

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**Aspectos inflamatórios da dieta e sua associação com diabetes,
marcadores inflamatórios e metabólicos: Estudo Longitudinal de
Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Bárbara Pelicioli Riboldi

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan
Co-orientador: Prof. Dr. Vivian Cristine Luft

Porto Alegre, Fevereiro de 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

Aspectos inflamatórios da dieta e sua associação com diabetes, marcadores inflamatórios e metabólicos: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Bárbara Pelicioli Riboldi

Orientador: Prof.Dr. Bruce Bartholow Duncan

Co-orientador: Prof.Dr. Vivian Cristine Luft

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luana Giatti Gonçalves, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Jussara Carnevale de Almeida, Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Maria Inês Schmidt, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

MENSAGEM

“Deveríamos fazer do comum algo extraordinário e então nos surpreenderíamos descobrindo que está muito perto de nós a fonte de prazer que buscamos em algum lugar distante e difícil. Estamos muitas vezes a ponto de pisar na maravilhosa utopia mas acabamos olhando por cima dela com nosso telescópio.”

Ludwig Tieck

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o Bruce B. Duncan, pelo acolhimento como aluna de doutorado e mestrado, pela oportunidade de trabalhar no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil, pelos imensuráveis ensinamentos, tanto na área de epidemiologia e diabetes, quanto na vida pessoal. Agradeço o imenso carinho e atenção.

À Prof^a Vivian Cristine Luft, primeiramente pela constante troca de ideias, retirada de dúvidas, incentivo e por acreditar, mais do que eu e todo mundo, no meu potencial. Devo também agradecer-te pela inspiração como ótima professora que és, pela convivência entre amigas e, sem dúvida alguma, por me questionar e me fazer pensar.

À Prof^a Maria Inês Schmidt pela ideia central e constante orientação deste trabalho, pela oportunidade de trabalhar no ELSA-Brasil, bem como por estimular constantes seminários e trocas de ideias.

À equipe de estatística do ELSA-Brasil, em especial ao Prof^o Vigo, a Natália e a Paula. Ao Prof^o Vigo agradeço muito pelos ensinamentos e pelo constante bom humor. À Natália, pelo acompanhamento amigável dessa jornada, e pelo auxílio com bases de dados. À Paula pela carinhosa companhia, pelo auxílio fundamental nas análises estatísticas, pelas dicas independente do dia da semana e horário, pela sincera amizade e por se tornar tão especial em curto espaço de tempo.

Aos demais pesquisadores do ELSA-Brasil que auxiliaram no desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pelos ensinamentos.

Ao meu pai, João Riboldi, por desbravar novas análises estatísticas junto a mim, e por tentar – sem grande sucesso – me passar um centésimo do seu conhecimento.

À minha mãe, Doraci Riboldi, pelo constante apoio, incentivo, amor e paciência.

Às minhas irmãs, Bianca Riboldi e Bruna Riboldi, pela amizade, pelas conversas divertidas, e pela compreensão da minha falta de tempo.

Ao meu Gustavo Riboldi e minha cunhada Christine Bierhaus, pelo exemplo de pesquisadores que são, por incentivarem constantemente a busca por desafios, e amizade imensurável.

Aos meus sogros por me acompanharem tão proximamente nessa jornada, me dando o carinho que dariam a uma filha.

Ao meu noivo, Álvaro Alves Ferreira Filho, por estar sempre ao meu lado. Por discutir comigo as análises do doutorado e encarar uma programação SAS sem precisar entender o que ela de fato significava. Pelo amor que me dás, por todo o carinho e companheirismo.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	7
LISTA TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
APRESENTAÇÃO.....	17
INTRODUÇÃO.....	18
REVISÃO DE LITERATURA	20
1. Caracterizando o problema: Diabetes	20
1.2. Tipos	20
1.3. Prevalência de Diabetes no Mundo	21
1.4. Prevalência de Diabetes no Brasil	22
1.5. Complicações do Diabetes.....	23
1.6. Carga da Doença.....	24
2. Inflamação.....	26
2.1. Sistema Imune Inato e Adquirido.....	26
2.2. Inflamação Subclínica	27
2.2.1. Inflamação Subclínica na Etiologia das Doenças Crônicas	27
2.2.2. Obesidade como Causa da Inflamação Branda.....	29
2.3. Fatores associados à resposta inflamatória.....	31
2.4. Padrão Alimentar <i>versus</i> Inflamação.....	32
2.5. Aspectos Nutricionais <i>versus</i> Inflamação	36
2.6. Macronutrientes <i>versus</i> Inflamação.....	39
2.7. Estresse Oxidativo	41
2.8. Absorção de componentes pró-inflamatórios no intestino	43
3. Avaliação do Consumo Alimentar	44
3.2. Avaliação do Consumo Alimentar Habitual.....	44
3.3. Métodos epidemiológicos para melhor mensuração do consumo alimentar	45
4. Índice Inflamatório da Dieta	48
QUADRO CONCEITUAL.....	54
OBJETIVOS.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ARTIGO 1	71
ARTIGO 2.....	100
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
ANEXOS.....	133

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – *American Diabetes Association*

AGEs – *Advanced Glycation End Products*; Produtos de Glicação Avançada

AIDD – Adaptação do Índice Inflamatório da Dieta

ARIC – *Atherosclerosis Risk in Communities Study*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CI – Centro Investigativo

DALY – *Disability-adjusted Life Years*

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DCNT – Doenças Crônicas Não-Transmissíveis

DCV – Doença Cardiovascular

DM – *Diabetes Mellitus*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ELSA-Brasil – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

GBD – *Global Burden of Disease*

HDL – *High Density Lipoprotein*

HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*

HR – *Hazard Ratio*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC95% – Intervalo de Confiança de 95%

ICAM – *Intracellular Adhesion Molecule*; Molécula de Adesão Intracelular

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDF – *International Diabetes Federation*

IIA – Índice Inflamatório dos Alimentos

IID – Índice Inflamatório da Dieta

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

kcal – Quilocalorias

LPS – Lipossacarídeos

MCP-1 – Proteínas Atradoras de Monócitos

NADPH – *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-Oxidase*

NF- κ β – Fator Nuclear κ β

OR – *Odds Ratio*

PCr – Proteína-C-reativa

PUFA – *Polyunsaturated Fatty Acid*

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

R24h – Recordatório de 24 horas

RA – Registro Alimentar

RCQ – Razão Cintura Quadril

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – *Reactive Oxygen Species*; Espécies Reativas de oxigênio

RR – Risco Relativo

RRR – *Reduced Rank Regression*

SAA – Proteína Amilóide Sérica

SM – Síndrome Metabólica

TLR – *Toll Like Receptors*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α

VCAM – *Vascular Cell Adhesion Molecule*; Molécula de Adesão Vascular

WHO – *World Health Organization*

YLD – *Years Lived with Disability*

YLL – *Years of Life Lost*

LISTA TABELAS

Tabela 1. Componentes Alimentares Incluídos no Índice Inflamatório da Dieta e Escores de Inflamação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Quadro Conceitual

RESUMO

A inflamação subclínica é caracterizada pelo aumento da concentração de marcadores inflamatórios na circulação, como, por exemplo, proteína-C-reativa (PCr) e leucócitos, e está envolvida na patogênese das doenças crônicas, dentre elas o diabetes (DM). A dieta tem um papel central na regulação dessa inflamação, e já foi desenvolvido um índice de inflamação da dieta (IID) para avaliar o potencial inflamatório alimentar. Estudos apontam que o IID está associado às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como câncer, doenças cardiovasculares (DCV), obesidade e resistência à insulina.

O IID foi reproduzido para o ELSA-Brasil, sendo que metade dos participantes avaliados teve uma alimentação pró-inflamatória. Indivíduos mais velhos e do sexo feminino apresentaram um padrão alimentar mais anti-inflamatório. O IID se associou de forma positiva com proteína-C-reativa (níveis de PCr ≥ 3 mg/L; quarto quartil *versus* primeiro quartil; OR=1,20, IC95% 1,04-1,39) e resistência à insulina (níveis de insulina $> 9,4$ μ U/mL; quarto quartil *versus* primeiro quartil; OR=1,20, IC95% 1,03-1,38).

Nos últimos anos, tem-se dado atenção ao estudo de padrões alimentares. O uso de análises que avaliam esses padrões tem vantagem sobre a análise dos nutrientes isoladamente, uma vez que o consumo alimentar é caracterizado pelo efeito sinérgico ou antagônico de nutrientes. Com essa hipótese, utilizou-se a metodologia do *Reduced Rank Regression* (RRR), para desenvolver um padrão alimentar inflamatório para o ELSA-Brasil.

Esse padrão foi composto por 18 grupos alimentares, merecendo destaque para associação positiva dos marcadores de inflamação com cachorro quente, carne processada, carne vermelha, carne de porco, outros frutos do mar, refrigerante com e

sem açúcar, sucos artificiais com e sem açúcar, cerveja; e associação negativa com manteiga, oleaginosas, frutas, vinho e pizza. O Índice de Inflamação dos Alimentos (IIA) derivado a partir desse padrão esteve associado aos marcadores de inflamação, grande ganho de peso (ganho $\geq 1,73$ kg/ano; quartil 4 *versus* quartil 1: OR=1,42; IC95% 1,15-1,76), ao aumento de um marcador inflamatório [GlycA; aumento de um desvio padrão do IIA (140) esteve associado com um incremento de 6 $\mu\text{mol/L}$ (4,0-8,2)] e o risco de desenvolver diabetes (quartil 4 *versus* quartil 1: HR=1,29; IC95% 1,01-1,65).

As associações encontradas para o IID e o padrão inflamatório da dieta com marcadores de inflamação e incidência de diabetes, respectivamente, apontam que o aumento da inflamação subclínica pode ser um dos caminhos pelo qual a dieta interfere na fisiopatologia das doenças crônicas.

ABSTRACT

Subclinical inflammation is characterized by an increased concentration of inflammatory markers in the circulation, such as c-reactive protein and leukocytes. It is also involved in the pathogenesis of chronic diseases, among them diabetes mellitus. The diet has a central role in the regulation of this inflammation, and an index of dietary inflammation has already been developed to evaluate the dietary inflammatory potential. Studies indicate that DII is associated with non-communicable chronic diseases, such as cancer, cardiovascular diseases, obesity and insulin resistance.

DII was reproduced for ELSA-Brazil, with half of the study participants having a pro-inflammatory diet. Older and female subjects had a more anti-inflammatory food pattern. DII was positively associated with markers of inflammation (c-reactive protein $\text{PCr} \geq 3 \text{ mg/L}$; fourth quartile *versus* first quartile; $\text{OR}=1,20$, 95%CI 1,04-1,39) and insulin resistance (insulin levels $> 9,4 \text{ } \mu\text{U/mL}$; fourth quartile *versus* first quartile; $\text{OR}=1,20$, 95%CI 1,03-1,38).

In recent years, attention has been paid to the study of dietary patterns. The use of tests that evaluate these patterns has the advantage over nutrient analysis alone, since we do not consume isolated nutrients, and since food consumption is characterized by synergistic or antagonistic effect of nutrients together. With this hypothesis, the Reduced Rank Regression (RRR) methodology was used to develop an inflammatory food pattern for ELSA-Brazil.

This pattern was composed of 18 food groups, with emphasis on the positive association of inflammation markers with hot dogs, processed meat, red meat other seafood, pork, artificial juice, soda; and negative association with butter, oilseeds, fruits, wine and pizza. The Food Inflammation Index (FII) derived from this pattern is

associated with large weight gain (gain $\geq 1,73$ kg/year; fourth quartile *versus* first quartile; OR=1,42; 95%CI 1,15-1,76), increased inflammatory markers [GlycA; one standart deviation FII (140) is associated with increased of 6 $\mu\text{mol/L}$ (4,0-8,2)] and the risk of developing diabetes (fourth quartile *versus* first quartile; HR=1,29; 95%CI 1,01-1,65).

The associations found between the dietary inflammatory pattern and the markers of inflammation and diabetes incidence indicate that the increase in subclinical inflammation could be one of the reasons why diet interferes with the pathophysiology of chronic diseases.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Aspectos inflamatórios da dieta e sua associação com diabetes, marcadores inflamatórios e metabólicos: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de fevereiro de 2017. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

A inflamação subclínica é caracterizada pelo aumento da concentração de marcadores inflamatórios na circulação, e está envolvida na patogênese da obesidade, do diabetes (DM), das doenças cardiovasculares (DCV) e da síndrome metabólica (Duncan & Schmidt, 2001; Kolb & Mandrup-Poulsen, 2010). O número de casos de DM vem crescendo de maneira expressiva no mundo (Wild *et al.*, 2004), e no Brasil (BRASIL, 2014). Em análise dos 15105 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com idade entre 35-74 anos, a prevalência de DM, definida de forma abrangente, foi de 19,7% (Schmidt *et al.*, 2014).

Dentre os fatores que influenciam a resposta inflamatória subclínica, o peso corporal (Manning *et al.*, 2008), a hiperglicemia (Nappo *et al.*, 2002) e resistência à insulina (Luft *et al.*, 2013), o aumento da idade (Krabbe *et al.*, 2004) e o tabagismo (King *et al.*, 2016) atuam a favor do aumento das moléculas inflamatórias, enquanto o exercício físico (Fallon *et al.*, 2001), bem como o consumo de álcool em 40g/dia (Imohof *et al.*, 2004) atuam diminuindo as mesmas. Além disso, um padrão alimentar saudável está associado com menores níveis de marcadores inflamatórios no sangue, sendo que a dieta mediterrânea está diretamente associada com menor inflamação (Schwingshackl & Hoffmann, 2014), e, em paralelo, a dieta ocidental está relacionada ao aumento de componentes pró-inflamatórios (Nettleton *et al.*, 2006).

Alguns componentes alimentares já foram caracterizados como pró- ou anti-inflamatórios. Dentre os componentes nutricionais considerados anti-inflamatórios estão: grãos integrais, fibras, frutas e vegetais, soja, castanhas e nozes, peixes. Ainda estudam-se os efeitos anti-inflamatórios dos chás, café e cacau. Dentre os componentes nutricionais considerados pró-inflamatórios estão: produtos de glicação avançada (AGEs), ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans*, ômega-6 e carboidratos (Calder

et al., 2011).

No ano de 2009 foi criado o primeiro índice inflamatório da dieta (IID) com o objetivo de categorizar os indivíduos quanto ao seu consumo alimentar, e classifica-los em pró ou anti-inflamatórios. Esse IID foi validado e considerado apto a prever mudanças nos níveis de proteína-C-reativa (PCr) (Cavicchia *et al.*, 2009). No ano de 2014 um novo IID foi proposto, redefinindo os algoritmos para o cálculo do IID da dieta a partir da análise e revisão de 1943 estudos, que avaliaram alimentos e nutrientes e seus efeitos em seis marcadores inflamatórios (Shivappa *et al.*, 2014).

Como padrões alimentares retratam hábitos alimentares de forma mais abrangente do que nutrientes ou alimentos de forma isolada, proporcionam melhor compreensão e poder preditivo sobre seu processo causal (Tabung *et al.*, 2016; Hu, 2002). Alguns padrões alimentares, como, por exemplo, o *Healthy Eating Index* e o padrão de dieta mediterrânea estão diretamente associados com menor inflamação. Em paralelo, o padrão de dieta ocidental está associado ao aumento de componentes pró-inflamatórios (Barbaresko *et al.*, 2013). Análises derivadas por *Reduced Rank Regression* (RRR) (Hoffmann *et al.*, 2004), a partir de sua relação com marcadores inflamatórios, frente à outros tipos de análises, são recomendadas quando se deseja considerar um padrão alimentar como um componente da etiologia das doenças para o desenvolvimento de padrões, e já associou-se com doença cardiovascular (Nettleton *et al.*, 2008).

REVISÃO DE LITERATURA

1. Caracterizando o problema: Diabetes

Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), sendo uma das mais comuns no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF, 2015).

O DM caracteriza-se por ser um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina. A hiperglicemia crônica é associada ao desenvolvimento de complicações, disfunções e falha de diferentes órgãos, principalmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA, 2014).

1.2. Tipos

Os três principais tipos de diabetes são: DM tipo 1, DM tipo 2 e DM gestacional.

O DM tipo 1 é causado por uma reação auto-imune do organismo, em que o sistema imunológico destrói as células beta-pancreáticas, produtoras de insulina. Logo, indivíduos com DM tipo 1 produzem pouca ou nenhuma insulina, e dependem de insulino-terapia. O motivo pelo qual isso ocorre ainda não é totalmente esclarecido. O diabetes tipo 1 acontece em todas as idades, mas é mais comum o diagnóstico inicial em crianças e adultos jovens (IDF, 2015).

O DM tipo 2, antigamente conhecido como “não-insulino dependente”, abrange 85-90% dos casos de DM (World Health Organization - WHO, 2003) e está presente principalmente em indivíduos com mais de 40 anos, que apresentam sobrepeso ou obesidade (WHO, 2008), porém, o número de crianças e adolescentes acometidos pela doença está crescendo (IDF, 2015). Indivíduos com DM tipo 2 ainda são capazes de produzir insulina, porém, ela não é suficiente para manter o controle glicêmico, uma vez

que o organismo não obtém respostas/ou responde de forma deficiente ao seu efeito (resistência à insulina). Uma vez que inicialmente é uma doença assintomática, muitos indivíduos desconhecem seu diagnóstico e podem ignorar a doença por um longo período de tempo, até o início das complicações secundárias da doença (IDF, 2015).

O DM gestacional consiste em níveis de glicemia elevados durante a gestação. Desenvolve-se em uma a cada 25 gestações e está associado a complicações tanto na mãe (como pré-eclampsia e necessidade de cesariana), quanto no bebê (como macrossomia e problemas respiratórios). O DM gestacional frequentemente desaparece após a gestação, porém, pode reincidir em gestações futuras (IDF, 2015). Mulheres que tiveram DM gestacional apresentam sete vezes o risco de desenvolver DM tipo 2 em cinco a 10 anos após a gestação, quando comparadas àquelas que tiveram uma gestação normoglicêmica (Bellamy *et al.*, 2009).

1.3. Prevalência de Diabetes no Mundo

O número de casos de diabetes vem crescendo de maneira expressiva nos últimos anos. Em 1985, havia 30 milhões de adultos com DM no mundo (Wild *et al.*, 2004), esse número cresceu para 382 milhões no ano de 2013, e estima-se que no ano de 2035 serão 592 milhões de indivíduos, sendo que um em cada 10 adultos terá diabetes (IDF, 2015). Acredita-se que esse crescimento esteja associado com o desenvolvimento econômico, envelhecimento populacional, urbanização e alterações no estilo de vida (mudanças na dieta e redução da atividade física) (WHO, 1994).

Aproximadamente 9% da população mundial com mais de 18 anos tem diabetes, sendo que 80% dos casos (184 milhões de indivíduos) estão entre 40 e 59 anos (WHO, 2012). A prevalência é maior em homens quando comparados às mulheres (198 milhões *versus* 184 milhões, respectivamente), e maior número de indivíduos da zona urbana

tem DM quando comparado àqueles da zona rural (246 milhões *versus* 136 milhões, respectivamente) (IDF, 2015).

Estima-se que 175 milhões (46%) dos casos mundiais de DM não são diagnosticados, sendo que, destes, 84% vivem em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Além disso, o crescimento da prevalência de diabetes no mundo ocorre principalmente nesses países (IDF, 2015).

O diabetes apresenta diferentes prevalências dentre as regiões do mundo. Na América do Sul e América Central a prevalência é estimada em 8,0%, enquanto na América do Norte e Caribe é 11,0%; na Europa a prevalência é 8,5%; no Oriente Médio e Norte da África é 9,2%, enquanto na África é 4,9%; no Sul da Ásia é 8,2% e nas Ilhas do Pacífico Ocidental é 8,6%, (IDF, 2015).

O DM traz elevados custos aos sistemas de saúde, e diferentes regiões do mundo apresentam diferentes contribuições. A América do Norte e Caribe, por exemplo, são responsáveis pelo gasto anual de 263 bilhões de dólares (correspondendo a 48% do total gasto mundialmente pela doença), enquanto na Europa são gastos 147 bilhões para o tratamento e cuidado desses indivíduos (IDF, 2015).

1.4. Prevalência de Diabetes no Brasil

No Brasil, a prevalência de DM também aumentou nas últimas décadas. Em 1989, a prevalência autorrelatada de DM por adultos era de 4,1% (Malerbi & Franco, 1992), com tendência de crescimento nos anos seguintes, sendo 5,3% no ano de 2006 (Schmidt *et al.*, 2009), e 6,8% no ano de 2012 (BRASIL, 2014). Atualmente, o Brasil é o quarto país com maior número absoluto de indivíduos com diabetes (IDF, 2011).

O aumento da prevalência de DM vem sendo mais expressivo entre os homens – 4,4% em 2006 (Schmidt *et al.*, 2009) para 5,2% em 2011 (BRASIL, 2012), e vêm se

mantendo em 6,0%, para as mulheres, entre os anos 2006 e 2011 (Schmidt *et al.*, 2009; BRASIL, 2012). Em indivíduos com menor escolaridade maior é a ocorrência de diabetes – 12,2% naqueles que têm até oito anos de estudo de, e 3,2% para aqueles com mais de 12 anos de estudo– bem como para adultos mais velhos – sendo mais acentuado a partir dos 45 anos. Estima-se que 22,1% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentem a doença.

As capitais brasileiras com maiores prevalências são São Paulo (8,2%), Porto Alegre (7,8%), Belo Horizonte (7,6%), Fortaleza (7,5%) e Rio de Janeiro (7,4%). Os menores índices foram registrados em Palmas (3,6%), Boa Vista, Macapá e Rio Branco (4,6%) (BRASIL, 2014).

Por ser uma doença assintomática, as estimativas de prevalência de diabetes podem ser subestimadas para o Brasil (Schmidt *et al.*, 2009). Em análise de 15105 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com idade entre 35-74 anos, onde foram considerados autorrelato de diagnóstico prévio de DM, uso de medicamentos para DM e valores laboratoriais (glicose de jejum, glicose pós-sobrecarga e hemoglobina glicada), a prevalência de DM foi de 19,7%. Destes, 50,4% não haviam sido previamente diagnosticados. Vale a pena ressaltar que a população em estudo tem alto nível de escolaridade e é moradora da zona urbana (seis capitais de estados do Brasil) (Schmidt *et al.*, 2014).

1.5. Complicações do Diabetes

Indivíduos com diabetes correm o risco de desenvolver diversas complicações de saúde, podendo elas ser agudas (como a cetoacidose) e crônicas (micro- e macrovasculares).

As complicações microvasculares são bastante frequentes nos indivíduos com DM. Estima-se que após 15 anos de duração da doença, 10% dos indivíduos com diabetes desenvolverão importante prejuízo visual devido ao dano dos pequenos vasos da retina, e aproximadamente 2% se tornarão cegas, sendo que 1% da cegueira mundial é atribuída ao DM (WHO, 2010a).

