamine on glycemic control during and after exercise

in adolescents with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes care*, v. 33, n. 9, p. 1951-1953, 2010.

MCCANCE, David R. et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 376, n. 9737, p. 259-266, 2010.

MOLLO, Roberto et al. Effect of α -lipoic acid on platelet reactivity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, v. 35, n. 2, p. 196-197, 2012.

MORADI, Maedeh et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on diabetes biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials *Archives of Iranian Medicine*, v. 19, n. 8, p. 588- 596, 2016.

MIDDLETON, Philippa et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, 2018.

MOUSAVI, Seyed Mohammad et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition*, v. 59, p. 121-130, 2019.

MASON, Shaun A.; KESKE, Michelle A.; WADLEY, Glenn D. Effects of vitamin C supplementation on glycemic control and cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, v. 44, n. 2, p. 618-630, 2021.

NAVAB, M. et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids. The regulation and remodeling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis*, v. 3, p. 39-47, 2002.

NAPOLI, Nicola et al. Effect of calcitriol on bone turnover and osteocalcin in recent-onset type 1 diabetes. *PLoS One*, v. 8, n. 2, p. e56488, 2013.

NWOSU, Benjamin Udoka et al. Ergocalciferol in new-onset type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of the Endocrine Society*, v. 6, n. 1, p. bvab179, 2022.

NASCIMENTO, Bárbara Folino et al. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2022.

O'MAHONEY, Lauren L. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation versus placebo on vascular health, glycaemic control, and metabolic parameters in people with type 1 diabetes: a randomised controlled preliminary trial. *Cardiovascular diabetology*, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2020.

POCIOT, F.; REIMERS, J. I.; ANDERSEN, H. U. Nicotinamide—biological actions and therapeutic potential in diabetes prevention: IDIG Workshop, Copenhagen, Denmark, 4–5 December 1992. *Diabetologia*, v. 36, p. 574-576, 1993.

PARFITT, V. J. et al. Effects of moderate dose (400 IU/day) oral vitamin E supplementation

on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in IDDM. *Practical Diabetes International*, v. 13, n. 3, p. 72-74, 1996.

POZZILLI, P. et al. Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia*, v. 38, n. 7, p. 848-852, 1995.

PODMORE, Ian D. et al. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*, v. 392, n. 6676, p. 559-559, 1998.

PINKNEY, J. H. et al. Endothelial dysfunction in Type 1 diabetes mellitus: relationship with LDL oxidation and the effects of vitamin E. *Diabetic medicine*, v. 16, n. 12, p. 993-999, 1999.

PEÑA, Alexia Sophie et al. Folic acid improves endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*, v. 144, n. 4, p. 500-504, 2004.

POTTER, Kathleen et al. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2008.

PAGE, Kathleen A. et al. Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia. *Diabetes*, v. 58, n. 5, p. 1237-1244, 2009.

PEÑA, Alexia Sophie et al. Folate fortification and supplementation do not provide vascular health benefits in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*, v. 163, n. 1, p. 255-260, 2013.

POMPANO, Laura M.; BOY, Erick. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, v. 12, n. 1, p. 141-160, 2021.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, v. 372, 2021.

ROSSING, Peter et al. Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes care*, v. 19, n. 11, p. 1214-1219, 1996.

RIACHY, Rita et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology*, v. 143, n. 12, p. 4809-4819, 2002.

RIACHY, R. et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*, v. 11, p. 151-159, 2006.

ROSSETTI, Paolo et al. Effect of oral amino acids on counterregulatory responses and cognitive function during insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and type 1 diabetic people. *Diabetes*, v. 57, n. 7, p. 1905-1917, 2008.

RODRIGUES-KRAUSE, Josianne et al. Association of l-arginine supplementation with markers of endothelial function in patients with cardiovascular or metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, v. 11, n. 1, p. 15, 2018.

RAHIMLOU, Mehran et al. Alpha-lipoic acid (ALA) supplementation effect on glycemic and inflammatory biomarkers: A Systematic Review and meta-analysis. *Clinical nutrition ESPEN*, v. 32, p. 16-28, 2019.

STAUFFACHER, W. et al. Streptozotocin diabetes: time course of irreversible B-cell damage; further observations on prevention by nicotinamide. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 133, n. 1, p. 194-200, 1970.

SOM, S. et al. Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. *Metabolism*, v. 30, n. 6, p. 572-577, 1981.

SIMONS, L. A.; VON KONIGSMARK, M.; BALASUBRAMANIAM, S. What dose of vitamin E is required to reduce susceptibility of LDL to oxidation?. *Australian and New Zealand journal of medicine*, v. 26, n. 4, p. 496-503, 1996.

SKYRME-JONES, R. Andrew P. et al. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 36, n. 1, p. 94-102, 2000.

SKYRME-JONES, R. Andrew P.; MEREDITH, Ian T. Soluble adhesion molecules, endothelial function and vitamin E in type 1 diabetes. *Coronary artery disease*, v. 12, n. 1, p. 69-75, 2001.

SHAY, Kate Petersen et al. "Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential." *Biochimica et biophysica acta*, v. 1790 n.10, p. 1149-1160, 2009.

SHIDFAR, Farzad et al. Effects of combination of zinc and vitamin A supplementation on serum fasting blood sugar, insulin, apoprotein B and apoprotein AI in patients with type I diabetes. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 61, n. 2, p. 182-191, 2010.

SUDCHADA, Patcharaporn et al. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, v. 98, n. 1, p. 151-158, 2012.

SCARAMUZZA, Andrea et al. Alpha-lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot trial. *Journal of Diabetes Research*, v. 2015, 2015.

STANHEWICZ, Anna E.; KENNEY, W. Larry. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutrition reviews*, v. 75, n. 1, p. 61-70, 2017.

SABOORI, Somayeh et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 28, n. 8, p. 779-786, 2018.

SMART, Carmel E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*, v. 19, p. 136-154, 2018.

SKULAS-RAY, Ann C. et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, v. 140, n. 12, p. e673-e691, 2019.

STERNE, Jonathan AC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, v. 366, 2019.

SHAH, Sunil et al. A systematic review of effects of vitamin E on the cardiovascular system. *Cureus*, v. 13, n. 6, 2021.

THOMAS, Shane R.; STOCKER, Roland. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: Implications for atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 28, n. 12, p. 1795-1805, 2000.

TARNOW, L. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, v. 48, p. 149-155, 2005.

TREIBER, Gerlies et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus—A randomized clinical trial. *Clinical immunology*, v. 161, n. 2, p. 217-224, 2015.

TORRES-SANTIAGO, Lournaris et al. Does oral glutamine improve insulin sensitivity in adolescents with type 1 diabetes?. *Nutrition*, v. 34, p. 1-6, 2017.

TABRIZI, Reza et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, v. 25, p. 41-50, 2018.

VAGUE, Ph et al. Effect of nicotinamide treatment on the residual insulin secretion in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, v. 32, n. 5, p. 316-321, 1989.

VINCENT, Travis E.; MENDIRATTA, Shalu; MAY, James M. Inhibition of aldose reductase in human erythrocytes by vitamin C. *Diabetes research and clinical practice*, v. 43, n. 1, p. 1-8, 1999.

VALERIO, G. et al. Lipophilic thiamine treatment in long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, v. 36, n. 1, p. 73-76, 1999.

VESTERGAARD, Peter. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporosis international*, v. 18, p. 427-444, 2007.

VESTERGAARD, Peter. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporosis international*, v. 18, p. 427-444, 2007.

VIECHTBAUER, Wolfgang. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, v. 30, n. 3, p. 261-293, 2005.

WOTHERSPOON, F. et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *International journal of clinical practice*, v. 62, n. 4, p. 569-574, 2008.

WINZENBERG, Tania et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, v. 342, 2011.

WALTER, Markus et al. No effect of the 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ on β -cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes care*, v. 33, n. 7, p. 1443-1448, 2010.

WEISSGERBER, Tracey L. et al. Haptoglobin phenotype, pre-eclampsia, and response to supplementation with vitamins C and E in pregnant women with type-1 diabetes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 120, n. 10, p. 1192-1199, 2013.

WEINBERG, Richard L. et al. Cardiovascular impact of nutritional supplementation with omega-3 fatty acids: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, n. 5, p. 593-608, 2021.

WIERZEJSKA, Regina Ewa. Dietary supplements—for whom? The current state of knowledge about the health effects of selected supplement use. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 17, p. 8897, 2021

WALD, David S.; LAW, Malcolm; MORRIS, Joan K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*, v. 325, n. 7374, p. 1202, 2002.

YAMADA, Kentaro et al. Preventive and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis: an observation in nonobese diabetic (NOD) mice. *Diabetes*, v. 31, n. 9, p. 749-753, 1982.

YONEMURA, Yutaka et al. Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors: evidence of islet B-cell regeneration. *Diabetes*, v. 33, n. 4, p. 401-404, 1984.

YI, Xin et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 7, n. 5, p. 1100-1110, 2014.

YU, Josephine et al. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 22, p. 14434, 2022.

ZIPITIS, Christos S.; AKOBENG, Anthony K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*, v. 93, n. 6, p. 512-517, 2008.

ZHAI, Junya et al. Effects of coenzyme Q10 on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 12, n. 1, p. e0170172, 2017.

ZHANG, Shi-ying et al. Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *International journal of endocrinology*, v. 2018, 2018.

ZHONG, Naer; WANG, Jingnan. The efficacy of omega-3 fatty acid for gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*, v. 35, n. 1, p. 4-9, 2019.

ZHANG, Yu et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, v. 366, 2019.