O DM é a principal causa de insuficiência renal, e a partir dela se manifesta a nefropatia diabética, que é a causa de morte de 10 a 20% dos indivíduos com diabetes (WHO, 2010b). A neuropatia diabética afeta 50% dos indivíduos com DM, sendo os seus principais sintomas formigamento, dormência, dor ou fraqueza nos pés e/ou nas mãos. Quando associada à doença cardiovascular (DCV), a neuropatia diabética aumenta o risco de ulcerações nos pés, podendo resultar em amputação (WHO, 2010b).

Dentre as complicações macrovasculares, a DCV é a principal causa de morbimortalidade em indivíduos com DM tipo 2 (WHO, 2003) e cerca de 67% dos indivíduos com DM apresentam hipertensão (ADA, 2017). As principais complicações são o infarto agudo do miocárdio (IAM), angina, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (IDF, 2015). Cerca de 50% dos indivíduos com diabetes morrem por complicações cardiovasculares (Morrish *et al.*, 2001), sendo que, dentre aqueles com mais de 65 anos, o óbito por DCV é estimado em 68% (ADA, 2017).

1.6.Carga da Doença

As DCNT representam 58,5% de todas as mortes mundiais e 45,9% da carga global de doenças, sendo que dentre elas o DM merece destaque (WHO, 2002). Para avaliar o efeito da morbidade e da mortalidade na saúde de populações, são utilizados indicadores, dentre eles o DALY (“*disability-adjusted life years*”; anos de vida ajustados para incapacidades), que é composto pela soma dos anos de vida perdidos por

morte prematura (YLL – “*years of life lost*”) e anos de vida saudáveis perdidos devido a problemas de saúde e/ou incapacidades (YLD – “*years lived with disability*”) (Murray, 1994).

Em 2004, estimou-se que, no mundo, 44% das mortes prematuras e 34% da carga global de doença tenham sido resultado do efeito conjunto de 24 fatores de risco (WHO, 2009). Dentre esses fatores, alguns são importantes preditores do desenvolvimento de DCNT, como o hábito de fumar, o colesterol elevado, o excesso de peso, a ingestão elevada de álcool, a hipertensão arterial e a inatividade física (Yach *et al.*, 2004; Yach *et al.*, 2006, WHO, 2002).

As doenças cardiovasculares, o câncer e o diabetes são apontados como responsáveis por 32% dos DALYs no *European Global of Disease Study* (Pomerleau *et al.*, 2003), e estudos realizados na Holanda (Melse *et al.*, 2000) e na Austrália (Mathers *et al.*, 1999) apontam que infarto, AVC e diabetes sejam responsáveis por 20,3% e 20,8% dos DALYs, respectivamente. Em estimativa mais recentemente, aponta-se que no mundo 2,27% dos DALYs sejam exclusivamente para o DM, e essa fração sofra uma alteração anual de aproximadamente 1,66% (*Global Burden of Disease - GBD*, 2016).

No Brasil, uma estimativa realizada no ano de 1998, apontou que infarto, AVC e diabetes são responsáveis por 14,7% dos DALYs (Oliveira *et al.*, 2009). Em estimativa mais recente, aponta-se que no Brasil o DM exclusivamente seja responsável por 3,56% dos DALYs, e essa fração sofre uma alteração anual para mais de aproximadamente 2,37% (GBD, 2016).

Na América Latina e Caribe, no ano de 2001, o DM esteve entre as 10 principais causas de morte (5% do total de mortes) (Lopez *et al.*, 2006). Ao que se refere especificamente ao diabetes, as mulheres tiveram 61,8% do DM atribuível ao excesso de peso e 45,4% a obesidade. No sexo masculino, esses percentuais foram de 52,8 e

32,7%, respectivamente. As maiores frações atribuíveis foram encontradas nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste e para o grupo populacional entre 35 a 44 anos de idade (Oliveira *et al.*, 2010). Nos Estados Unidos, estudos apontam que, entre homens e mulheres, 64% e 74%, respectivamente, dos casos de DM tipo 2 poderiam ser prevenidos por meio de controle do excesso de peso (Visscher & Seidell, 2001).

2. Inflamação

Sabe-se que existe uma natureza inflamatória comum às DCV e ao DM, que é parte da explicação da fisiopatologia de ambas as doenças (Duncan & Schmidt, 1999). O sistema imune é dividido em inato (não específico) e adquirido (específico). Múltiplos aspectos da resistência à ação da insulina são explicados pela ativação do sistema imune inato (Duncan & Schmidt, 2001).

2.1. Sistema Imune Inato e Adquirido

O sistema imune inato é mais primitivo que o sistema imune adquirido, e é fundamental para a sobrevivência. Os indivíduos nascem com esse sistema, e ele é ativado a partir de micro-organismos advindos do consumo alimentar e de outras exposições ambientais do ser humano. Seus mecanismos de defesa são essencialmente antimicrobianos e hemostáticos, sendo que não são antígeno-específicos (Kushner, 1988).

A organização da resposta inflamatória do sistema imune inato se dá, principalmente, pela liberação de citocinas – polipeptídios produzidos principalmente pelos monócitos e macrófagos. A partir de um estímulo agudo, o sistema responde com uma reação de fase aguda, modulado por citocinas. Se o estressante persistir, uma resposta crônica pode existir (Schmidt & Duncan, 2003).

O sistema imune adquirido consiste em um processo celular, de um período de dias, com produção de antígenos e subsequente produção de anticorpos e moléculas específicas para o agressor, a partir da ação dos linfócitos (Duncan & Schmidt, 2001). Por ser mais específico, sua efetividade na eliminação da infecção é maior, e está presente apenas em organismos multicelulares avançados (Fearon & Locksley, 1996).

2.2.Inflamação Subclínica

A inflamação subclínica é caracterizada pelo aumento da concentração de marcadores inflamatórios na circulação, e tem auxiliado na compreensão da patogênese da obesidade, do DM, das DCV e da síndrome metabólica (Duncan & Schmidt, 2001). São exemplos de marcadores inflamatórios: contagem total de leucócitos, proteínas de fase aguda (proteína-C-reativa - PCr, proteína amiloide sérica – SAA, fibrinogênio), citocinas pró-inflamatórias (interleucinas - IL, fator de necrose tumoral – TNF- α), adipocinas (adiponectina), proteínas atratoras de monócitos (MCP-1), moléculas de adesão e mediadores trombóticos (Volp *et al.*, 2008).

2.2.1. Inflamação Subclínica na Etiologia das Doenças Crônicas

Alguns elementos de processos inflamatórios e de disfunção endotelial estão presentes na fisiopatologia do desenvolvimento do DM e das DCV, e podem agir ativando o sistema imune (como o fumo), ou a partir da resposta do sistema imune inato (PCr, SAA), ou em decorrência dessa resposta (moléculas de adesão – Molécula de Adesão Intracelular – ICAM – e Molécula de Adesão Vascular – VCAM, metaloproteinases de matriz, anormalidades vasomotoras e vasoconstrição) (Duncan & Schmidt, 1999).

Níveis elevados de marcadores inflamatórios são encontrados em indivíduos

com DM tipo 2 (Fernandez-Real & Pickup, 2008) e com síndrome metabólica (SM) (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2010) e podem estar associados com desenvolvimento de DM e DVC (Duncan & Schmidt, 2001). Fatores de estilo de vida considerados de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2, a exemplo do sobrepeso e sedentarismo, podem ocasionar diversas respostas metabólicas do organismo (estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, excesso e armazenamento de gordura ectópica, ativação do sistema imune inato), promovendo respostas celulares nos órgãos que desempenham um papel primário na patogênese das doenças (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2010).

Ao avaliar marcadores de resposta inflamatória como fatores de risco não tradicionais na predição de doença coronariana, Saito *et al.* (2000) apontaram como marcadores inflamatórios preditores o fibrinogênio [RR=1,75 (IC95%: 1,12-2,73)], o fator VIII [RR=1,58 (IC95%: 1,02-2,42)] e a contagem total de leucócitos [RR=1,90 (IC95% 1,16-3,13)], mesmo após ajustar para fatores de risco tradicionais da doença coronariana (hipertensão, fumo, colesterol total e HDL-colesterol) (Saito *et al.*, 2000).

Com relação à resistência à insulina, ao avaliar 1.008 indivíduos entre 40-60 anos de idade sem diabetes do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*, foi identificada uma associação positiva entre PCr, fibrinogênio, contagem de leucócitos e insulina de jejum ($r=0,33$; $r=0,18$; $r=0,24$, respectivamente, $p<0,01$) (Festa *et al.*, 2000). O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) avaliou 15.792 indivíduos (idade 45-64 anos) e identificou uma correlação negativa entre insulina e adiponectina ($r= -0,30$ para homens e $r= -0,46$ para mulheres, $p<0,01$), e uma associação positiva com PCr ($r=0,35$), IL-6 ($r=0,19$), fibrinogênio ($r=0,20$), orosomucóide ($r= 0,31$), ácido siálico ($r= 0,11$), contagem de células brancas ($r=0,10$); $p<0,01$ (Luft *et al.*, 2013).

Para investigar se o processo inflamatório precede o desenvolvimento de DM foram estudados 12.330 indivíduos norte-americanos com idade entre 45-64 anos, sem diabetes, no ARIC, onde indivíduos com maior contagem de leucócitos (quarto quartil) tiveram maior risco de desenvolver DM do que aqueles com menor contagem (primeiro quartil): OR=1,5 (IC95%: 1,3-1,8). Em sub-amostra (n=610) foram avaliados também o ácido siálico (OR=2,8; IC95%: 1,0-8,1) e orosomucoide (OR=7,1; IC95% 2,10-23,7) (Schmidt *et al.*, 1999).

2.2.2. Obesidade como Causa da Inflamação Branda

O motivo pelo qual mediadores inflamatórios estão aumentados no tecido adiposo ainda não está totalmente esclarecido, porém a presença de macrófagos, bem como a produção própria de substâncias pró-inflamatórias, já foram descritas (Calder *et al.*, 2011). A ação dos macrófagos se divide em duas funções: inicialmente atua no controle e desenvolvimento do tecido adiposo, a partir da remoção de adipócitos envelhecidos do tecido (apoptose); e também atua num efeito sistêmico com o aumento da produção e secreção de adipocinas, proporcionando a progressão das complicações da obesidade (Wellen & Hotamisliligil, 2003; Tilg & Moschen, 2006). Além disso, linfócitos também estão presentes no tecido adiposo visceral e podem contribuir para a ativação da cascata inflamatória, antes do aparecimento de macrófagos, sugerindo que essas células tenham um papel importante na inicialização e manutenção da inflamação do tecido adiposo, bem como no desenvolvimento da resistência à insulina (Kintscher *et al.*, 2008).

Indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m²) tem níveis de moléculas pró-inflamatórias circulantes maior quando comparados a indivíduos saudáveis (Herder *et al.*, 2006). Outros indicadores de adiposidade corporal como, por exemplo, a circunferência da

cintura tem associação direta com o aumento de PCr, MCP-1 e IL-8 (Kim *et al.*, 2006). Além disso, intolerância à glicose é significativamente mais comum em indivíduos com obesidade central quando comparados à indivíduos com obesidade periférica (Kissebah *et al.*, 1982; Visser *et al.*, 1999), e os macrófagos estão presentes em maior abundância no tecido adiposo abdominal do que no tecido subcutâneo (Cancello *et al.*, 2006).

O primeiro mecanismo descrito relacionando a obesidade e a inflamação branda foi descrito em ratos, e apontou a síntese e liberação de TNF- α pelo tecido adiposo (Hotamisligil *et al.*, 1993). Logo, percebeu-se a importância do tecido adiposo como um mediador inflamatório. O tamanho dos adipócitos está diretamente associado à expressão de moléculas inflamatórias, sendo descritos o aumento da expressão IL-6, IL-8, MCP-1 (Skurk *et al.*, 2007). Além disso, o aumento da célula adiposa está associado ao desenvolvimento de DM tipo 2 (Weyer *et al.*, 2000).

Os hormônios e outros fatores secretados pelo tecido adiposo afetam o sistema imune e a sensibilidade à insulina. A leptina atua como pró-inflamatória (Stofkova, 2009), enquanto a adiponectina tem ação anti-inflamatória (Gil-Campos *et al.*, 2004). Ainda que a leptina tenha ação inibitória de ingestão de alimentos, ela encontra-se elevada em indivíduos obesos, em parte como um estado de resistência da sua ação (Schmidt *et al.*, 2005), enquanto que a adiponectina apresenta-se diminuída. Com relação à resistência à insulina, a visfatina (Fukuhara *et al.*, 2005) e a resistina (McTernan *et al.*, 2006) auxiliam no processo de resistência, enquanto a ometina atua na melhor da sensibilidade à insulina (Yang *et al.*, 2006).

Estudos *in vitro* apontam para o efeito de citocinas pró inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 receptor β) em hepatócitos e células musculares, atuando em prol da “desorganização” da sinalização de insulina (de Luca & Olefsky, 2008). A ação do TNF- α já foi descrita *in vivo* (Miles *et al.*, 1997), porém, muitas lacunas ainda existem

na explicação deste processo. Existem evidências que apontam que a produção de espécies reativas de oxigênio tem importantes efeitos no aumento de TNF- α e na disfunção da sinalização insulínica (Houstis *et al.*, 2006).

2.3. Fatores associados à resposta inflamatória

Dentre os fatores que influenciam a resposta inflamatória o peso corporal é o mais importante determinante de resposta inflamatória pós-prandial elevada (Manning *et al.*, 2008). Em um estudo de intervenção placebo-controlado 11 homens obesos com IMC entre 30 e 35 kg/m² seguiram uma dieta hipocalórica por quatro semanas e apresentaram perda de peso de $9,4 \pm 2,0$ kg. Níveis de triglicerídeos em jejum e pós-prandial, bem como de ICAM, PCr e MCP-1 foram menores que os níveis basais, apontando que a resposta inflamatória pós-prandial elevada pode ser revertida com a perda de peso (Plat *et al.*, 2007).

A hiperglicemia também exerce um papel importante na resposta inflamatória. Indivíduos com DM tipo 2 tem uma resposta inflamatória pós-prandial exacerbada quando comparados a indivíduos saudáveis (Nappo *et al.*, 2002). O mecanismo explicativo é o aumento da produção de radicais livres no período pós-prandial, que iniciam por si só uma resposta inflamatória, e também podem diminuir a capacidade antioxidante (Ceriello *et al.*, 1998).

O hábito de fumar está associado ao aumento de marcadores inflamatórios, como, por exemplo, leucócitos totais, e acredita-se que o principal mecanismo seja pela produção de estresse oxidativo produzida pelo cigarro. A cessação do fumo esteve associada ao ganho de peso e consequente aumento de resistência à insulina, e diminuição de marcadores inflamatórios (King *et al.*, 2016).

O aumento da idade é acompanhado pela inflamação subclínica. Em indivíduos

idosos a presença de citocinas e proteínas de fase aguda são de duas a quatro vezes maior, e há evidências de que a maior quantidade de massa gorda nesses indivíduos seja um grande colaborador para esse aumento (Krabbe *et al.*, 2004).

A prática de exercício físico por no mínimo 3 meses tem um efeito de diminuição dos mediadores inflamatórios, como por exemplo a PCR (Fallon *et al.*, 2001), podendo trazer benefícios à saúde, tanto no aspecto de melhora de composição corporal quanto na maior sensibilidade à insulina (Mora *et al.*, 2006). Discute-se ainda a respeito dos efeitos dos exercícios, questionando-se se os benefícios associados são devido ao exercício *per se* ou devido às consequências aliadas a ele, como perda de peso, diminuição de moléculas reativas de oxigênio e aumento do HDL-colesterol (Dandona *et al.*, 2005).

O consumo moderado de álcool (mais que 40g/dia) está associado com menores níveis de marcadores inflamatórios, como, por exemplo, PCR e leucócitos totais (Imohof *et al.*, 2001). Ao avaliar os tipos de bebidas, separando o consumo de vinho e cerveja, a associação se manteve, sugerindo que o álcool por si possa ser o maior responsável pelo efeito anti-inflamatório das bebidas alcoólicas (Imohof *et al.*, 2004).

2.4.Padrão Alimentar versus Inflamação

Alguns padrões alimentares, como, por exemplo, o *Healthy Eating Index* (Lopez-Garcia *et al.*, 2004a) e o padrão de dieta mediterrânea (Schwingshackl & Hoffmann, 2014) estão diretamente associados com menor inflamação. Em paralelo, a dieta ocidental está associada ao aumento de componentes pró-inflamatórios (Nettleton *et al.*, 2006).

O padrão de dieta mediterrânea, caracterizada por alto consumo de frutas, verduras e legumes, cereais, leguminosas, oleaginosas, peixes e vinhos, está associado

inversamente com a presença de IL-6 no sangue (Dai *et al.*, 2008). A adesão à dieta mediterrânea por quatro semanas, avaliada através de um escore derivado de um questionário de características inerentes à ela, associou-se com a redução dos leucócitos, monócitos, neutrófilos e linfócitos sanguíneos e, quando aliada a um nível médio de atividade física, reduziu em 72% os níveis de PCr em indivíduos com obesidade abdominal (Pitsavos *et al.*, 2007).

Uma metanálise incluindo 17 estudos que avaliaram o padrão de dieta mediterrânea e marcadores inflamatórios, num total de 2300 indivíduos, apontou um aumento nos níveis de adiponectina (1,69 µg/ml; IC95%: 0,27-3,22). Paralelamente, identificou uma diminuição nos níveis de PCr (-0,98 mg/L; IC95%: -1,48- -0,49) e IL-6 (-0,42 pg/ml; IC95%: -0,73- -0,11) para aqueles participantes mais aderentes ao padrão (Schwingshackl & Hoffmann, 2014).

Estudos que avaliaram a qualidade da dieta a partir de instrumentos, como, por exemplo, o *Health Eating Index*, identificaram que aqueles indivíduos que tem um padrão de qualidade da dieta considerado saudável (alto consumo de frutas, vegetais, peixes e aves, grãos integrais), tem menores concentrações sanguíneas de PCr e E-selectina (Lopez-Garcia *et al.*, 2004a). Em contraste, o padrão alimentar de dieta ocidental, caracterizado pelo consumo de carnes processadas, batatas fritas, salgadinhos e sobremesas, apresenta associação positiva com níveis de PCr, IL-6 e homocisteína (Nettleton *et al.*, 2006).

Em uma coorte que seguiu 69.554 mulheres dos Estados Unidos por 14 anos (Fung *et al.*, 2004), foi verificado que aquelas com elevado consumo (quinto quintil) de um padrão alimentar composto por carnes vermelhas e processadas, doces, batatas fritas e grãos refinados, após ajuste para possíveis confundidores, apresentaram um risco para o desenvolvimento de diabetes 49% superior (RR=1,49; IC95%: 1,26-1,76) ao de

mulheres com menor consumo deste padrão alimentar (primeiro quintil). O risco relativo para cada aumento de uma porção no consumo diário de carne vermelha foi de 1,26 (IC95%: 1,21-1,42), de carnes processadas foi de 1,38 (IC95%: 1,23-1,56), de bacon foi 1,73 (IC95%: 1,39-2,16) e de cachorro quente foi 1,49 (IC95%: 1,04-2,11).

Por outro lado, dados desta mesma coorte sugerem que indivíduos com maior consumo de um padrão alimentar saudável, composto de frutas, hortaliças, leguminosas, carnes brancas e grãos integrais tenham menor risco para diabetes (RR=0,89; IC95%: 0,78-1,02 (quinto quintil vs. primeiro quintil do padrão alimentar saudável) (Fung *et al.* 2004). Nenhum marcador inflamatório foi avaliado.

Uma metanálise desenvolvida por Neale *et al.* (2016), com a inclusão de 17 ensaios clínicos randomizados, avaliou quatro padrões de consumo alimentar considerados saudáveis: dieta mediterrânea, dieta nórdica, dieta tibetana, e dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), e seu efeito em marcadores de inflamação (PCr e fator de necrose tumoral), adiponectinas, leptina e resistina. De todos os marcadores de inflamação avaliados, apenas níveis de PCr foram significativamente menores para adoção dos padrões alimentares acima citados (redução de PCr em 0,75; IC95%: -1,16 - -0,35) (Neale *et al.*, 2016).

Não apenas tipos de dietas são associados à efeitos anti-inflamatórios, mas também o consumo total de calorias/dia. As dietas hipocalóricas são tidas como anti-inflamatórias, uma vez que a perda de peso está associada à diminuição de marcadores inflamatórios circulantes (Plat *et al.*, 2007), independentemente do tipo de dieta. Ao se comparar duas dietas hipocalóricas, uma pobre em gorduras (menos de 30% do valor calórico total) e pobre em carboidratos (menos de 10% do valor calórico total), ambas diminuíram de forma semelhante os marcadores inflamatórios medidos (TNF- α , IL-6, PCr e ICAM) (Sharman & Volek, 2004). Dados observacionais demonstram que

indivíduos que voluntariamente restringem sua ingestão calórica, comparados a controles saudáveis que consomem uma dieta típica americana, são mais magros e apresentam um perfil inflamatório e metabólico mais favorável, como expresso pelos menores níveis de PCr ($0,3 \pm 0,2$ versus $1,6 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$), glicose e insulina em jejum (81 ± 7 versus 95 ± 8 mg/dL , e $1,4 \pm 0,8$ versus $5,1 \pm 2$ mUI/ml , respectivamente) (Fontana *et al.*, 2004).

Um estudo que avaliou 5083 participantes do *Whitehall II Cohort Study*, desenvolveu um padrão alimentar rico em carne vermelha, carnes processadas, feijões e alimentos fritos, e com baixo consumo de grãos integrais. Ele foi associado com níveis elevados de IL-6 ($r=0,08$) e com diminuição da cognição (OR=1,94; IC95%: 1,24-3,03) (Ozawa *et al.*, 2016).

Um padrão alimentar rico no consumo de refrigerantes normais e *diets*, grãos refinados e carne processada, e ingestão pobre de vinho, café, vegetais crucíferos e amarelos, construído a partir de dados do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) do *Nurses' Healthy Study* ($n=1350$), apontou que indivíduos no maior quintil do padrão tinham maiores níveis de PCr, IL-6 e E-selectina ($r=0,23$, $r=0,21$ e $r=0,26$; respectivamente). Esse padrão se associou com o aumento do risco de diabetes (OR=3,09; IC95%: 1,99-4,79) (Schulze *et al.*, 2005). Paralelamente, esse padrão alimentar foi associado com depressão (RR=1,41; IC95%: 1,21-1,65) (Lucas *et al.*, 2014).

Ao avaliar um padrão alimentar anti-oxidante e anti-inflamatório, rico em frutas e vegetais, e pobre em batatas *chips*, açúcar e pães brancos, que foi desenvolvido para 1531 indivíduos ingleses, ele esteve inversamente associado com PCr e positivamente associado com níveis plasmáticos de carotenoides. Ao comparar o primeiro e último quintil, encontrou-se associação com diminuição do risco de desenvolver diabetes

(OR=0,17; IC95%:0,04-0,73) (McGeoghegan *et al.* 2015).