Apêndice I – Check-list PRISMA 2020



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	p. 32
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	p. 32
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p. 33-34
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p. 34
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p. 35-37
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p. 35-36
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p. 35-36
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 37
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 37
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	P. 37-38
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	p. 37-38
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 38

Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	p. 38-39
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	p. 38-39
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	p. 38-39
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p. 37
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	p. 38-39
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	p. 38-39
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	p. 38-39
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p. 38-39
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	p.39-40
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p. 133
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	-
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	p. 109-129
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	p. 104-108
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimates and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	p.135-136
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	p.132
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g.confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	p. 57-58 p.134-136
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-

	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p. 60-75
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p. 76-77
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p. 76-77
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p. 77-78
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p. 34
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p. 34
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	p.34
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	p. 78
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	p. 78
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Apêndice II – Estratégias e termos para busca de relatos nas bases de dados

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA E TERMOS PARA BUSCA
MEDLINE	<p>#1: randomized controlled trial [pt] #2: controlled clinical trial [pt] #3: randomized [tiab] #4: placebo [tiab] #5: clinical trials as topic [mesh: noexp] #6: randomly [tiab] #7: trial [ti] #8: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR #6 OR #7 #9: animals [mh] NOT humans [mh] #10: #8 NOT #9 #11: insulin dependent diabetes mellitus AND (vitamin OR trace element OR mineral OR antioxidant OR fatty acid OR amino acid) #12: #10 AND #11</p>
Embase	<p>#1: ‘insulin dependent diabetes mellitus’ #2: ‘vitamin’ #3: ‘trace element’ #4: ‘mineral’ #5: ‘antioxidant’ #6: ‘fatty acid’ #7: ‘amino acid’ #8: #1 AND #2 #9: #1 AND #3 #10: #1 AND #4 #11: #1 AND #5 #12: #1 AND #6 #13: #1 AND #7 #14: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</p>

	#15: #14 AND 'randomized controlled trial'/de
CENTRAL	Busca realizada na aba "ensaios" #1: (insulin dependent diabetes mellitus):ti,ab,kw #2: vitamin #3: trace element #4: mineral #5: antioxidant #6: fatty acid #7: amino acid #8: #1 AND #2 #9: #1 AND #3 #10: #1 AND #4 #11: #1 AND #5 #12: #1 AND #6 #13: #1 AND #7 #14: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
LILACS	diabetes tipo 1 AND (vitamina OR elemento traço OR mineral OR antioxidante OR ácido graxo OR aminoácido)
Grey Literature Report	insulin dependent diabetes mellitus
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: insulin dependent diabetes mellitus Other terms: vitamin OR mineral OR trace element OR antioxidant OR amino acid OR fatty acid Study Results: "With Results"

Apêndice III – Classificação final e de cada domínio do risco de viés através do instrumento risk of bias 2 (rob2)

	D1	D2	DS	D3	D4	D5	AF
VITAMINAS DO COMPLEXO B							
Alian (2012)	+	-	-	-	+	?	-
Chase (1990)	+	+	NA	+	+	?	?
Elbarbary (2020)	+	+	NA	+	+	+	+
Fraser (2012)	+	-	NA	-	+	+	-
Lewis (1992)	+	+	NA	+	+	?	?
Mendola (1989)	+	?	NA	+	+	?	?
Mackenzie (2006)	+	+	NA	+	+	?	?
Peña (2004)	+	+	+	+	+	?	?
Peña (2013)	+	+	-	+	+	?	?
Pozzilli (1995)	+	+	NA	+	+	?	?
Vague (1989)	+	-	NA	+	+	?	-
Valerio (1999)	+	+	NA	+	+	?	?
Wotherspoon (2008)	+	-	NA	+	+	?	-
VITAMINA D							

Ataie-Jafari (2013)	+	-	NA	+	+	?	-
Bizzarri (2010)* Napoli (2013)#	+	?	NA	-	+	+	-
Bogdanou (2017)	+	?	+	+	+	+	?
Gabbay (2012)	+	?	NA	+	+	?	?
Joergensen (2014)	+	+	NA	+	+	+	+
Nwosu (2021)	+	+	NA	+	+	+	+
Treiber (2015)	+	+	NA	+	+	+	+
Walter (2010)	+	+	NA	+	+	?	?
VITAMINA C							
Davison (2008)	+	+	NA	+	+	+	+
Juhl (2004)	+	+	NA	+	+	?	?
Klein (1995)	+	+	NA	+	+	?	?
VITAMINA E							
Astley (1999)	+	-	NA	+	+	?	-
Bursell (1999)	+	-	-	-	+	?	-
Costacou (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Ceriello (1991)	+	?	NA	+	+	?	?

Colette (1988)	+	+	+	+	+	?	?
Duntas(1996)	+	?	NA	+	+	?	?
Economides (2005)	+	-	NA	?	+	?	-
Engelen (2005)	+	+	NA	+	+	?	?
Giannini (2017)	+	+	+	+	+	?	?
Gisinger(1988)	?	-	-	-	+	?	-
Manuel-Y-Keenoy (2001)	+	+	NA	+	+	?	?
Parfitt(1996)	+	?	+	+	+	?	?
Pinkney (1999)	+	?	NA	+	+	?	?
Skryme-Jones (2000)* Skryme-Jones (2001)#	+	+	NA	+	+	?	?
VITAMINA C + VITAMINA E							
Beckman (2003)	?	+	NA	+	+	?	?
McCance (2010)* Johnston (2013)# Johnston (2016) # Weissgerber (2013) #	+	+	NA	+	+	+	+
MINEIRAIS E ELEMENTOS TRAÇOS							
Jumaah (2020)	?	+	NA	+	-	?	-
Ludvigsson (2001)	+	+	NA	+	+	?	?

Shidfar (2010)	?	-	NA	+	+	?	-
COMPOSTOS ANTIOXIDANTES							
Andersen (1997)	+	+	NA	+	+	?	?
Huang (2008)	+	+	NA	+	+	?	?
Mollo (2012)	+	?	NA	+	+	?	?
Scaramuzza (2015)	+	+	NA	+	+	?	?
AMINOÁCIDOS							
Mauras (2010)	+	+	+	+	+	?	?
Rossetti (2008)	+	+	+	+	+	?	?
Torres-Santiago (2017)	+	+	+	+	+	+	+
ÁCIDOS GRAXOS							
Britten-Jones (2021)	+	+	NA	+	+	+	+
Haines (1986)	+	-	NA	-	+	?	-
Ivanisevic (2012)* Horvaticcek (2017) #	+	-	NA	-	+	+	-
Khorshidi (2022)	+	-	NA	+	+	+	-
Mori (1991)	+	+	NA	+	+	?	?
O'Mahoney (2020)	+	+	NA	+	+	+	+
Page (2009)	+	?	+	+	+	?	?

Rossing (1996)*
Myrup (2001)[#]

+	-	NA	-	+	?	-
---	---	----	---	---	---	---

D1: Domínio 1 - Risco de viés decorrente do processo de aleatorização

D2: Domínio 2 - Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)

DS: Domínio S - Risco de viés decorrente de efeitos de período e transição (exclusivo da análise de estudos com delineamento *crossover*)

D3: Domínio 3 - Risco de viés devido à falta de dados de resultados

D4: Domínio 4 - Risco de viés na medição do desfecho

D5: Domínio 5 - Risco de viés na seleção do resultado relatado

AF: Avaliação final

*: Estudo principal

[#]: Relato derivado do estudo principal

Tabela 1 – Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
VITAMINAS DO COMPLEXO B									
Alian ² (2012)	Irã	55 (F+M)	8 s	I: 4.4 ± 2.1 a C 3.2 ± 1.9 a	I: 13.2 ± 3.5 a C: 11.5 ± 3.3 a	Vitamina B9 (ácido fólico)	5 mg/dia	<u>n=55</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Fator de von Willebrand (vWF): p=NS • Molécula de adesão intercelular (ICAM): p<0.05* • Molécula de adesão vascular (VCAM): p=0.05 • Albuminúria: p<0.05* 	
Chase ¹ (1990)	EUA	35 (F+M)	12 m	I: 28.7 ± 2.8 d C: 25.3 ± 3.8 d (média/erro padrão)	I: 12.5 ± 3.7a C: 10.8 ± 3.5 a	Vitamina B3 (NI)	≤ 1,5 g/dia	<u>n=18(I)/17(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p>0.05 • Dose de insulina requerida: p>0.05 • Peptídeo-C plasmático: p>0.05 	
Elbarbary ¹ (2020)	Egito	80 (F+M)	12 s	I: 8.4 ± 2.4 a C: 8.9 ± 3 a	I: 15.3 ± 1.6 a C: 15.5 ± 1.7 a	Vitamina B1 (Nitrato de Tiamina) + Vitamina B6 (Cloridrato de piridoxina) + Vitamina B12 (Cianocobalamina)	200 mg/dia + 50 mg/dia + 1000 µg/dia	<u>n=40(I)/40(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p<0.001 • Dose de insulina: p=0.327 • Cistatina C: p<0.001 • Razão albumina/creatinina urinária: p<0.001 • Taxa de filtração glomerular estimada: p=0.297 • Homocisteína: p=0.003 • Creatinina sérica: p=0.608 • Triglicerídeos: p=0.034 • Colesterol: p<0.001 • Colesterol HDL: p=0.004 • Colesterol LDL: p=0.01 • Pressão Arterial: p<0.001 	

Tabela 1 – Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Fraser ¹ (2012)	Noruega	67 (F+M)	24 m	T: 31 a ± NI	18 - 60 a (critério de inclusão)	Vitamina B1 (Benfotiamina)	300 mg/dia	<u>n=28(I)/31(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Marcadores inflamatórios (diversos): p=NS ● Marcadores de condução nervosa (diversos): p=NS ● Perfil lipídico: p=NS ● Pressão arterial (diastólica): p=0.01 ● Homocisteína: p=NS 	–
Lewis ¹ (1992)	EUA	49 (NI)	6 m	≤ 6 s (critério de inclusão)	T: 10 ± 6 (média/erro padrão)	Vitamina B3 (nicotinamida)	40 mg/kg	<u>n=20(I)/29(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=0.9 ● Peptídeo-C em jejum: p=0.4 	?
Mendola ¹ (1989)	Espanha	46 (F+M)	45 d	I: 60.5 ± 45.3 d C: 74.5 ± 86.7 d	I: 18.3 ± 6.7 a C: 15.5 ± 5.5 a	Vitamina B3 (nicotinamida)	1 g/dia	<u>n=10(I)/10(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1: p=NS ● Peptídeo-C: p=NS ● Dose de insulina: p=NS 	?
Mackenzie (2006)	Austrália	124 (F+M)	Imediato + 8 s	I1: 5.8 ± 3.65 a I2: 5.5 ± 4.46 a I3: 5.9 ± 4.06 a C: 4.2 ± 2.84 a	I1: 14.3 ± 2.6 a I2: 14.1 ± 2.6 a I3: 14.3 ± 2.9 a C: 13.6 ± 2.8 a	G1: Vitamina B9 (folato) + Placebo G2: Placebo + Vitamina B6 G3: Vitamina B9 (folato) + Vitamina B6 G4: Placebo	5 mg/dia (folato) + 100 mg/dia (Vit. B6)	<u>Imediato: n=14(I1)/12(I2)/8(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Dilatação mediada por fluxo G1: p=0,001* ● Dilatação mediada por fluxo G2: p=0,007* ● Diâmetro dos vasos em repouso: p=NS <u>8 s: n=31(I1)/31(I2)/30(I3)/30(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Dilatação mediada por fluxo em: p<0,001 ● Dilatação induzida por nitroglicerina: p=NS ● Diâmetro dos vasos em repouso: p=NS 	?
Peña ² (2004)	Austrália Nova Zelândia	38 (F+M)	8 s	G1: 6.5 ± 3.3 a G2: 6.8 ± 3.2 a	G1: 13.7 ± 2.6 a G2: 13.9 ± 2.7 a	Vitamina B9 (ácido fólico)	5 mg/dia	<u>n=21(G1)15(G2)</u> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=0.88 ● Dilatação mediada por fluxo: p<0,001* ● Dilatação mediada por nitroglicerina: p=0.46 ● Homocisteína: p=0.25 ● Fator de von Willebrand: p=0.52 	?