A partir da metodologia do *Reduced Rank Regression* (RRR), Tabung *et al.* (2016) desenvolveram um padrão alimentar inflamatório, considerando como marcadores IL-6, PCr e TNF α . Dos 39 grupos alimentares pré-selecionados para o padrão, 18 foram considerados significativos, sendo que os grupos pró-inflamatórios foram: carne processada, carne vermelha, carne orgânica, peixes, outros vegetais, grãos refinados, bebidas de baixas calorias, bebidas com alta concentração de calorias e tomates; já os anti-inflamatórios foram: cerveja, vinho, chá, café, vegetais amarelo-laranjados, vegetais folhosos, *snacks* (*chips* de batata e/ou pipoca), suco de fruta e pizza. Esse padrão associou-se com maiores níveis de PCr [primeiro quintil *versus* quinto quintil: 1,52 (1,18-1,97)] e menores níveis de adiponectina [primeiro quintil *versus* quinto quintil: 0,88 (0,80-0,96)] (Tabung *et al.*, 2016).

2.5. Aspectos Nutricionais *versus* Inflamação

Alguns componentes alimentares já foram suficientemente estudados para serem caracterizados como pró- ou anti-inflamatórios. Dentre os alimentos considerados anti-inflamatórios estão: grãos integrais, fibras, frutas e vegetais, soja, castanhas e nozes, peixes. Ainda estudam-se os efeitos anti-inflamatórios dos chás, café e cacau. Dentre os componentes nutricionais considerados pró-inflamatórios estão: produtos de glicação avançada (AGEs), ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans*, ômega-6 e carboidratos (Calder *et al.*, 2011).

O consumo frequente de grãos integrais (9 porções/dia *versus* 3 porções/dia) é inversamente associado com concentrações de PCr (Ford *et al.*, 2005). Ao avaliar 5496 indivíduos no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (avaliado por um QFA de 127 itens alimentares), níveis de homocisteína e HOMA-IR foram menores para os indivíduos do

maior quintil de consumo de grãos integrais, comparados ao menor quintil (Lutsey *et al.*, 2007). Em outro estudo, foi estimado que apenas a troca de grãos refinados por grãos integrais, mantendo mesma quantidade de carboidratos totais, ocasiona uma diminuição da concentração de IL-18 e aumento de adiponectina (Esposito *et al.*, 2003).

O consumo elevado de fibras tem sua ação anti-inflamatória destacado pela associação positiva às concentrações de adiponectina. Ao avaliar 780 homens com DM os níveis de adiponectina foram 19% maiores no maior quintil de consumo de fibras quando comparado ao menor quintil (Qi *et al.*, 2005). Além disso, o consumo de fibras está inversamente associado com níveis séricos de PCr (OR=0,49; 32 g/dia *versus* 5,1 g/dia) (King *et al.*, 2005).

Tanto quanto consumidos individualmente quanto em conjunto, a ingestão de frutas e vegetais está associada com a diminuição do PCr (Calder *et al.*, 2011). Essa associação se dá tanto considerando comparações entre as variedades de consumo quanto às quantidades (Bhupathiraju & Tucker, 2011). Ao avaliar 1060 indivíduos com idade superior a 18 anos, identificou-se que, para cada 100 g de aumento no consumo de frutas e vegetais, a probabilidade de mudar de categoria da PCr (de não risco, para risco moderado; de risco moderado, para alto risco) foi reduzida em 30% (Oliveira *et al.*, 2009). Acredita-se que alguns constituintes específicos das frutas e vegetais, como por exemplo, os fitoquímicos, podem contribuir cada um à sua maneira na cascata inflamatória (Bhupathiraju & Tucker, 2011). No entanto, estudos que avaliam esses constituintes de forma isolada, ou utilizam extratos individuais de frutas e/ou vegetais, não são consistentes em seu efeito anti-inflamatório (Curtis *et al.*, 2009; Dalgard *et al.*, 2009).

Com relação aos efeitos anti-inflamatórios da soja, os estudos que utilizaram a suplementação com extratos de soja e isoflavona, bem como o consumo de leite de soja

e proteína isolada de soja, não obtiveram resultados na diminuição de marcadores inflamatórios (Calder *et al.*, 2011). Ao avaliar 42 mulheres em pós-menopausa, em que foi ofertada uma dieta com substituição da carne vermelha da dieta DASH (controle) por proteína isolada de soja ou grãos de soja, sendo o seguimento de cada uma das dietas por 8 semanas, houve uma diminuição da IL-18 (-9,2%) e PCr (-1,6%); $p < 0,01$ (Azadbakht *et al.*, 2007). Não é possível desassociar o efeito à retirada da carne, mas acredita-se que a maior composição de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) na soja possam também contribuir (Azadbakht *et al.*, 2007).

Já para castanhas e nozes, indivíduos com alto consumo (mais que 5 vezes por semana) apresentam menores níveis de IL-6, PCr e fibrinogênio (Jiang *et al.*, 2006). Acredita-se que seu efeito ocorra a partir da atuação no endotélio, devido às altas concentrações de magnésio, PUFAs e fitoquímicos dessas sementes (Banel & Hu, 2009).

O aumento da frequência de consumo de peixes está associado à diminuição de IL-6 e PCr (Lopez-Garcia *et al.*, 2004b). Parece haver uma relação dose-resposta, na qual o consumo de 300 g/semana de peixes associou-se à redução de 33% nos níveis de PCr e IL-6, de 21% nos níveis de TNF- α e 4% nos leucócitos totais, quando comparado ao consumo de nenhuma porção semanal (Zampelas *et al.*, 2005).

Referente ao consumo de chás, café e cacau, os estudos ainda são contraditórios. A maior parte dos estudos demonstra que o consumo de chá não está significativamente associado à diminuição de marcadores inflamatórios, ainda que resultados *in vitro* apontem para inibição da expressão de moléculas pró-inflamatórias (de Bacquer *et al.*, 2006). O consumo de café está associado com o aumento de adiponectina (Williams *et al.*, 2008), e diminuição de IL-18 (Kempf *et al.*, 2010), porém os estudos são contraditórios quanto ao seu poder de diminuição de outras moléculas pró-inflamatórias.

Quanto ao consumo de cacau, alguns estudos apontam que alimentos fontes de cacau reduzem a inflamação (Calder *et al.*, 2011). Ao avaliar 1317 indivíduos que não consumiram chocolate no ano anterior e 824 indivíduos que consumiram chocolate amargo regularmente, os indivíduos com consumo regular apresentaram menores níveis de PCr [1,32 (1,26-1,39) mg/dl *versus* 1,10 (1,03-1,17) mg/dl, respectivamente]. O consumo de chocolate amargo apresentou uma curva em J, onde indivíduos que consumiram 20 g de chocolate amargo até três vezes na semana apresentaram menores níveis de marcadores inflamatórios do que indivíduos que consumiram mais (di Giuseppe *et al.*, 2008).

O consumo regular de bebidas que contém álcool, como vinho e cerveja, vem sendo apontado como inversamente associado com alguns marcadores de inflamação subclínica. Alguns estudos têm descrito benefícios em doses moderadas (1-2 doses/dia) e discute-se se é devido ao álcool presente nessas bebidas ou aos compostos fenólicos presentes nas bebidas fermentadas (Imohof *et al.*, 2001).

2.6. Macronutrientes *versus* Inflamação

O consumo de ácidos graxos pode afetar os processos inflamatórios, através da modulação do metabolismo eicoisanóide e pela regulação de processos de sinalização na membrana e no citosol das células, através da influência na ação ou transcrição de fatores influentes na inflamação (Calder *et al.*, 2011).

Estudos *in vitro* apontam que o ácido graxo saturado palmítico aumenta a transcrição de RNA de IL-6 e NF- κ B (Weigert *et al.*, 2004), e que o ácido graxo saturado láurico ativa diretamente os monócitos (Weatherill *et al.*, 2005). Ao avaliar 50 homens (idade 25-60 anos) seguindo por cinco semanas de dietas com concentrações diferentes de ácidos graxos saturados (esteárico, láurico, mirístico e palmítico) e outra

com ácido graxo monoinsaturado oleico (ômega-9), observou-se maiores níveis de PCr, E-selectina, fibrinogênio e IL-6 nas dietas de ácidos graxos saturados quando comparada a de ômega-9 (Baer *et al.*, 2004).

Ao avaliar 730 mulheres sem DCV e DM (idade entre 43-69 anos) do *Nurses' Health Study I*, aquelas que estavam no maior quintil de consumo de ácidos graxos *trans*, tiveram níveis 73% maiores de PCr, 17% maiores de IL-6, 20% maiores de E-selectina quando comparadas às do menor quintil (Lopez-Garcia *et al.*, 2005). Além disso, ácidos graxos *trans* tem um efeito maior que o conjunto ácidos graxos saturados palmítico + láurico + mirístico em aumentar essas moléculas pró-inflamatórias (Baer *et al.*, 2004).

Quanto ao ômega-6, uma vez em excesso na alimentação quando comparado ao ômega-3, dão origem ao ácido araquidônico, um substrato para a síntese de eicosanoides, é possível supor o papel pró-inflamatório, embora estudos não suportem essa teoria (Calder *et al.*, 2011). As concentrações sanguíneas de ômega-6 não estão associadas às concentrações de PCr e IL-6 (Petersson *et al.*, 2008) e a diminuição de ácidos graxos totais da dieta, pela substituição dele por ômega-6, pode reduzir a inflamação subclínica (Klein-Platat *et al.*, 2005). Estudos sugerem um efeito anti-inflamatório modesto do ômega-3, sendo positivamente associado com diminuição de IL-6 e TNF- α (Ferrucci *et al.*, 2006).

Um ensaio clínico randomizado, realizado com 180 pacientes adultos com síndrome metabólica atendidos em um ambulatório na Itália, comparou o efeito de uma dieta controle (composição 50-60% das calorias totais advindas dos carboidratos, 15-30% de proteínas e 30% de gorduras) e uma dieta intervenção de composição semelhante, mas que incentivou o consumo diário de pelo menos 250 g de frutas, 125 g de vegetais, 25 g de oleaginosas, 400 g de grãos integrais e maior uso de óleo de oliva

por 24 meses. Esposito *et al.* (2004) demonstraram uma redução, quando comparada a dieta controle, de -1 (IC95%: -1,7 a -0,3) mg/L nos níveis de PCr, -0,6 (IC95%: -1,1 a -0,1) pg/mL nos níveis de IL-6, -0,5 (IC95%: -0,9 a -0,1) pg/mL nos níveis de IL-7, e -15 (IC95%: -28 a -2) pg/mL nos níveis de IL-18, concomitantemente à uma melhora nos índices de função endotelial e resistência à insulina (Esposito *et al.*, 2004).

O consumo de refeições com elevada quantidade de carboidratos e gorduras ocasionam um aumento de glicose e triglicerídeos pós-prandiais (de duas a oito horas após a refeição), e conseqüentemente um aumento nas moléculas inflamatórias, podendo ocasionar oxidação de LDL, ativação de trombogênese e da disfunção endotelial (Giugliano *et al.*, 1997; Kawano *et al.*, 1999; Ceriello, 2003). O excesso de consumo de carboidratos tem efeito independente e cumulativo no aumento das moléculas inflamatórias no plasma de indivíduos com diabetes, e o estresse oxidativo é apontado como mediador desse mecanismo (Ceriello *et al.*, 2004).

O consumo diário de triacilgliceróis e gorduras saturadas, açúcar e outros componentes alimentares estimulam a resposta do sistema imune inato por horas após cada refeição, e atuam potencializando a translocação de lipossacarídeos (LPs) que ativam diretamente o sistema inflamatório (Cani *et al.*, 2008), e também podem conter componentes oxidados que acarretam uma cascata de estresse oxidativo (Ceriello *et al.*, 1999).

2.7. Estresse Oxidativo

No organismo os radicais livres são produzidos através de processos inflamatórios, como, por exemplo, isquemia e exercício físico. Por outro lado, fatores externos também podem promover a produção de radicais livres, dentre eles o tabagismo, poluentes, pesticidas e componentes da alimentação – como o excesso de

consumo de carboidratos e gorduras (Lobo *et al.*, 2010). A produção de radicais livres é precursora do estresse oxidativo.

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são formadas durante o metabolismo celular. Entretanto, quantidades excessivas de ROS podem ter efeitos deletérios sobre algumas moléculas, incluindo proteínas, lipídios, RNA e DNA (Lu *et al.*, 2010). As células defendem-se do dano causado pelas ROS através do uso de enzimas intracelulares, porém durante momentos de estresse e disfunção celular, os níveis de ROS podem aumentar e causar dano significativo (Liu & Hotchkiss), contribuindo para a patogênese das DCNT.

Em relação aos carboidratos, a formação de ROS pode ocorrer a partir de glicose de três formas: 1) durante a reação de glicação (Mullarkey *et al.*, 1990); 2) a partir da auto-oxidação da glicose (Wolff *et al.*, 1987); e 3) no meio intracelular, a partir da ativação da via do sorbitol e desequilíbrio do sistema NADH/NAD⁺ (Williamson *et al.*, 1993).

Em relação aos lipídeos, o processo de estresse oxidativo que os envolve é a peroxidação, e ocorre pelo ataque de um radical livre aos ácidos graxos com duplas ligações, com a finalidade de retirar um átomo de hidrogênio. Quando mais ligações duplas presentes no ácido graxo, mais fácil a retirada dos átomos de hidrogênio e conseqüentemente a formação do ROS. Isso torna os ácidos graxos monoinsaturados e saturados mais resistentes aos radicais do que os poli-insaturados (Halliwell, 2013).

2.8. Absorção de componentes pró-inflamatórios no intestino

Sabe-se que a microbiota intestinal desempenha um papel importante no aparecimento da resistência à insulina e DM, a partir de processos inflamatórios (Cani *et al.*, 2007). No entanto, os mecanismos específicos pelos quais a microbiota contribui para a inflamação ainda não são totalmente compreendidos (Everard & Cani, 2013).

Dentre os processos inflamatórios relacionados já foi demonstrado que a ativação, adesão e migração de macrófagos envolve *toll like receptors* (TLR), ou seja, receptores na membrana celular que reconhecem, além de sinais moleculares internos de disfunção ou situações de perigo, um número limitado de antígenos das principais classes microbianas, incluindo lipossacarídeos (LPS) de origem bacteriana gram-negativa. Com ativação dos TLR, ocorre consequente ativação de fatores nucleares que alteram a expressão gênica e desencadeiam ampla resposta pró-inflamatória, permitindo rápida reação imune (Creely *et al.*, 2007).

De forma bastante interessante, a composição da dieta, em especial seu teor de gordura saturada, tem sido apontada como importante agente pró-inflamatório via alteração da microbiota intestinal e ativação do sistema imune inato (Cani & Delzenne, 2007; Cani *et al.*, 2008). O sistema imune inato surgiu na evolução como a primeira linha de defesa contra bactérias e fungos que ultrapassam a barreira da pele ou mucosa intestinal (Muzio *et al.*, 2000). Entretanto, a ativação de forma crônica do sistema imune inato em indivíduos com maior adiposidade e diabetes pode ser desvantajosa, sendo os efeitos inflamatórios potencializados pelo volume do tecido adiposo.

Uma dieta com alto teor de gordura foi observada a reduzir o número de bifidobactérias no intestino, o que favoreceu um aumento na razão de bactérias gram-negativas/gram-positivas, e o aumento da permeabilidade intestinal de LPS (Cani *et al.*, 2008). Essa modulação da microflora intestinal esteve associada a um aumento

significativo de LPS no plasma, ganho de gordura e peso corporal, acúmulo hepático de triglicerídeos, e do grau de inflamação (Cani *et al.*, 2007). Sendo assim, o tipo de alimento, especialmente o teor de gorduras saturadas, parece ser importante fator no desenvolvimento e progressão do DM2 via esse desencadeamento de resposta imune inata em função de alterações na microbiota (Tsukumo *et al.*, 2009).

Logo, a avaliação do consumo alimentar se torna relevante, uma vez que está diretamente vinculada à microbiota intestinal, bem como suas alterações, e ao desenvolvimento de DCNT.

3. Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar tem um papel crítico na área de pesquisa em nutrição e saúde. Entretanto, para avaliar o consumo alimentar, são necessários métodos apropriados para estimar a ingestão de alimentos e nutrientes de grupos populacionais (Buzzard, 1994). A identificação de um padrão de consumo alimentar é de grande importância nos estudos epidemiológicos que buscam investigar a associação entre dieta e o desenvolvimento de doenças (Willett, 1998).

3.2. Avaliação do Consumo Alimentar Habitual

O QFA é considerado o mais prático e informativo método de avaliação alimentar, sendo fundamentalmente importante em estudos epidemiológicos que buscam relacionar a dieta com a ocorrência de DCNT, uma vez que avalia o consumo habitual dos indivíduos (Cardoso, 2007).

No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) um QFA semi-quantitativo e previamente validado (Molina *et al.*, 2013), contendo 114 itens alimentares, foi aplicado objetivando avaliar o consumo habitual dos participantes nos

últimos 12 meses. O QFA-ELSA foi desenvolvido com base em estudo prévio nos seis centros investigativos (CI). Foi analisada a inclusão de alimentos típicos de cada CI e foram incluídos até dois itens regionais, tais como: chimarrão e cuca (Rio Grande do Sul), cuscuz paulista e comida japonesa (São Paulo), feijoada (Rio de Janeiro), pão de queijo e feijão tropeiro (Minas Gerais), moqueca capixaba e banana da terra frita (Espírito Santo) e comida baiana e acarajé (Bahia). O QFA foi estruturado em três seções: (1) alimentos/preparações (arroz, feijoada, pizza, etc..), (2) medidas de porções de consumo (unidade média, colher de servir, concha cheia, etc..) e (3) frequências de consumo (mais de 3 vezes/dia, 2-3 vezes/dia, 1 vez/dia, 5-6 vezes/semana, 2-4 vezes/semana, 1 vez/semana, 1-3 vezes/mês, nunca/quase nunca). Um kit de utensílios padronizado foi utilizado no momento da aplicação do QFA para facilitar a identificação das medidas caseiras.

3.3. Métodos epidemiológicos para melhor mensuração do consumo alimentar

A epidemiologia nutricional destaca a importância na utilização de metodologia adequada para avaliar a dieta habitual, com instrumentos validados que possam investigar a associação entre dieta-doença (Willett, 1998). No contexto mundial os fatores nutricionais desempenham importante papel na morbi-mortalidade das DCNT (Kac *et al.*, 2007).

O QFA constitui um dos melhores métodos de investigação do consumo alimentar em estudos epidemiológicos, devido a sua fácil aplicabilidade. Porém apresenta limitações, em consequência à diferentes fontes de erro, podendo ocorrer por parte do questionador – viés de aferição – e do questionado – viés de memória. As correlações entre as estimativas da dieta pelo QFA e por métodos de referência frequentemente se situam entre 0,3 e 0,7, e as medidas de associação observadas nas

exposições dietéticas em estudos epidemiológicos são relativamente baixas, em geral menores que 2,0 (Willett, 1998).

Estratégias metodológicas vêm sendo desenvolvidas na tentativa de melhorar as estimativas, como no caso de estudos de validação e, mais recentemente, nos estudos de calibração (Slater *et al.*, 2007). A calibração pode ser definida como a determinação da relação entre duas escalas de medidas, e objetiva aproximar as medidas obtidas pelo QFA dos valores reais de ingestão, estimados por outro método de referência (Kynast-Wolf *et al.*, 2002). No entanto, não há um padrão-ouro para avaliação do consumo alimentar, sendo questionada a validade de tal calibração (Willett & Hu, 2007).

Também com o objetivo de aproximar o relato do real consumo, aconselha-se excluir da análise aqueles indivíduos com sub e super-estimativas calóricas. Diferentes pontos de corte tem sido utilizados, como para homens <400 kcal e >6000 kcal e para mulheres <400 kcal e >5000 kcal.

Além disso, é realizado um ajuste para o consumo de calorias totais para cada macro e micronutriente, usando-se o método dos resíduos com o objetivo de estimar a fração desses nutrientes que não se correlaciona com a ingestão total de energia (Willett *et al.*, 1997). Uma vez que o consumo de calorias difere bastante entre as pessoas de uma mesma população, o que reflete diferenças de tamanho corporal, dos níveis de atividade física e eficiência metabólica. O ajuste para calorias totais é proposto quando o nível de consumo energético pode ser um determinante primário da doença, quando as diferenças individuais na ingestão energética total podem causar variações no consumo de nutrientes específicos (Willett & Stampfer, 1986).

Nos últimos 15 anos, tem-se dado atenção ao estudo de padrões alimentares. O uso de análises que avaliam esses padrões tem vantagem sobre a análise dos nutrientes isoladamente, uma vez que o consumo alimentar é caracterizado pelo efeito sinérgico ou

antagônico de nutrientes. Além disso, uma vez que avaliamos o consumo alimentar a partir de um padrão alimentar, também consideramos fontes alimentares diferentes do mesmo nutriente e tornamos de mais fácil compreensão ao público em geral, bem como de reprodução em um planejamento alimentar (Hu, 2002).

Com essa hipótese, ganhou destaque uma abordagem de desenvolvimento de escores e/ou índices, baseados nas recomendações nutricionais, como, por exemplo, o *Healthy Eating Index* e o *Mediterranean Diet Score*. Em um segundo momento, iniciou-se a abordagem exploratória, a Análise de Componentes Principais e Análise Fatorial, utilizando análises de bases de dados dietéticos, com objetivo de identificar padrões alimentares de acordo com estilos de vida e/ou diferentes populações, combinando alimentos que explicassem a maior variância de consumo alimentar entre os participantes (Barbaresko *et al.*, 2013).

Após, foi proposta metodologia do *Reduced Rank Regression* (RRR), que é uma análise estatística que combina ambos os tipos de análises (aplica as recomendações e conhecimento prévio na escolha de variáveis vinculadas à doença; bem como a análise exploratória de dados dietéticos). O padrão dietético identificado pela RRR explica quanto possível da variância de uma variável resposta (como, por exemplo, biomarcadores sanguíneos de inflamação), e elucidar melhor o processo dieta-doença (Hoffmann *et al.*, 2004).

Uma proposta alternativa é utilizar-se de revisões da literatura para derivar índices alimentares. A partir da literatura, é possível identificar nutrientes e/ou alimentos que se associem com o desfecho de interesse (por exemplo, marcadores de inflamação) e definir valores para categorizar os indivíduos. É o caso do Índice Inflamatório da Dieta (IID).

4. Índice Inflamatório da Dieta

No ano de 2009 foi criado o primeiro índice inflamatório da dieta com o objetivo de categorizar os indivíduos quanto às suas dietas, e classificá-las em pró- ou anti-inflamatórias. Esse IID foi validado e considerado apto a prever mudanças nos níveis de PCr (Cavicchia *et al.*, 2009). No ano de 2014 um novo IID foi proposto, redefinindo os algoritmos para o cálculo do IID da dieta a partir da análise e revisão de 1943 estudos, e seus efeitos encontrados em seis marcadores inflamatórios – IL-1b; IL-4, IL-6, IL-10, TNF α e PCr (Shivappa *et al.*, 2014a).