Tabela 1 – Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

(continua)

Autor (ano) ^a	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Peña ² (2013)	Austrália	20 (F+M)	4 m	T: 8.1 ± 4.0 a	T: 15.1 ± 2.6 a	Vitamina B9 (ácido fólico)	0.5; 2.0; 5.0 mg/dia	<p>n=20</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.93 • Dose de insulina: p=0.71 • Colesterol HDL: p=0.73 • Colesterol LDL: p=0.20 • Triglicérides: p=0.89 • Diâmetro da artéria braquial: p=0.72 • Dilatação mediada por fluxo: p=0.96 • Dilatação mediada por nitroglicerina: p=0.85 • Homocisteína: p=0.12 	?
Pozzilli ¹ (1995)	Itália	56 (F+M)	12 m	<4 s (critério de inclusão)	I: 13.2 ± 6.7 a C: 13.2 ± 6.5 a	Vitamina B3 (nicotinamida)	25 mg/kg/dia	<p>n=28(I)/28(C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Dose de insulina requerida: p=NS • Peptídeo-C basal: NS <p>n=6(I)/7(C) (>15a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peptídeo-C estimulado: p=0.02 	?
Vague ¹ (1989)	França	26 (F+M)	9 m	I: 28.2 ± 14 m C: 26.8 ± 6.2 m	I: 29.8 ± 7.3 a C: 26.8 ± 6.2 a	Vitamina B3 (nicotinamida)	3 g/dia	<p>n=11(I)/12(C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p<0.05 • Dose de insulina: p=NS • Peptídeo-C basal: p=0.02 	-
Valerio ¹ (1999)	Itália	10 (F+M)	3 m	I: 5.4 ± 1.2 C: 3.9 ± 0.6 (média/erro padrão)	I: 11.5 ± 1.7 C: 11.4 ± 1.9 (média/erro padrão)	Vitamina B1 (tiamina lipofílica)	50 mg/dia	<p>n=5(I)/5(C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Peptídeo-C: p=NS • Dose de insulina: p=NS 	?
Wotherspoon ¹ (2008)	Inglaterra	16 (F+M)	2 m	I: 25.6 ± 7.2 a C: 25.1 ± 12.0 a	I: 40.7 ± 9.4 a C: 44.0 ± 12.8 a	Vitamina B9 (ácido fólico)	5 mg/dia	<p>n=9(I)/7(C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluxo sanguíneo em resposta a Ach: p=0.4 • Homocisteína: p=0.03* • Óxido Nítrico: p=0.32 • Prostaglandinas: p=0.43 • Status antioxidante total: p=NS • Glutaciona plasmática: p=NS 	-

Tabela 1 – Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

(continua)

Autor (ano) ^a	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
VITAMINA D									
Ataie-Jafari ¹ (2013)	Irã	61 (F+M)	6 m	I: 44 ± 14 d C: 38 ± 18 d	I: 10.2 ± 2.5 a C: 11.1 ± 1.6 a	Vitamina D (alfacalcidol)	0.25 - 0.50 µg/dia	<u>n=29(I)/25(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.275 • Peptídeo-C em jejum: p=NS • Dose de insulina/kg/dia: p=0.285 	
Bizzarri ¹ (2010)	Itália	34 (F+M)	24 m	<12 s (critério de inclusão)	T: 18 (11-35) (mediana/mín-máx)	Vitamina D (calcitriol)	0.25 µg/dia	<u>n=15(I)/12(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Peptídeo-C em jejum: p=NS • Dose de insulina requerida: p=NS 	
Bogdanou ² (2017)	Alemanha	42 (F+M)	3 m	G1: 13.2 ± NI a G2: 11.4 ± NI a	G1: 48 ± NI a G2: 35.5 ± NI a	Vitamina D (colecalfiferol)	4000 IU/dia	<u>n=21(G1)/18(G2)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p<0.001* • Perfil de linfócitos Treg: p>0.2 • Dose de insulina requerida: p<0.036* 	
Gabbay ¹ (2012)	Brasil	38 (F+M)	18 m	I: 2.2 ± 1.2 m C: 2.7 ± 1.7 m	I: 13.5 ± 5.1 a C: 12.5 ± 4.8 a	Vitamina D (colecalfiferol)	2000 IU/dia	<u>n=17(I)/18(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.53 • Peptídeo-C em jejum: p=0.91 • Dose de insulina requerida: p=0.91 • IL-12: p=0.91 • TNF: p=0.73 • IL-10: p=0.91 • CCL2: p=0.02 (12m) • Células T regulatórias (%): p=0.04* (12m) 	
Joergensen ² (2014)	Dinamarca	48 (F+M)	12 s	40 (19-66) a (mediana/mín-máx)	56 (40-74) a (mediana/mín-máx)	Vitamina D (paricalcitol)	Até 2 µg/dia	<u>n=45</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Pró-peptídeo natriurético cerebral (proBNP): p=0.39 • Copeptina plasmática: p=0.14 • Taxa de filtração glomerular estimada: p=0.012 (redução) • Taxa de excreção urinária de albumina: p=0.03 	

Tabela 1 – Características dos estudos com suplementação de vitaminas do complexo B e vitamina D

Autor (ano) ^a	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Napoli ¹ (2013)	Itália	27 (F+M)	12 m	<12 s (critério de inclusão)	I: 22.00 ± 2.34 a C: 22.83 ± 2.14 a (média/erro padrão)	Vitamina D (calcitriol)	0.25 µg/dia	n=12(I)/15(C) • Turn-over ósseo (beta-crosslaps): p=0.29 • Osteocalcina: p=0.39	–
Nwosu ¹ (2021)	EUA	36 (F+M)	12 m	<3 m (critério de exiinclusão)	I: 13.25 ± 2.76 a C: 14.28 ± 2.86 a	Vitamina D (ergocalciferol)	50.000 IU/s/2m + 100.000 IU/m/10m	n=18(I)/18(C) • HbA1c: p=0.09 • Peptídeo-C de jejum: p=0.54 • Dose de insulina/dia: p=0.046 • Dose de insulina ajustada para A1c: p=0.03 • IL-2: p=0.23 • IL-4: p=0.39 • IL-6: p=0.57 • IL-8: p=0.73 • IFN-γ: p=0.09 • TNF-α: p=0.03	+
Treiber ¹ (2015)	Áustria	30 (F+M)	12 m	I: 61 ± 20 d C: 61 ± 28 d	I: 12 (11.0-17.5) C: 13 (9.5-15.5) (mediana/25%-75%)	Vitamina D (colecalfiferol)	70 IU/kg/dia	n=14(I)/15(C) • HbA1c: p=NS • Peptídeo-C de jejum: p=0.078 • Requerimento de insulina: p=NS • % CD4+: p=NS • % CD8+: p=NS • % CD19+: p=NS • % NK: p=NS • % NKT: p=NS • Capacidade de supressão do Treg: p=0.017 • Apoptose de Tregs e Teffs: p=NS • Porcentagem média de Tregs: p=NS	+
Walter ¹ (2010)	Alemanha	40 (F+M)	9 m	<62 d (critério de inclusão)	I: 31.4 ± 6.8 a C: 24.0 ± 6.0 a (mediana/desvio padrão)	Vitamina D (calcitriol)	0.25 µg/dia	n=20(I)/18(C) • HbA1c: p=0.51 • Peptídeo-C em jejum: p=0.66 • Dose de insulina: p=0.92	?

Dados em Média ± Desvio Padrão, com exceção dos sinalizados, que estão descritos como reportados pelos estudos.

^a: Delineamento = ¹: Paralelo; ²: Crossover.

^b: Total DM1 aleatorizados.

^c: Valor de “n” referente a amostra analisada; valores de “p” conforme relatado.

^d: Classificação geral *RoB 2* =  : baixo risco;  : alguma preocupação;  : alto risco.

*: Em relação ao valor basal do grupo intervenção.

Abreviações: DI: duração da intervenção; D/F: dose/frequência; M: masculino; F: feminino; C: controle; I: intervenção; T: total (C+I); G: grupo; d: dias; s: semanas; m: meses; a: anos; SG: semana gestacional; NI: não informado.

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
VITAMINA C									
Davison ¹ (2008)	País de Gales	12 (M)	Imediato	I: 14 ± 9 a C: 8 ± 7 a	I: 27 ± 2 a C: 27.5 ± 5 a	Vitamina C (ácido ascórbico)	1 g 2h antes do exercício	<p><u>n=6(I)/6(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Performance no exercício: p=NS ● Produção de radical livre: p<0.05 ● Hidroperóxido lipídico – LOOH: p<0.05 	
Juhl ¹ (2004)	Dinamarca	20 (NI)	6 m	I: 18.0 (15-20) a C: 18.5 (18-19) a (mediana/25-75%)	I: 35.3 ± 8.5 a C: 37.8 ± 6.6 a	Vitamina C (ácido ascórbico)	6 g/dia	<p><u>n=10(I)/10(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Taxa de escape transcapilar: p<0.031 ● Fragilidade capilar: p=NS ● Teste de resistência capilar: p=0.28* ● Fator de von Willebrand: p=NS ● Fibrinogênio: p=NS ● Fibronectina: p=NS ● Grau da retinopatia: p=NS ● Albuminúria: p=NS ● Fluxo plasmático renal: p=NS ● Taxa de filtração glomerular: p=0.54 	
Klein ¹ (1995)	Dinamarca	24 (M)	4 s	I: 7 (2-12) a C: 8 (2-7) a (média/mín-máx)	I: 35 (18-38) a C: 30 (19-36) a (média/ mín-máx)	Vitamina C (ácido ascórbico)	6 g/dia	<p><u>n=12(I)/11(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de filtração glomerular: p=NS ● Fluxo plasmático renal efetivo: p=NS ● Fração de filtração: p=NS ● Albuminúria: p=NS ● Resistência vascular renal: p=NS 	

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
VITAMINA E									
Astley ¹ (1999)	Inglaterra	49 (F+M)	8 s	I: 16.0 ± 6.0 a C: 15.1 ± 5.9 a	I: 38.1 ± 6.6 a C: 38.9 ± 7.5 a	Vitamina E (alfa-tocoferol)	400 IU/dia	<p><u>n=21(I)/21(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Colesterol HDL: p=NS • Oxidação do LDL – lag time (min): p=NS <p><u>n=11(I)/14(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dano oxidativo ao DNA - CRM: p=NS • Dano oxidativo ao DNA - TTM: p=NS • Dano oxidativo ao DNA - DTM: p=NS 	-
Bursell ² (1999)	EUA	46 (F+M)	4 m	T: 4.3 ± 2.7	T: 31.6 ± 7.1	Vitamina E (NI)	1800 IU/dia	<p><u>n=20G1/16G2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Colesterol LDL: p=NS • Acuidade visual: p=NS • Pressão intraocular: p=NS • Pressão arterial sistólica (PAS): p=NS • Pressão arterial diastólica (PAD): p=NS • Tempo médio de circulação (MCT): p<0.002 • Fluxo sanguíneo na retina: p<0.001 • Albuminúria: p=NS • Clearance de creatinina: p=0.039* <p><u>n=23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1): p=0.048* 	-
Costacou ² (2015)	EUA	89 (F+M)	8 s	<u>Hp 1-1:</u> 36.7 ± 8.5 a <u>Hp 2-1:</u> 40.1 ± 7.1 a <u>Hp 2-2:</u> 40.2 ± 4.3 a	<u>Hp 1-1:</u> 49.1 ± 8.2 a <u>Hp 2-1:</u> 49.3 ± 8.7 a <u>Hp 2-2:</u> 50.7 ± 6.2 a	Vitamina E (acetato de d- alfa-tocoferol)	400 IU/dia	<p><u>n=27(1-1)/31(2-1)/29(2-2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efluxo de colesterol: p=0.03 (Hp 2-2) • Tamanho da partícula HDL: p=0.03 (Hp 1-1) • Peroxidação lipídica: p=0.05 (Hp 1-1) 	+

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Ceriello ¹ (1991)	Itália	30 (F+M)	2 m	I1: 6.5 ± 1.0 a I2: 5.5 ± 1.4 a C: 5.8 ± 0.7 a (média/erro padrão)	I1: 41 ± 1.5 a I2: 42 ± 1.0 a C: 40 ± 1.3 a (média/erro padrão)	Vitamina E (NI)	<u>GI1:</u> 1200 mg/dia <u>GI2:</u> 600 mg/dia	<u>n=10(I1)/10(I2)/10(C)</u> ● HbA1 lábil em jejum: p<0.01* ● HbA1 estável: p<0.01* ● Glicosilação de proteína: p<0.001*	?
Colette ² (1988)	França	9 (F+M)	35 d	3 - 33 a (Intervalo de tempo de tratamento com Insulina)	T: 53 ± 13 a	Vitamina E (NI)	1 g/dia	<u>n=9</u> ● HbA1c: p=NS ● Triglicérides: p=NS ● Colesterol: p=NS ● Colesterol HDL: p=NS ● Colesterol LDL: p=NS ● Peróxido lipídico: p=NS ● Apolipoproteína A1: p=NS ● Apolipoproteína B: p=NS ● Agregação plaquetária induzida por ADP: p<0.01* ● Conversão de tromboxano B2 (TXB2) a partir de ácido araquidônico: p<0.05* ● Produção de malonaldeído (MDA): p<0.02*	?
Duntas ¹ (1996)	Alemanha	36 (F+M)	6 m	I1: 9.2 ± 1.4 a I2: 12.4 ± 1.9 a C: 8.7 ± 1.1 a	I1: 41 ± 3.5 a I2: 45 ± 3.8 a C: 39.5 ± 3.5 a	Vitamina E (d-alfa-tocoferol)	<u>GI1:</u> 400 IU/dia <u>GI2:</u> 800 IU/dia	<u>n=12(I1)/12(I2)/12(C)</u> ● HbA1c: p<0.008* (I2) ● Glicose de jejum: p=NS ● Colesterol: p=NS ● HDL: p=NS ● LDL: p=NS ● Triglicérides (TGL): p=NS	?
Economides ¹ (2005)	EUA	32 (F+M)	12 m	T: 25 ± 16 a	T: 44 ± 15 a	Vitamina E (NI)	1.800 IU/dia	<u>n=10(I)/13(C)</u> ● Reatividade vascular da microcirculação: p=NS ● Reatividade vascular da macrocirculação: p=NS ● Função do ventrículo esquerdo: p=NS	-

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Engelen ¹ (2000)	Bélgica	44 (F+M)	6 e 12 m	I: 16 ± 10 a C: 16 ± 7 a	I: 42 (26-54) C: 40 (23-65) (mediana/mín-máx)	Vitamina E (RRR-alfa-tocoferol)	750 IU/dia	<p>n=22(I)/22(C)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Triglicerídeos (TGL): p=NS ● Colesterol: p=NS ● HDL: p=NS ● LDL: p=NS ● Lipoproteína: p=NS ● Glutaciona: p=NS ● Glutaciona peroxidase: p=NS ● Peroxidação lipídica (TBARS): p<0.01 (3 e 9 m) ● Pressão arterial: p=NS ● Dose de insulina: p=NS 	?
Giannini ² (2017)	Itália	10 (F+M)	24 s	T: 12.62 ± 3.37 a	T: 18.87 ± 2.91 a	Vitamina E (acetato de d-alfa-tocoferol)	1200 mg/dia	<p>n=10</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=0.73 ● Clearance de creatinina: p=0.34 ● Albuminúria: p=0.59 ● Pressão arterial: p=0.51 ● Fator de crescimento vascular endotelial: p=0.65 ● Fator de crescimento transformador beta: p=0.91 ● Oxidação do LDL (lag-phase): p=0.002 ● Produção de malonaldeído: p=0.049 	?
Gisinger ² (1988)	Áustria	22 (F+M)	4 s	T: 8.4 ± 1.2 a	T: 23.5 ± 1.3 a	Vitamina E (acetato de DL-alfa-tocoferol)	400 mg/dia	<p>n=21</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Colesterol: p=NS ● Contagem de plaquetas: p=NS ● Pressão arterial: p=NS ● Produção de tromboxano B2 plaquetário: p<0.01 	-

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Manuel-Y-Keenoy ¹ (2001)	Bélgica	44 (F+M)	1 a	I: 16 ± 10 a C: 16 ± 7 a	I: 42 (26-54) a C: 40 (23-45) a (mediana/mín-máx.)	Vitamina E (d-alfa-tocoferol)	750 IU/dia	<p><u>n=22(I)/22(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol (membrana de eritrócitos): p=NS • Fosfolípidios (membrana de eritrócitos): p=NS • Razão poli-insaturado/saturado (membrana de eritrócitos): p=NS • Produção de TBARS (membrana de eritrócitos): p<0,006* • Glutaciona: p=NS • Glutaciona peroxidase: p=NS 	?
Parfitt ² (1996)	Inglaterra	12 (F+M)	8 s	T: 6.6 ± 6.3 a	T: 30.1 ± 5.0 a	Vitamina E (D-alfa-tocoferol)	400 IU/dia	<p><u>n=12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Peroxidação lipídica: p=NS • Dienos conjugados: p=NS • Dienos conjugados: p=NS • Colesterol total: p=NS • Colesterol HDL: p=NS • Colesterol LDL: p=NS • Triglicerídeos: p=NS <p><u>n=7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dienos conjugados: p<0.05 • Dienos conjugados: p<0.05 	?
Pinkney ¹ (1999)	Inglaterra	46 (F+M)	3 m	T: 16.0 (9.3-24.0) a (mediana/25%-75%)	T: 39.0 ± 10.8 a	Vitamina E (d-alfa-tocoferol)	500 IU/dia	<p><u>n=13(I)/13(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=NS • Dilatação mediada por fluxo: p=0.0036 • Oxidação do LDL: p=NS • Albuminúria: p=NS 	?
Skyrme-Jones ¹ (2000)	Austrália	41 (F+M)	3 m	I: 110 ± 71 m C: 119 ± 60 m	I: 23 ± 6 a C: 28 ± 5 a	Vitamina E (all-rac-alfa-tocoferol)	1000 IU/dia	<p><u>n=20(I)/21(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatação mediada por fluxo: p<0.0084 • Vasodilatação induzida por nitroglicerina: p=0.08* • Complacência arterial sistêmica: p=NS • Fluxo sanguíneo induzida por ACh: p<0.05 • Resistência vascular induzida por ACh: p<0.05 • Oxidação do LDL: p<0.05 	?

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Skyrme-Jones ¹ (2001)	Austrália	41 (F+M)	3 m	I: 110 ± 71 m C: 119 ± 60 m	T: 25.8 ± 5 a	Vitamina E (all-rac-alfa-tocoferol)	1000 IU/dia	<u>n=20(I)/21(C)</u> ● P-selectina solúvel: p=NS ● VCAM-1 solúvel: p=NS	?
VITAMINA C + VITAMINA E									
Beckman ¹ (2003)	EUA	26 (F+M)	180 d	T: 11.8 ± 2.8 a	36 ± 10 a	Vitamina C (ascorbato) + Vitamina E (alfa-tocoferol)	1000 mg/dia + 400 IU/dia	<u>n=26</u> ● Vasodilatação endotélio-dependente: p=0.023* ● Vasodilatação endotélio-independente: p=NS ● Oxidação do LDL (lag-phase): p=NS	?
Johnston ¹ (2013)	Irlanda do Norte	57 (F)	Início da 8 ^o à 22 ^o SG até o parto	I: 11.99 ± 8.56 a C: 17.20 ± 8.99 a	I: 31.12 ± 5.09 a C: 30.85 ± 4.91 a	Vitamina C (NI) + Vitamina E (NI)	1000 mg/dia + 400 IU/dia	<u>n=27(I)/30(C)</u> ● Proteína quinase alfa p38 ativada por mitógeno (P38-MAPKalfa): p=NS ● Quinase regulada por sinal extracelular (ERK): p=NS ● c-Jun NH2-terminal quinase (JNK): p=NS	+
Johnston ¹ (2016)	Irlanda do Norte	57 (F)	Início da 8 ^o à 22 ^o SG até o parto	I: 12 ± 8.5 a C: 17 ± 8.9 a	I: 31 ± 5 a C: 31 ± 4.9 a	Vitamina C (NI) + Vitamina E (NI)	1000 mg/dia + 400 IU/dia	<u>n=27(I)/30(C)</u> ● Glutathione peroxidase (central): p=0.30 ● Glutathione redutase (central): p=0.49 ● Superóxido dismutase (central): p=0.76 ● Catalase (central): p=0.89 ● Hidroperóxido de fase aquosa (central): p=0.70 ● 8-Iso-prostaglandina F2α (central): p=0.92	+

Tabela 2 – Características dos estudos com suplementação de vitamina C e vitamina E incluídos.

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
McCance ¹ (2010)	Irlanda do Norte Escócia Inglaterra	762 (F)	Início da 8 ^o à 22 ^o SG até o parto	I: 14.0 ± 8.3 a C: 15.0 ± 8.0 a	I: 29.5 ± 5.6 a C: 29.6 ± 5.7 a	Vitamina C + Vitamina E (alfa-tocoferol)	1000 mg/dia + 400 IU/dia	<u>n=379(I)/382(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pré-eclâmpsia: p=0.20 • Hipertensão gestacional: p=0.92 • Morte fetal: p=NS • Baixo peso ao nascer para idade gestacional: p=0.08 • Razão PAI-1/PAI-2: p=0.78 	
Weissgerber ¹ (2013)	Irlanda do Norte Escócia Inglaterra	762 (F)	Início da 8 ^o à 22 ^o SG até o parto	<u>Hp 1-1:</u> 14.6 ± 7.9 a <u>Hp 2-1:</u> 14.1 ± 8.0 a <u>Hp 2-2:</u> 15.1 ± 8.5 a	<u>Hp 1-1:</u> 29.7 ± 5.7 a <u>Hp 2-1:</u> 29.6 ± 5.5 a <u>Hp 2-2:</u> 29.8 ± 5.6 a	Vitamina C + Vitamina E (alfa-tocoferol)	1000 mg/dia + 400 IU/dia	<u>n=99(1-1)/329(2-1)/247(2-2)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência de pré-eclâmpsia: p=0.39 • Pré-eclâmpsia severa: p=0.29 • Pré-eclâmpsia precoce <34SG: p=0.58 • Pré-eclâmpsia precoce <37SG: p=0.55 	

Dados em Média ± Desvio Padrão, com exceção dos sinalizados, que estão descritos como reportados pelos estudos.