Conforme descrito na tabela 1, 45 componentes alimentares foram categorizados em pró-inflamatórios (vitamina B12, carboidratos, colesterol, calorias, gorduras totais, ferro, proteínas, gorduras saturadas e gorduras *trans*) e anti-inflamatórios (álcool, vitamina B6, beta-caroteno, cafeína, óleo de cravo, fibras, ácido fólico, alho, gengibre, magnésio, gorduras monoinsaturadas, vitamina B3, ômega-3, ômega-6, cebola, gorduras poli-insaturadas, vitamina B2, açafrão, selênio, vitamina B1, cúrcuma, vitamina A, vitamina C, vitamina E, vitamina D, zinco, chá verde e preto, flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas, pimenta, orégano e alecrim) (Shivappa *et al.*, 2014a). A segunda coluna da tabela aponta o número de artigos que avaliaram tal componente alimentar, ao seu lado direito o score cru e ajustado (a partir da consideração dos pesos dos estudos – de acordo com seu delineamento – e da soma de efeitos anti- e pró-inflamatórios encontrados para cada componente).

Estudos apontam que o IID está associado a marcadores inflamatórios, bem como a algumas DCNT. Shivappa *et al.* (2014b) avaliaram o IID de um total de 1005 participantes do *Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study*, destes 519 realizaram um recordatório de 24 horas (R24h) e 586 realizaram um registro alimentar (RA) de 7 dias. O IID esteve associado à PCr > 3 mg/L, tanto para os indivíduos que realizaram o

R24h (OR=1,08; IC95%: 1,01-1,16; p=0,035) quanto para aqueles que realizaram o RA (OR=1,10; IC95%: 1,02-1,19; p=0,015).

Em análise transversal de 2524 indivíduos (idade 35-55 anos) do *Asklepios Study* (Bélgica), o IID esteve associado a níveis maiores que 1,6 pg/ml de IL-6 (OR=1,19; IC 1,04-1,36) e maiores que 15 μ mol/L de homocisteína (OR=1,56; IC 1,25-1,94), após ajuste para calorias, idade, sexo, IMC e outros componentes. Dos 47 itens que compõe o IID, apenas 17 estavam disponíveis: carboidratos, proteínas, fibras, colesterol, gorduras totais, saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas; ômega-6, vitaminas B1, B2, B12, A e C; ferro, magnésio e zinco (Shivappa *et al.*, 2015).

Ao avaliar 34703 mulheres (idade 55-69 anos), acompanhadas por 19,6 anos, encontrou-se um risco 20% maior de desenvolver câncer colo retal nas mulheres com consumo de uma dieta com maior IID (quinto quintil *versus* primeiro quintil) (HR=1,20, IC95%: 1,01-1,43). Para cada aumento de uma unidade do IID, foi observado um aumento de 7% no risco de câncer (HR=1,07; IC 1,01-1,13), em análises ajustadas para IMC, fumo, consumo energético. O uso de suplementos vitamínicos foi considerado junto aos componentes alimentares para o cálculo do IID (Shivappa *et al.*, 2014c).

Shivappa *et al.* (2014d) avaliaram 1294 homens com câncer de próstata e 1451 controles (idade 46-74 anos), da Itália, e encontraram um risco maior de câncer de próstata para homens no maior quartil de IID (quarto quartil *versus* primeiro quartil, OR=1,33, IC 1,01-1,76), em análises ajustadas para idade, IMC, anos de estudo, classe social, história familiar de câncer de próstata e consumo energético. Para cálculo do IID foram considerados 31 componentes alimentares: carboidratos, proteínas, fibras, colesterol, gorduras totais, saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas; ômega-3 e ômega-6; vitaminas B1, B2, B3, B6, A, C, D e E; ácido fólico, beta-caroteno, ferro e zinco; álcool, cafeína, chás, flavononas, flavonol, flavonol-3, flavanonas, isoflavonas e

antocianidinas (Shivappa *et al.*, 2014d).

Ao avaliar 7216 indivíduos (55-80 anos) com alto risco de desenvolver DCV, com 4,8 anos de acompanhamento, do estudo *Prevención con Dieta Mediterránea*, foi estimada a associação entre o IID e o risco de desenvolver DCV (conjunto de infarto, AVC e morte coronariana). O risco de desenvolver os desfechos foi aumentando com o aumento dos quartis de consumo do IID, sendo os terceiros (Q3) e quartos quartis (Q4) significativos, quando comparados ao primeiro (Q3: HR= 1,85; IC 1,27-2,71; Q4: HR= 1,73; IC 1,15-2,60) (Garcia-Arellano *et al.*, 2015).

O risco de eventos cardiovasculares também foi avaliado em 18794 indivíduos (38 ± 12 anos), acompanhados por 8,9 anos, do estudo *Seguimiento Universidad de Navarra*. O risco aumentou progressivamente a cada quartil do IID (quarto quartil *versus* primeiro quartil: HR=2,03; IC95%: 1,06-3,88). Para cálculo do IID foram considerados calorias totais, carboidratos, proteínas, fibras, colesterol, gorduras totais, saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas e *trans*; ômega-3 e ômega-6; vitaminas B1, B2, B3, B6, B12, A, C, D e E; ácido fólico, ferro, selênio, magnésio e zinco; álcool, cafeína (Ramallal *et al.*, 2015).

Com relação ao controle glicêmico e DM, poucos estudos avaliaram o IID. Woudenberg *et al.* (2013) fizeram uma adaptação do IID, adicionando ao seu escore o valor de seis marcadores inflamatórios (AIID): PCR, IL-6, IL-8, TNF- α , SAA e ICAM. Foram avaliados 1024 indivíduos (idade 64 ± 9 anos) do *Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht Study e Hoorn Study*. O aumento de um desvio padrão no AIID (2,88 unidades) está associado com um aumento de 0,9% na glicemia de jejum (IC: 0,1-1,7%), 2,3% da glicemia pós-carga (IC: 0-4,6%) e 3,5% no HOMA-IR (IC: 0,6-6,3%). Não houve associação com a hemoglobina glicada (van Woudenbergh *et al.*, 2013).

Marcadores antropométricos foram avaliados em 4124 mulheres (idade $68 \pm 5,8$ anos) 3111 homens (idade $66 \pm 6,6$ anos) sem DM do estudo *Prevención con Dieta Mediterránea*. Indivíduos no maior quintil do IID, quando comparados ao primeiro quintil, tiveram maior IMC e razão cintura quadril (RCQ), especialmente para mulheres. Para homens: IMC de 29,2 (IC95%: 28,9-29,5) *versus* 29,6 (29,3-29,9) kg/m^2 e relação cintura:altura de 61,2 (60,8-61,7) *versus* 62,4 (61,9-62,9). Para mulheres: IMC de 29,9 (29,6-30,2) *versus* 30,8 (30,5-31,1) kg/m^2 e RCQ de 62,7 (62,2-63,1) *versus* 64,3 (63,9-64,8) (Ruiz-Canela *et al.*, 2015).

Tabela 1. Componentes Alimentares Incluídos no Índice Inflamatório da Dieta e Escores de Inflamação

Food parameter	Weighted number of articles	Raw inflammatory effect score	Overall inflammatory effect score
Alcohol (g)	417	-0.278	-0.278
Vitamin B ₁₂ (µg)	122	0.205	0.106
Vitamin B ₆ (mg)	227	-0.379	-0.365
β-Carotene (µg)	401	-0.584	-0.584
Caffeine (g)	209	-0.124	-0.110
Carbohydrate (g)	211	0.109	0.097
Cholesterol (mg)	75	0.347	0.110
Energy (kcal)	245	0.180	0.180
Eugenol (mg)	38	-0.868	-0.140
Total fat (g)	443	0.298	0.298
Fibre (g)	261	-0.663	-0.663
Folic acid (µg)	217	-0.207	-0.190
Garlic (g)	277	-0.412	-0.412
Ginger (g)	182	-0.588	-0.453
Fe (mg)	619	0.032	0.032
Mg (mg)	351	-0.484	-0.484
MUFA (g)	106	-0.019	-0.009
Niacin (mg)	58	-1.000	-0.246
n-3 Fatty acids (g)	2588	-0.436	-0.436
n-6 Fatty acids (g)	924	-0.159	-0.159
Onion (g)	145	-0.490	-0.301
Protein (g)	102	0.049	0.021
PUFA (g)	4002	-0.337	-0.337
Riboflavin (mg)	22	-0.727	-0.068
Saffron (g)	33	-1.000	-0.140
Saturated fat (g)	205	0.429	0.373
Se (µg)	372	-0.191	-0.191
Thiamin (mg)	65	-0.354	-0.098
Trans fat (g)	125	0.432	0.229
Turmeric (mg)	814	-0.785	-0.785
Vitamin A (RE)	663	-0.401	-0.401
Vitamin C (mg)	733	-0.424	-0.424
Vitamin D (µg)	996	-0.446	-0.446
Vitamin E (mg)	1495	-0.419	-0.419
Zn (mg)	1036	-0.313	-0.313
Green/black tea (g)	735	-0.536	-0.536

(Fonte: Shivappa *et al.*, 2014a)

(continua)

Tabela 1. Componentes Alimentares Incluídos no Índice Inflamatório da Dieta e Escores de Inflamação

Food parameter	Weighted number of articles	Raw inflammatory effect score	Overall inflammatory effect score
Flavan-3-ol (mg)	521	-0.415	-0.415
Flavones (mg)	318	-0.616	-0.616
Flavonols (mg)	887	-0.467	-0.467
Flavonones (mg)	65	-0.908	-0.250
Anthocyanidins (mg)	69	-0.449	-0.131
Isoflavones (mg)	484	-0.593	-0.593
Pepper (g)	78	-0.397	-0.131
Thyme/oregano (mg)	24	-1.000	-0.102
Rosemary (mg)	9	-0.333	-0.013

(Fonte: Shivappa *et al.*, 2014a)

QUADRO CONCEITUAL

Em suma, com base nos dados revisados, é possível assumir que as relações na Figura 1 (abaixo) apresentadas estejam envolvidas no processo inflamatório e no maior risco de desenvolver diabetes.

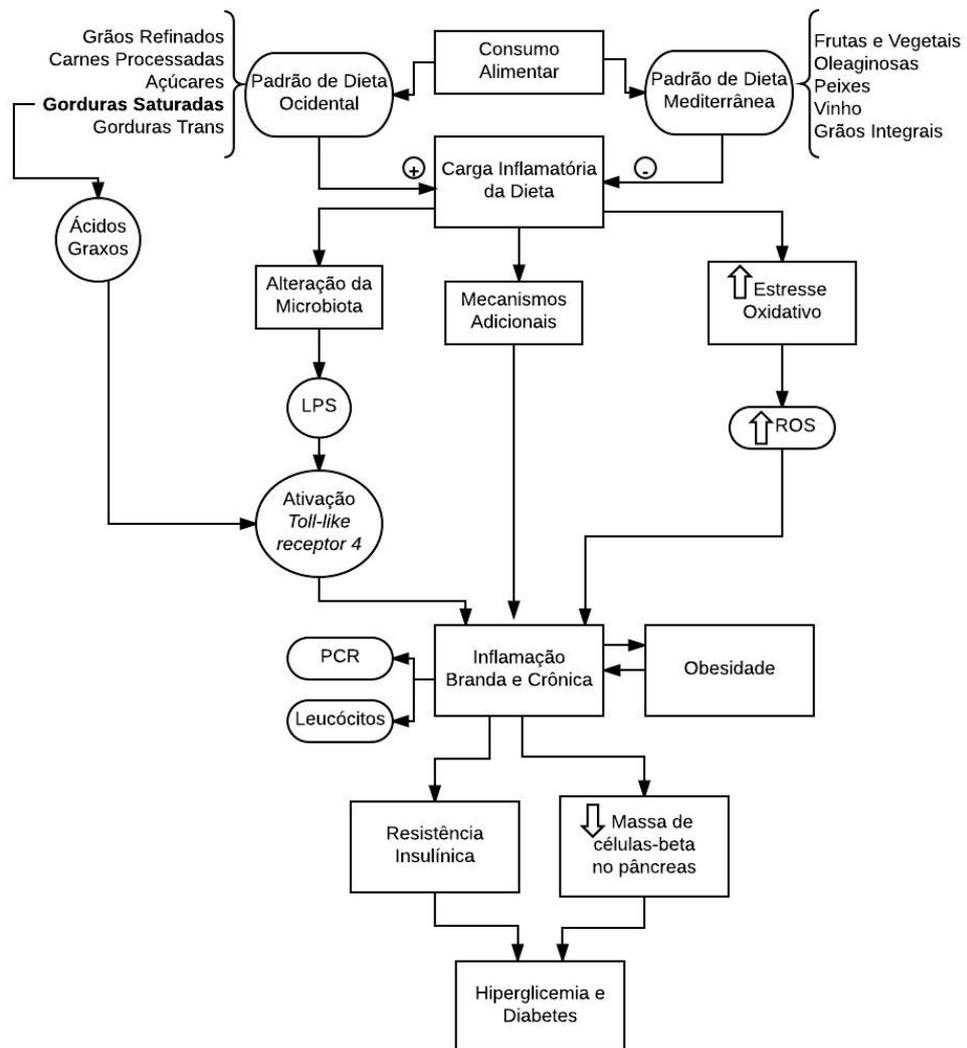


Figura 1. Quadro Conceitual

Resumidamente, retomando o que já foi descrito em maiores detalhes nessa revisão, um padrão de consumo alimentar pró-inflamatório está associado ao aumento de marcadores de inflamação subclínica (como, por

exemplo, PCr e leucócitos totais) e vinculados à patogênese da disglucemia, da resistência à insulina e do diabetes. Enquanto que um padrão de dieta ocidental está associado ao aumento de componentes inflamatórios, um padrão alimentar de dieta mediterrânea está associado à diminuição desses componentes.

A composição da dieta, em especial seu teor de gordura saturada e carboidratos de rápida absorção, tem sido apontada como importante agente pró-inflamatório via alteração da microbiota intestinal, também pelo aumento da permeabilidade intestinal, ou mesmo diretamente via ativação de *Toll-like receptors* pela presença de ácidos graxos livres.

Radicais livres são produzidos pelo nosso organismo também pelo estímulo de fatores externos, dentre eles componentes da alimentação – como o excesso de consumo de carboidratos e gorduras. A produção de radicais livres é precursora do estresse oxidativo.

Uma vez que grande parte dessas variáveis foram avaliadas no estudo ELSA-Brasil e estão disponíveis para análise, é possível melhor avaliar os componentes alimentares e seus efeitos nos marcadores inflamatórios, bem como na incidência de diabetes.

OBJETIVOS

Artigo 1 (análise transversal):

- Reproduzir o IID – previamente publicado (Shivappa *et al.*, 2014) – com o dados do ELSA-Brasil;
- Desenvolver um Escore de Marcadores de Inflamação, com dados laboratoriais dos participantes do ELSA-Brasil;
- Investigar a associação entre o IID e marcadores de inflamação subclínica (PCr e Leucócitos totais);
- Investigar a associação entre o IID e metabolismo da glicose, bem como resistência à insulina.

Artigo 2 (análise longitudinal):

- Desenvolver um padrão alimentar inflamatório e um Índice de Inflamação dos Alimentos (IIA) a partir da associação dos alimentos com marcadores inflamatórios;
- Investigar a associação entre o IIA e marcadores de inflamação subclínica (PCr e Leucócitos totais);
- Investigar a associação entre o IIA e metabolismo da glicose, bem como resistência à insulina;
- Avaliar o IIA como fator de risco para desenvolver diabetes e ganho de peso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl1): S1-135.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): S81-90.
- Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2007; 30 (4): 967-73.
- Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79(6): 969-73.
- Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90(1): 56-63.
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013; 71(8): 511-27.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 23; 373 (9677): 1773-9.
- Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta*. 2011; 17; 412(17-18):1493-514.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 132 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde). Doença crônica. 2. Fatores de risco. 3. Vigilância. I. Título. II. Série.
- Brasil. Ministério da Saúde: *Vigitel Brasil 2013: Vigilância de Fatores de Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico*. Brasília: MS; 2014.

- Buzzard IM. Rationale for an international conference series on dietary assessment methods. *Am J Clin Nutr*, 1994; 59 (Suppl): 143S-5S.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*, 2011; 106 (Suppl 3): S5-78.
- Cancello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*, 2006; 55: 1554-61.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56 (7): 1761-72.
- Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 (6): 729-34.
- Cani PD, Biblioni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008, 57 (6): 1470-81.
- Cardoso MA. Desenvolvimento, validação e aplicações de questionários de frequência alimentar em estudos epidemiológicos. In: Gilberto Kac; Rosely Sichieri; Denise Gigante. *Epidemiologia Nutricional*. 1 ed. Rio de Janeiro: Fiocruz/Atheneu, 2007, p. 201-212.
- Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in high-sensitivity c-reactive protein. *J Nutr*, 2009; 139: 2365-72.
- Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1529-33.
- Ceriello A, Bortolotti N, Motz E et al. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein (LDL) oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; 48: 1503-8.
- Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*, 2003; 46 (1): M9-16.
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of Postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53: 701-10.

- Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher F, da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, Harte AL, Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 (3): 740-7.
- Curtis PJ, Kroon PA, Hollands WJ, Walls R, Jenkins G, Kay CD, Cassidy A. Cardiovascular disease risk biomarkers and liver and kidney function are not altered in postmenopausal women after ingesting an elderberry extract rich in anthocyanins for 12 weeks. *J Nutr*, 2009; 139 (12): 2266-71.
- Dai J, Miller AH, Bremner JD, et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with circulating interleukin-6 among middle-aged men: a twin study. *Circulation*, 2008; 117: 169-75.
- Dalgård C, Nielsen F, Morrow JD, Enghusen-Poulsen H, Jonung T, Hørder M, de Maat MP. Supplementation with orange and blackcurrant juice, but not vitamin E, improves inflammatory markers in patients with peripheral arterial disease. *Br J Nutr*, 2009; 101(2): 263-9.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 2005; 111: 1448-54.
- De Bacquer D, Clays E, Delanghe J, De Backer G. Epidemiological evidence for an association between habitual tea consumption and markers of chronic inflammation. *Atherosclerosis*, 2006; 189(2): 428-35.
- De Luca C & Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*, 2008; 582: 9-105.
- Duncan BB, Schmidt MI. Inflamação como processo patog nico comum em diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares. *Rev Bras Hipert*, 1999; 6: 244-54.
- Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Med J*, 2001; 119: 122-7.
- Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 2003; 78(6): 1135-40.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of mediterranean-style diet on endothelial

- dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292 (12): 1440-6.
- Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27 (1): 73-83.
- Fallon KE, Fallon SK & Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med*, 2001; 35: 170-3.
- Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*, 1996; 272 (5258): 50-3.
- Fernandez-Real JM & Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2008; 19, 10-16.
- Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(2): 439-46.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000; 102 (1): 42-7.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszky JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS* 2004; 101 (17): 6659-63.
- Ford ES, Mokdad AH, Liu S. Healthy Eating Index and C-reactive protein concentration: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Eur J Clin Nutr*, 2005; 59(2): 278-83.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426-30.
- Fung TT, Schulze M, Manson JE, et al. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Int Med* 2004; 64: 2235-40.
- Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients*, 2015; 7 (6): 4124-38.
- Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*, 2004; 23: 963-74.

- Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F: Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-90.
- Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, Vohnout B, Sieri S, Krogh V, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J Nutr*, 2008; 138 (10): 1939-45.
- Global Burden of Disease – GBD. Global Profile. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#> (acesso em Fevereiro de 2017).
- Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol*, 2013; 75 (3): 637-44.
- Hansen K, Sickelmann F, Pietrowsky R, et al. Systemic immune changes following meal intake in humans. *Am J Physiol*, 1997; 273: R548-53.
- Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008; 118:230-7.
- Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 2006; 55(8): 2340-6.
- Hoffmann K, Schilze MB, Schienkiewitz A, Nothling U, Boeing H, Application of a new method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 935-44.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259 (5091): 87-91.
- Houstis N, Rosen ED & Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 2006; 440: 944-8.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13: 3–9.
- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001; 357 (9258): 763-7.

- Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004; 25(23): 2092-100.
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 6^a ed. 2013.
- Jiang R, Jacobs DR Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*, 2006; 163(3): 222-31.
- Kac G, Sichieri R, Gigante Dp, Organizadores. *Epidemiologia Nutricional*. Rio De Janeiro: Editora Fiocruz/Editora Atheneu; 2007. 580 Pp.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:146-54.
- Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91 (4): 950-7.
- Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*, 2006; 30 (9): 1347-55.
- King DE, Mainous AG, Egan BM, Woolson RF, Geesey ME. Fiber and C-reactive protein in diabetes, hypertension, and obesity. *Diabetes Care*, 2005; 28 (6): 1487-9.
- King CC, Piper ME, Gepner AD, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Longitudinal Impact of Smoking and Smoking Cessation on Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 8. pii: ATVBAHA.116.308728.
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 1304-10.

- Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54: 254-60.
- Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M, Schlienger JL, Simon C. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82(6): 1178-84.
- Kolb H & Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 2010; 53, 10-20.
- Krabbe KS, Pedersen M & Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 687-99.
- Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol*, 1988; 163: 373-83.
- Kynast-Wolf G, Becker N, Kroke A, Brandstetter BR, Wahrendorf J, Boeing H. Linear regression calibration: theoretical framework and empirical results in EPIC, Germany. *Ann Nutr Metab*, 2002; 46: 2-8.
- Liu RH, Hotchkiss JH. Potential genotoxicity of chronically elevated nitric oxide: a review. *Mutat Res*, 1995; 339 (2): 73-89.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 2010; 4(8): 118-26.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington: Oxford and World Bank; 2006.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004a; 80 (4): 1029-35.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*, 2004b; 134(7): 1806-11.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*, 2005; 135(3): 562-6.

- Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*, 2010; 14 (4): 840-60.
- Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, Mirzaei F, O'Reilly ÉJ, Okereke OI, Hu FB, Willett WC, Ascherio A. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun*. 2014; 36: 46-53.
- Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, Duncan BB. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr*, 2013; 5 (1): 31.
- Lutsey PL, Jacobs DR Jr, Kori S, Mayer-Davis E, Shea S, Steffen LM, Szklo M, Tracy R. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br J Nutr*, 2007; 98 (2): 397-405.
- Malerbi DA & Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1509-16.
- Manning PJ, Sutherland WH, McGrath MM, et al. Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. *Obesity*, 2008; 16: 2046-52.
- Mathers C, Vos T, Stevenson C. The burden of disease and injury in Australia: summary report. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1999.
- McGeoghegan L, Muirhead CR, Almoosawi S. Association between an anti-inflammatory and anti-oxidant dietary pattern and diabetes in British adults: results from the national diet and nutrition survey rolling programme years 1-4. *Int J Food Sci Nutr*. 2015; 67 (5): 553-61.
- McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol*, 2006; 17, 170-5.
- Melse JM, Essink-Bot ML, Kramers PG, Hoeymans N. A national burden of disease calculation: Dutch disability-adjusted life-years. Dutch Burden of Disease Group. *Am J Public Health*, 2000; 90: 1241-7.
- Miles PD, Romeo OM, Higo K, et al. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes*, 1997; 46: 1678-83.
- Molina M. Del C., Benseñor I.M., Cardoso L. De O., Et Al. Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*, 2013; 29 (2): 379-89.

- Mora S, Lee IM, Buring JE, et al. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*, 2006; 295: 1412-19.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 2001; 44 (Suppl 2): S14-S21.
- Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 932-9.
- Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994; 72 (3): 429-45.
- Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, Manoj Kumar PP, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem Soc Trans* 2000; 28 (5): 563-6.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1145-50.
- Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res*. 2016; 36(5): 391-401.
- Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, Jacobs DR Jr. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*, 2006; 83(6): 1369-79.
- Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burke GL, Jacobs DR Jr. A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clinical Nutrition* 2008; 88 (1): 185-94.
- Oliveira A, Rodríguez-Artalejo F, Lopes C. The association of fruits, vegetables, antioxidant vitamins and fibre intake with high-sensitivity C-reactive protein: sex and body mass index interactions. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63 (11): 1345-52.
- Oliveira AF, Valente JG, Leite IC, Schramm JMA, Azevedo ASR, Gadelha AMJ. Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 2009; 25 (6): 1234-44.

- Oliveira AF, Valente JG, Leite IC. Fração da carga global do diabetes mellitus atribuível ao excesso de peso e à obesidade no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27 (5): 338-44.
- Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: The Whitehall II prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2016; 16: 35-2.
- Petersson H, Basu S, Cederholm T, Risérus U. Serum fatty acid composition and indices of stearyl-CoA desaturase activity are associated with systemic inflammation: longitudinal analyses in middle-aged men. *Br J Nutr*, 2008; 99 (6): 1186-9.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Lentzas Y, Chrysohoou C, Das UN, Stefanadis C. Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. *Angiology*. 2007; 58 (2): 225-33.
- Plat J, Jellema A, Ramakers J, et al. Weight loss, but not fish oil consumption, improves fasting and postprandial serum lipids, markers of endothelial function, and inflammatory signatures in moderately obese men. *J Nutr*, 2007; 137: 2635-40.
- Pomerleau J, McKee M, Lobstein T, Knai C. The burden of disease attributable to nutrition in Europe. *Public Health Nutr*, 2003; 6: 453-61.
- Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care*, 2005; 28(5): 1022-8.
- Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA, Hernández-Hernández A, García-Arellano A, Shivappa N, Hébert JR, Ruiz-Canela M. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One*, 2015; 10(9): e0135221.
- Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDITERRÁNEA) trial. *Br J Nutr*, 2015; 113(6): 984-95.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among

- persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med*, 2000; 133 (2): 81-91.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*, 1999; 353 (9165): 1649-52.
- Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*, 2003; 41 (9): 1120-30.
- Schmidt MI, Saad MJA, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discov Today Dis Mech* 2005; 2 (3):307-12.
- Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura Ld, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica* 2009; 43 (Suppl2): 74-82.
- Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*, 2014; 18 (6): 123.
- Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (3): 675-84.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24 (9): 929-39.
- Sharman MJ & Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)*, 2004; 107: 365-9.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*, 2014a; 17 (8): 1689-96.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Tabung F, Hébert JR. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr*. 2014b; 17 (8): 1825-33.

- Shivappa N, Prizment AE, Blair CK, Jacobs DR Jr, Steck SE, Hébert JR. Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014c; 23 (11): 2383-92.
- Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C, Hébert JR. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *Br J Nutr*, 2014d; 17: 1-6.
- Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr*, 2015; 113 (4): 665-71.
- Skurk T, Bertoni-Huber C, Herder C, et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1023-33.
- Slater, Betzabeth, Marchioni, Dirce Maria Lobo, Voci, Silvia Maria. Aplicação de regressão linear para correção de dados dietéticos. *Revista de Saúde Pública*, 2007; 41 (2), 190-6.
- Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*, 2009; 43: 157-68.
- Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr*. 2016; 146 (8): 1560-70.
- Tilg H & Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006; 6: 772-83.
- Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;
- van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulou D, Kuijsten A, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr*, 2013; 98(6): 1533-42.
- Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health*, 2001; 22: 355-75.

- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 1999; 282: 2131-5.
- Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Meta*, 2008; 52 (3): 537-49.
- Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Youn HS, Hwang DH. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol*, 2005; 174(9): 5390-7.
- Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machicao F, Häring HU, Schleicher ED. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem*, 2004; 279 (23): 23942-52.
- Wellen KE & Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003; 112: 1785-8.
- Weyer C, Foley JE, Bogardus C, et al. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*, 2000; 43: 1498-1506.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047-53.
- Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*, 1986; 124 (1): 17-27.
- Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65 (4): 1220S-8S.
- Willett WC. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1998.
- Willett WC, Hu FB. The food frequency questionnaire. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16 (1): 182-3.
- Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, Mantzoros CS. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2008; 31(3): 504-7.
- Williamson JR, Chang K, Frangos M et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993; 42: 801-13.

- Wolff SP, Dean RT. Glucose auto-oxidation and protein modification. The potential role of “autoxidative glycosylation” in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243-50.
- World Health Organization (WHO). Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, 1994.
- World Health Organization (WHO). The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002.
- World Health Organization (WHO). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 2003.
- World Health Organization (WHO). The World Health Organization Report 2008: primary health care – now more than ever. Geneva, 2008.
- World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, 2009.
- World Health Organization (WHO). Global data on visual impairments. Geneva, 2010a.
- World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, 2010b.
- World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012.
- Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*, 2004; 291 (21): 2616-22.
- Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*, 2006; 12 (1): 62-6.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006; 290: E1253-61.
- Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y, Stefanadis C. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46(1): 120-4.

ARTIGO 1

Índice Inflamatório da Dieta e Suas Associações com Marcadores Inflamatórios no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Dietary Inflammatory Index and Its Associations with Inflammatory Markers in the
Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil)

Bárbara Pelicioli Riboldi, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Índice Inflamatório da Dieta e Suas Associações com Marcadores Inflamatórios no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Bárbara P. Riboldi, MSc^{1,2},

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente: Bárbara Pelicioli Riboldi

Rua Ramiro Barcelos, 2600/419, Porto Alegre, RS 90035-003 Brasil –
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Telefone: +55 51 3308 5347

Email: barbara.riboldi@gmail.com

RESUMO (273 palavras)

Introdução

A alimentação parece exercer papel central na regulação da inflamação crônica, que por sua vez está intimamente ligada à etiologia do diabetes e das doenças cardiovasculares. Um índice de inflamação da dieta (IID) foi derivado a partir de revisão sistemática de componentes alimentares pró- e anti-inflamatórios, mas foi, até agora, pouco avaliado em outros estudos.

Objetivo

Teve-se por objetivo reproduzir e avaliar a associação do IID com marcadores inflamatórios em estudo multicêntrico brasileiro.

Métodos

Em análise transversal da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), foram incluídos 10271 participantes livres de doenças crônicas. Dados de consumo alimentar foram obtidos a partir de um questionário de frequência alimentar. O IID foi calculado, conforme descrito por Shivappa, considerando 31 componentes alimentares. Regressão logística foi utilizada para avaliar a associação dos quartis de IID com níveis elevados de proteína-C-reativa (≥ 3 mg/L), de leucócitos (\geq p75; 7190 mm³), e da combinação de ambos [(z-score leucócitos + z-score proteína-C-reativa)/2; \geq p75; 0,38] e GlycA (\geq p75; 444 μ mol/L).

Resultados

O IID se associou de forma significativa com proteína-C-reativa elevada (OR=1,20, IC95% 1,04-1,39, na comparação do 4º contra o 1º quartil do IID) quando ajustado para idade, sexo, raça, centro do estudo, escolaridade, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, ingestão energética diária, e índice de massa corporal. Associações positivas, porém estatisticamente não significativas, foram também

observadas para os demais marcadores avaliados.

Conclusão

A associação encontrada confirma a presença de estímulos pró-inflamatórios na alimentação. O papel mediador da inflamação branda e crônica na associação entre um perfil alimentar de maior risco para doenças crônicas precisa ainda ser confirmado em análises longitudinais.

ABSTRACT (247 words)

Introduction

Food consumption appears to play a central role in the regulation of chronic inflammation, which is closely linked to the etiology of diabetes and cardiovascular disease. A dietary inflammation index (DII), developed by Shivappa from a systematic review of pro- and anti-inflammatory the dietary components, has been, as yet, little evaluated in other settings.

Objective

The aim was to reproduce and evaluate the association of the DII with inflammatory markers in a large Brazilian cohort.

Methods

A cross-sectional analysis of the baseline from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) was performed with data from 10271 participants, after exclusions. Food consumption data were obtained from a food frequency questionnaire. The DII was calculated as described previously, considering 31 food components. Logistic regressions were constructed to evaluate the association of DII quartiles with high levels of c-reactive-protein (≥ 3 mg/L), leucocytes ($\geq p75$; 7190 mm³), both combination [(leucocytes z-score + c-reactive-protein z-score)/2; $\geq p75$; 0,38] and GlycA ($\geq p75$; 444 μ mol/L).

Results

The DII was associated with high levels of reactive-c-protein (OR=1,20, IC95% 1,04-1,39, fourth *versus* first IID quartile) were adjusted for age, sex, race, center, education, smoking, alcohol consumption, physical activity, daily energy intake and body mass index. Positive, but not statistically significant, associations were also observed for the other markers evaluated.

Conclusion

The associations found confirm the presence of pro-inflammatory stimuli in the diet. The mediating role of chronic inflammation in associations of high risk dietary patterns with chronic diseases will require confirmation in longitudinal analyses.

INTRODUÇÃO

A inflamação subclínica é caracterizada pelo aumento da concentração de marcadores inflamatórios na circulação, e está envolvida na patogênese da obesidade, do diabetes (DM), das doenças cardiovasculares (DCV) e da síndrome metabólica (Duncan & Schmidt, 2001; Kolb & Mandrup-Poulsen, 2010).

Dentre os fatores que influenciam a resposta inflamatória subclínica, o peso corporal (Manning *et al.*, 2008), a hiperglicemia (Nappo *et al.*, 2002) e resistência à insulina (Luft *et al.*, 2013), o aumento da idade (Krabbe *et al.*, 2004) e o tabagismo (King *et al.*, 2016) contribuem para o aumento das moléculas inflamatórias, enquanto o exercício físico (Fallon *et al.*, 2001), bem como o consumo de álcool em doses moderadas (Imohof *et al.*, 2004) atuam diminuindo as mesmas. Padrões alimentares saudáveis também se associam com menores níveis de marcadores inflamatórios, como a dieta mediterrânea (Schwingshackl & Hoffmann, 2014) e dietas com alto *Health Eating Index* (Lopez-Garcia *et al.*, 2004). Em paralelo, a dieta ocidental está associada ao aumento de componentes pró-inflamatórios (Nettleton *et al.*, 2006).

Alguns componentes alimentares já foram suficientemente estudados para serem caracterizados como pró- ou anti-inflamatórios. Dentre os componentes nutricionais considerados anti-inflamatórios estão: grãos integrais, fibras, frutas e vegetais, soja, peixes, castanhas e nozes. Ainda estudam-se os efeitos anti-inflamatórios dos chás, café e cacau. Dentre os componentes nutricionais considerados pró-inflamatórios estão: produtos de glicação avançada (AGEs), ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans*, ômega-6 e carboidratos (Calder *et al.*, 2011).

No ano de 2009 foi criado o primeiro índice inflamatório da dieta (IID) com o objetivo de categorizar os indivíduos quanto ao seu consumo alimentar, e classificá-los como tendo padrões alimentares pró ou anti-inflamatórios. Esse IID foi validado e

considerado apto a predizer mudanças nos níveis de proteína-C-reativa (PCr) (Cavicchia *et al.*, 2009). No ano de 2014 um novo IID foi proposto, redefinindo os algoritmos para o cálculo do IID da dieta a partir da análise e revisão de 1943 estudos que avaliaram alimentos e nutrientes e seus efeitos em seis marcados inflamatórios (Shivappa *et al.*, 2014a). Mas, até o presente, este novo índice foi pouco avaliado em outros contextos.

Logo, o presente estudo tem por objetivo reproduzir o IID no ELSA-Brasil, uma coorte de adultos brasileiros, para permitir avaliar a sua associação com marcadores inflamatórios em adultos de meia idade e idosos em diferentes cidades e regiões brasileiras.

MÉTODOS

Design do Estudo

Essa é uma análise transversal da linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multicêntrica que investiga o desenvolvimento de doença cardiovascular, diabetes e outras doenças crônicas. O Estudo conta com a participação voluntária de 15105 funcionários (ativos e aposentados) de instituições públicas situadas em seis diferentes cidades de três diferentes regiões do Brasil (Schmidt *et al.*, 2014).

O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa em cada Centro de Investigação. Todos participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participantes do Estudo

Foram excluídos 4065 participantes com doença crônica conhecida que poderia levar a possíveis alterações no seu consumo alimentar (indivíduos com doenças cardíacas – história de infarto e/ou/ angina e/ou doença coronariana e/ou acidente vascular cerebral –, diabetes, doença renal auto-relatada e confirmada pela taxa de filtração glomerular, câncer auto-relatado – exceto aqueles de pele –, e aqueles que tinham realizado cirurgia bariátrica), 26 participantes em uso de varfarina, 21 participantes que não responderam ao questionário de frequência alimentar (QFA), 113 participantes sem medidas de leucócitos totais e/ou proteína-C-reativa (PCr), 328 participantes caracterizados com medidas de inflamação aguda (PCr > 10 mg/dL), 131 participantes que referiram um consumo alimentar – identificado pelo QFA – inferior a 600 kcal ou superior a 6000, 150 participantes pela ausência de covariáveis de ajuste, totalizando 10271 participantes para análise.

Dados sócio demográficos (idade, sexo, raça, nível educacional), história médica pregressa de diabetes e de outras doenças, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física e fumo foram obtidos por meio de questionários padronizados. Consumo de álcool foi estimado a partir da soma de etanol (g/dia) de todas as bebidas relatadas. Tabagismo foi estimado a partir do consumo de cigarros por ano. Atividade física foi avaliada pelo *Physical Activity Questionnaire*, e foi considerada pela soma dos *metabolic equivalent minutes per week* (METs) em atividades de lazer.

Medidas Clínicas

Dados antropométricos (altura, peso, circunferência da cintura e do quadril) e clínicos (pressão arterial) foram aferidos com protocolo padronizado.

Para medidas antropométricas foram usadas balança calibrada com precisão de 0,1 kg (Toledo 2096PP), estadiômetro vertical (Seca-SE-216) e fita métrica não extensível com 0,1 cm de precisão. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

Medidas de pressão foram realizadas três vezes, e a média das duas últimas medidas foram utilizadas nas análises.

Para as análises laboratoriais, sangue em jejum (8h-15h) foi coletado e processado localmente, e posteriormente encaminhado ao laboratório central do ELSA-Brasil, onde foram feitas as determinações analíticas (Pereira *et al.*, 2013). Os métodos utilizados para mensurações laboratoriais foram: glicose - método enzimático de hexoquinase; colesterol total - colesterol oxidase; triglicérides - glicerol-fosfato peroxidase (segundo Trinder); HDL-colesterol - colorimétrico homogêneo; e LDL-colesterol - equação de Friedewald ou método colorimétrico homogêneo (quando triglicérides superior a 400 mg/dL); insulina - imunoenzimático com pérolas; PCr - imunológico por nefelometria e leucócitos - citometria de fluxo de luz (Fedeli *et al.*,

2013). GlycA foi determinada a partir de lipoproteínas séricas (Harada *et al.*, 2016), e foi estimado para apenas 3224 participantes.

Foi criando um escore de marcadores de inflamação a partir da soma dos z-scores (valor do indivíduo menos a média dividido pelo desvio padrão) das medidas de PCR e leucócitos totais, posteriormente dividido por dois.

Para cálculo dos índices HOMA, foram utilizadas glicemia e insulina de jejum, nas unidades do sistema internacional de medidas. HOMA-IR foi definido pela fórmula $[(\text{glicemia} \times \text{insulina jejum}) / 22,5]$.

Consumo Alimentar

Dados de consumo alimentar foram obtidos a partir de um QFA semi-quantitativo e previamente validado (Molina *et al.*, 2013), contendo 114 itens alimentares, objetivando avaliar o consumo habitual dos participantes nos últimos 12 meses. O relato de ingestão (QFA) foi convertido em consumo diário e sua composição nutricional foi estimada através do software *Nutrition Data System for Research*®.

Índice Inflamatório da Dieta

O IID foi calculado, conforme descrito por Shivappa *et al.*, 2014a, para cada indivíduo, a partir da soma dos escores de cada componente alimentar e nutriente específico, conforme descrito a seguir.

Dos 45 itens do IID (Shivappa *et al.*, 2014a), 31 foram considerados para a reprodução do IID no ELSA-Brasil (Tabela 1). Não foi possível estimar o consumo e, portanto, não foram considerados os seguintes componentes para o cálculo do IID: óleo de cravo (eugenol), gengibre, açafrão vermelho e amarelo, chá preto/verde, flavanos, flavonas, flavonóis, flavononas, antocianidinas, isoflavonas, pimenta, orégano e alecrim. Dos nutrientes considerados pró-inflamatórios as maiores médias de contribuição foram das gorduras saturadas, gorduras totais e as gorduras trans. Já,

quanto aos anti-inflamatórios, os maiores contribuintes para o IID foram fibras, betacaroteno, magnésio, vitamina D e ômega-3.

Inicialmente foi realizado o ajuste para calorias totais para cada item do IID (a partir de regressão linear e análise dos resíduos) (Willett *et al.*, 1986). Secundariamente, cada item alimentar a ser considerado no IID foi transformado no seu z-score (por exemplo, para carboidratos, foi considerado o consumo de carboidratos do indivíduo menos a média de consumo de carboidratos de todos os indivíduos, dividido pelo desvio padrão do consumo de carboidratos de todos os indivíduos). Esse segundo passo tem por objetivo minimizar os efeitos de diferentes unidades de medidas (exemplo gramas e microgramas) no IID.

Com objetivo de minimizar o efeito não simétrico da variável, o terceiro passo foi identificar para cada participante qual era o seu percentil de consumo de cada componente alimentar. Para obter uma distribuição simétrica com valores centrados em 0, o quarto passo foi utilizar esse percentil previamente determinado e multiplica-lo por dois e diminuí-lo de 1, sendo então resultante um valor entre -1 (máximo anti-inflamatório) e 1 (máximo pró-inflamatório). O quinto passo foi utilizar esse percentil padronizado e multiplica-lo pelo coeficiente inflamatório disponível em Shivappa *et al.* (2014a). Ao final, foi realizada a soma dos 31 valores, chegando ao IID final de cada indivíduo.

Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas e analíticas. Para avaliar a normalidade de distribuição das variáveis que caracterizam a população em estudo foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. De acordo com suas distribuições, as variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil.

Comparações das características sócio-econômicas, antropométricas e laboratoriais entre quartis do IID foram estimadas por meio de ANCOVA, ajustada para idade, sexo e raça (brancos e não brancos). Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas pelo teste qui-quadrado.

Regressão logística foi utilizada para investigar a associação entre os quartis do IID e níveis elevados dos marcadores inflamatórios, sendo que proteína-C-reativa (PCr) foi categorizada em ≥ 3 mg/L (aproximadamente percentil 75 da sua distribuição), e os demais foram categorizados de acordo com o seu percentil 75 (leucócitos, GlycA e o escore de marcadores de inflamação), bem como marcadores de resistência à insulina (insulina, insulina 2h pós-TTG, HOMA-IR), glicemia de jejum e glicemia de 2h pós-TTG ≥ 140 mg/dL.

Foi adotado um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas no *software SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, N.C.)*, versão 9.4.

RESULTADOS

A mediana do IID foi de 0,04 (-1,43-1,50), sendo que 50,7% dos participantes (n=5203) tiveram um IID positivo, considerada uma alimentação pró-inflamatória. Na Tabela 2 estão descritas algumas características dos participantes do estudo, por quartil do IID. O quartil superior (em relação ao quartil inferior) estava composto de indivíduos mais jovens [53,0 anos (IC95%: 46,0-59,0) vs. 47,0 anos (IC95%: 42,0-53,0); $p<0,001$] e mais homens [57,0% (n=1463) vs. 34,5% (n=886); $p<0,001$].

Como visto na Tabela 3, os indivíduos que se encontravam no quartil mais pró-inflamatório (quarto quartil), tiveram uma chance 20% maior de ter seus níveis de PCr ≥ 3 mg/L (IC95%: 1,04-1,39) no modelo ajustado para variáveis socioeconômicas (sexo, raça, escolaridade, idade), de risco individual (tabagismo, consumo de álcool e atividade física), calorias totais e índice de massa corporal. Após os ajustes para variáveis socioeconômicas, tiveram chances 24% maiores de ter os valores de leucócitos acima do percentil 75 (7190 mm³), bem como chances 22% maiores de ter os valores do escore de marcadores de inflamação maiores do que o percentil 75 (0,38). Não houve associação do IID com o marcador GlycA. Ao avaliar a associação ajustada (modelo 4) do IID quando expresso de forma contínua (como incremento de um desvio padrão DP=2), os indivíduos tiveram uma chance 9% maior (OR=1,09; IC95%: 1,04-1,15) de ter seus níveis de PCr ≥ 3 mg/L; e da mesma forma chances 10% e 9% maiores ter seus níveis de leucócitos e seu escore de marcadores de inflamação acima do percentil 75 de suas distribuições. Não houve associação do IID com o marcador GlycA.

Com relação aos marcadores de resistência à insulina (Tabela 4), os indivíduos que se encontravam no quartil mais pró-inflamatório (quarto quartil), tiveram chances 20% maiores de ter os valores de insulina em jejum acima do percentil 75 (9,4 μ U/mL), no modelo ajustado para variáveis socioeconômicas, de risco individual, calorias totais e

índice de massa corporal. Ao ajustar apenas para as variáveis socioeconômicas, os indivíduos que se encontravam no quartil mais pró-inflamatório tiveram chances 17% maiores de ter os níveis de insulina pós-TTG maiores que o percentil 75 (68,9 μ U/mL) e 25% maiores de ter os valores de HOMA-IR maiores do que o percentil 75 (2,47). No entanto, com maiores ajustes, estas associações não se mantiveram. Não houve associações para glicemia em jejum e pós-TTG.

DISCUSSÃO

O IID foi reproduzido para o ELSA-Brasil, sendo que metade dos participantes do estudo tem uma alimentação considerada pró-inflamatória. Indivíduos mais velhos e do sexo feminino apresentaram um padrão alimentar mais anti-inflamatório. O IID se associou de forma positiva, mas fraca com marcadores de inflamação, apenas com significância estatística com proteína-C-reativa. Associou-se também fracamente com insulina de jejum.

Em nosso estudo o IID associou-se à níveis de PCr > 3 mg/L (OR=1,20; IC95%: 1,04-1,39; p<0,05). Ao avaliar o IID em um total de 1005 participantes do *Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study*, sendo que destes 519 realizaram um recordatório de 24 horas e 586 realizaram um registro alimentar de 7 dias; o IID esteve associado à PCr > 3 mg/L, tanto para os indivíduos que realizaram o de 24h (OR = 1,08; IC95%: 1,01-1,16; p=0,035) quanto para aqueles que realizaram o de 7 dias (OR = 1,10; IC95%: 1,02-1,19; p=0,015) (Shivappa *et al.*, 2014b).