^a: Delineamento = ¹: Paralelo; ²: Crossover.

^b: Total DM1 aleatorizados.

^c: Valor de “n” referente a amostra analisada; valores de “p” conforme relatado.

^d: Classificação geral *RoB 2* = : baixo risco; : alguma preocupação; : alto risco.

*: Em relação ao valor basal do grupo intervenção.

Abreviações: DI: duração da intervenção; D/F: dose/frequência; M: masculino; F: feminino; C: controle; I: intervenção; T: total (C+I); G: grupo; d: dias; s: semanas; m: meses; a: anos; SG: semana gestacional; NI: não informado.

Tabela 3 – Característica dos estudos com suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes incluídos.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
MINERAIS E ELEMENTOS TRAÇOS									
Jumaah ¹ (2020)	Iraque	50 (F+M)	180 d	NI	1-16 a (critério de inclusão)	Vitamina D (colecalfiferol) + Magnésio (NI) + Zinco (NI)	800 IU/dia + 3 mg/kg/dia + 2 mg/dia	<u>n=25(I)/25(C)</u> ● Sinais e sintomas gerais da DM1: p=0.01 ● Sinais e sintomas de cetoacidose diabética: p=0.01	
Ludvigsson ¹ (2001)	Suécia	46 (F+M)	2 a	Incluídos no momento da primeira dose de insulina	I: 10.2 ± 3.8 a C: 10.5 ± 3.0 a	Vitamina B3 (nicotinamida) + Vitamina C (NI) + Vitamina E (NI) + Beta-caroteno + Selênio (NI)	300 - 900 mg/dia + 300 - 900 mg/dia + 30 - 90 mg/dia + 5 - 15 mg/dia + 150 - 450 µg/dia	<u>n=24(I)/21(C)</u> ● HbA1c: p=NS ● Dose de insulina: p=NS ● Peptídeo-C: p=NS ● Autoanticorpos anti-insulina (IAA): p=NS ● Anticorpos anti-ácido glutâmico descarboxilase (GADA): p=NS ● Anticorpos anti-ilhotas (ICA): p=NS	
Shidfar ¹ (2010)	Irã	52 (F+M)	3 m	I: 3.86 ± 1.97 a C: 4.10 ± 2.24 a	I: 13.16 ± 3.48 a C: 13.56 ± 3.55 a	Vitamina A (palmitato de retinol) + Zinco (zinco elementar)	12.500 UI/dias alternados + 10 mg/dia	<u>n=25(I)/23(C)</u> ● Apoproteína B: p=0.0001* ● Apoproteína A-I: p<0.0001 ● Glicose de jejum: p=NS ● Insulina requerida: p=NS ● Relação Apoproteína B/apoproteína: p=0.02	

Tabela 3 – Característica dos estudos com suplementação de minerais, elementos traços e compostos antioxidantes incluídos.

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
COMPOSTOS ANTIOXIDANTES									
Andersen ¹ (1997)	Dinamarca	34 (F+M)	12 s	I: 15.9 ± 1.8 a C: 20.8 ± 2.5 a	I: 35.0 ± 2.0 a C: 35.3 ± 2.4 a	Coenzima Q10	100 mg/dia	n=17(I)/17(C) <ul style="list-style-type: none"> HbA1c: p=NS Dose de insulina: p=NS Colesterol HDL: p=NS Colesterol LDL: p=NS Pressão Arterial sistólica: p=NS Pressão Arterial Diastólica: p=NS Episódios de hipoglicemia/semana: p=NS 	?
Huang ¹ (2008)	EUA	40 (F+M)	3 m	I: 7 ± 3.5 a C: 7 ± 4.1 a	I: 14 ± 2.4 a C: 15 ± 1.9 a	ALA (Ácido alfa-lipóico de liberação controlada - CRLA)	600 - 1200 mg/dia	n=26(I)/9(C) <ul style="list-style-type: none"> HbA1c: p=NS Potencial reativo antioxidante total (TRAP): p=NS Oxidação Lipídica (TBARS MDA): p=NS Oxidação de proteínas (Proteína carbonil): p=NS Dano oxidativo ao DNA (8OH2dG): p=NS 	?
Mollo ¹ (2012)	Itália	51 (F+M)	5 s	NI	I: 43 ± 9 a C: 46 ± 11 a	ALA (Ácido alfa-lipóico)	600 mg/dia	n=26(I)/25(C) <ul style="list-style-type: none"> Tempo de coagulação: p<0.001 Expressão basal de CD41: p<0.001 Expressão basal de CD62P: p<0.001 Proteína C-Reativa plasmática: p=0.40 8-Iso-PG F2α: p=0.19 	?
Scaramuzza ¹ (2015)	Itália	71 (F+M)	6 m	I: 7.7 ± 4.9 a C1: 8.2 ± 5.6 a C2: 8.8 ± 5.7 a	I: 16.1 ± 3.1 a C1: 16.0 ± 3.4 a C2: 16.5 ± 4.3 a	ALA (ácido alfa-lipóico de liberação lenta) + Dieta antioxidante	400 mg/dia	n=25(I)/27(C1)/19(C2) <ul style="list-style-type: none"> HbA1c: p=NS Requerimento de insulina: p=0.887 Função endotelial (score RH-PAT): p=0.045* 	?

Dados em Média ± Desvio Padrão, com exceção dos sinalizados, que estão descritos como reportados pelos estudos.

^a: Delineamento = ¹: Paralelo; ²: Crossover.

^b: Total DM1 aleatorizados.

^c: Valor de “n” referente a amostra analisada; valores de “p” conforme relatado.

^d: Classificação geral *RoB 2* = : baixo risco; : alguma preocupação; : alto risco.

*: Em relação ao valor basal do grupo intervenção.

Abreviações: DI: duração da intervenção; D/F: dose/frequência; M: masculino; F: feminino; C: controle; I: intervenção; T: total (C+I); G: grupo; d: dias; s: semanas; m: meses; a: anos; NI: não informado.

Tabela 4 – Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados	Risco de viés ^c
AMINOÁCIDOS									
Mauras ² (2010)	EUA	10 (F+M)	Imediato	T: 6.2 ± 3.3 a	T: 15.2 ± 1.4 a	Glutamina	0.25 g/kg pré-exercício + 0.25 g/kg na hora de dormir 42 g total Lisina: 3.1 g Histidina: 1.7 g Arginina: 3.1 g Aspartato: 2.8 g Treonina: 2.3 g Serina: 2 g Glutamato: 1 g Prolina: 3.3 g Glicina: 2.7 g Alanina: 1.7 g Cisteína: 1.1 g Valina: 3 g Metionina: 0.7 g Isoleucina: 2.7 g Leucina: 4.6 g Tirosina: 4.1 g Fenilalanina: 0.5 g Triptofano: 0.9 g Glutamina: 2.1 g	<u>n=10(I)/10(C)</u> ● Controle glicêmico durante o exercício: p=0.84 ● Controle glicêmico durante a noite (hipoglicemia): p=0.02 <u>n=10</u> ● Noradrenalina: p=0.411 ● Adrenalina: p=0.756 ● Cortisol: p=0.846 ● Hormônio do crescimento: p=0.772 ● Glucagon: p=0.028 <u>Testes Cognitivos:</u> ● Fazer percurso A: p=0.072 ● Fazer percurso B: p=0.014 ● Teste PASAT 3s: p=0.031 ● Teste PASAT 2s: p=0.038 ● Intervalo de dígitos para frente: p=0.028 ● Intervalo de dígitos reverso: p=0.011 ● Vigilância de dígitos: p=0.065 ● Fluência verbal: p=0.002 ● Palavra Stroop: p=0.014 ● Cor Stroop: p=0.002 ● Cor-Palavra Stroop: p=0.042 ● Teste de memória verbal: p=0.015	?
Rossetti ² (2008)	Itália	10 (F+M)	Imediato	T: 17 ± 7.8 a	T: 30 ± 8 a	Aminoácidos		<u>n=12</u> ● Glicose plasmática pós-exercício: p=0.58 ● GLP-1: p=0.37 ● Episódios de hipoglicemia noturna: p=0.045 ● Probabilidade de hipoglicemia noturna: p=0.02 ● Sensibilidade à insulina: p=0.186	+
Torres-Santiago ² (2017)	EUA	13 (F+M)	Imediato	T: 7.9 ± 1.3 a	T: 15.9 ± 1.6 a	Glutamina	0.25 g/kg pré-exercício + 0.25 g/kg na hora de dormir		

Tabela 4 – Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
ÁCIDOS GRAXOS									
Britten-Jones ¹ (2021)	Austrália	43 (F+M)	180 d	I: 14.0 (6.0-25.0) C: 16.5 (7.0-26.0) (mediana/25% -75%)	I: 48.1 ± 19.2 a C: 40.5 ± 19.6 a	Ômega-3 (óleo de peixe)	EPA: 1080 mg/dia + DHA: 720 mg/dia	n=21(I)/22(C) <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.69 • Comprimento central da fibra nervosa do nervo da córnea (CNFL): p<0.001 • Densidade central dos ramos de nervos da córnea (CNBD): p=0.002 • Densidade central da fibra nervosa da córnea (CNFD): p=0.004 • Qualidade de vida (5Q-5D-5L): p=0.99 • Função de fibras nervosas menores (CSP): p=0.64 • Reflexo axonal sudomotor (QSART): p=0.25 • Excitabilidade nervosa: p=0.61 • Colesterol total: p=0.58 • Colesterol HDL: p=0.22 • Colesterol LDL: p=0.87 	
Haines ¹ (1986)	Inglaterra	41 (F+M)	6 s	NI	I: 43.2 ± 9.0 a C: 41.6 ± 10.0 a	Ômega-3 (óleo de peixe)	EPA: 2.7 mg/dia** + DHA 1.9 mg/dia**	n=19(I)/22(C) <ul style="list-style-type: none"> • HbA1: p=NS • Produção de tromboxano plaquetário: p=0.02 • Tempo de sangramento: p=0.80 • Fibrinogênio: p=0.02 • Fatores de coagulação: p=0.02 (fator X) • Antitrombina III: p=NS • Albuminúria: p=NS • Pressão arterial: p=NS • Colesterol total: p=NS • HDL: p=0.9 • Triglicerídeos: p=0.5 	