Identificamos maiores valores do Escore de marcadores de inflamação para aqueles indivíduos no maior quartil em modelos menos ajustados. Tabung *et al.* (2015), considerou os marcadores IL-6, PCR e TNF α para a construção de um escore de marcadores de inflamação, semelhante à proposta adotada em nosso trabalho, e identificaram que maiores níveis de IID (quinto em relação ao primeiro quintil) estiveram associados ao aumento de 0,26 (IC95%: 0,12-0,40) no escore z de marcadores de inflamação.

Ainda que avaliadas de forma transversal, os marcadores de controle glicêmico (glicemia de jejum e 2h pós-TTG) não foram diferentes para os indivíduos com maior IID, porém insulina e HOMA-IR estiveram associados, apontando uma relação do IID e resistência insulínica. Woudenberg *et al.* (2013) utilizaram uma adaptação do IID

(adicionando ao seu escore o valor de outros marcadores inflamatórios: PCR, IL-6, IL-8, TNF- α , SAA e ICAM) e identificaram que o aumento de um desvio padrão no IID (2,88 unidades) está associado com um aumento de 0,9% na glicemia de jejum (IC: 0,1-1,7%), 2,3% da glicemia pós-carga (IC: 0-4,6%) e 3,5% no HOMA-IR (IC: 0,6-6,3%).

O uso de revisões da literatura para derivar índices alimentares é uma das opções de avaliar o efeito da alimentação no processo saúde-doença. Através da literatura, é possível identificar nutrientes e/ou alimentos que se associem com o desfecho de interesse (por exemplo, marcadores de inflamação) e definir algoritmos para categorizar os indivíduos. Esse é o caso do IID, para o qual são utilizados 35 macro- e micronutrientes, e apenas nove componentes alimentares. Mas esta abordagem não é sem problemas. Uma limitação do índice é que não pode ser diretamente interpretado, pois não consumimos nutrientes, mas sim alimentos (Hoffmann *et al.*, 2004). Além disso, a medida de tamanho do efeito de cada componente na geração do escore baseia-se na frequência de citações desse componente como pro- ou anti-inflamatório na literatura, e não no tamanho de seu efeito pro- ou anti-inflamatório visto nas investigações originais.

Análises estatísticas alternativas e logicamente mais robustas, como por exemplo, a metodologia do *Reduced Rank Regression* (RRR), identificam padrões alimentares compostos de grupos alimentares com objetivo de explicar quanto possível da variância de um marcador de resposta pro ou anti-inflamatória (como, por exemplo, biomarcadores sanguíneos de inflamação) (Hoffmann *et al.*, 2004), e é considerado mais acurado para prever o efeito dieta-doença do que as análises que utilizam alimentos e/ou nutrientes isolados (Tabung *et al.*, 2016).

Uma limitação de nosso estudo é que não foi possível avaliar a associação do IID com outros componentes de inflamação, uma vez que eles não estavam disponíveis para

o ELSA-Brasil. Outros marcadores de inflamação foram avaliados em 2524 indivíduos (idade 35-55 anos) do *Asklepios Study* (Bélgica), onde o IID foi associado com níveis maiores que 1,6 pg/ml de IL-6 (OR=1,19; IC 1,04-1,36) e maiores que 15 µmol/L de homocisteína (OR=1,56; IC 1,25-1,94) (Shivappa *et al.*, 2015). Porém, avaliamos, pela primeira vez, o GlycA e sua associação com o IID. O GlycA é considerado um novo biomarcador de inflamação sistêmica, e já foi associado ao desenvolvimento de doenças crônicas (Duprez *et al.*, 2016).

Concluindo, de acordo com as associações encontradas para o potencial inflamatório da dieta, obtido pelo IID, com marcadores de inflamação e de resistência a insulina acredita-se que o aumento da inflamação subclínica pode ser um dos caminhos pelo qual a dieta interfere na fisiopatologia das doenças crônicas. No entanto, as associações apresentadas são fracas e raramente estatisticamente significativas, levantando dúvida se o IID é a maneira mais adequada de caracterizar a carga inflamatória de padrões alimentares. Mais estudos que analise o IID e índices derivadas com outras abordagens em estudos prospectivas avaliando desfechos clínicos são necessários para determinar a importância da carga inflamatória da dieta na fisiopatologia das doenças crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares.

Referências

- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*, 2011; 106 (Suppl 3): S5-78.
- Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Med J*, 2001; 119: 122-7.
- Duprez DA, Otvos J, Sanchez OA, Mackey RH, Tracy R, Jacobs DR Jr. Comparison of the Predictive Value of GlycA and Other Biomarkers of Inflammation for Total Death, Incident Cardiovascular Events, Noncardiovascular and Noncancer Inflammatory-Related Events, and Total Cancer Events. *Clin Chem*. 2016; 62 (7): 1020-31.
- Fallon KE, Fallon SK & Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med*, 2001; 35: 170-3.
- Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47 Suppl 2: 63–71.
- Harada PH, Bittencourt MS, Nasir Khurram, Blaha MJ, Jones SR, Toth PP, Benseñor IM, Lotufo PA. Abstract 14415: GlycA is Associated with Coronary Artery Calcium Above and Beyond C-reactive Protein. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Circulation*. 2016; 134: A14415
- Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2004; 159 (10): 935-44.
- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001; 357 (9258): 763-7.

- King CC, Piper ME, Gepner AD, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Longitudinal Impact of Smoking and Smoking Cessation on Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 8. pii: ATVBAHA.116.308728.
- Kolb H & Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 2010; 53, 10-20.
- Krabbe KS, Pedersen M & Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 687-99.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80 (4): 1029-35.
- Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, Duncan BB. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr*, 2013; 5 (1): 31.
- Manning PJ, Sutherland WH, McGrath MM, et al. Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. *Obesity*, 2008; 16: 2046-52.
- Molina M. Del C., Benseñor I.M., Cardoso L. De O., Et Al. Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*, 2013; 29 (2): 379-89.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1145-50.
- Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, Jacobs DR Jr. Dietary patterns are associated with biochemical markers of

- inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*, 2006; 83 (6): 1369-79.
- Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, Leite CM, Pimentel RA, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA. Design and implementation of the ELSA-Brasil biobank: a prospective study in a Brazilian population. *Rev Saude Publica* 2013; 47 (Suppl 2):72-8.
- Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr*, 2015; 113(6): 984-95.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24 (9): 929-39.
- Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr*, 2015; 113 (4): 665-71.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*, 2014a; 17 (8): 1689-96.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Tabung F, Hébert JR. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr*. 2014b; 17(8): 1825-33.

- Sokol A, Wirth MD, Manczuk M, Shivappa N, Zatonska K, Hurley TG, Hébert JR. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2016; 36 (11): 1298-1303.
- Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, Hingle M, Hou L, Hurley TG, Jiao L, Martin LW, Millen AE, Park HL, Rosal MC, Shikany JM, Shivappa N, Ockene JK, Hebert JR. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol.* 2015; 25(6): 398-405.
- Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr.* 2016; 146 (8): 1560-70.
- van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulou D, Kuijsten A, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(6): 1533-42.
- Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiological analyses. *Am J Epidemiol* 1986; 124:17-27.

Tabelas do Artigo 1

Tabela 1. Componentes alimentares e escores utilizados para cálculo do Índice de Inflamatório da Dieta no ELSA-Brasil, 2008-2010.

Componente Alimentar	Escore de inflamação
Pró-inflamatórios	
Calorias (kcal)	0,180
Carboidratos (g)	0,097
Proteínas (g)	0,021
Lipídeos totais (g)	0,298
Lipídeos saturados (g)	0,373
Lipídeos <i>trans</i> (g)	0,229
Colesterol (mg)	0,110
Ferro (mg)	0,032
Vitamina B12 (µg)	0,106
Anti-inflamatórios	
Lipídeos monoinsaturados (g)	-0,009
Lipídeos poli-insaturados (g)	-0,337
Ômega-3 (g)	-0,436
Ômega-6 (g)	-0,159
Fibras (g)	-0,663
Ácido Fólico (µg)	-0,190
Magnésio (mg)	-0,484
Selênio (µg)	-0,191
Zinco (mg)	-0,313
Vitamina A (RE)	-0,401
Vitamina B2 (mg)	-0,098
Vitamina B3 (mg)	-0,246
Vitamina B6 (mg)	-0,365
Vitamina C (mg)	-0,424
Vitamina D (µg)	-0,446
Vitamina E (mg)	-0,419
Betacaroteno (µg)	-0,584
Álcool (g)	-0,278
Cafeína (g)	-0,110
Alho (g)	-0,412
Cebola (g)	-0,301

(Fonte: Shivappa *et al.*, 2014a)

Tabela 2. Características[†] dos participantes (n = 10271), conforme quartis do Índice Inflamatório da Dieta. ELSA-Brasil, 2008-2010.

	Mais Anti-inflamatório Q1 (-5,82 - -1,43)	Q2 (-1,43 - 0,04)	Q3 (0,04 - 1,50)	Mais pró-inflamatório Q4 (1,50 - 6,61)	p*
Índice de Inflamação da Dieta	-2,43 (-3,15 - -1,86)	-0,67 (-1,02 - -0,30)	0,73 (0,40 - 1,11)	2,52 (1,96 - 3,31)	<0,001
Idade (anos)	52,0 (46,0-59,0)	50,0 (45,0-57,0)	49,0 (44,0-55,0)	47,0 (42,0-53,0)	<0,001
Mulheres	1681 (65,5%)	1557 (60,6%)	1406 (54,8%)	1105 (43,0%)	<0,001
Raça					
Negros	379 (14,8%)	353 (13,7%)	356 (13,9%)	383 (14,9%)	0,007
Pardos	683 (26,6%)	682 (26,6%)	770 (30,0%)	765 (29,8%)	
Branços	1406 (54,8%)	1445 (56,3%)	1358 (52,9%)	1356 (52,8%)	
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	26,2 (26,0-26,4)	26,2 (26,1-26,4)	26,3 (26,1-26,5)	26,4 (26,2-26,5)	0,517
Circunferência da Cintura (cm)					
Homens	93,2 (92,4-93,9)	92,7 (92,0-93,4)	93,6 (93,0-94,2)	93,9 (93,4-94,5)	0,044
Mulheres	84,6 (84,0-85,1)	85,3 (84,8-85,9)	85,5 (85,0-86,1)	86,6 (85,0-87,3)	<0,001
Razão Cintura-quadril					
Homens	0,93 (0,92-0,94)	0,93 (0,93-0,94)	0,94 (0,93-0,94)	0,94 (0,94-0,95)	0,920
Mulheres	0,83 (0,83-0,84)	0,83 (0,83-0,84)	0,84 (0,83-0,84)	0,84 (0,84-0,85)	0,440
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	118,6 (118,0-119,2)	117,9 (117,4 -118,5)	119,5 (118,9-120,1)	119,3 (118,7-119,9)	<0,001
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	75,1 (74,7-75,4)	74,7 (74,4-75,1)	75,7 (75,4-76,1)	75,9 (75,5-76,3)	<0,001
Hemoglobina Glicada (%)	5,19 (5,17-5,21)	5,20 (5,18-5,22)	5,19 (5,17-5,21)	5,21 (5,19-5,23)	0,816
Glicose jejum (mg/dL)	103,0 (102,7-103,3)	103,4 (103,1-103,7)	103,1 (102,8-103,4)	103,1 (102,8-103,4)	0,439
Glicose pós-carga (mg/dL)	120,8 (119,8-121,9)	122,1 (121,0-123,1)	122,5 (121,5-123,6)	122,0 (120,9-123,1)	0,156
Insulina Jejum (μU/mL)	6,7 (6,5-6,9)	7,3 (7,1-7,6)	7,4 (7,2-7,6)	7,7 (7,4-7,9)	<0,001
HOMA-IR ^a	1,73 (1,66-1,79)	1,89 (1,83-1,96)	1,90 (1,84-1,97)	1,98 (1,92-2,05)	<0,001
HOMA-β ^b	60,9 (58,8-63,1)	66,6 (64,4-68,7)	67,7 (65,5-69,9)	69,7 (67,5-71,2)	<0,001
Triglicérides (mg/dL)	129,6 (126,3-132,8)	129,9 (126,7-133,1)	129,4 (126,1-132,6)	129,3 (126,0-132,6)	0,995
Colesterol total (mg/dL)	217,2 (215,6-218,7)	215,7 (214,2-217,2)	215,2 (213,7-216,7)	214,0 (212,4-215,5)	0,101
HDL-colesterol (mg/dL)	58,7 (58,2-59,2)	57,9 (57,4-58,4)	57,5 (57,0-58,0)	56,6 (56,1-57,1)	<0,001

[†]N (%) ou mediana (intervalo interquartil), *Para variáveis categóricas foi realizado o teste qui-quadrado, para variáveis contínuas ANCOVA com ajuste para sexo, idade e raça (brancos *versus* não brancos); a - HOMA-IR definido por [(Glicose jejum*Insulina jejum)/22,5]; b - HOMA-β definido por [(20*Insulina jejum)/(Glicemia - 3,5)]; c - Escore de marcadores de inflamação definido por [(z-score leucócitos + z-score proteína c-reativa)/2]; d - n=3438

Tabela 2. (continuação)

	Mais Anti-inflamatório	Q2	Q3	Mais pró-inflamatório	p*
	Q1	(-1,43 - 0,04)	(0,04 - 1,50)	Q4	
	(-5,82 - -1,43)			(1,50 - 6,61)	
Ácido Úrico (mg/dL)	5,40 (5,35-5,44)	5,42 (5,37-5,47)	5,41 (5,36-5,45)	5,39 (5,34-5,44)	0,862
Microalbuminuria (mg/dL)	0,73 (0,56-0,90)	0,93 (0,76-1,10)	0,94 (0,78-1,11)	1,07 (0,90-1,24)	0,047
Leucócitos (mm ³)	6160 (6095-6225)	6293 (6229-6357)	6319 (6254-6382)	6316 (6251-6381)	0,002
Proteína-C-reativa (mg/L)	1,86 (1,78-1,94)	2,06 (1,98-2,14)	2,15 (2,07-2,23)	2,20 (2,12-2,28)	<0,001
Escore de marcadores inflamação ^c	-0,08 (-0,11- -0,05)	0,01 (-0,03-0,03)	0,03 (0,01-0,06)	0,05 (0,01-0,08)	<0,001
GlycA (μmol/L) ^d	400,9 (396,7-405,0)	405,5 (401,5-409,6)	411,4 (407,3-415,5)	410,9 (406,6-415,2)	<0,001

[†]N (%) ou mediana (intervalo interquartil), *Para variáveis categóricas foi realizado o teste qui-quadrado, para variáveis contínuas ANCOVA com ajuste para sexo, idade e raça (brancos *versus* não brancos); a - HOMA-IR definido por [(Glicose jejum*Insulina jejum)/22,5]; b - HOMA-β definido por [(20*Insulina jejum)/(Glicemia - 3,5)]; c - Escore de marcadores de inflamação definido por [(z-score leucócitos + z-score proteína c-reativa)/2]; d - n=3438

Tabela 3. Associação entre o Índice Inflamatório da Dieta (mudança de um desvio padrão) e seus quartis e marcadores inflamatórios (n=10271). ELSA-Brasil, 2008-2010.

	Q1 OR	Q2 OR (IC95%)	Q3 OR (IC95%)	Q4 OR (IC95%)	IID (DP=2) OR (IC95%)
Proteína-C-reativa (≥ 3 mg/L)					
Modelo 1	1	1,13 (0,99-1,29)	1,21 (1,06-1,38)*	1,16 (1,02-1,33)*	1,08 (1,03-1,13)**
Modelo 2	1	1,15 (1,01-1,32)*	1,27 (1,11-1,45)**	1,29 (1,12-1,48)**	1,13 (1,07-1,18)**
Modelo 3	1	1,13 (0,98-1,29)	1,21 (1,06-1,39)*	1,18 (1,02-1,36)*	1,09 (1,04-1,14)**
Modelo 4	1	1,14 (0,99-1,32)	1,24 (1,08-1,43)*	1,20 (1,04-1,39)*	1,09 (1,04-1,15)**
Leucócitos (mm³) (\geq p75; 7190 mm³)					
Modelo 1	1	1,18 (1,04-1,35)*	1,26 (1,11-1,43)**	1,32 (1,16-1,50)**	1,12 (1,08-1,17)**
Modelo 2	1	1,16 (1,02-1,32)*	1,20 (1,06-1,37)*	1,24 (1,08-1,41)*	1,10 (1,05-1,15)**
Modelo 3	1	1,10 (0,97-1,26)	1,13 (0,99-1,29)	1,12 (0,98-1,28)	1,10 (1,03-1,18)*
Modelo 4	1	1,12 (0,98-1,28)	1,14 (0,99-1,30)	1,14 (0,99-1,30)	1,10 (1,03-1,18)*
Escore de marcadores inflamação^a (\geq p75; 0,38)					
Modelo 1	1	1,17 (1,03-1,33)*	1,24 (1,09-1,41)*	1,19 (1,05-1,35)*	1,10 (1,05-1,15)**
Modelo 2	1	1,16 (1,02-1,32)*	1,24 (1,09-1,42)*	1,22 (1,07-1,39)*	1,11 (1,06-1,17)**
Modelo 3	1	1,12 (0,97-1,28)	1,16 (1,02-1,33)*	1,08 (0,94-1,24)	1,09 (1,04-1,14)*
Modelo 4	1	1,13 (0,99-1,30)	1,18 (1,03-1,35)*	1,09 (0,95-1,26)	1,09 (1,04-1,15)*
GlycA[#] (\geq p75; 444 μmol/L)					
Modelo 1	1	1,09 (0,88-1,36)	1,18 (0,95-1,48)	1,19 (0,95-1,49)	1,07 (0,99-1,16)
Modelo 2	1	1,13 (0,90-1,42)	1,20 (0,96-1,51)	1,26 (0,99-1,60)	1,09 (1,01-1,17)*
Modelo 3	1	1,10 (0,87-1,38)	1,14 (0,90-1,44)	1,12 (0,88-1,43)	1,04 (0,96-1,13)
Modelo 4	1	1,11 (0,88-1,39)	1,13 (0,90-1,43)	1,13 (0,88-1,45)	1,04 (0,95-1,13)

a - [(z-score leucócitos + z-score proteína-C-reativa)/2]

Modelo 1 – não ajustado; Modelo 2 – ajustado para idade, sexo, raça, centro e escolaridade; Modelo 3 – Modelo 2 + cigarro (maços - ano) + álcool (g/dia etanol) e atividade física (METs) + calorias; Modelo 4 – Modelo 3 + IMC; *p<0,05; **p<0,001 #n=3438

Tabela 4. Associação entre os quartis do Índice Inflamatório da dieta e marcadores de resistência à insulina (n=10271). ELSA-Brasil, 2008-2010.

	Q1 OR	Q2 OR (IC95%)	Q3 OR (IC95%)	Q4 OR (IC95%)
Glicose jejum (≥ 100 mg/dL)				
Modelo 1	1	1,04 (0,93-1,16)	0,96 (0,86-1,08)	0,99 (0,88-1,11)
Modelo 2	1	1,10 (0,97-1,24)	1,00 (0,89-1,13)	0,99 (0,87-1,12)
Modelo 3	1	1,09 (0,96-1,23)	0,99 (0,88-1,12)	0,95 (0,84-1,08)
Modelo 4	1	1,09 (0,96-1,23)	0,99 (0,87-1,12)	0,95 (0,84-1,08)
Glicemia 2h-pós TTG (≥ 140 mg/dL)				
Modelo 1	1	0,97 (0,85-1,10)	0,92 (0,81-1,05)	0,92 (0,81-1,05)
Modelo 2	1	1,03 (0,90-1,17)	1,00 (0,89-1,15)	1,05 (0,92-1,20)
Modelo 3	1	1,00 (0,88-1,14)	0,98 (0,86-1,12)	1,00 (0,87-1,15)
Modelo 3	1	1,01 (0,88-1,15)	0,98 (0,85-1,12)	1,01 (0,88-1,16)
Insulina jejum ($> p75$; 9,4 μU/mL)				
Modelo 1	1	1,14 (1,00-1,30)*	1,25 (1,10-1,42)**	1,39 (1,23-1,57)**
Modelo 2	1	1,14 (1,00-1,30)*	1,23 (1,08-1,40)*	1,31 (1,15-1,49)**
Modelo 3	1	1,09 (0,96-1,25)	1,14 (1,01-1,31)*	1,16 (1,01-1,32)*
Modelo 4	1	1,12 (0,97-1,30)	1,19 (1,03-1,37)*	1,20 (1,03-1,38)*
Insulina 2h-pós TTG ($> p75$; 68,9 μU/mL)				
Modelo 1	1	1,00 (0,88-1,14)	1,10 (0,97-1,25)	1,09 (0,96-1,24)
Modelo 2	1	1,05 (0,93-1,20)	1,18 (1,03-1,34)*	1,17 (1,03-1,34)*
Modelo 3	1	0,99 (0,87-1,13)	1,09 (0,96-1,24)	1,04 (0,91-1,19)
Modelo 4	1	1,00 (0,87-1,14)	1,10 (0,96-1,26)	1,05 (0,91-1,21)
HOMA-IR ($> p75 = 2,47$)				
Modelo 1	1	1,11 (0,98-1,26)	1,21 (1,07-1,38)*	1,33 (1,17-1,51)**
Modelo 2	1	1,11 (0,97-1,26)	1,19 (1,04-1,35)*	1,25 (1,09-1,43)**
Modelo 4	1	1,06 (0,93-1,21)	1,11 (0,97-1,27)	1,11 (0,97-1,27)
Modelo 5	1	1,09 (0,94-1,26)	1,14 (0,98-1,32)	1,13 (0,98-1,31)

Modelo 1 – não ajustado; Modelo 2 – ajustado para idade, sexo, centro, raça e escolaridade; Modelo 3 – Modelo 2 + Cigarro (maços - ano) + álcool (g/dia etanol) e Atividade Física (METs) + calorias; Modelo 4 – Modelo 3 + IMC; *p<0,05; **p<0,001

A ser enviado à Revista Brasileira de Saúde Pública

ARTIGO 2

Desenvolvimento de um Índice Inflamatório dos Alimentos e sua associação com marcadores inflamatórios, ganho de peso e diabetes: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Development of an Inflammatory Food Index and Association with inflammatory markers and diabetes: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Bárbara Pelicioli Riboldi, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado à Revista Brasileira de Saúde Pública

Desenvolvimento de um Índice Inflamatório dos Alimentos e associação com marcadores inflamatórios e diabetes: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Bárbara P. Riboldi, MSc ¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente: Bárbara Pelicioli Riboldi

Rua Ramiro Barcelos, 2600/419, Porto Alegre, RS 90035-003 Brasil –

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Telefone: +55 51 3308 5347

Email: barbara.riboldi@gmail.com

RESUMO (270 palavras)

Introdução: A dieta tem papel importante na regulação da inflamação e está intimamente relacionada com o desenvolvimento de várias doenças crônicas. O objetivo foi desenvolver um índice de inflamação dos alimentos (IIA) no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), e avaliar a sua associação com ganho de peso e incidência de diabetes.