Tabela 4 – Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Horvaticek ¹ (2017)	Croácia	111 (F)	Início da 9º SG até o parto	5-30 anos (critério de inclusão)	I: 29.8 ± 5.5 a C: 29.6 ± 5.8 a	Ômega-3 (óleo de peixe)	EPA: 120 mg/dia + DHA: 616 mg/dia	<u>n=47(I)/43(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c materna: p=0.469 • Dose de insulina de ação prolongada: p<0.021* • Peptídeo-C de jejum materna: p=0.001 • Peso ao nascer: p=0.518 • Incidência de macrosomia fetal: p=0.576 • Peptídeo-C do recém-nascido: p=0.005 • HOMA-IR 2 do recém-nascido: p=0.036 • Glicose plasmática do recém-nascido: p=0.042 	–
Ivanisevic ¹ (2021)	Croácia	111 (F)	Início da 11º à 12º SG até o parto	I: 11.8 ± 6.9 a C: 13.8 ± 7.3 a	I: 29.4 ± 5.3 a C: 30.5 ± 5.2 a	Ômega-3 (óleo de peixe)	EPA: 120 mg/dia + DHA: 616 mg/dia	<u>n=42(I)/42(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.954 • Ganho de peso gestacional: p=0.002 (3º trimestre) • Peptídeo-C materno: p=0,045 (3º trimestre) • 	–
Khorshidi ¹ (2022)	Irã	60	12 s	I: 7.6 ± 2.3 a C: 7.4 ± 2.8 a	I: 13.8 ± 2.3 a C: 12.9 ± 2.4 a	Ômega-3 (NI)	EPA: 180 mg/dia + DHA: 120 mg/dia	<u>n=26(I)/25(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.118 • Triglicérido: p=0,022 • Colesterol total: p=0.881 • Colesterol HDL: p=0.531 • Colesterol LDL: p=0.532 • Dilatação mediada por fluxo: p=0.006 • Creatinina: p=0.267 	–
Mori ¹ (1991)	Austrália	27 (M)	3 s	3 - 34 a (mín-máx)	I: 34.4 ± 1.9 C1: 33.8 ± 2.1 C2: 34.2 ± 1.9 (média/erro padrão)	Ômega-3 (óleo de peixe)	15g/dia (ω-3: 5.2g ω-6: 0.3g)	<u>n=9(I1)/9(I2)/9(C)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total: p=NS • Colesterol LDL: p=NS • Colesterol HDL2: p<0.01 • Colesterol HDL3: p<0.05 • Triglicéridos: p<0.01 	?

Tabela 4 – Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.

(continua)

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Myrup ¹ (2001)	Dinamarca	36 (F+M)	12 m	I: 20 ± 4 a C: 20 ± 6 a	I: 32 ± 7 a C: 34 ± 10 a	Ômega-3 (óleo de fígado de bacalhau)	EPA: 2 g/dia + DHA: 2.6 g/dia	<p><u>n=14(I)/15(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de escape transcápicar (TER): p=NS • Fragmento de protrombina 1 + 2 (F1+2): p=NS • Complexo trombina-antitrombina (TAT): p=NS • Ativador de plasminogênio tecidual (t-PA): p=NS • Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1): p=NS • Atividade de t-PA: p=NS • Alfa 2-antiplasmina (PAP): p=0.04* • Fibrinogênio (FIB): p=NS • D-dímero: p=NS • Antígeno do fator VII (FVIIIag): p=NS • Atividade do fator VII (FVIIc): p=NS • Trombomodulina: p=NS • Fator de van Willebrand: p=NS • Fator plaquetário 4 (PF4): p=NS • Beta-tromboglobulina: p=NS 	
O'Mahoney ¹ (2020)	Inglaterra	27 (F+M)	6 m	I: 15 ± 13 a C: 21 ± 12 a	I: 32 ± 12 a C: 36 ± 17 a	Ômega-3 (óleo de peixe)	EPA: 2.3 g/dia + DHA: 0.8 g/dia	<p><u>n=10(I)/10(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: p=0.404 • Fator de crescimento endotelial: p=0.271 • E-selectina: p=0.598 • P-selectina: p=0.842 • Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α): p=0.678 • Molécula 1 de adesão intracelular: p=0.491 • Dilatação mediada por fluxo: p=0.332 • Peso corporal: p=0.669 • Colesterol total: p=0.432 • Triglicérides: p=0.858 	

Tabela 4 – Característica dos estudos com suplementação de aminoácidos e ácidos graxos incluídos na análise qualitativa.

Autor ^a (ano)	Local	Amostra ^b	DI	Duração do diabetes	Idade	Intervenção (tipo)	D/F	Principais resultados ^c	Risco de viés ^d
Page ² (2009)	EUA	11 (F+M)	Imediato	T: 15.9 ± 9.5 a	T: 34.8 ± 8.9 a	Ácido Graxo de Cadeia Média (óleo de coco)	40g	<p style="text-align: center;"><u>n=11</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Epinefrina: p=0.80 ● Glucagon: p=0.75 ● Sintomas de hipoglicemia: p=NS <p style="text-align: center;"><u>Testes cognitivos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Memória verbal imediata: p=0.009 ● Memória verbal tardia: p<0.001 ● Reconhecimento de memória verbal: p=0.0008 ● Codificação de símbolos em dígitos: p=0.002 ● Busca em mapa total: p=0.04 ● Teste de intervalo de dígitos invertido: p=NS ● Busca telefônica: p=NS 	
Rossing ¹ (1996)	Dinamarca	36 (F+M)	12 m	I: 20 ± 4 a C: 20 ± 6 a	I: 32 ± 7 a C: 34 ± 10 a	Ômega-3 (óleo de fígado de bacalhau)	EPA: 2.0 g/dia + DHA: 2.6 g/dia	<p style="text-align: center;"><u>n=14(I)/15(C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c: p=NS ● Colesterol total: p<0.05* ● Colesterol HDL: p=NS ● Colesterol LDL: p<0.05* ● Colesterol VLDL: p<0.05 ● Triglicérides: p<0.05 ● Apolipoproteínas A e B: p=NS ● Albuminúria: p<0.05* ● Taxa de filtração glomerular: p<0.05* ● Proteína de ligação ao retinol: p<0.05* ● Creatinina: p≤0.01* ● IgG: p=NS 	

Dados em Média ± Desvio Padrão, com exceção dos sinalizados, que estão descritos como reportados pelos estudos.

^a: Delineamento = ¹: Paralelo; ²: Crossover.

^b: Total DM1 aleatorizados.

^c: Valor de “n” referente a amostra analisada; valores de “p” conforme relatado.

^d: Classificação geral *RoB 2* = : baixo risco; : alguma preocupação; : alto risco.

*: Em relação ao valor basal do grupo intervenção.

Abreviações: DI: duração da intervenção; D/F: dose/frequência; M: masculino; F: feminino; C: controle; I: intervenção; T: total (C+I); G: grupo; d: dias; s: semanas; m: meses; a: anos; SG: semana gestacional; NI: não informado.

Tabela 5 – Sumário de achados para avaliação da qualidade da evidência

Questão: Efeitos da suplementação de compostos nutricionais comparado ao placebo em relação a marcadores do metabolismo glicídico em indivíduos com diabetes tipo 1										
Nº de estudos	Desenho do estudo	Avaliação de qualidade				Nº de indivíduos		Efeito	Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Intervenção	Placebo	Absoluto (95% CI)		
Vitamina B3										
HbA1c										
3	ECA	sério ^a	sério ^b	não sério	não sério	57	57	RE: -1.01 (-2.57, 0.44)	MUITO BAIXA ^e	CRÍTICA
Peptídeo-C em jejum										
3	ECA	sério ^a	não sério	não sério	sério ^d	56	55	RE: 0.04 (-0.02, 0.10)	MUITO BAIXA ^f	IMPORTANTE
Dose de insulina requerida										
3	ECA	sério ^a	não sério	não sério	não sério	55	55	RE: -0.20 (-1.33, 0.18)	BAIXA ^g	IMPORTANTE
Vitamina D										
HbA1c										
4	ECA	sério ^a	não sério	sério	não sério	86	79	RE: -0.23 (-0.53, 0.08)	MUITO BAIXA ^h	CRÍTICA
Peptídeo-C em jejum										
4	ECA	sério ^a	não sério	sério ^c	sério ^d	71	69	RE: 0.05 (0.01, 0.09)	MUITO BAIXA ⁱ	IMPORTANTE
Vitamina E										
HbA1c										
4	ECA	sério ^a	não sério	não sério	não sério	75	52	RE: -0.26 (-0.56, 0.05)	BAIXA ^e	CRÍTICO
Ômega-3										
HbA1c										
4	ECA	sério ^a	não sério	não sério	não sério	71	69	RE: -0.33 (-0.54, -0.12)	BAIXA ^e	CRÍTICA

^a Pelo menos metade dos estudos incluídos na análise apresentaram “alguma preocupação” ou “alto risco” quanto a classificação do *Risk of Bias 2 (RoB2)*.

^b Há alto risco de inconsistência pela alta heterogeneidade da análise.

^c Há alto risco de evidência indireta devido as diferentes formas de apresentação dos compostos.

^d Há alto risco de imprecisão pelo número amostral da análise ser inferior ao OIS calculado.

^e Apresenta muito baixa qualidade de evidência devido ao sério risco de viés e inconsistência

^f Apresenta muito baixa qualidade de evidência devido ao sério risco de viés e imprecisão

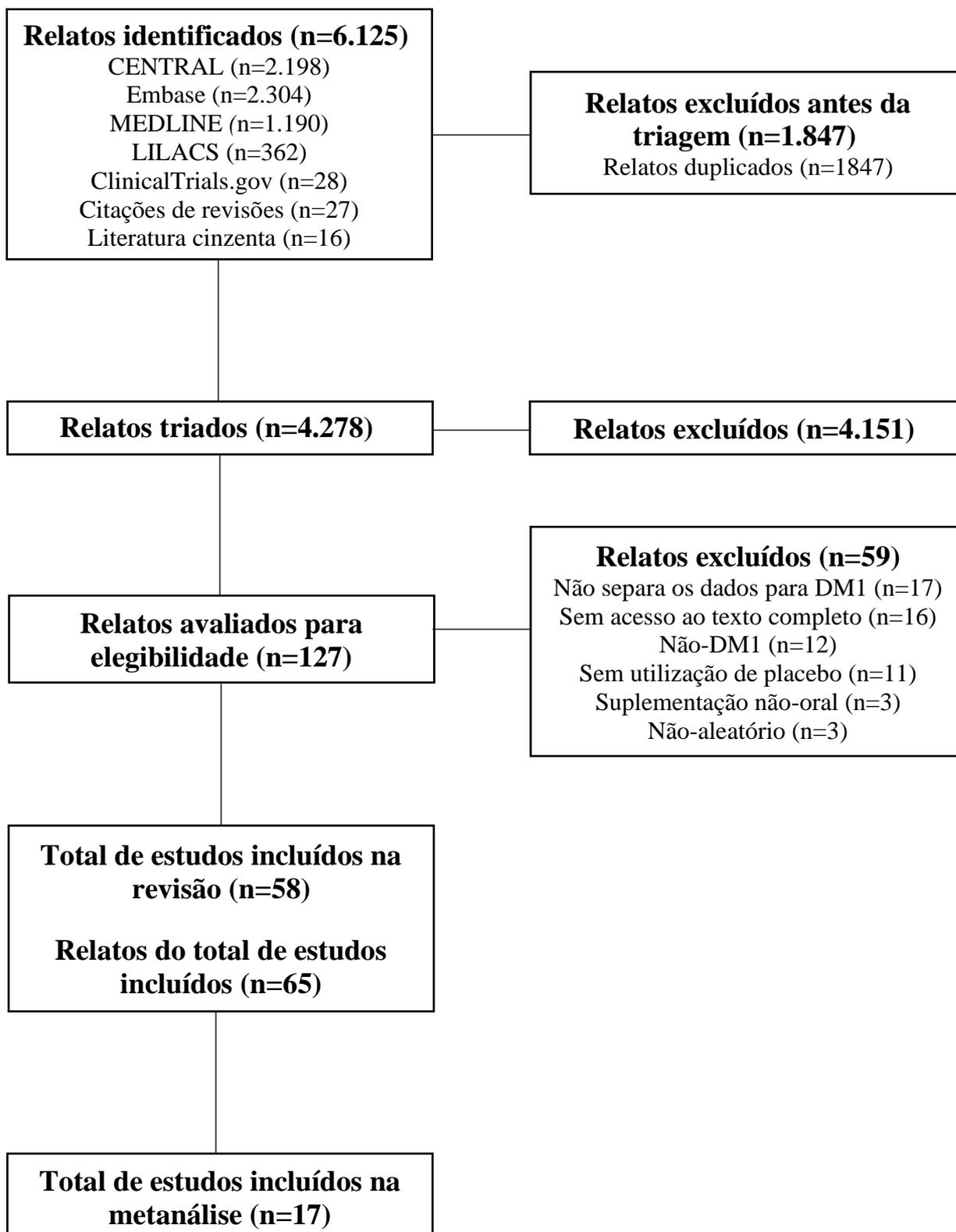
^g Apresenta baixa qualidade de evidência devido ao sério risco de viés

^h Apresenta muito baixa qualidade de evidência devido ao sério risco de viés e evidência indireta

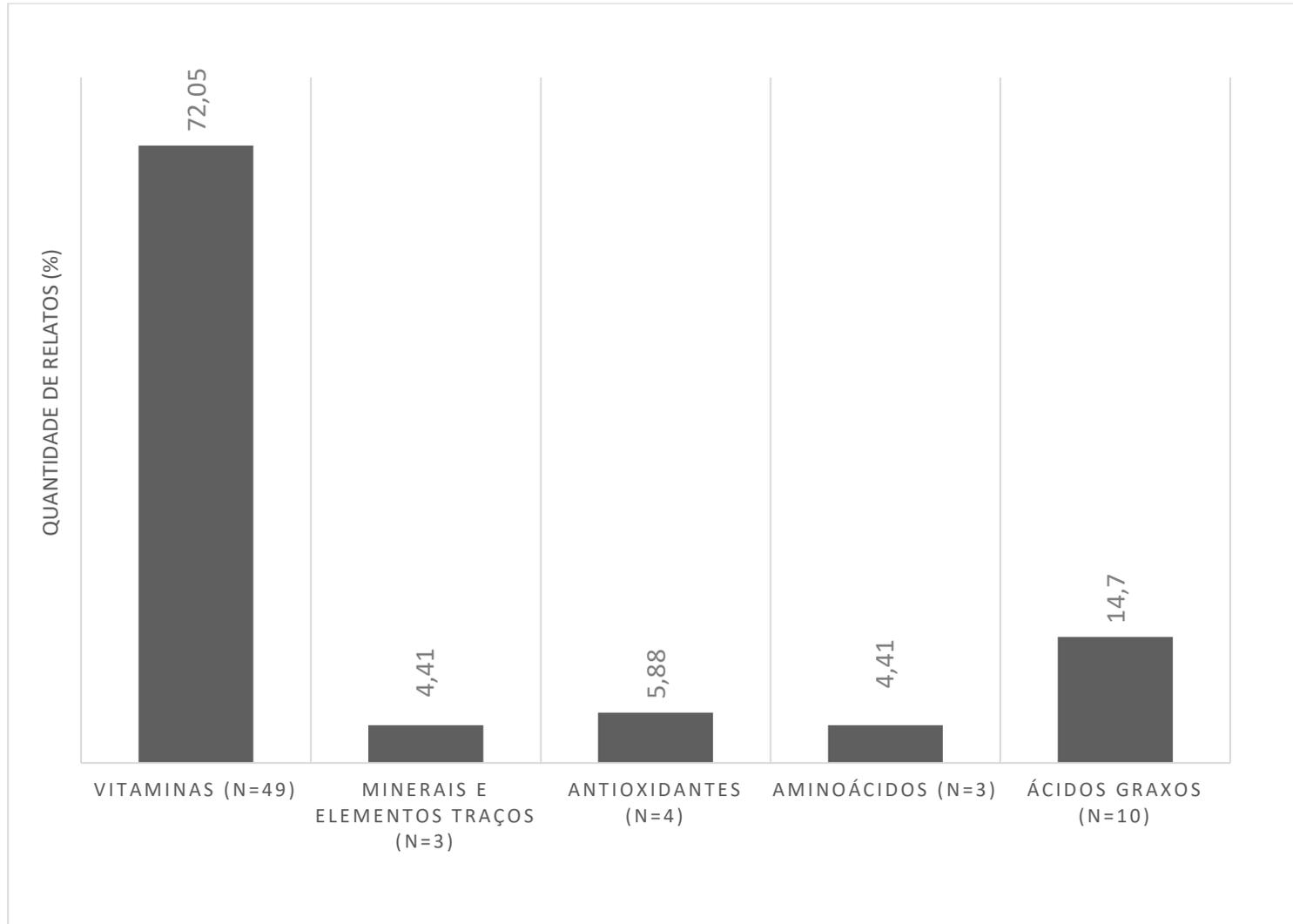
ⁱ Apresenta muito baixa qualidade de evidência devido ao sério risco de viés, evidência indireta e imprecisão

Figuras

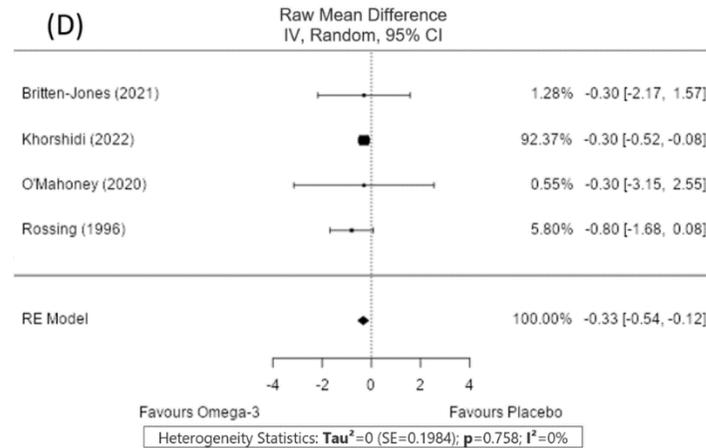
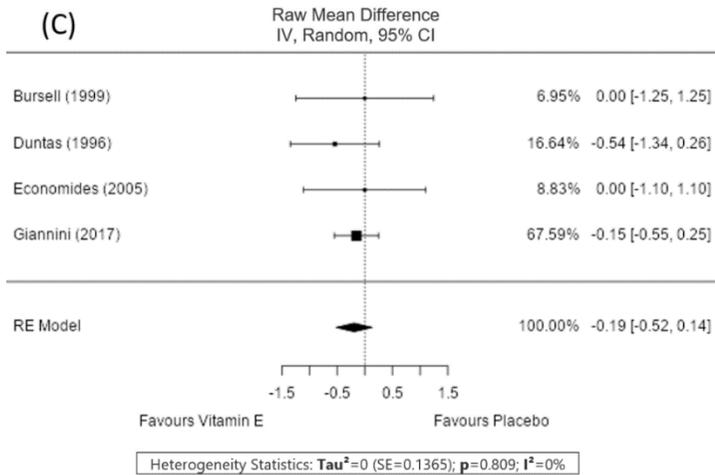
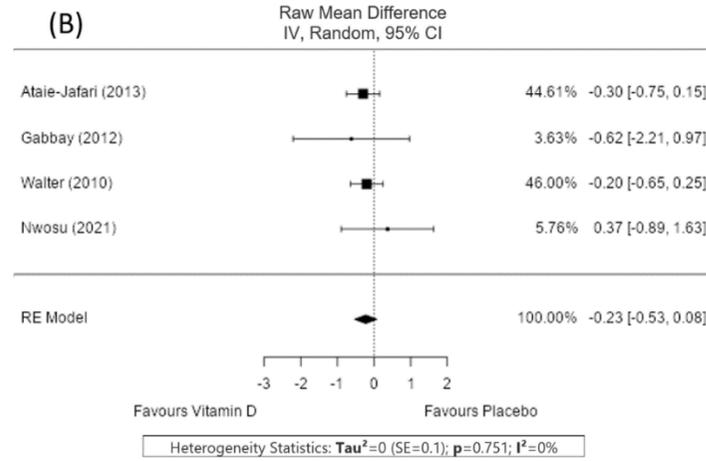
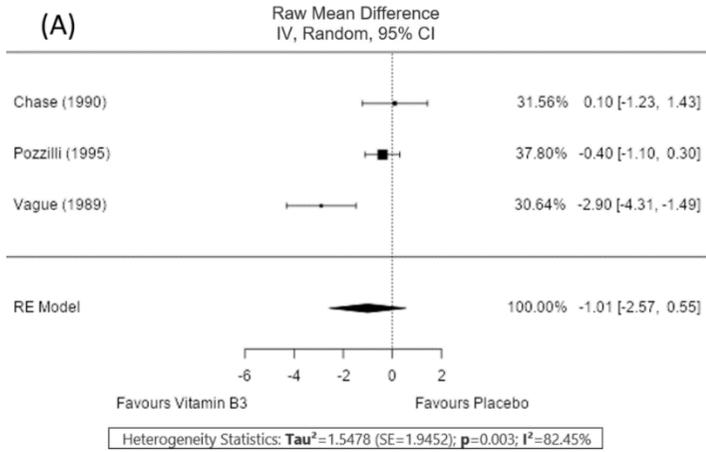
1.



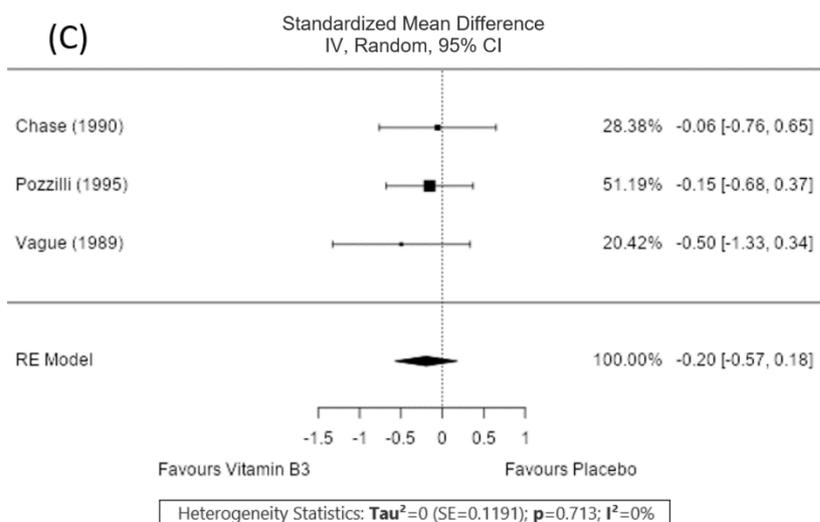
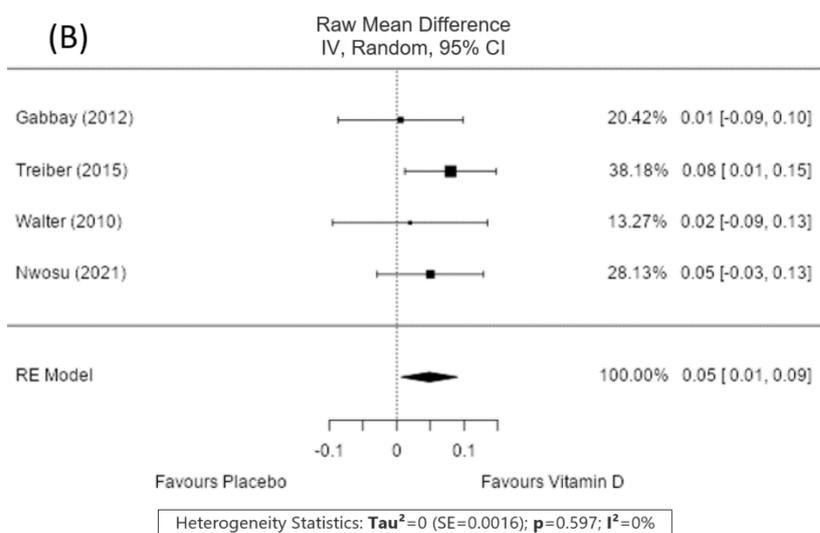
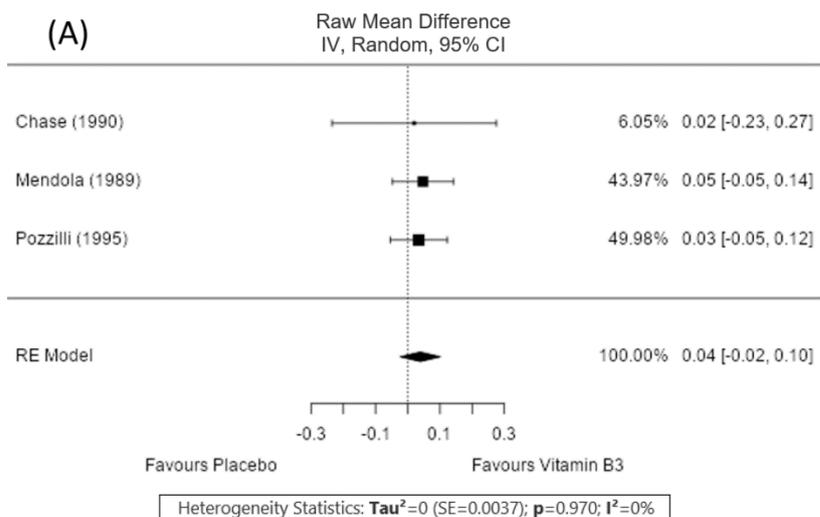
2.



3.



4.



Lista de figuras

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 de busca e seleção dos estudos e relatos incluídos.

Figura 2 – Quantitativo de relatos incluídos para cada classe de composto.

Figura 3 – Metanálises dos efeitos de suplementações na HbA1c.

Figura 4 – Metanálises dos efeitos de suplementações no peptídeo-C de jejum e dose de insulina requerida.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do crescimento de casos do DM1 e novos estudos envolvendo intervenções nessa população, a presente dissertação visa contribuir com a síntese de dados acerca da suplementação de compostos nutricionais, a partir da compilação de diferentes estudos realizados até o presente momento. Dessa forma, ressaltamos a relevância deste estudo em direcionar intervenções na prática clínica e nortear futuras pesquisas na área, apresentando o que se tem de mais completo na literatura acerca de dados de suplementação nutricional do DM1.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **The Lancet**, v. 358, n. 9277, p. 221-229, 2001.

ANDERSON, B. Psychosocial care for young people with diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 10, p. 3-8, 2009.

ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 69-82, 2014.

ABDOU, Eman; HAZELL, Alan S. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. **Neurochemical research**, v. 40, n. 2, p. 353-361, 2015.

ARNETT, Donna K. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 140, n. 11, p. e596-e646, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS E CONGÊNERES (ABIAD). Pesquisa ABIAD aponta crescimento de 10% no consumo de suplementos alimentares no Brasil. **ABIAD**, 2020. Disponível em: < <https://abiad.org.br/pesquisa-de-mercado-suplementos-alimentares/>>. Acesso em: 06 de set. de 2022

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes—2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Supplement_1, 2022.

BROSNAN, John T. Amino Acids, Then and Now--A Reflection on Sir Hans Krebs' Contribution to Nitrogen Metabolism. **lubmb Life**, v. 52, n. 6, p. 265-270, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 729, de 13 de maio de 2005. Institui o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 730, de 13 de maio de 2005. Institui o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, destinado a prevenir a anemia ferropriva e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2018.

BRASIL, Congresso Nacional. Projeto de Lei – PL nº 3758, de 2021. Dispõe sobre a inclusão e presença obrigatória do medicamento VITAMINA D3 na lista RENAME e sua disponibilização no Sistema Único de Saúde e farmácias populares, **Câmara dos Deputados**, Brasília, 2021.

BELL, Kirstine J. et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 2, p. 133-140, 2014.

CAMASCHELLA, Clara. Iron-deficiency anemia. **New England journal of medicine**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.

COLE, Joanne B.; FLOREZ, Jose C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

DUBEY, Pallavi; THAKUR, Vikram; CHATTOPADHYAY, Munmun. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1864, 2020.

EMAD, A. Shalaby; SANAA, MM Shanab. Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. **African journal of pharmacy and pharmacology**, v. 7, n. 10, p. 528-539, 2013.

EWEN, Margaret et al. Insulin prices profile. **Amsterdam: Health Action International**, 2016.

GRAND VIEW RESEARCH. Dietary Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report By Ingredient (Vitamins, Minerals), By Form, By Application, By End User, By Distribution Channel, By Region, And Segment Forecasts, 2022 – 2030. **Grand View Research**, 2022. Disponível em:
< <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dietary-supplements-market>>. Acesso em: 06 de set. de 2022

HANNON, Bridget A. et al. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. **Nutrition & diabetes**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

HEGYI, Juraj; SCHWARTZ, Robert A.; HEGYI, Vladimir. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. **International journal of dermatology**, v. 43, n. 1, p. 1-5, 2004.

HUANG, Dejian; OU, Boxin; PRIOR, Ronald L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1841-1856, 2005.

HUSKISSON, E.; MAGGINI, S.; RUF, M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. **Journal of international medical research**, v. 35, n. 3, p. 277-289, 2007.

HENRÍQUEZ-TEJO, R; CARTES-VELÁSQUEZ, R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura. **Revista chilena de pediatría**, v. 89, n. 3, p. 391-398, 2018.

HUANG, Lili; GAO, Lin; CHEN, Chen. Role of medium-chain fatty acids in healthy metabolism: a clinical perspective. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 32, n. 6, p. 351-366, 2021.

ILONEN, Jorma; LEMPAINEN, Johann a; VEIJOLA, Riitta. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 11, p. 635-650, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 9th edn. **Brussels, Belgium: International Diabetes Federation**, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 10th edn. **Brussels, Belgium: International Diabetes Federation**, 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Atlas Reports: Type 1 diabetes estimates in children and adults. **Brussels, Belgium: International Diabetes Federation**, 2022.

JONKER, Renate; ENGELLEN, Mariëlle PKJ; DEUTZ, Nicolaas EP. Role of specific dietary amino acids in clinical conditions. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. S2, p. S139-S148, 2012.

KRISCHER, Jeffrey P. et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 980-987, 2015.

LIND, Marcus et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 21, p. 1972-1982, 2014.

MORRISH, N. J. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. **Diabetologia**, v. 44, n. 2, p. S14-S21, 2001.

MASSEY, Patrick B. Dietary supplements. **Medical Clinics**, v. 86, n. 1, p. 127-147, 2002.

MENDES, Ana Beatriz Valverde et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta diabetologica**, v. 47, n. 2, p. 137-145, 2010.

MELLENDEZ-RAMIREZ, L. Yvonne; RICHARDS, Robert J.; CEFALU, William T. Complications of type 1 diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 39, n. 3, p. 625-640, 2010.

MAGIORKINIS, Emmanuil; BELOUKAS, Apostolos; DIAMANTIS, Aristidis. Scurvy: past, present and future. **European journal of internal medicine**, v. 22, n. 2, p. 147-152, 2011.

METCALFE, Emma Louise; AVENELL, Alison; FRASER, Andrew. Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: systematic review. **Clinical nutrition**, v. 33, n. 6, p. 958-965, 2014.

NIH STATE-OF-THE SCIENCE PANEL. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: multivitamin/mineral supplements and chronic

disease prevention. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 1, p. 257S-264S, 2007.

PADOVANI, Renata Maria et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 741-760, 2006.

PFIESTER, E. Cost and Rationing of Insulin and Diabetes Supplies: Findings from the T1International Patient Survey. **T1International**. URL: https://www.t1international.com/media/assets/file/T1International_Report_-_Costs_and_Rationing_of_InsulinDiabetes_Supplies_2.pdf, 2020.

RONIS, Martin JJ; PEDERSEN, Kim B.; WATT, James. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 58, p. 583, 2018.

STECK, Andrea K. et al. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 1045-1049, 2011.

SADOWSKA-BARTOSZ, Izabela; BARTOSZ, Grzegorz. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

SCHÖNFELD, Peter; WOJTCZAK, Lech. Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. **Journal of lipid research**, v. 57, n. 6, p. 943-954, 2016.

SMART, Carmel E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. **Pediatric diabetes**, v. 19, p. 136-154, 2018.

SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. **Annual review of food science and technology**, v. 9, p. 345-381, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.

VITAGLIONE, Paola et al. Dietary antioxidant compounds and liver health. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 44, n. 7-8, p. 575-586, 2005.

WHARTON, Brian; BISHOP, Nick. Rickets. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1389-1400, 2003.

WHITE, Brett. Dietary fatty acids. **American family physician**, v. 80, n. 4, p. 345-350, 2009.

WU, Guoyao. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino acids**, v. 37, n. 1, p. 1-17, 2009.

WIERZEJSKA, Regina Ewa. Dietary supplements—for whom? The current state of knowledge about the health effects of selected supplement use. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 17, p. 8897, 2021

YOUNG, Anthony L.; BASS, I. Scott. The dietary supplement health and education act. **Food & Drug LJ**, v. 50, p. 285, 1995.

ZIEGLER, Anette-G.; NEPOM, Gerald T. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. **Immunity**, v. 32, n. 4, p. 468-478, 2010.

ZACCARDI, Francesco et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. **Postgraduate medical journal**, v. 92, n. 1084, p. 63-69, 2016.

ZHANG, Fang Fang et al. Health effects of vitamin and mineral supplements. **bmj**, v. 369, 2020.