Métodos: *Reduced Rank Regression* (RRR) baseada em níveis de proteína-C-reativa e o número de leucócitos foi utilizado, inicialmente com 42 grupos alimentares obtidos a partir de um questionário de frequência alimentar em 9510 participantes após exclusões. Para avaliar associações, utilizou-se coeficientes de correlação de Spearman para variáveis quantitativas, regressão linear para ganho de peso, regressão logística para um grande ganho de peso (\geq percentil 90) e regressão de Cox para diabetes incidente.

Resultados: O IIA foi composto de 11 grupos alimentares pró-inflamatórios (carne processada, carne vermelha, carne de porco, outros frutos mar, cerveja, café com açúcar, suco artificial com açúcar, suco artificial, refrigerante com açúcar, refrigerante, e cachorro quente) e 7 anti-inflamatórios (carne de frango, manteiga, frutas, cereais integrais, oleaginosas, pizza, e vinho), sendo 7 dos grupos pro-inflamatórios e apenas 1 dos anti-inflamatórios de alimentos ultra-processados. O IIA, em análises ajustadas, prediz maior ganho de peso ($\uparrow 44$ g/ano por cada desvio padrão maior no IIA; $p < 0,001$), grandes ganhos de peso (quartil 4 *versus* quartil 1: OR=1,42; IC95% 1,15-1,76) e diabetes incidente (quartil 4 *versus* quartil 1: HR=1,29; IC95% 1,01-1,65).

Conclusão: As associações, embora pequenas, sugerem que inflamação subclínica poderia ser um dos caminhos pelo qual a dieta causa certas doenças crônicas. O ultra-processamento dos alimentos poderia ser determinante importante no aspecto pró-inflamatório de padrões nutricionais atuais.

ABSTRACT (256 words)

Introduction:

Diet plays a central role in the regulation of inflammation and is closely related to the development of chronic diseases. Dietary patterns portray eating habits more comprehensively than nutrients or foods alone, and provide better understanding and predictive power in relation to causal processes. The objective was to develop an Index of Food Inflammation (IFI) derived from Reduced Rank Regression (RRR) based on its relation with inflammatory markers in the ELSA-Brasil population, and to evaluate its association with weight gain and incidence of diabetes.

Methods:

Food consumption data were obtained from a food frequency questionnaire of 9778 participants, after exclusions. The RRR methodology initially involved 42 food groups. Spearman's correlation coefficients were used to evaluate the associations between quantitative variables, and, for the IFI, linear regression to evaluate its association with weight gain, logistic regression with large gains, and Cox regression with incident diabetes.

Results:

The inflammatory dietary pattern was composed of 17 pro-inflammatory food groups, including processed or red meat, pork, sugary soft drinks, and hotdogs, and seven anti-inflammatory groups, notably fruits, nuts and wine. The IFI was associated with an additional marker of inflammation – GlycA, and with weight gain, risk of a large weight gain (quartile 4 vs. 1: adjusted OR=1.42; 95%CI 1.15-1.76) and risk of developing diabetes (quartile 4 vs. 1: adjusted HR=1.29; 95%CI 1.01-1.65).

Conclusion:

The associations, although small, suggest that subclinical inflammation could be one of the ways by which diet causes certain chronic diseases. Ultra-processing of foods could

be an important determinant in the pro-inflammatory aspect of some current dietary patterns.

INTRODUÇÃO

O número de casos de diabetes vem crescendo de maneira expressiva no mundo (Wild *et al.*, 2004), sendo que estima-se que no ano de 2035 serão 592 milhões de indivíduos com diabetes (IDF, 2015). No Brasil, a prevalência autorrelatada de diabetes por adultos aumentou, conforme VIGITEL, de 2006 para 2014, a prevalência aumentou de 5,5 para 8.0% (Iser *et al.*, 2016). Em análise dos 15105 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com idade entre 35-74 anos, onde foram considerados autorrelato de diagnóstico prévio de diabetes, uso de medicamentos para diabetes e valores laboratoriais (glicose de jejum, glicose pós-sobrecarga e hemoglobina glicada), a prevalência de diabetes foi de 19,7% em adultos com 35 anos ou mais de idade (Schmidt *et al.*, 2014).

Sabe-se que existe uma natureza inflamatória na fisiopatologia de diabetes (Schmidt & Duncan, 2003). A inflamação subclínica é caracterizada pelo aumento brando da concentração de marcadores inflamatórios na circulação, como, por exemplo Proteína-C-reativa (PCr).

A dieta tem um papel central na regulação da inflamação subclínica, sendo que alguns componentes alimentares de forma isolada já têm sido identificados como pró-inflamatórios (ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans*, ômega-6 e carboidratos) ou anti-inflamatórios (grãos integrais, fibras, frutas e vegetais, castanhas e nozes, peixes) (Calder *et al.*, 2011). Alguns índices têm sido propostos para quantificar o conteúdo inflamatório dos alimentos para investigar essas relações, entre eles o Índice Inflamatório da Dieta (IID) (Shipavva *et al.*, 2014), que tem demonstrado uma associação direta com maior risco de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e mortalidade (Ruiz-Canela *et al.*, 2016).

Como padrões alimentares retratam hábitos alimentares de forma mais abrangente do que nutrientes ou alimentos de forma isolada, poderiam proporcionar

uma melhor compreensão e poder preditivo sobre o papel de alimentação no processo causal (Tabung *et al.*, 2016; Hu, 2002). Alguns padrões alimentares, como, por exemplo, o *Healthy Eating Index* (Lopez-Garcia *et al.*, 2004) e o padrão de dieta mediterrânea estão diretamente associados com menor inflamação (Schwingshackl & Hoffmann, 2014). Em paralelo, a dieta ocidental está associada ao aumento de componentes pró-inflamatórios (Barbaresko *et al.*, 2013). Análises derivadas por *Reduced Rank Regression* (RRR) (Hoffmann *et al.*, 2004), a partir de sua relação com marcadores inflamatórios, são atualmente mais recomendadas para o desenvolvimento de padrões, e já associou-se com marcadores de doença cardiovascular (Nettleton *et al.*, 2008).

Logo, temos por objetivo desenvolver um Índice de Inflamação dos Alimentos (IIA), derivado por RRR na população do ELSA-Brasil e avaliar sua associação com ganho de peso e a incidência de diabetes.

MÉTODOS

Design do Estudo

Essa é uma análise longitudinal partindo da linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multicêntrica com objetivo de investigar o desenvolvimento de doença cardiovascular, diabetes e outras doenças crônicas. O estudo conta com a participação voluntária de 15105 funcionários (ativos e aposentados) de instituições públicas situadas em seis diferentes cidades de três diferentes regiões do Brasil (Schmidt *et al.*, 2014).

O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa em cada Centro de Investigação. Todos participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participantes do Estudo

Foram excluídos 4065 participantes com doença crônica prévia que poderiam levar a possíveis alterações no seu consumo alimentar (indivíduos com doença cardíaca e/ou diabetes prévio, doença renal auto-relatada e confirmada pela taxa de filtração glomerular, câncer auto-relatado - exceto aqueles de pele -, e aqueles que tinham realizado cirurgia bariátrica), 26 participantes em uso de varfarina, 21 participantes que não responderam ao questionário de frequência alimentar (QFA), 113 participantes sem medidas de leucócitos totais e/ou proteína c-reativa (PCr), 328 participantes caracterizados com medidas de inflamação aguda (PCr > 10 mg/dL), 131 participantes que referiram um consumo alimentar – identificado pelo QFA – inferior a 600 kcal ou superior a 6000 kcal (Willett & Stampfer, 1986), 643 sem informações de incidência de diabetes, 268 participantes pela ausência de covariáveis de ajuste, totalizando 9510 participantes para análise.

Dados sócio demográficos (idade, sexo, raça, nível educacional), história médica pregressa de diabetes e de outras doenças, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física e fumo foram obtidos por meio de questionários padronizados. Consumo de álcool foi estimado a partir da soma de etanol (g/dia) de todas as bebidas relatadas. Tabagismo foi estimado a partir do consumo de cigarros por ano. Atividade física foi avaliada pelo *Physical Activity Questionnaire*, e foi considerada pela soma dos *metabolic equivalent* (MET) minutos de atividade durante lazer por semana.

Medidas Clínicas

Dados antropométricos (altura, peso, circunferência da cintura e do quadril) e clínicos (pressão arterial) foram aferidos com protocolo padronizado. Para medidas antropométricas foram usadas balança calibrada com precisão de 0,1 kg (Toledo 2096PP), estadiômetro vertical (Seca-SE-216) e fita métrica não extensível com 0,1 cm de precisão. Circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Medidas de pressão foram realizadas três vezes, e a média das duas últimas medidas foram utilizadas nas análises.

Para as análises laboratoriais, sangue em jejum (8h-15h) foi coletado e processado localmente, e posteriormente encaminhado ao laboratório central do ELSA-Brasil, onde foram feitas as determinações analíticas (Pereira *et al.*, 2013). A seguir os métodos utilizados para mensurações laboratoriais: glicose - método enzimático de hexoquinase; colesterol total - colesterol oxidase; triglicérides - glicerol-fosfato peroxidase (segundo Trinder); HDL-colesterol - colorimétrico homogêneo; e LDL-colesterol - equação de Friedewald ou método colorimétrico homogêneo (quando triglicérides superior a 400 mg/dL); insulina - imunoenzimático com pérolas; PCr - imunquímico por nefelometria e leucócitos totais - citometria de fluxo de luz (Fedeli *et al.*, 2013). GlycA, outro marcador de inflamação, foi determinada a partir de

lipoproteínas séricas (Harada *et al.*, 2016), e foi estimado para apenas 3063 participantes. HOMA-IR foi definido pela fórmula $[(\text{glicemia}) * \text{insulina jejum}] / 22,5$.

Foi criando um escore de marcadores de inflamação a partir da soma dos z-scores (valor do indivíduo menos a média dividido pelo desvio padrão) das medidas de PCR e leucócitos totais, posteriormente dividido por dois.

Consumo Alimentar

Dados de consumo alimentar foram obtidos a partir de um QFA semi-quantitativo e previamente validado (Molina *et al.*, 2013), contendo 114 itens alimentares, objetivando avaliar o consumo habitual dos participantes nos últimos 12 meses. Inicialmente foram criados 42 grupos alimentares (Tabela 1) de acordo com Hu *et al.* (1999), com posteriores modificações de acordo com discussões realizadas em um comitê de *experts*, expressos pela soma dos alimentos que compõem o grupo em gramas/dia. As médias de consumo de cada grupo alimentar, bem como percentual de consumidores do grupo, estão descritas na Tabela 1.

Índice Inflamatório dos Alimentos

O IIA foi calculado, de acordo com Hoffmann *et al.* (2004), a partir da metodologia *Reduced Rank Regression* (RRR), com objetivo de criar um índice baseado em grupos alimentares para mensurar o potencial inflamatório do padrão alimentar dos participantes do ELSA-Brasil.

Foi utilizado 42 grupos alimentares definidos *a priori* (Tabela 1). A RRR identifica funções lineares de preditores (aqui os 42 grupos alimentares) que explicam a variação da resposta (aqui o Escore de Marcadores de Inflamação). O primeiro fator obtido pela RRR é chamado de *RRR Dietary Pattern*, e foi utilizado para as análises subsequentes, uma vez que explica a maior variação entre os biomarcadores.

Posteriormente, identificamos os grupos alimentares (variáveis independentes) mais importantes do *RRR Dietary Pattern* (variável dependente) a partir de uma regressão linear *stepwise*, com um nível de significância de $P < 0,10$ para entrada e permanência no modelo.

No modelo final apenas com os grupos de alimentos considerados significativos, foram identificados os coeficientes de regressão (β) de cada grupo alimentar, os quais foram usados para dar o peso à cada grupo alimentar (por exemplo, se no modelo final o grupo de carnes processadas teve um coeficiente β de 2,36, o consumo alimentar desse grupo foi multiplicado por esse valor, para cada indivíduo). No passo final, somou-se os produtos do consumo dos grupos alimentares e seu devido peso, que deu origem ao IIA de cada participante.

O IIA representa o potencial inflamatório do consumo alimentar dos participantes, sendo mais anti-inflamatório com valor mais negativo, e mais pró-inflamatório com valor mais positivo.

Desfechos

As variáveis de associação avaliadas no estudo foram GlycA, ganho de peso, grande ganho de peso e diabetes incidente.

O ganho de peso (kg/ano) foi definido pela diferença absoluta entre o peso na Onda 1 (2008-2010) e na Onda 2 (2012-2014) dividido pelo tempo entre ondas (em anos). Foram definidos como participantes com grande ganho de peso aqueles que apresentaram ganho de peso/ano igual ou superior ao percentil 90 (= 1,73 kg/ano).

Foi considerado caso de diabetes na onda 2 aquele participante que atende a pelo menos um dos critérios: diabetes ou uso de medicamentos para diabetes autorreferido, ou algum valor laboratorial alterado (glicemia jejum ≥ 126 mg/dL, A1c $\geq 6,5\%$, glicemia 2h-pós sobrecarga ≥ 200 mg/dL). Tempo até detecção de diabetes foi o tempo

decorrido da linha de base até o relato pelo participante da data do início de seu diabetes. Se não houve relato, o tempo foi definido como metade do tempo transcorrido entre a linha de base e o contato de seguimento no qual diabetes foi detectado.

Análises secundárias foram realizadas com 3063 que tinham dados de GlycA. GlycA é um biomarcador composto de glicoproteínas de fase aguda, e constitui uma medida mais ampla de inflamação, que foi mensurado em participantes livres de doença cardiovascular e doença crônica, e que não faziam uso de estatinas na linha de base de ELSA-Brasil (Harada *et al.*, 2016).

Análise Estatística

Para avaliar a normalidade de distribuição das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. De acordo com sua distribuição, as variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil. Frequências foram expressas em número total e percentual de casos. Para avaliar a associação entre as variáveis contínuas foi utilizada a correlação de Spearman.

Um modelo de regressão linear foi utilizado para investigar a associação entre o IIA e o ganho de peso, bem como GlycA sendo a linearidade avaliada a partir do teste de Box-Tidwell. Um modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar associação com grande ganho de peso. Para avaliar a incidência de diabetes, foi utilizada regressão de Cox. Nas modelagens foram realizados ajustes de forma crescente, iniciando com fatores sociodemográficos, e depois, sucessivamente, para fatores de risco a nível individual, consumo de calorias totais da dieta e obesidade.

Foi adotado um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas no *software SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, N.C.)*, versão 9.4.

RESULTADOS

Tabela 1 apresenta os 42 grupos alimentares considerados para o desenvolvimento do IIA. Nela também estão apresentadas as médias, desvios padrões e percentuais de consumidores de cada grupo alimentar. Os grupos com maior frequência de consumo foram cereais refinados (99,9%), outros vegetais (99,8%) e frutas (99,4%); já os com menor consumo foram destilados (16,1%), suco artificial sem açúcar (17,1%) e macarrão instantâneo (22,7%).

As características dos 9510 participantes avaliados estão descritos na Tabela 2: 56,4% do sexo feminino, com mediana de idade 49 (44,0-56,0) anos. Quanto aos marcadores de inflamação utilizados, a mediana de leucócitos foi de 6080,0 mm³ (5100,0-7150,0), PCr foi de 1,25 mg/dL (0,66-2,67), o escore de marcadores de inflamação -0,16 (-0,55-0,38) e GlycA de 403 µmol/L (363,5-443,0). A mediana e intervalo interquartil do IIA foi de -24,87 (-101,9-58,1).

Na Tabela 3 estão apresentadas as correlações entre o padrão derivado pela RRR, o IIA, escore de marcadores inflamatórios, leucócitos e PCr. Os componentes do IIA que tiveram associação positiva com marcadores de inflamação foram: carne processada, carne vermelha, carne de porco, outros frutos do mar, cerveja, café com açúcar, suco artificial com e sem açúcar, refrigerante com e sem açúcar, e cachorro quente. Os componentes do IIA que tiveram associação negativa com marcadores de inflamação foram: oleaginosas, frutas, vinho, pizza, carne de frango, cereal integral e manteiga. Coeficientes de correlação dos grupos alimentares e o IIA foram de -0,054 (cereal integral) a 0,427 (carne processada).

Para os 3063 participantes com dosagens de GlycA, o aumento de um DP(140) do IIA esteve associado com um incremento de 6 µmol/L (4,0-8,2) no GlycA no modelo sem ajustes. Em modelo ajustado para variáveis socioeconômicas (sexo, raça,

escolaridade), de risco (idade, tabagismo, consumo de álcool e atividade física) e calorias totais, a associação foi de 3,5 $\mu\text{mol/L}$ (1,3-5,6; $p=0,001$) no GlycA. Essa associação não se manteve após ajustar para IMC.

Um maior IIA predizia maior ganho de peso: o incremento de um desvio padrão (DP=147) no IIA associou-se, no modelo inicial (sem ajustes) com um ganho de peso 74 (IC95% 49,8-97,8) g/ano maior, diminuindo, após ajustes para variáveis socioeconômicas (sexo, raça, escolaridade, idade), de risco individual (tabagismo, consumo de álcool e atividade física) e calorias totais, para 40 (15,2-25,6) g/ano maior ($p<0,05$). Essa associação se manteve após ajustar para IMC, sendo 45 (19,7-69,7) g/ano maior ($p<0,001$).

Como visto na Tabela 4, participantes que tiveram um padrão alimentar mais pró-inflamatório (quarto quartil do IIA) tiveram chance de ter um ganho grande de peso (\geq percentil 90 da coorte, 1,73 kg/ano) 2,1 vezes maior que aqueles com padrão mais anti-inflamatório (primeiro quartil) no modelo não ajustado. Em modelo ajustado para variáveis socioeconômicas (sexo, raça, escolaridade, centro, idade) e de risco individual (tabagismo, consumo de álcool e atividade física) e para calorias totais, a chance aumentou 60% (OR=1,6; IC95% 1,31-1,99; $p<0,001$); e foi 40% maior (OR=1,4; IC95% 1,15-1,76) após ajustar para IMC. Considerando IIA de forma contínua, um incremento de um desvio padrão no índice (147) aumentou o risco de um grande ganho em 12% (OR=1,12; IC95% 1,04-1,20), após todos os ajustes.

Como também visto na Tabela 4, participantes que tiveram um padrão alimentar mais pró-inflamatório (quartil 4) tiveram uma chance 40% maior de desenvolver diabetes no modelo ajustado para variáveis socioeconômicas. Em modelo também ajustado para variáveis de risco individual (tabagismo, consumo de álcool e atividade física) e calorias totais, a chance foi 30% maior (OR=1,3, IC95% 1,01-1,65; $p<0,05$).

Essa associação se perdeu após ajuste para IMC. Considerando IIA de forma contínua, um incremento de um desvio padrão no índice aumentou o risco de um grande ganho em 12% (OR=1,12; IC95% 1,03-1,22), após os ajustes sociodemográficos, de fatores de risco e de calorias totais na dieta, mas também perdeu significância estatística com ajuste adicional para IMC.

DISCUSSÃO

O padrão alimentar inflamatório construído para o ELSA-Brasil foi composto por 17 grupos alimentares, merecendo destaque para associação positiva com cachorro quente, carne processada ou vermelha, carne de porco e refrigerante com açúcar; e associação negativa com manteiga, oleaginosas e vinho. O Índice de Inflamação dos Alimentos construído a partir desse padrão está associado com outro marcador de inflamação – GlyA –, ganho grande de peso ($\geq 1,73$ kg/ano) e com o risco de desenvolver diabetes.

Semelhantemente ao nosso estudo, Tabung *et al* (2016) desenvolveram um padrão alimentar inflamatório a partir dos dados dietéticos e de inflamação (IL-6, PCr e fator de necrose tumoral- α) de 5230 participantes do *Nurses' Healthy Study*. Carne processada, carne vermelha e bebidas açucaradas foram associadas positivamente com o padrão, enquanto que vinho e pizza foram associados negativamente, de maneira semelhante aos achados encontrados no nosso estudo. A associação negativa de pizza com o padrão alimentar inflamatório, foi previamente explicada pelos níveis aumentados de licopeno encontrados no molho de tomate quando comparado à tomates *in natura*, e ao fato de acreditar-se nas propriedades anti-inflamatórias desse componente (Tabung *et al.*, 2016). Porém, frente à composição das receitas de pizza no Brasil, em que é frequentemente adicionado pouco tomate mas uma quantidade considerável de queijo, acreditamos que o efeito anti-inflamatório pode acontecer devido à este. O consumo de quatro porções de lácteos/dia foi associado com uma chance 29% menor de detectar um novo caso de diabetes (0,54-0,95) no ELSA-Brasil (Drehmer *et al.*, 2015).

O consumo moderado de álcool (mais que 40g/dia) está associado com menores níveis de marcadores inflamatórios, como, por exemplo, PCr e leucócitos totais (Imohof

et al., 2001). Ao avaliar os tipos de bebidas, separando o consumo de vinho e cerveja, a associação se manteve (Imohof *et al.*, 2004). Em nosso estudo identificamos essa associação com o vinho, mas não com a cerveja. A legislação brasileira para a produção de cervejas permite a substituição de até 45% do malte de cevada por outra fonte de carboidratos, normalmente substituídas por milho e/ou arroz (BRASIL, 2001). Com isso, a concentração de compostos fenólicos associados ao efeito anti-inflamatório da cerveja industrial estão diminuídos quando comparados a de produção artesanal, ainda em crescente consumo no Brasil (Mardegan *et al.*, 2013). Na linha de base do ELSA-Brasil, maior consumo de cerveja associou-se com uma frequência maior da síndrome metabólica, enquanto maior consumo de vinho com uma frequência menor (Vieira *et al.*, 2016)

Semelhantemente ao nosso estudo, Schulze *et al.* (2005) identificaram um aumento do risco de diabetes (OR: 3,09; IC95%: 1,99-4,79) para indivíduos com um padrão alimentar rico no consumo de refrigerantes normais e *diets*, grãos refinados e carne processada, e ingestão pobre de vinho, café, vegetais crucíferos e amarelos. Esse padrão também identificou associações positivas com marcadores de inflamação: PCr, IL-6 e E-selectina ($r=0,23$, $r=0,21$ e $r=0,26$; respectivamente).

Em nosso estudo, identificamos alguns alimentos característicos do padrão de dieta mediterrâneo com potencial anti-inflamatório, como o vinho, as frutas, grãos integrais e oleaginosas. Uma metanálise incluindo 17 estudos que avaliaram o padrão de dieta mediterrânea e marcadores inflamatórios, num total de 2300 indivíduos, apontou um aumento nos níveis de adiponectina (1,69 $\mu\text{g/ml}$; IC95%: 0,27-3,22), e uma diminuição nos níveis de PCr (-0,98 mg/L ; IC95%: -1,48- -0,49) e IL-6 (-0,42 pg/ml ; IC95%: -0,73 - -0,11) para aqueles participantes mais aderentes ao padrão (Schwingshackl & Hoffmann, 2014).

Uma vez que a obesidade, um fator associado com a qualidade da alimentação

(Fung *et al.*, 2015), parece não apenas causar um aumento de marcadores de inflamação (Bastard *et al.*, 2006; Boido *et al.*, 2015; Tzanavari *et al.*, 2010), mas também parece pode ser causado por uma inflamação branda e crônica (Duncan *et al.*, 2000), a avaliação de seu papel como confundidor nas associações da carga inflamatória de alimentação com marcadores de inflamação e diabetes precisa ser feita com cautela. Logo, IMC foi considerado por último nos ajustes em modelos de associação. O fato de as associações com GlyA e diabetes terem diminuído bastante com o acréscimo de IMC nos modelos pode representar, conceitualmente, mediação do risco.

Ao intervir na alimentação de 19 indivíduos, com a inclusão de pelo menos duas refeições ultra-processadas (nas lojas de fast-food McDonalds e/ou Burguer King), Astrand *et al.* (2010) documentou que o ganho de peso está associado com aumento dos níveis circulantes de PCr, o que pode ser explicado também pelo consumo dos alimentos ultra-processados (Astrand *et al.*, 2010). Em nosso estudo, indivíduos no maior quartil do IIA (dieta mais pró-inflamatória) tiveram um risco apreciavelmente maior de ter um ganho grande de peso/ano.

Ainda que a população avaliada tenha um alto nível de escolaridade e seja moradora da zona urbana (seis capitais de estados do Brasil) (Schmidt *et al.*, 2014), esse foi o primeiro IIA desenvolvido para a população brasileira, e pode servir para avaliar a carga inflamatória de alimentação em outras caracterizações de alimentação e suas associações no Brasil.

Como limitante do nosso estudo apontamos o uso do QFA para avaliação do consumo alimentar. Ainda que largamente utilizado nos estudos epidemiológicos, o QFA pode ter limitações referente ao seu método retrospectivo, dependendo da memória dos participantes, podendo ocasionar sub- ou super-relato de consumo alimentar.

Concluindo, as associações encontradas para o padrão inflamatório da dieta com marcadores de inflamação, ganho de peso e a incidência de diabetes, apontam que o

aumento da inflamação subclínica é um dos caminhos pelo qual a dieta age na fisiopatologia das doenças crônicas, e que o ganho de peso pode ser um fator intermediário nesse processo. Destacamos que alimentos ultra-processados (p.ex., carne processada, sucos artificiais e refrigerantes), de consumo crescente no Brasil e ao redor do mundo, em contraste à alimentos minimamente processados (frutas, oleaginosas e cereais integrais) apresentaram, respectivamente, potencial pró- e anti-inflamatório, alertando ao fato de que o processamento dos alimentos pode ser um componente importante a ser considerado no processo dieta-doença.

REFERÊNCIAS

- Astrand O, Carlsson M, Nilsson I, Lindström T, Borga M, Nystrom FH; Fast Food Study Group.. Weight gain by hyperalimentation elevates C-reactive protein levels but does not affect circulating levels of adiponectin or resistin in healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163 (6): 879-85.
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013; 71 (8): 511-27.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17 (1): 4-12.
- Boido A, Ceriani V, Cetta F, Lombardi F, Pontiroli AE. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25 (5): 437-43.
- BRASIL. Instrução Normativa nº 54, de 5 de novembro de 2001. Adota o Regulamento Técnico MERCOSUL de produtos de cervejaria. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 7 nov. 2001. Seção 1.*
- Brasil. Ministério da Saúde: *Vigitel Brasil 2013: Vigilância de Fatores de Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico.* Brasília: MS; 2014.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr,* 2011; 106 (Suppl 3): S5-78.
- Drehmer M, Pereira MA, Schmidt MI, Del Carmen B Molina M, Alvim S, Lotufo PA, Duncan BB. Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia,

- independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am J Clin Nutr.* 2015; 101 (4): 775-82.
- Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Obes Res.* 2000; 8 (4): 279-86.
- Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47 Suppl 2: 63–71.
- Fung TT, Pan A, Hou T, Chiuve SE, Tobias DK, Mozaffarian D, Willett WC, Hu FB. Long-Term Change in Diet Quality Is Associated with Body Weight Change in Men and Women. *J Nutr.* 2015; 145 (8): 1850-6.
- Harada PH, Bittencourt MS, Nasir Khurram, Blaha MJ, Jones SR, Toth PP, Benseñor IM, Lotufo PA. Abstract 14415: GlycA is Associated with Coronary Artery Calcium Above and Beyond C-reactive Protein. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Circulation.* 2016; 134: A14415
- Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 2006; 55(8): 2340-6.
- Hoffmann K, Schilze MB, Schienkiewitz A, Nothling U, Boeing H, Application of a new method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 935-44.
- Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, Sampson L, Willett WC. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (2): 243-9.

- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13 3-9.
- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001; 357 (9258): 763-7.
- Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004; 25 (23): 2092-100.
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 7^a ed. 2015.
- Iser BPM, Vigo Á, Duncan BB, Schmidt MI. Trends in the prevalence of self-reported diabetes in Brazilian capital cities and the Federal District, 2006–2014. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016; 8:70.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80 (4): 1029-35.
- Malerbi DA & Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1509-16.
- Mardegan SF, Andrade TMB, Neto ERS, Vasconcellos EBC, Martins LFB, Mendonça TG, Martinelli LA. Stable carbon isotopic composition of Brazilian beers—A comparison between large- and small-scale breweries. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2013; 29 (1): 52-7.

- Molina M. Del C., Benseñor I.M., Cardoso L. De O., Et Al. Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*, 2013; 29 (2): 379-89.
- Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burke GL, Jacobs DR Jr. A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clinical Nutrition* 2008; 88 (1): 185-94.
- Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, Leite CM, Pimentel RA, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA. Design and implementation of the ELSA-Brasil biobank: a prospective study in a Brazilian population. *Rev Saude Publica* 2013; 47 (Suppl 2):72-8.
- Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (8): pii: E1265.
- Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(9): 1120-30.
- Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura Ld, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica* 2009; 43 (Suppl2): 74-82.
- Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*, 2014; 18 (6): 123.
- Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (3): 675-84.

- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24 (9): 929-39.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr,* 2014; 17 (8): 1689-96.
- Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *The Journal of Nutrition,* 2016; 29, 1-11.
- Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:145-56.
- Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, Chambless LE, Chor D, Barreto SM, Duncan BB. Timing and Type of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome - ELSA-Brasil. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163044.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047-53.

Tabelas Artigo 2

Tabela 1. Grupos alimentares utilizados para a construção do Índice de Inflamação dos Alimentos, percentual de participantes que consumiram o grupo, e média de consumo (n=9510). ELSA-Brasil, 2008-2010.

Grupo Alimentar	Alimentos	Consumidores (%)	Consumo (g/dia)	
			Média	DP
Carne Processada	Linguiça/Chouriço/Salsichão; Hambúrguer; Frios; Mortadela/Presunto/Salame; Bacon/Toucinho/Torresmo	8526 (89,7%)	18,94	19,57
Carne Vermelha	Carne de boi com e sem osso	8962 (94,2%)	62,52	61,0
Carne de Frango	Peito frango; Frango frito; Frango cozido	9071 (95,4%)	85,04	81,71
Carne de Porco	Carne de porco	5606 (59,0%)	11,61	19,33
Carne de Peixe	Peixe Cozido; Peixe Frito; Sardinha/Atum	8291 (87,2%)	49,00	58,65
Outros Frutos do Mar	Camarão/Mariscos; Caranguejo/Siri	3222 (33,9%)	3,89	11,12
Ovos	Cozido/Poche; Frito/Omelete/Mexido	7996 (84,1%)	12,45	15,18
Manteiga	Manteiga	4255 (44,7%)	1,53	3,02
Margarina	Margarina	5189 (54,6%)	2,26	3,38
Leites e Queijos	Leite desnatado; Leite semi-desnatado; Leite integral; Queijos brancos; Queijos amarelos	9291 (97,7%)	248,36	219,31
Destilados	Destilados	1533 (16,1%)	2,06	7,81
Cerveja	Cerveja	4802 (50,5%)	90,06	206,87
Vinho	Vinho	4402 (46,3%)	18,71	39,74
Café com Açúcar	Café com adição de açúcar	5117 (53,8%)	80,11	110,95
Café sem Açúcar	Café sem adição de açúcar	3489 (36,7%)	53,10	91,87
Frutas	Laranja/Tangerina; Banana; Mamão; Maçã/Pêra; Melancia; Melão; Abacaxi; Abacate; Manga; Uva; Goiaba; Morango; Pêssego/Ameixa/Kiwi/Caju; Caqui/Jaca/Pinha/Conde	9456 (99,4%)	253,20	213,18
Suco Natural com Açúcar	Suco natural com adição açúcar	4700 (49,4%)	86,65	160,69
Suco Natural sem Açúcar	Suco natural sem adição açúcar	2713 (28,5%)	43,60	102,47
Suco Artificial com Açúcar	Suco artificial com adição açúcar	4934 (51,9%)	77,61	134,96
Suco Artificial sem Açúcar	Suco artificial sem adição açúcar	1624 (17,1%)	22,51	75,83
Tomate	Tomate	8923 (93,8%)	37,61	37,91
Vegetais Crucíferos	Couve; Repolho; Couve-flor; Brócolis	9067 (96,3%)	46,41	50,71
Vegetais Folhosos	Alface; Chicória/Agrião/Rúcula	9138 (96,1%)	42,51	41,43
Outros Vegetais	Abóbora; Chuchu/Berinjela; Quiabo; Cebola; Cenoura; Beterraba	9487 (99,8%)	69,73	56,41
Leguminosas	Feijão; Lentilha/Grão-Bico/Ervilha; Vagem	9402 (98,9%)	184,72	160,55
Alho	Alho	8942 (94,5%)	3,44	2,05

Tabela 1 (continuação).

Grupo Alimentar	Alimentos	Consumidores (%)	Consumo (g/dia)	
			Média	DP
Batatas	Batata inglesa; Mandioca/Batata doce	8985 (94,5%)	46,69	55,93
Batata Frita	Batata inglesa/Mandioca/Polenta fritas	5726 (60,2%)	10,35	19,22
Cereal Integral	Arroz integral; Aveia/Cereais; Pão integral/Centeio	9357 (98,4%)	166,76	121,56
Cereal Refinado	Arroz branco; Farofa; Farinha mandioca/milho; Polenta/angu/pirão; Macarrão; Pão queijo; Pão francês/forma/sírio; Pão doce/caseiro; Bolo simples; Bolo recheado; Biscoito doce e salgado	9505 (99,9%)	177,31	111,92
Oleaginosas	Nozes/castanhas/amêndoas	5138 (54,0%)	5,58	11,09
Refrigerante	Refrigerante normal	4683 (49,2%)	61,37	141,40
Refrigerante Diet	Refrigerante sem açúcar	2192 (23,0%)	32,41	103,37
Maionese	Maionese	3554 (37,4%)	1,68	3,44
Pizza	Pizza	7254 (76,3%)	16,54	18,58
Água de Coco	Água de coco	4354 (45,8%)	24,01	50,90
Doces com adição de leite	Iogurtes; Pudim/Mousse	7843 (82,5%)	46,516	55,61
Doces sem adição de leite	Picolé; Bala; Gelatina; Chimia/geleia; Mel	8969 (94,3%)	36,51	43,78
Pipoca	Pipoca	3815 (40,1%)	1,16	2,51
Cachorro-quente	Cachorro-quente	2550 (26,8%)	3,33	6,39
Macarrão Instantâneo	Macarrão instantâneo	2162 (22,7%)	2,30	6,16
Chocolate	Chocolate em pó; Chocolate barra/bombom	7554 (79,4%)	9,40	14,55

Tabela 2. Características dos participantes que responderam o questionário de frequência alimentar, sem doenças crônicas e com marcadores sanguíneos de inflamação (n=9510). ELSA-Brasil, 2008-2010

	Mediana/N	Intervalo Interquartil/%
Idade (anos)	49,0	44,0 - 56,0
Mulheres	5364	56,4%
Raça/Cor		
Negros	1349	14,2%
Pardos	2640	27,8%
Branco	5206	54,7%
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	25,7	23,3 - 28,6
Circunferência da Cintura (cm)		
Homens	92,7	86,0 - 99,9
Mulheres	84,2	77,3 - 92,1
Razão Cintura-quadril		
Homens	0,94	0,89 - 0,98
Mulheres	0,83	0,79 - 0,88
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	116,5	107,0 - 127,0
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	74,5	68,0 - 81,5
Hemoglobina Glicada (%)	5,2	4,9 - 5,5
Glicose jejum (mg/dL)	103,0	97,0 - 109,0
Glicose pós-carga (mg/dL)	119,0	102,0 - 139,0
Insulina Jejum (µU/mL)	5,8	3,3 - 9,5
HOMA-IR	1,46	0,81 - 2,46
Triglicérides (mg/dL)	108,0	78,0 - 155,0
Colesterol total (mg/dL)	213,0	188,0 - 240,0
HDL-colesterol (mg/dL)	55,0	47,0 - 66,0
Ácido Úrico (mg/dL)	5,2	4,3 - 6,3
Microalbuminúria (mg/dL)	0,50	0,35 - 0,79
Leucócitos (mm ³)	6080,0	5100,0 - 7150,0
Proteína C-reativa (mg/L)	1,25	0,66 - 2,67
Escore de marcadores inflamação	-0,16	-0,55 - 0,38
Índice de Inflamação dos Alimentos	-24,87	-101,9 - 58,1
GlycA* (µmol/L)	403,0	364,0 - 444,0
Ganho de peso (g/ano)	414,7	-179,0 - 1045,3

*n=3063

Tabela 3. Componentes do índice inflamatório da dieta (IIA), com suas correlações com o padrão inflamatório da dieta e os marcadores de inflamação sanguíneos, e o score atribuído a cada grupo de alimentos na determinação do IIA. ELSA-Brasil (n=9510)

	RRR dietary pattern	IIA	PCr	Leucócitos	Escore de marcadores de inflamação	Score
RRR dietary pattern	--	0,148**	0,711**	0,802**	0,999**	--
IIA	0,148**	--	0,107**	0,113**	0,148**	--
Escore-Inflamatório	0,999**	0,148**	0,711**	0,801**	--	--
Glicemia de jejum	0,089**	0,089**	0,096**	0,057**	0,087**	--
Glicemia de 2h	0,210**	0,021*	0,139**	0,139**	0,209**	--
IIA componentes						--
Associação Positiva						
Carne Processada	0,062**	0,427**	0,045**	0,055**	0,062**	2,36
Carne Vermelha	0,051**	0,274**	0,041**	0,041**	0,051**	0,28
Carne Porco	0,041**	0,275**	0,030*	0,034**	0,041**	1,37
Outros Frutos Mar	0,017	0,030**	-0,014	0,030*	0,017	1,39
Cerveja	0,021*	0,170**	0,020	0,037*	0,021*	0,13
Café com açúcar	0,027*	0,194**	0,029*	0,029*	0,027*	0,17
Suco Artificial com Açúcar	0,020*	0,190**	0,039**	0,005	0,020*	0,14
Suco Artificial	0,013	0,068**	0,005	0,029*	0,013	0,26
Refrigerante com Açúcar	0,058**	0,293**	0,028*	0,048**	0,058**	0,36
Refrigerante	0,034**	0,147**	0,033*	0,030*	0,034**	0,53
Cachorro Quente	0,046**	0,296**	0,030*	0,039**	0,046**	3,11
Associação Negativa						
Carne Frango	-0,031*	-0,140**	-0,001	-0,037**	-0,031*	-0,41
Manteiga	-0,003	-0,054**	-0,012	0,014	-0,003	-7,32
Frutas	-0,052**	-0,316**	-0,005	-0,067**	-0,052**	-0,13
Cereal Integral	-0,011	-0,054**	-0,015	-0,002	-0,011	-0,27
Oleaginosas	-0,078**	-0,327**	-0,082**	-0,044**	-0,078**	-4,45
Pizza	0,007	0,053**	-0,017	0,081*	-0,007	-1,23
Vinho	-0,045**	-0,228**	-0,074**	-0,006	-0,045**	-1,17

IIA = índice inflamatório dos alimentos; PCr = proteína C-reativa; RRR = *risk rank regression*; **p<0,001 *p<0,05

Tabela 4. Risco (OR) de um ganho grande de peso (\geq percentil 90 da coorte, 1,73 kg/ano) e de desenvolver diabetes conforme quartis e de acordo com um desvio padrão (DP=147) do índice de inflamação dos alimentos. ELSA-Brasil (n=9510).

	Q1	Índice de Inflamação dos Alimentos (IIA)			IIA (DP=147)	
		Q2 OR (IC95%)	Q3 OR (IC95%)	Q4 OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ganho grande de peso (\geqp90)						
Modelo 1	1	1,45 (1,16-1,79)**	1,54 (1,25-1,89)**	2,13 (1,74-2,59)**	1,29 (1,21-1,38)**	
Modelo 2	1	1,26 (1,02-1,56)*	1,23 (0,99-1,52)	1,72 (1,40-2,11)**	1,22 (1,14-1,31)**	
Modelo 3	1	1,25 (1,01-1,55)*	1,20 (0,97-1,49)	1,62 (1,31-1,99)**	1,19 (1,10-1,27)**	
Modelo 4	1	1,26 (1,02-1,56)*	1,21 (0,98-1,50)	1,62 (1,31-1,99)**	1,18 (1,10-1,27)**	
Modelo 5	1	1,20 (0,97-1,49)	1,13 (0,91-1,40)	1,42 (1,15-1,76)**	1,12 (1,04-1,20)*	
Diabetes						
Modelo 1	1	1,15 (0,91-1,45)	1,04 (0,82-1,32)	1,18 (0,93-1,49)	1,08 (1,00-1,17)*	
Modelo 2	1	1,19 (0,94-1,51)	1,13 (0,89-1,45)	1,37 (1,07-1,74)*	1,15 (1,05-1,25)**	
Modelo 3	1	1,17 (0,92-1,48)	1,09 (0,86-1,39)	1,29 (1,01-1,65)*	1,12 (1,03-1,22)**	
Modelo 4	1	1,19 (0,94-1,51)	1,11 (0,87-1,42)	1,29 (1,01-1,65)*	1,12 (1,02-1,22)*	
Modelo 5	1	1,12 (0,88-1,42)	1,00 (0,78-1,28)	1,11 (0,87-1,41)	1,04 (0,96-1,34)	

Modelo 1 – sem ajuste

Modelo 2 – idade, sexo, raça, centro e escolaridade

Modelo 3 – Modelo 2 + cigarro (maços/ano) + álcool (g/dia etanol) e atividade física (METs)

Modelo 4 – Modelo 3 + calorias

Modelo 5 – Modelo 4 + IMC na onda 1

* p<0,05; ** p<0,001

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho utilizamos duas metodologias distintas para avaliar o potencial inflamatório da dieta, a partir da reprodução do Índice de Inflamação da Dieta (IID) e a partir da construção de um padrão alimentar inflamatório, e derivação de um Índice de Inflamação dos Alimentos (IIA). A dieta com potencial pró-inflamatório esteve associada ao aumento de marcadores de inflamação subclínica e vinculada à resistência à insulina, ao ganho de peso e do DM tipo 2.

De acordo com a literatura, um padrão de dieta com alimentos processados está associado ao aumento de componentes inflamatórios, e um padrão alimentar saudável (com predominância de alimentos *in natura* aos processados) está associada à diminuição desses componentes. Foi um dos aspectos que caracterizamos com nosso padrão inflamatório da dieta, em que alimentos característicos da dieta ocidental tiveram associação positiva com inflamação (cachorro quente, carne processada, refrigerante e suco artificial), e alimentos característicos da dieta mediterrânea tiveram associação negativa com inflamação (oleaginosas, vinho, cereal integral e frutas). Ainda, de forma inédita, esse padrão apontou componentes derivados do leite como anti-inflamatórios (manteiga, e pizza – acreditamos que devido à adição de queijos), e a cerveja brasileira – produzidas com outros cereais que não malte – como pró-inflamatórios.

O estudo dos mecanismos pelo qual a dieta está associada à inflamação subclínica ainda está em curso. O estresse oxidativo, bem como alterações da microbiota intestinal e absorção lipoproteínas no intestino são exemplos de mecanismos já descritos, porém que merecem ser mais estudados. Uma vez compreendendo melhor esses mecanismos, será possível melhor explicar o processo de causalidade dieta-doença.

Sabe-se que a alimentação está intimamente associada com o desenvolvimento de

doenças cardíacas, diabetes e câncer. Atualmente, de acordo com o *Global Burden of Disease* (GBD), no ano de 2015 no Brasil, a alimentação foi o primeiro fator de risco para a perda de anos de vida ajustados para incapacidades (GBD, 2017).

A avaliação do consumo alimentar a partir de nutrientes é uma abordagem que tem se mostrado insuficiente para detectar essa relação dieta-doença. Logo, a avaliação de padrões alimentares com diferentes biomarcadores e em outras populações se faz importante. Além disso, a associação desses padrões com diferentes desfechos avaliados de forma longitudinal pode caracterizar melhor o processo de dieta-doença.

Nesse contexto, vale ressaltar o importante papel do nutricionista na prevenção do desenvolvimento das doenças crônicas. Em nível coletivo, ações são necessárias no desenvolvimento de programas de educação nutricional, bem como na implementação de outras intervenções de saúde pública como impostos sobre alimentos altamente processados e regulamentações frente à propaganda alimentar. Em nível de atenção individual, há necessidade de focar a orientação alimentar considerando o nível de processamento dos alimentos, bem como sua densidade energética, não somente avaliando macro- e micronutrientes.

ANEXOS

ANEXO A. Aprovação do ELSA-Brasil pela Comissão Nacional de Ética e Pesquisa, e Comitê da Ética e Pesquisa de cada Centro Investigador

Fls. nº 109
Rubrica [assinatura]


MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

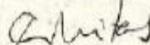
Esplanada dos Ministérios, Bloco "G", Ministério da Saúde - Edifício Anexo, Ala "B" - 1º andar - Sala 145 - CEP 70058-900- Brasília / DF
Telefones : (61) 3315.2951/ 3226.6453 Fax : (61) 3226.6453 - E-mail: conep@saude.gov.br - homepage : <http://conselho.saude.gov.br>

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS



Fls. nº 99
Rubrica [assinatura]

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(a)}. S^{ra}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário da USP

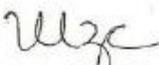
Referente: Projeto de Pesquisa "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA" –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-
06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

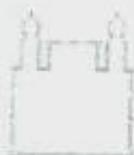
Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que o **projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,


Dra. Maria Teresa Zulini da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"
Protocolo CEP: 343/06
Pesquisador Responsável: Dora Chor
Instituição: ENSP
Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 - Maruípe - Vitória - ES - CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado **“ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


pi **Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP/UFMG



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194

Versão do Projeto: 15/05/2006

Versão do TCLE: 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARTOLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nádine Clauseil
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

VILMA SOUSA SANTANA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia