

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



TESE DE DOUTORADO

**Obesidade e Diabetes: Contribuição de Processos Inflamatórios e
Adipocitocinas, e a Potencial Importância de Fatores Nutricionais**

VIVIAN CRISTINE LUFT

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, fevereiro de 2010.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

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



TESE DE DOUTORADO

**Obesidade e Diabetes: Contribuição de Processos Inflamatórios e
Adipocitocinas, e a Potencial Importância de Fatores Nutricionais**

VIVIAN CRISTINE LUFT

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês Schmidt

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
2010

L969o Luft, Vivian Cristine

Obesidade e diabetes : contribuição de processos inflamatórios e adipocitocinas, e a potencial importância de fatores nutricionais / Vivian Cristine Luft ; orient. Bruce Bartholow Duncan ; co-orient. Maria Inês Schmidt. – 2009.

179 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Obesidade 2. Diabetes mellitus tipo 2 3. Estado nutricional 4.

Adipocinas 5. Epidemiologia I. Duncan, Bruce Bartholow II. Schmidt, Maria

Inês III. Título.

NLM: WK 810

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

BANCA EXAMINADORA

Dr. Alexandre da Costa Pereira, Instituto do Coração - Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo.

Profª. Dra. Marilda Borges Neutzling, Graduação em Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Sotero Mengue, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Suplentes:

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profª. Dra. Maria Angélica Nunes, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profª. Dra. Beatriz Schaan, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*“Viva sensatamente – entre mil pessoas,
apenas uma morre de causas naturais, o resto
sucumbe a modos irracionais de viver”*

Maimonides, 1135-1204

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Bruce Duncan, de quem tenho grande orgulho de ser aluna, pelo imenso incentivo e disponibilidade dedicados a mim, pela orientação neste e em outros trabalhos, pela agradabilíssima convivência: um grande exemplo de competência e ânimo no trabalho com a pesquisa e ensino;

À Profa. Maria Inês Schmidt, pela idéia central e também orientação para este trabalho, pelo exemplo de administração de situações dificilmente previstas em uma grande empreitada como é o Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto – ELSA, o qual indiretamente faz parte do meu doutorado;

Ao Prof. Gerardo Heiss e sua esposa Jo Heiss, pelo exemplo de extrema gentileza, pela acolhida nos Estados Unidos e nos trabalhos mantidos a distância no *Atherosclerosis Risk in Communities Study* – ARIC.

Aos demais pesquisadores do ARIC colaborados deste trabalho;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pelos ensinamentos prestados e também agradável convivência;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio com a bolsa de estudos;

Ao Dr. Alexandre Pereira, Profa. Marilda Neutzling, Prof. Sotero Menguê, Prof. Álvaro Vigo e Profa. Maria Angélica Nunes, por aceitarem o convite de integrar a banca e colaborar com este trabalho;

À grande amiga Mariur Begheto, que para mim será considerada eterna orientadora em questões profissionais e mais complexas da vida;

Às colegas de profissão Jaqueline Fink e Michele Drehmer, pela amizade e coleguismo;

Aos colegas de mestrado e doutorado, em especial Alexandre Tognon, por agregar significado às minhas atividades;

Aos amigos, que sempre souberam o quanto isso tudo já faz parte do que sou e do que quero ser;

Aos meus familiares, por entenderem meu esforço;

A todos, muito obrigada.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO	11
APRESENTAÇÃO.....	19
INTRODUÇÃO.....	20
REVISÃO DA LITERATURA	23
1 Transição nutricional e a epidemia de obesidade.....	23
1.1 Dados mundiais.....	23
1.2 Dados do Brasil: níveis e tendências.....	24
2 Importância da obesidade na carga de doença.....	30
2.1 Dados epidemiológicos	30
2.2 Por que obesidade é fator de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares	34
2.3 Preditores do ganho de peso.....	35
3 Diabetes – uma doença nutricional de grande impacto.....	37
3.1 Carga de doença	37
3.2 Risco para diabetes associado à obesidade	40
3.2.1 Obesidade geral e obesidade central	40
3.2.2 Obesidade perivascular	44
3.3 Caminhos de causalidade entre obesidade e diabetes	46
3.4 Fisiopatologia do DM	47
3.4.1 Fatores de risco gerais.....	47
3.4.2 Mecanismos gerais.....	47

Resistência à insulina	48
Perda de secreção pancreática	50
4 Alimentação, inflamação e adipocitocinas na etiologia do diabetes	52
4.1 Fontes nutricionais pró e antiinflamatórias	52
4.2 Inflamação crônica e branda na predição do diabetes.....	54
4.3 Mecanismos que levam ao estado de inflamação crônica.....	56
4.3.1 Sinais pró-inflamatórios intracelulares	56
4.3.2 Excesso de nutrientes	58
Estresse do retículo endoplasmático	58
Ácidos graxos livres e estresse mitocondrial	60
4.3.3 Remodelagem do tecido adiposo	61
4.3.4 Os receptores da membrana celular	62
4.3.5 A microbiota intestinal.....	62
4.3.6 Adipocitocinas	64
Um novo marcador: a proteína carreadora de retinol 4 (retinol binding protein 4, RBP4).....	67
5 Embodiment.....	68
QUADRO CONCEITUAL.....	70
OBJETIVOS.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ARTIGO 1	87
Papel potencial de processos inflamatórios e de adipocitocinas na associação entre obesidade e diabetes	87

<i>Obesity-diabetes association in adults: the potential role of inflammatory processes and adipocytokines</i>	87
SUMÁRIO EM PORTUGUÊS	113
ARTIGO 2	115
Associação entre a proteína carreadora de retinol 4 e diabetes incidente	115
<i>Retinol binding protein 4 and incident diabetes – the ARIC Study</i>	115
SUMÁRIO EM PORTUGUÊS	135
ARTIGO 3	137
Prevalência do consumo de frutas, hortaliças e carnes com excesso de gordura em adultos e portadores do diabetes mellitus nas capitais brasileiras, 2006-2008 – Dados do VIGITEL	137
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	162
ANEXOS	165
PROJETO DE PESQUISA	165
APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	174
INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O <i>ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES STUDY</i> (ARIC)	175

ABREVIATURAS E SIGLAS

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
BMI	body mass index
GFR	glomerular filtration rate
HOMAIR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IMC	índice de massa corporal
RBP4	retinol binding protein-4

RESUMO

A transição nutricional, caracterizada pela alteração nos padrões dietéticos e do estado nutricional que se associa às doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, está rapidamente mudando o enfoque do nutricionista de saúde pública de problemas de carência para também os de excesso de nutrientes. Obesidade se tornou uma prioridade de saúde pública, dada sua crescente epidemia e suas vastas conseqüências à saúde. Dentre os agravos à saúde ocasionados pela obesidade está o diabetes tipo 2, sendo esta a doença para a qual obesidade oferece maior risco. Diabetes tipo 2 é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A prevenção do diabetes e suas complicações tem se tornado uma preocupação no mundo inteiro. Sendo assim, a patogênese da então chamada “diabesidade” (diabetes tipo 2 em função à obesidade) tem recebido crescente atenção. Ainda que resistência à insulina e disfunção das células beta-pancreáticas continuem sendo reconhecidas como causas centrais no desenvolvimento do diabetes tipo 2, processos intermediários têm sido discutidos e elucidados, com grande destaque para inflamação sistêmica e adipocitocinas, que sofrem aparente forte influência nutricional, como potenciais mediadores na associação entre obesidade e diabetes.

Com objetivo de esclarecer partes deste quadro, foram analisados, em um delineamento caso-coorte, dados de 567 indivíduos que desenvolveram diabetes e 554 indivíduos que não desenvolveram diabetes ao longo de 9 anos de seguimento do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC). Análises ponderadas para o efeito de delineamento e de amostragem foram realizadas utilizando os softwares SUDAAN e SAS, permitindo extrapolar os resultados para a totalidade da coorte

elegível (cerca de 10.000 participantes). Modelos de regressão de Cox, progressivamente ajustados para potenciais mediadores ou confundidores, foram utilizados para avaliar o risco associado a: 1) obesidade (expressa pelo índice de massa corporal – IMC, e pela circunferência da cintura) e 2) a níveis elevados da proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein 4* – RBP4, uma adipocitocina mais recentemente apontada como possível mediadora da relação entre obesidade e resistência à insulina), no desenvolvimento do diabetes. Como resultado, foi verificado que indivíduos obesos, tanto pelo IMC quando pela cintura, apresentaram maior risco de desenvolver diabetes e que esta associação bruta (minimamente ajustada para variáveis demográficas: HR=6,4; IC95% 4,5–9,2, para $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, e HR=8,3; IC95% 5,6–12,3, para 4º quartil vs. 1º quartil da circunferência da cintura) foi reduzida praticamente à metade após a inclusão da adiponectina e de marcadores de inflamação no modelo (HR=3,2, IC95% 2,1–4,7, para $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, e HR=4,2, IC95% 2,8–6,5, para o 4º vs. 1º quartil da circunferência da cintura). Esses resultados assim indicam que adiponectina e marcadores de inflamação podem de fato exercer papel central na associação entre obesidade e diabetes. Em relação à associação dos níveis de RBP4 com o desenvolvimento do diabetes, foi verificado que mulheres com valores mais elevados (comparando tercís extremos) apresentaram maior risco para desenvolver diabetes (HR=1,68; IC95% 1,00–2,82), em modelos ajustados para possíveis confundidores, enquanto que nenhuma associação foi encontrada em homens (HR=0,93; IC95% 0,51–1,71). Esses resultados, por sua vez, sugerem que os níveis de RBP4 podem também estar diretamente envolvidos na patogênese do diabetes tipo 2 em mulheres.

Para investigar a magnitude, em termos populacionais, de exposições nutricionais vistas como anti e pró-inflamatórias, foram avaliadas, em amostras representativas da população adulta e com diabetes das 27 capitais do Brasil, as prevalências de dois hábitos alimentares principais, sabidamente relacionados ao desenvolvimento de doenças crônicas e complicações do diabetes: o consumo recomendado de frutas e hortaliças (ingeridas em 5 ou mais vezes por dia por pelo menos 5 dias na semana) e o consumo de carnes com excesso de gordura (em que a gordura aparente ou pele do frango não é retirada). O sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) entrevistou, em 2006, 2007 e 2008, 54.369, 54.251 e 54.353 adultos, respectivamente, sendo 2.840, 2.832 e 2.985 com diabetes. Em modelo multivariável ajustado por regressão de Poisson com variância robusta, o consumo recomendado de frutas e hortaliças na população com diabetes foi identificado como significativamente menos freqüente naqueles com menor escolaridade (RP=0,57, IC95% 0,44–0,74, na comparação de 0 a 8 vs. ≥ 12 anos de estudo, e RP=0,65, IC95% 0,49–0,86, em 9 a 11 vs. ≥ 12 anos de estudo), nas regiões norte (RP=0,35, IC95% 0,26–0,49, vs. sul) e nordeste (RP=0,43 IC95%0,34–0,55, vs. sul) e em sedentários (RP=0,73, IC95% 0,56–0,96), com tendência de menor consumo também em homens (RP=0,80, IC95% 0,62–1,04) e fumantes (RP=0,71, IC95%0,48–1,06). Já o consumo de carnes com excesso de gordura foi significativamente mais freqüente em homens (RP=1,86, IC95% 1,56–2,22), mais jovens (RP=1,70, IC95% 1,34–2,15, na comparação de 18 a 44 vs. ≥ 65 anos, e RP=1,30, IC95% 1,06–1,58, em 45 a 64 vs. ≥ 65 anos), de menor escolaridade (RP=1,39, IC95% 1,09–1,77, na comparação de 0 a 8 vs. ≥ 12 anos de estudo, e RP=1,32, IC95% 1,03–1,68, em 9 a

11 vs. ≥ 12 anos de estudo), não brancos (RP=1,23, IC95% 1,03–1,48), fumantes (RP=1,58, IC95% 1,27–1,98), e tendeu ser maior em obesos (RP=1,22, IC95% 0,99–1,52), enquanto foi menor nas regiões norte (RP=0,74, IC95% 0,59–0,93, vs. sul) e nordeste (RP=0,76, IC95% 0,62–0,92, vs. sul) e naqueles com diagnóstico de hipertensão (RP=0,83, IC95% 0,70–0,98). No total de adultos, de 2006 a 2008, a prevalência do consumo recomendado de frutas e hortaliças aumentou de 7,1% (IC95% 6,9–7,3) a 9,9% (IC95% 9,7–10,2), enquanto que o consumo de carnes com excesso de gordura diminuiu de 39,1% (IC95% 38,7–39,5) a 33,3% (IC95% 32,9–33,7). Na população com diabetes, não foram observadas mudanças significativas no período: a prevalência do consumo recomendado de frutas e hortaliças passou de 13,5% (IC95% 12,3–14,7) a 14,4% (IC95% 13,3–15,6) e o de carnes com excesso de gordura de 25,7% (IC95% 24,2–27,3) a 24,5% (IC95% 23,1–26,0). Assim, o consumo de frutas e hortaliças, com reconhecida ação antiinflamatória, é ainda pouco freqüente, enquanto o consumo de carnes gordurosas, com reconhecido papel pró-inflamatório, permanece elevado. Embora tenha ocorrido leve aumento nos últimos anos no consumo de frutas e hortaliças, os resultados enfatizam a importância de ações de estímulo a uma alimentação saudável na sociedade brasileira.

ABSTRACT

The nutritional transition, characterized by alteration in dietary patterns and nutritional status in the population with marked decrease in malnutrition and the diseases of nutritional deficiency and notable increase in chronic diseases, such as diabetes and cardiovascular diseases, associated with nutritional excess and modern unhealthy foodstuffs, is changing the focus of public health nutritionists. Obesity has become a public health priority, given its increasing epidemic and vast health consequences. Diabetes is the disease to which obesity provides greater risk. Type 2 diabetes is a major cause of morbidity and mortality. The prevention of diabetes and its complications has become a preoccupation worldwide. The pathogenesis of the so called “diabesity” (diabetes in consequence of obesity) has received increasing attention. Although insulin resistance and beta-cell dysfunction remain recognized as the central causes for type 2 diabetes, intermediate processes have been discussed and elucidated, with systemic inflammation and adipocytokines coming to the fore as potential mediators of the obesity-diabetes association.

In a case-cohort design, we investigated 567 individuals who developed diabetes and 554 who did not in 9 years of follow-up in the *Atherosclerosis Risk in Communities* study (ARIC). Analyses were weighted for the design and sampling effects, using the statistical softwares SUDAAN and SAS, permitting statistical inference to the entire eligible cohort (~10.000 participants). Cox proportional hazards regression models, progressively adjusted for potential mediators or confounders, were used to assess the risk associated with: 1) obesity (expressed by the body mass index – BMI, and waist circumference) and 2) higher levels of retinol binding protein 4 – RBP4 (an adipocytokine more recently suggested as a possible

mediator in the relationship between obesity and insulin resistance), for the development of diabetes. We observed that obese individuals (both by BMI and waist circumference) presented increased risk for diabetes, and this “crude” association (minimally adjusted for demographic variables: HR=6.4; 95%CI 4.5–9.2, for BMI ≥ 30 kg/m², and HR=8.3; 95%CI 5.6–12.3, for the 4th vs. 1st quartile of waist circumference) was approximately halved after inclusion of adiponectin and inflammation markers in the models (HR=3.2, 95%CI 2.1–4.7, for BMI ≥ 30 kg/m², and HR=4.2, 95%CI 2.8–6.5, for the 4th vs. 1st quartile of waist circumference). Though our design does not distinguish confounding from effect mediation, our data suggest that adiponectin and inflammation markers exert a central role in the obesity-diabetes association. Regarding the association between RBP4 levels and the development of diabetes, we observed that women with higher baseline RBP4 levels (3rd vs 1st tertile) presented increased risk for developing diabetes (HR=1.68; 95%CI 1.00–2.82) in models adjusted for possible confounders, while no association was found in men (HR=0.93; 95%CI 0.51–1.71). These results suggest that RBP4 levels may be directly involved to the etiopathogenesis of type 2 diabetes in women.

The source of stimuli for this mild, chronic inflammation is a major unresolved question. Inadequate intake of foodstuffs with anti-inflammatory actions and excess intake of those with pro-inflammatory actions has been postulated. In representative samples of the adult population and the population with diabetes living in Brazilian capital cities, the prevalence of two main dietary habits, known to be related with the development of chronic diseases and complications of diabetes and having consequences, in terms of inflammation, was estimated: the recommended intake of fruits and vegetables (5 or more times per day in at least 5 days per week)

and the intake of meat with excessive fat (when visible fat or the skin of chicken was not removed). The VIGITEL survey (*Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*, or Telephone-based Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases) interviewed 54369, 54251 and 54353 adults, of whom 2.840, 2.832 and 2.985 had diabetes in 2006, 2007 and 2008, respectively. In multivariable model adjusted through Poisson regression, the recommended intake of fruits and vegetables in the population with diabetes was identified as significantly less frequent in those with lower education (PR=0,57, 95%CI 0,44–0,74, comparing 0 to 8 vs. ≥ 12 years of study, and PR=0,65, 95%CI 0,49–0,86, in 9 to 11 vs. ≥ 12 years of study), in the north (PR=0,35, 95%CI 0,26–0,49, vs. south) and northeast regions (PR=0,43 95%CI 0,34–0,55, vs. south) and in sedentary people (PR=0,73, 95%CI 0,56–0,96), with tendencies of lower prevalence of recommended intake also in men (PR=0,80, 95%CI 0,62–1,04) and smokers (PR=0,71, 95%CI 0,48–1,06). The intake of meat with excessive fat was significantly more frequent in men (PR=1,86, 95%CI 1,56–2,22), younger individuals (PR=1,70, 95%CI 1,34–2,15, comparing 18 to 44 vs. ≥ 65 years old, and PR=1,30, 95%CI 1,06–1,58, in 45 a 64 vs. ≥ 65 years old), those with less formal education (PR=1,39, 95%CI 1,09–1,77, comparing 0 to 8 vs. ≥ 12 years of study, and PR=1,32, 95%CI 1,03–1,68, in 9 a 11 vs. ≥ 12 years of study), non-white individuals (PR=1,23, 95%CI 1,03–1,48) and smokers (PR=1,58, 95%CI 1,27–1,98), and tended to be more frequent with obesity (PR=1,22, 95%CI 0,99–1,52), while it was less frequent in the north (PR=0,74, 95%CI 0,59–0,93, vs. south) and northeast (PR=0,76, 95%CI 0,62–0,92, vs. south) regions, and in those who had received a diagnosis of hypertension (PR=0,83, 95%CI 0,70–0,98). In the total adult population, from 2006 to 2008, the

prevalence of recommended intake of fruits and vegetables increased significantly from 7,1% (95%CI 6,9–7,3) to 9,9% (95%CI 9,7–10,2), and the intake of meat with excessive fat diminished significantly from 39,1% (95%CI 38,7–39,5) to 33,3% (95%CI 32,9–33,7). In the population with diabetes, no significant difference was observed: the prevalence of recommended intake of fruits and vegetables increased from 13,5% (95%CI 12,3–14,7) to 14,4% (95%CI 13,3–15,6) while the intake of meat with excessive fat diminished from 25,7% (95%CI 24,2–27,3) to 24,5% (95%CI 23,1–26,0). In sum, the intake of fruits and vegetables, with known anti-inflammatory actions, was insufficient in most, while the intake of meat with excessive fat, with recognized pró-inflammatory actions, remains elevated. Although a slight increase in fruits and vegetables intake was seen in the last few years, these results highlight the importance of actions to stimulate healthy eating habits across Brazilian society.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “*Obesidade e Diabetes: Contribuição de Processos Inflamatórios e Adipocitocinas, e a Potencial Importância de Fatores Nutricionais*”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 8 de fevereiro de 2010. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

A importância da nutrição na causalidade e tratamento de doenças não transmissíveis vem sendo reconhecida mundialmente (Popkin, 2009). No Brasil, tem se observado um crescimento na capacitação profissional em nutrição. O papel do nutricionista em saúde pública é enfatizado com a inclusão de ações em nutrição saudável e segurança alimentar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil. Ministério da Saúde, 2003).

Os primeiros cursos de nutrição no país surgiram na década de 40 (Silva, 2004). No entanto, apenas em 1967 houve reconhecimento por lei da profissão de nutricionista e regulamentação do exercício profissional (Conselho Federal de Nutricionistas, 2009). Na década de 70, maior parte dos nutricionistas se dedicavam à alimentação institucional, gerenciando a produção de refeições (Silva, 2004). Já nas décadas de 80 e 90, discussões foram conduzidas, retomando questões mais ideológicas e buscando uma maior autonomia profissional, de modo que a atuação do nutricionista passou a ter um escopo maior, inclusive de investigação para orientar ações nutricionais em saúde pública (Silva, 2004). Desde então, o crescimento profissional tem sido notório, sendo que o Conselho Federal de Nutricionistas (Conselho Federal de Nutricionistas, 2009) contabiliza que o número de profissionais no país dobrou de 2000 a 2009.

O conceito de segurança alimentar, que anteriormente era limitado ao abastecimento, em quantidade, foi ampliado, passando a incorporar questões relativas à composição, à qualidade e ao aproveitamento biológico (Brasil. Ministério da Saúde, 2003). A partir de uma série de eventos participativos foi então criada a

Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN). Dentre as diretrizes programáticas desta Política, destacam-se o monitoramento da situação alimentar e nutricional da população, a promoção de práticas alimentares e estilos de vida saudáveis, a prevenção e controle dos distúrbios e doenças nutricionais, a promoção do desenvolvimento de linhas de investigação e o desenvolvimento e capacitação de recursos humanos em saúde e nutrição (Brasil. Ministério da Saúde, 2003).

Essas questões estão inseridas no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). O Art. 3º da Lei n.º 8.080/90 define que a alimentação constitui um dos fatores determinantes e condicionantes da saúde da população, cujos níveis expressam “a organização social e econômica do País”. No Art. 6º, estão estabelecidas como atribuições específicas do SUS “a vigilância nutricional e orientação alimentar” e “o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo” (Brasil. Ministério da Saúde, 2003).

Como resultado da modificação nos padrões alimentares e de atividade física, o mundo tem sido acometido pela epidemia da obesidade. Essa epidemia global tem se tornado rapidamente um problema de grande magnitude. Frente a esta realidade, é de grande importância, não apenas para a profissão de nutrição, mas também para a saúde pública, um bom entendimento dos caminhos de causalidade em questões nutricionais, como aqueles entre estado nutricional (obesidade) e doença, para melhor orientar o trabalho do nutricionista bem como de outros profissionais de saúde. Sendo assim, faz parte da crescente atuação do nutricionista a competência em questões nas quais nutrição e estado nutricional exercem papel etiológico importante. Neste sentido, a epidemiologia nutricional possibilita investigar essas relações

etiológicas, a caracterização do padrão alimentar da população brasileira e o planejamento de avaliações de intervenções para modificar hábitos alimentares desfavoráveis.

REVISÃO DA LITERATURA

1 Transição nutricional e a epidemia de obesidade

1.1 Dados mundiais

A transição demográfica, descrita como uma alteração na estrutura populacional associada ao desenvolvimento socioeconômico (como melhores condições de saneamento básico), é acompanhada de um fenômeno denominado transição epidemiológica. Esta é caracterizada pela alteração no padrão de doenças da população em função do maior envelhecimento, característico da transição demográfica. Assim, há redução na mortalidade por doenças infecciosas na infância e aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas. O termo transição nutricional, por sua vez, tem sido utilizado para caracterizar a alteração nos padrões dietéticos e do estado nutricional que se associa às doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (Amuna, Zotor, 2008).

A epidemia de obesidade pode ser vista como resultado, até agora não completamente entendido, de uma série de alterações ambientais e comportamentais, especialmente nos hábitos alimentares e de atividade física dos indivíduos. À medida que países de média e baixa renda se tornam mais prósperos e entram no comércio e na cultura cada vez mais globalizados, eles adquirem benefícios, mas também problemas dos países de maior renda. Alimentos industrializados ricos em açúcar e gordura têm tomado espaço da alimentação tradicional caracterizada por grãos e vegetais. Da mesma forma, a vida fisicamente mais ativa de áreas tradicionalmente

mais rurais passa a se tornar mais automatizada com a urbanização e a mecanização da vida atual. Como consequência, a obesidade assume taxas nunca antes observadas e continuamente crescentes (Popkin, 2006).

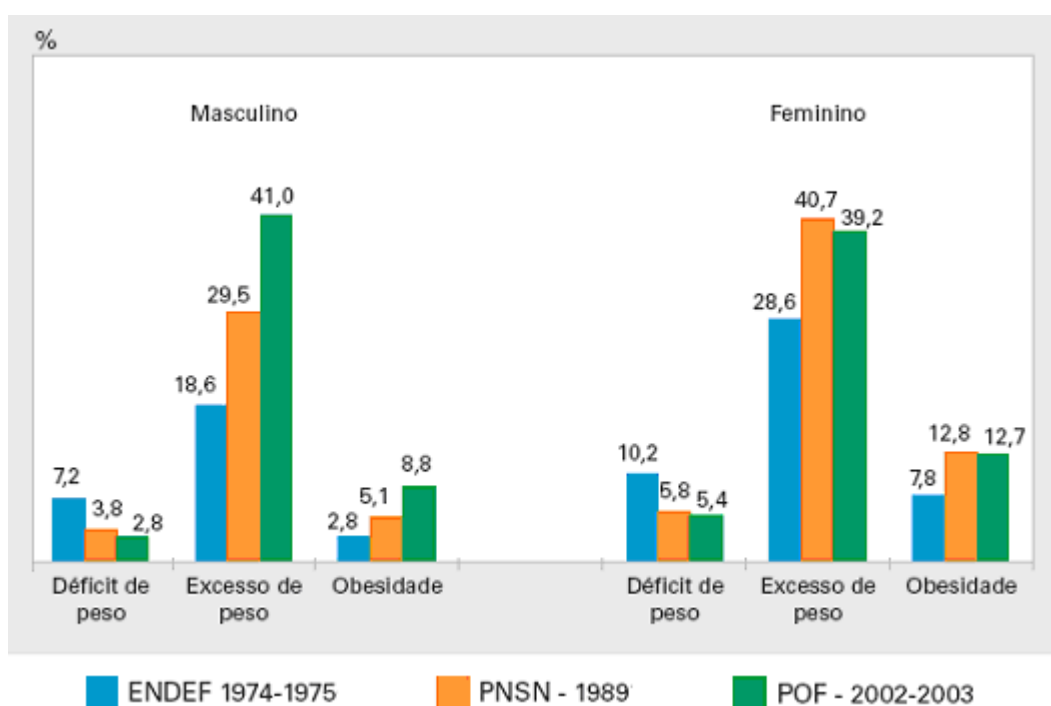
Assim, a epidemia de obesidade tem aumentado mundialmente. A Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2009a) estima que mais de 400 milhões de adultos no mundo estejam obesos de acordo ao índice de massa corporal ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Em países como Austrália e Reino Unido, aproximadamente $\frac{1}{4}$ da população é obesa. Taxas igualmente altas são observadas em países em desenvolvimento, como México, África do Sul e Egito, mas nos últimos dois especialmente em mulheres (Popkin, 2006). O que é ainda mais impressionante é a taxa de crescimento na prevalência de excesso de peso (considerando sobrepeso e obesidade de forma combinada): países em desenvolvimento, a exemplo do México, China, Tailândia e Indonésia, estão vivenciando um aumento anual superior a 1% (Popkin, 2006). Nos Estados Unidos, de acordo à última avaliação nacional (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), 32% dos adultos estão obesos (Ogden et al. 2006) e, até 2015, estima-se que 75% dos americanos adultos estarão com sobrepeso ou obesidade (Wang, Beydoun, 2007).

1.2 Dados do Brasil: níveis e tendências

A evolução do perfil nutricional da população adulta brasileira é descrita pela comparação das estimativas da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2002-2003 e estimativas de pesquisas anteriores realizadas no País, em 1974-1975 (Estudo

Nacional da Despesa Familiar – ENDEF) e em 1989 (Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição – PNSN). Para levar em conta modificações temporais e diferenças regionais da estrutura etária da população brasileira, a comparação das prevalências foi padronizada para a distribuição etária projetada para 2002-2003.

Em 2002-2003, dados globais indicam que cerca de 40% dos indivíduos adultos do País apresentavam excesso de peso, ou seja, IMC igual ou maior que 25 kg/m². Em relação às prevalências de obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²), 9% dos homens adultos e 13% das mulheres brasileiras eram obesos em 2002-2003. O problema alcança grande expressão em todas as regiões do País, no meio urbano e no meio rural e em todas as classes de rendimentos.



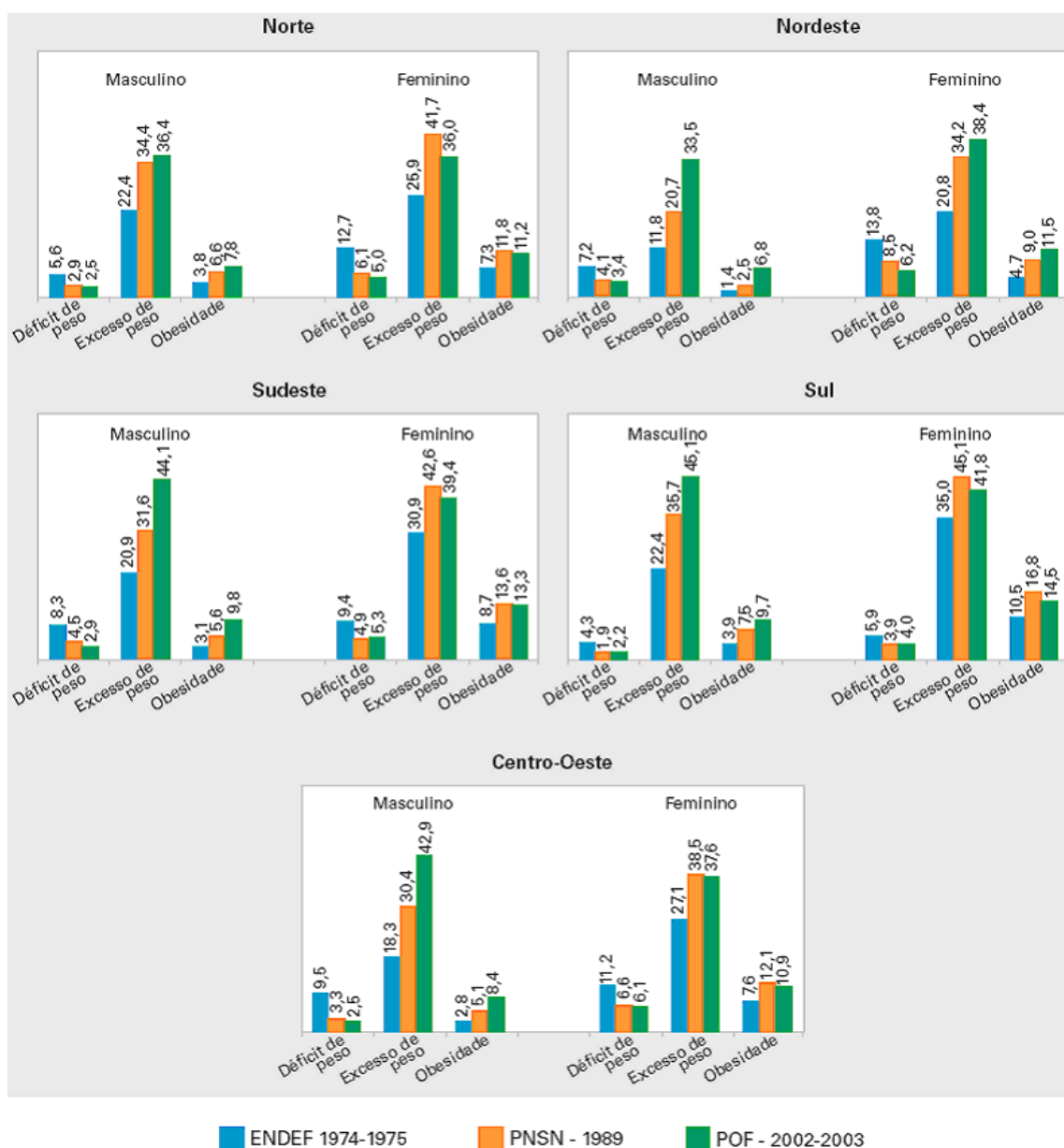
ENDEF – Estudo Nacional da Despesa Familiar; PNSN – Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição; POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares.

Figura 1 – Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade no Brasil, por sexo, em 1974-1975, 1989 e 2002-2003.

(Fonte: Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE)

Em relação às tendências ao longo do tempo, observa-se que a elevação do excesso de peso e obesidade entre mulheres se deu em maior parte entre 1974 e 1989 e aparentemente estabilizou entre 1989 e 2003. No entanto, nas regiões Norte e Nordeste e nas famílias de menor renda, aumentos na prevalência de sobrepeso e obesidade são ainda observados. Já entre homens, o excesso de peso e obesidade aumenta contínua e intensamente: a prevalência do excesso de peso mais do que duplicou no período de 1974 a 2003, enquanto a prevalência de obesos mais do que triplicou.

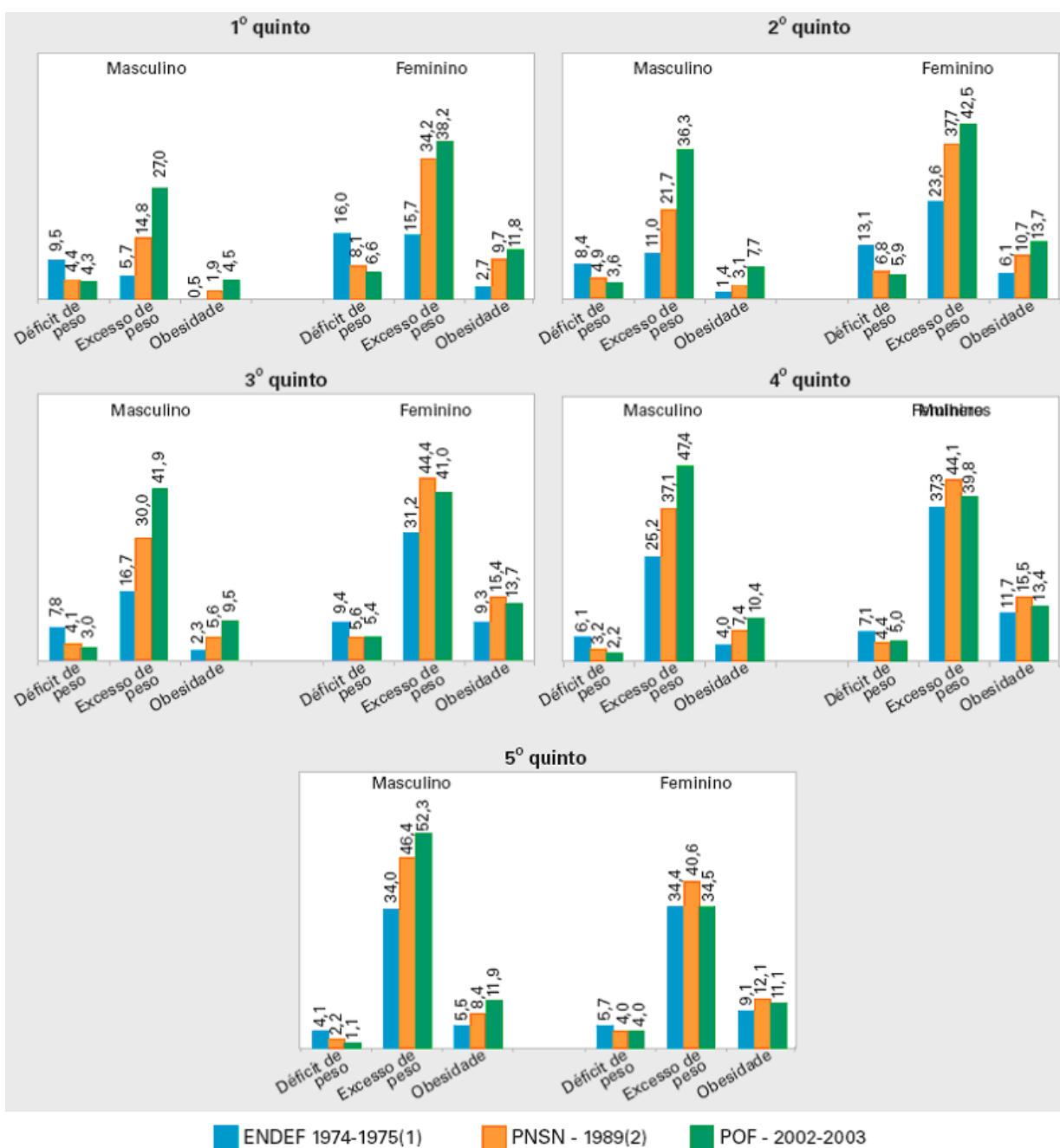
As regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam maiores prevalências de excesso de peso (na última avaliação: 46%, 44% e 43%, respectivamente), comparadas às regiões Norte e Nordeste (36% e 33%). A prevalência de excesso de peso no meio rural comparado ao meio urbano foi inferior em homens (28% vs. 44%), mas foi similar dentre mulheres (40% vs. 41%).



ENDEF – Estudo Nacional da Despesa Familiar; PNSN – Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição; POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares.

Figura 2 – Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo, segundo grandes regiões no Brasil, em 1974-1975, 1989 e 2002-2003.

(Fonte: Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE)



ENDEF – Estudo Nacional da Despesa Familiar; PNSN – Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição; POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares.

Figura 3 – Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo, segundo quintos de rendimento monetário mensal familiar *per capita* no Brasil, em 1974-1975, 1989 e 2002-2003.

(Fonte: Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE)

A prevalência de excesso de peso em famílias com rendimentos mensais de até meio salário mínimo foi de 20 a 30% em homens e 30 a 40% em mulheres. Em famílias em que a renda mensal era superior a cinco salários mínimos per capita a prevalência de excesso de peso foi superior a 50% em homens, mas não em mulheres.

Dados da POF permitem avaliar não somente medidas antropométricas dos brasileiros, mas também características nutricionais dos alimentos adquiridos para consumo no domicílio (Brasil. Ministério do Planejamento, 2004). Dentre os resultados desta avaliação, foi evidenciado, em todo o País e em todas as classes de renda, teor excessivo de açúcar na alimentação e consumo insuficiente de frutas e hortaliças. Nas regiões economicamente mais desenvolvidas (Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e, de modo geral, no meio urbano e entre famílias com maior rendimento, há também consumo excessivo de gorduras em geral e gorduras saturadas. Além disso, a comparação do consumo alimentar nas últimas três décadas indica redução no consumo de alimentos tradicionais na dieta do brasileiro, como o arroz e o feijão, enquanto que o consumo de produtos industrializados, como biscoitos e refrigerantes, aumentou em 400%. Como mencionado, ainda que se trate da aquisição de alimentos por domicílio, e não a medida direta de consumo de cada habitante, esses dados sugerem que hábitos alimentares desfavoráveis são hoje bastante comuns na alimentação da população brasileira.

2 Importância da obesidade na carga de doença

2.1 Dados epidemiológicos

O excesso de peso é um dos principais fatores de risco para doenças crônicas e morte prematura. Há na literatura diversos estudos que evidenciam que obesidade está associada a um maior risco para o desenvolvimento de diversas doenças. A Tabela 1 apresenta os dados de uma metanálise recentemente publicada (Guh et al. 2009).

Tabela 1 – Riscos relativos para doenças crônicas associadas à obesidade (Guh et al. 2009)

	IMC*		Cintura†	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Diabetes tipo 2	6,7 (5,6–8,2)	12,4 (9,0–17,1)	5,1 (3,8–6,9)	11,1 (8,2–15,0)
Doença cardiovascular				
Hipertensão	1,8 (1,5–2,2)	2,4 (1,6–3,7)		1,9 (1,8–2,0)
Doença arterial coronariana	1,7 (1,5–2,0)	3,1 (2,8–3,4)	1,8 (1,4–2,2)	2,7 (2,0–3,5)
Insuficiência cardíaca	1,8 (1,2–2,6)	1,8 (1,1–2,9)		
Acidente vascular cerebral	1,5 (1,3–1,7)	1,5 (1,3–1,7)		
Embolia pulmonar	3,5 (2,6–4,7)	3,5 (2,6–4,7)		
Câncer				
Colo retal	1,9 (1,6–2,4)	1,7 (1,5–1,8)		
Renal	1,8 (1,6–2,0)	2,6 (2,4–2,9)		
Pancreático	2,3 (1,6–3,2)	1,6 (1,2–2,2)		
De mama		1,1 (1,0–1,2)		
Do endométrio		3,2 (2,9–3,6)		
Ovários		1,3 (1,2–1,4)		

(continua)

(continuação Tabela 1)

	IMC*		Cintura†	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Outras				
Doença biliar	1,4 (1,0–2,0)	2,3 (1,2–4,6)	2,4 (2,1–2,7)	
Asma	1,4 (1,1–1,8)	1,8 (1,4–2,3)		
Osteoartrite	4,0 (2,8–6,4)	2,0 (1,9–2,0)		
Problemas de coluna	2,8 (2,3–3,5)	2,8 (2,3–3,5)		

* Índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m²;

† Circunferência da cintura ≥ 88 cm, para mulheres, e ≥ 102 , para homens.

O *Framingham Heart Study* foi um dos primeiros grandes estudos em que dados antropométricos foram coletados e avaliados como preditores de doenças crônicas. Em 1948-1951, mais de 5.000 indivíduos de 35 a 75 anos de idade foram arrolados e então seguidos por um período de até 44 anos. Neste estudo, obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) esteve independentemente associada a um maior risco para hipertensão (em homens: RR=2,2, IC95% 1,7–2,8; e em mulheres: RR=2,6, IC95% 2,2–3,1), diabetes tipo 2 (em homens: RR=1,8, IC95% 1,3–2,6; e em mulheres: RR=1,4, IC95% 1,0–1,8) e doença cardiovascular (em homens e mulheres: RR=1,4, IC95% 1,1–1,7) (Wilson et al. 2002).

Nas décadas de 1980 e 90, o *Nurses' Health Study* seguiu por até 16 anos cerca de 85.000 mulheres enfermeiras. A combinação de índice de massa corporal saudável (abaixo de 25 kg/m²), alimentação rica em fibras e ácidos graxos poliinsaturados, com pequeno teor de ácidos graxos saturados e trans, e de baixo índice glicêmico, atividade física regular, abstenção ao fumo, e consumo moderado de álcool estiveram associados a uma incidência de diabetes 90% inferior à incidência encontrada em mulheres com características opostas. Neste grande estudo,

sobrepeso e obesidade foram identificados como fatores de risco de maior magnitude para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Em modelo ajustado para idade, história familiar de diabetes, fumo, consumo de álcool, atividade física e hábitos alimentares, mulheres com IMC de 30 a 34,9 kg/m², comparadas às mulheres com IMC < 23 Kg/m², tiveram RR=20,1 (IC95% 16,6–14,4) para o desenvolvimento do diabetes (Hu et al. 2001). Já em homens, em um estudo que envolveu 42.500 profissionais de saúde (van Dam et al. 2002), foi observado que o risco relativo para diabetes tipo 2 em indivíduos obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²) que consumiam uma dieta tipicamente ocidental (5º quintil do padrão alimentar “western”), comparados a indivíduos com IMC < 25 Kg/m² e no menor quintil de consumo do padrão alimentar ocidental, foi de 11,2 (IC95% 8,1–15,6).

Dados nacionais americanos (NHANES) indicam que sobrepeso e obesidade estão associados a um aumento significativo na mortalidade por diabetes e doença renal (excesso de 61.248 mortes, IC95% 49.685–72.811, ao ano no país), doença cardiovascular (excesso de 112.159 mortes, IC95% 87.842–136.476, ao ano no país) e câncer (excesso de 13.839 mortes, IC95% 1.920–25.758, ao ano no país) (Flegal et al. 2007).

Em 2009 foi possível estimar com maior precisão o risco de morrer por algumas dessas e outras doenças crônicas, quando dados de 57 estudos prospectivos foram reunidos em uma análise única e ajustada, totalizando quase 900.000 indivíduos (Prospective Studies Collaboration et al. 2009). Para ambos os sexos, a mortalidade foi menor em indivíduos entre 22,5 e 25 kg/m². Acima desta faixa, o risco associado ao IMC é aditivo, ou seja, quanto maior o IMC, maior a mortalidade. Um aumento de 5 kg/m² no IMC está associado a um aumento de 30% na

mortalidade geral (HR=1,29; IC95% 1,27–1,32), 40% na mortalidade cardiovascular (HR=1,41; IC95% 1,37–1,45), 120% na mortalidade por diabetes (HR=2,16; IC95% 1,89–2,46), 60% na mortalidade por doença renal (HR=1,59; IC95% 1,27–1,99), 82% na mortalidade por doença hepática (HR=1,82; IC95% 1,59–2,09), 10% na mortalidade por neoplasias (HR=1,10; IC95% 1,06–1,15) e 20% na mortalidade por causas respiratórias (HR=1,20; IC95% 1,16–1,25). Assim, foi demonstrado importante impacto da obesidade sobre diversas doenças crônicas, sendo seu maior risco relacionado ao diabetes.

Projeções recentes indicam que se as tendências de aumento da obesidade continuarem, seus efeitos negativos sobre a saúde da população irão superar os benefícios ganhos com o declínio nas taxas de fumo, causando um prejuízo no padrão de ganho de expectativa de vida observado ao longo do último século (Stewart et al. 2009). Mesmo que a prevalência de sobrepeso e obesidade seja mantida estável, os custos com o tratamento com novos casos diabetes são estimados a aumentar de \$113 bilhões para \$336 bilhões nos Estados Unidos até o ano de 2034 (Huang et al. 2009).

É preciso também considerar que, além de reduzir a expectativa de vida (em 2 a 4 anos em obesos com IMC de 30 a 35 kg/m² e em 8 a 10 anos naqueles com IMC de 40 a 45 Kg/m²) (Prospective Studies Collaboration et al. 2009), os danos à saúde gerados ao indivíduo também acarretam grandes prejuízos para a sociedade, direta e indiretamente. Maiores frequências de doenças e suas complicações levam a um detrimento na produtividade de trabalho, além dos elevados custos com tratamento (McCormick et al. 2007). Mesmo países que hoje apresentam menores prevalências de obesidade já sofrem com as conseqüências do excesso de peso na saúde e

economia. A China, por exemplo, em 2000 gastou 3,6% do seu produto interno bruto com custos relacionados à obesidade, e estima-se que este valor subirá para 8,8% até 2025 (Popkin et al. 2006). Em países mais vulneráveis, isto pode comprometer o desenvolvimento não somente econômico, mas também social da população.

2.2 Por que obesidade é fator de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares

A crescente epidemia da obesidade e suas conseqüências têm instigado a busca pelo entendimento dos mecanismos patofisiológicos envolvidos.

O fato de que doença cardiovascular e diabetes compartilham antecedentes comuns, ou “solo comum”, vem sido descrito há muitos anos. Isso, juntamente com a observação publicada em 1993 de que a expressão do fator de necrose tumoral (TNF- α) pelo tecido adiposo exerce papel direto na resistência à insulina relacionada à obesidade (Hotamisligil et al. 1993), levou a hipótese de que um estado crônico de inflamação sistêmica, subclínica, poderia anteceder ambas as condições. Isso foi então demonstrado por diversos estudos, cujos resultados ilustram a complexidade do processo inflamatório que antecede doenças metabólicas (Duncan, Schmidt, 2006).

Desde então, tem sido cada vez mais reconhecido o papel do tecido adiposo como um órgão de funções endócrinas, além de seu papel como depósito de energia, e como potencial desencadeador deste processo inflamatório que é relacionado a problemas de saúde como o diabetes.

2.3 Preditores do ganho de peso

Diversos fatores externos podem influenciar hábitos de vida que, juntamente com fatores biológicos, podem impactar no balanço energético, favorecendo o ganho de peso. Dentre eles, fatores psicológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais (incluindo acesso à alimentação de qualidade, infra-estrutura para exercício físico, acesso à informação e a serviços de saúde) podem influenciar padrões alimentares e de atividade física, além de outros hábitos (como o tabagismo, por exemplo).

Em um estudo epidemiológico de base populacional (Lewis et al. 1997) que incluiu 5.115 adultos jovens, arrolados em 1985-1986 e acompanhados por 7 anos, foi verificado que a proporção de calorias advindas de gordura e a atividade física estiveram associadas ao peso corporal de homens e mulheres neste período. Além disso, foi verificado que mulheres que pararam de fumar apresentaram um aumento de 2,9 kg (IC95% 1,4–4,6) no peso corporal durante os 7 anos, da mesma forma que homens que cessaram o hábito de fumar aumentaram 2,2 kg (IC95% 0,7 – 3,6) no período.

Dentre mecanismos biológicos possivelmente envolvidos no ganho de peso, está a menor utilização de gordura como fonte de energia pelo organismo. A preferência do organismo oxidar carboidratos em detrimento de gorduras pode ser expressa por um elevado coeficiente respiratório, calculado pela razão entre a produção de dióxido de carbono (resultante da oxidação de carboidratos) e o consumo de oxigênio (determinado por calorimetria). A associação entre coeficiente respiratório e ganho de peso foi demonstrada em um estudo que acompanhou 43 mulheres inicialmente não obesas, de $40,5 \pm 12,8$ anos de idade, por um período de 6

anos (Marra et al. 2004). Neste estudo, mulheres com um coeficiente respiratório acima do percentil 90 apresentaram um ganho de peso anual de $1,5 \pm 0,7$ kg, comparadas às demais (cujo ganho de peso anual foi de $0,1 \pm 0,6$ kg). No entanto, o modelo que contemplou idade, índice de massa corporal, taxa metabólica basal e o coeficiente respiratório, explica 31,5% da variabilidade do ganho de peso observado em 6 anos (Marra et al. 2004), o que sugere que outros mecanismos estejam também envolvidos.

No estudo ARIC (Duncan et al. 2000), em uma análise de 13.017 indivíduos de 45 a 64 anos de idade, foi verificado que marcadores de inflamação são preditores de ganho de peso. Indivíduos apresentando maiores níveis de fibrinogênio (quarto quartil) tiveram um ganho de peso de 0,23 kg maior por ano, nos primeiros 3 anos de seguimento, comparados àqueles com menores níveis (primeiro quartil). A chance de indivíduos no quarto quartil de fibrinogênio apresentarem elevado ganho de peso (superior ao percentil 90 dos participantes do estudo) foi de 1,65 (IC95% 1,38–1,97) vezes a chance de indivíduos com níveis de fibrinogênio no menor quartil (em modelo ajustado para idade, etnia, sexo, peso ao início do estudo, altura, nível educacional, percentual de peso ganho na fase adulta até a inclusão no estudo, atividade física, fumo, consumo de álcool, diabetes e insulina em jejum). Da mesma forma, a razão de chances para elevado ganho de peso nos quartis extremos de contagem total de leucócitos, fator VIII e fator von Willebrand foram 1,38 (IC95% 1,14–1,67), 1,28 (IC95% 1,08–1,53) e 1,28 (IC95% 1,08–1,51), respectivamente.

Sendo assim, além de hábitos de vida, em muito influenciados por questões não biológicas, um estado de inflamação crônica, pré-clínica e sistêmica, juntamente com uma provável capacidade prejudicada do organismo queimar calorias, dentre

outros mecanismos possíveis não claramente conhecidos, parecem estar envolvido na etiologia e/ou permanência da obesidade.

3 Diabetes – uma doença nutricional de grande impacto

3.1 Carga de doença

A Organização Mundial da Saúde estima que 180 milhões de pessoas no mundo tenham diabetes, e que este número possa dobrar até 2030. Anualmente, mais de 1 milhão de pessoas morre de diabetes, sendo 80% em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2009b).

No Brasil, a prevalência de diabetes na população com mais de 18 anos de idade foi estimada pela Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizada em 2008, indicando que 5,2% (IC95% 4,8–5,5) dos adultos apresentam diabetes (Brasil. Ministério da Saúde, 2009). Isto corresponde a mais de 6,8 milhões de brasileiros. Os procedimentos de amostragem empregados pelo VIGITEL visaram obter, em cada uma das capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, amostras probabilísticas da população de adultos residentes em domicílios servidos por pelo menos uma linha telefônica fixa. Ainda que a frequência estimada no VIGITEL pelo relato de diagnóstico médico prévio de diabetes possa subestimar a prevalência real de diabetes na população, a magnitude observada aponta a necessidade de investigação e ações em saúde pública para a prevenção e tratamento do diabetes.

Tabela 2 – Percentual de indivíduos que referem diagnóstico médico de diabetes no conjunto de capitais brasileiras, por sexo, segundo idade e anos de escolaridade*. VIGITEL, 2008 (Brasil. Ministério da Saúde, 2009).

Variáveis	Sexo					
	Total		Masculino		Feminino	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Idade (anos)						
18 a 24	0,5	0,3- 0,7	0,7	0,3-1,0	0,3	0,1-0,6
25 a 34	0,8	0,5-1,1	0,6	0,3-0,8	1,0	0,5-1,5
35 a 44	3,4	2,7-4,2	3,6	2,4-4,9	3,2	2,3-4,2
45 a 54	8,5	7,3-9,7	7,7	5,9-9,4	9,3	7,6-10,9
55 a 64	15,4	13,6-17,2	15,4	12,4-18,4	15,4	13,2-17,7
65 e mais	20,7	18,8-22,5	18,8	15,7-22,0	21,8	19,5-24,1
Anos de escolaridade						
0 a 8	6,6	6,0-7,2	5,6	4,7-6,5	7,5	6,7-8,4
9 a 11	2,7	2,4-3,1	2,7	2,2-3,2	2,7	2,3-3,2
12 e mais	3,1	2,6-3,5	3,6	2,9-4,4	2,5	2,0-3,1
Total	5,2	4,8-5,5	4,6	4,1-5,2	5,6	5,1-6,1

* Percentual ponderado para ajustar a distribuição sócio-demográfica da amostra VIGITEL à distribuição da população adulta de cada cidade no Censo Demográfico de 2000 e para levar em conta o peso populacional de cada cidade (ver Aspectos Metodológicos).

VIGITEL: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Dados do VIGITEL também demonstram que a prevalência de diabetes é maior em indivíduos com sobrepeso e especialmente em obesos (Schmidt et al. 2009).

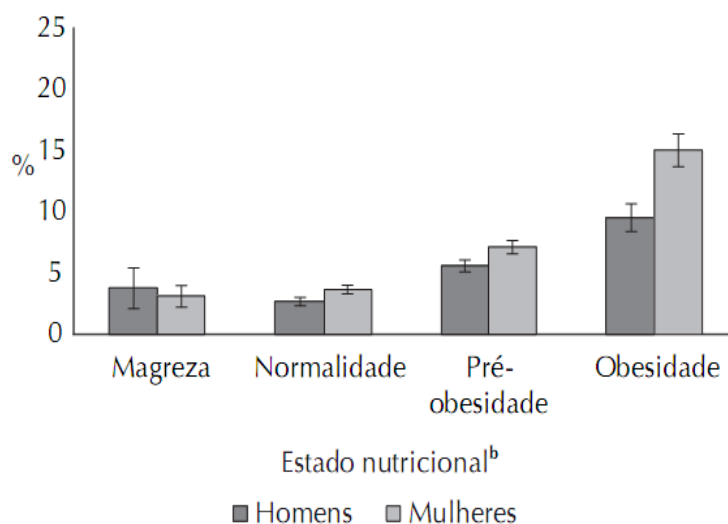


Figura 4 – Prevalência estimada^a de diabetes auto-referido em adultos ≥ 18 anos no conjunto de capitais brasileiras, por estado nutricional e sexo (N=54.369). VIGITEL, 2006 (Schmidt et al. 2009).

a. Ponderada para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra VIGITEL à distribuição da população adulta de cada cidade no Censo Demográfico de 2000 e considerando o peso populacional de cada cidade.

b. Conforme classificação do índice de massa corporal (magreza: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; normalidade: 18,5 a $24,9 \text{ kg/m}^2$; pré-obesidade: 25 a $29,99 \text{ kg/m}^2$; obesidade: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Como complicação, diabetes tem conseqüências em diferentes órgãos e sistemas. A Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2009b) refere que a retinopatia diabética, como resultado ao dano cumulativo nos pequenos vasos, é uma das importantes causas de cegueira. Após 15 anos de diabetes, cerca de 10% das pessoas desenvolvem importante prejuízo visual e aproximadamente 2% tornam-se cegas (World Health Organization, 2009b). Já a neuropatia diabética afeta até cerca de 50% das pessoas com diabetes, sendo seus principais sintomas

formigamento, dormência, dor ou fraqueza nos pés ou mãos. Combinada com problemas circulatórios, a neuropatia diabética aumenta o risco de ulcerações nos pés, podendo levar à necessidade de amputação, em casos mais complicados (World Health Organization, 2009b). Diabetes está entre as principais causas de insuficiência renal, sendo que 10 a 20% das pessoas com diabetes morrem por esta complicação (World Health Organization, 2009b). Diabetes também aumenta o risco de desenvolver doença cardiovascular e acidente vascular cerebral, sendo estas suas principais complicações, responsáveis por 50% das mortes em diabéticos. Globalmente, o risco de morrer dentre diabéticos é pelo menos o dobro do risco observado para indivíduos com características semelhantes que não apresentam a doença (World Health Organization, 2009b).

Em relação ao impacto econômico, estimativas sugerem que aproximadamente 9% dos custos com hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) sejam atribuídos ao diabetes (Rosa RS, 2006).

3.2 Risco para diabetes associado à obesidade

3.2.1 Obesidade geral e obesidade central

Como já descrito nesta revisão, o índice de massa corporal (IMC) tem sido utilizado como uma medida de obesidade geral em estudos que demonstram sua associação com diabetes e outras doenças crônicas, estando correlacionado com a

área de gordura nos braços, coxas, e cintura, mas também com a massa muscular e óssea (por apenas considerar peso e altura) (Vazquez et al. 2007). Por outro lado, estudos que utilizam tomografia computadorizada e ressonância magnética têm destacado o papel do tecido adiposo visceral na etiologia de complicações metabólicas. Recentemente, em uma coorte que seguiu 1.230 americanos de etnia negra e hispânica por um período de 5 anos, foi verificado que, para cada aumento de 1 desvio padrão na área de gordura visceral (cm^2), o risco para diabetes aumenta em quase 70% (OR=1,68, IC95% 1,22–2,33), do mesmo modo que aumenta a mortalidade prematura (OR=1,69, IC95% 1,16-2,67) (Kuk et al. 2006). No entanto, na indisponibilidade desses métodos mais avançados de avaliação nutricional, a medida da circunferência da cintura, e sua razão em relação à circunferência do quadril, têm sido utilizadas como indicadoras de obesidade central.

No estudo ARIC (Stevens et al. 2001), os riscos para diabetes na comparação do quarto quartil vs. primeiro quartil do IMC, circunferência da cintura e razão cintura/quadril foram bastante similares entre si. As maiores estimativas de risco (OR), tanto em brancos e negros, e em homens e mulheres, foram observadas para o quarto quartil do IMC, mas os intervalos de confiança para essa e as demais medidas antropométricas indicadoras de obesidade se sobrepuseram (Tabela 3).

Tabela 3 – Razão de chances (OR) para o desenvolvimento de diabetes na comparação dos quartis extremos (definidos por sexo)* do índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, e razão cintura/quadril, em 9 anos de seguimento no estudo ARIC (n = 12.814) (Stevens et al. 2001).

	Branços	Negros
Mulheres		
IMC	9,9 (6,8 – 14,4)	8,9 (3,9 – 20,7)
Cintura	9,1 (6,3 – 13,2)	7,2 (4,3 – 12,2)
Cintura/quadril	8,6 (5,8 – 12,9)	6,3 (4,0 – 9,7)
Homens		
IMC	7,2 (5,2 – 10,0)	6,3 (3,7 – 10,8)
Cintura	6,6 (4,8 – 9,1)	6,1 (3,8 – 9,7)
Cintura/quadril	5,5 (3,9 – 7,8)	5,7 (3,4 – 9,4)

* IMC, mulheres: >30,2 vs. <23 Kg/m²; IMC, homens: >29,4 vs. <24,6 Kg/m²;

Cintura, mulheres: >102 vs. <83 cm; Cintura, homens: > 105 vs. <92 cm;

Cintura/quadril, mulheres: >0,990 vs. <0,832; Cintura/quadril, homens: >0,991 vs. <0,925.

Nesse mesmo estudo (Stevens et al. 2001), foi identificado que a acurácia em predizer diabetes é semelhante entre essas medidas antropométricas indicadoras de obesidade (Tabela 4).

Tabela 4 - Área sob a curva ROC para predição de diabetes pelo índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, e razão cintura/quadril, em 9 anos de seguimento no estudo ARIC (n = 12.814) (Stevens et al. 2001).

	Branco	Negros
Mulheres		
IMC	0,72	0,66
Cintura	0,73	0,69
Cintura/quadril	0,72	0,67
Homens		
IMC	0,68	0,69
Cintura	0,71	0,70
Cintura/quadril	0,67	0,66

ROC – *receiver operating characteristic curve*.

Posteriormente, uma metanálise confirmou a similaridade dos riscos para diabetes associados a essas três medidas. Avaliadas de forma contínua, para cada aumento de 1 desvio padrão no IMC, na circunferência da cintura e na razão cintura/quadril, o risco para diabetes aumenta igualmente em cerca de 90% (Vazquez et al. 2007).

Além disso, dados do NHANES demonstram que a fração de óbitos atribuída à obesidade avaliada por IMC, circunferência abdominal e razão cintura/quadril também é semelhante (Flegal et al. 2007).

A circunferência da cintura e o IMC são medidas fortemente correlacionadas entre si. Sendo assim, é natural que apresentem resultados bastante similares na associação com diabetes e mortalidade. Uma possível explicação ao fato de que medidas da cintura não parecem ser melhor preditores de diabetes ou mortalidade do

que o IMC é que elas podem não representar a gordura visceral de forma tão mais acurada que o IMC (Heymsfield et al. 2008).

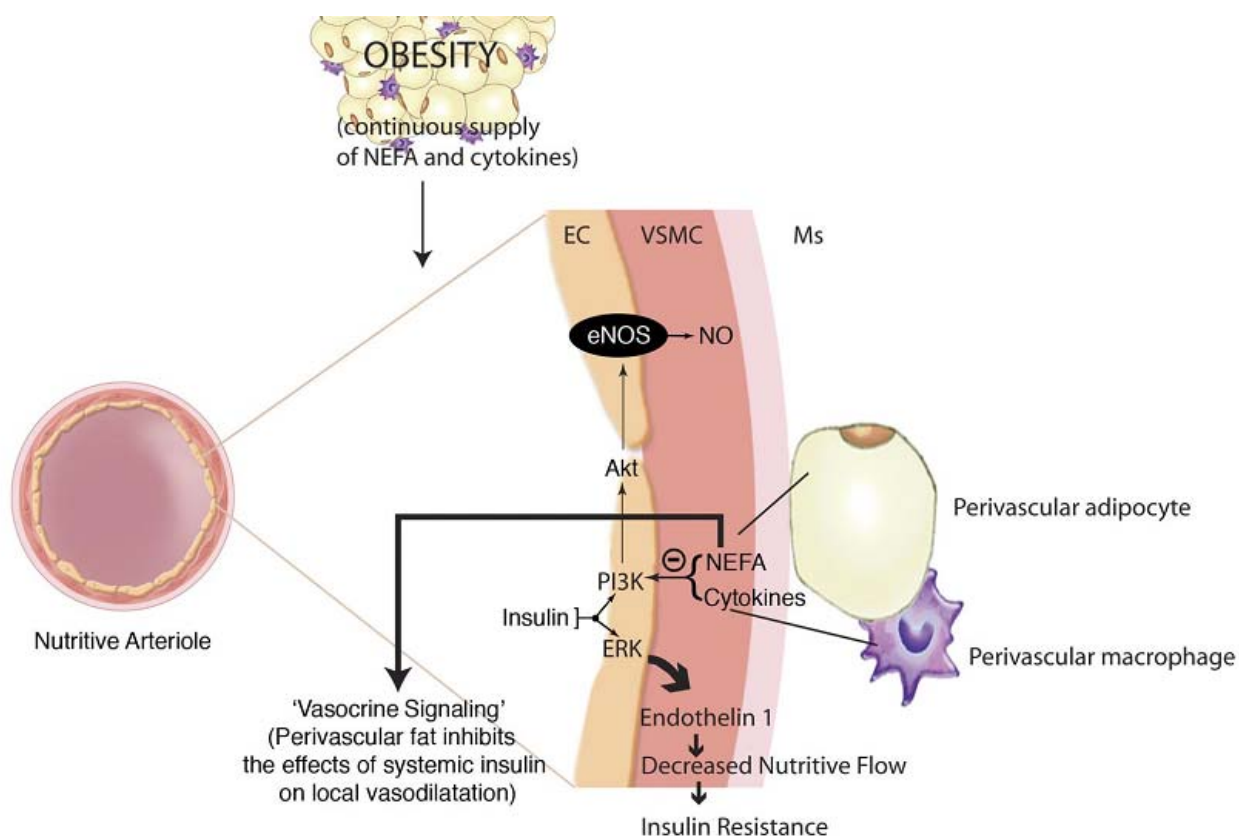
3.2.2 Obesidade perivascular

A princípio, todas as artérias são rodeadas por uma quantidade significativa de tecido adiposo, que, além de funções estruturais, apresenta ações parácrinas e endócrinas, especialmente sobre a função vascular. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo se torna disfuncional e a produção de fatores protetores é inibida, enquanto a ação de citocinas pró-inflamatórias é potencializada.

Normalmente, o tecido adiposo perivascular produz adiponectina, que apresenta ação relaxante sobre os vasos, assim como o óxido nítrico, atuando de forma protetora contra a hipertensão. Já na presença de obesidade e inflamação, o tecido adiposo perivascular passa a produzir interleucina-6, $TNF\alpha$ e outras diferentes substâncias que atuam negativamente sobre a tensão e função vascular. Os mecanismos envolvidos neste processo ainda não são totalmente conhecidos, mas dados indicam que a produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio pelo tecido adiposo perivascular reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico, inibindo sua ação relaxante. LDL-oxidado, por sua vez, induz a expressão de ICAM-1 nas células endoteliais e, com isso, a adesão de monócitos e a infiltração de macrófagos, exacerbando a disfunção (Stewart, Nagarajan, 2006). No ARIC, foi demonstrado que elevados níveis de LDL oxidado e sICAM-1 são preditores do desenvolvimento de diabetes (HR=1,68, IC95% 1,25–2,24, e HR=1,91, IC95% 1,45–2,50, respectivamente, na comparação de tercís extremos) em modelos ajustados para

idade, sexo e etnia, sendo que sICAM-1 permaneceu sendo identificado como preditor independente mesmo após ajuste adicional para glicemia de jejum, circunferência da cintura, HDL-c, triglicerídeos, hipertensão e proteína C reativa (HR=1,50, IC95% 1,02–2,23) (Hoogeveen et al. 2007).

Além disso, sabe-se também que adipócitos expressam angiotensinogênio, embora sua regulação não seja totalmente conhecida. Angiotensina II, por sua vez, atua sobre as células endoteliais, ocasionando um aumento na produção de superóxido, além de favorecer a proliferação de novos adipócitos (Guzik et al. 2007)



EC, endothelial cell; VSMC, vascular smooth muscle cell; Ms, muscle; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; ERK, extracellular signal-regulated kinase; eNOS, endothelial nitric oxide (NO) synthase.

Figura 5 – Efeito do excesso perivascular de tecido adiposo sobre a resistência à insulina (Lee et al. 2009).

Assim, supõe-se que a disfunção do tecido adiposo perivascular tenha importante papel sobre as doenças metabólicas, sendo possível caminho causal da obesidade para doença cardiovascular e diabetes, via aumento na resistência à ação da insulina decorrente à disfunção endotelial nas arteríolas (Lee et al. 2009). Isso pode explicar por que hipertensão, uma manifestação mais precoce desta disfunção endotelial nas arteríolas, tem sido identificada como importante preditora do desenvolvimento do diabetes (Wilson et al. 2007).

3.3 Caminhos de causalidade entre obesidade e diabetes

Obesidade e diabetes estão tão relacionados que o termo “diabesidade” tem sido utilizado para enfatizar a importância da obesidade como importante fator na patofisiologia do diabetes.

Os danos gerados pela obesidade nos mais diversos órgãos e sistemas são atribuídos a fatores liberados na circulação sanguínea, com ação intra e inter celular e tecidual. Estes incluem, dentre outros, ácidos graxos, proteínas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo (adipocitocinas). Nesse contexto, obesidade tem sido reconhecida como um estado pró-inflamatório. Os mecanismos causais entre obesidade e diabetes, no entanto, são bastante complexos (Schmidt et al. 2005).

3.4 Fisiopatologia do DM

3.4.1 Fatores de risco gerais

Além da obesidade, outros fatores são também identificados como de risco para diabetes. Dentre eles, história familiar de diabetes, hipertensão, baixos níveis de HDL-colesterol e elevados níveis de triglicerídeos. No *Framingham Offspring Study*, que incluiu 3140 homens e mulheres de meia idade, acompanhados por 7 anos, foi identificado que indivíduos obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$), como descrito em outras coortes, apresentaram maior risco de desenvolver diabetes (OR=6,51; IC95% 3,85–10,65). Do mesmo modo, mas não com mesma magnitude, indivíduos cujos pais tinham diabetes apresentaram risco 76% superior daqueles sem história familiar (OR=1,76, IC95% 1,17–2,64), indivíduos com hipertensão apresentaram risco 65% superior ao de normotensos (OR=1,65, IC95% 1,10–2,46), homens com HDL-c <40mg/dL e mulheres com HDL-c <50mg/dL apresentaram OR=2,57 (IC9% 1,75–3,77), e indivíduos com triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$ apresentaram OR=1,78 (IC95% 1,22 – 2,59), ajustados para idade, sexo e glicemia de jejum. Esses fatores correspondem a uma área sob a curva ROC de 0,85 na predição do diabetes (Wilson et al. 2007).

3.4.2 Mecanismos gerais

A integração entre metabolismo e imunidade pode ser entendida como resultante de um processo evolucionário de sobrevivência. Isso justifica uma redistribuição de energia entre os órgãos conforme as necessidades do momento,

com o armazenamento de energia para situações de privação de alimentos e para manutenção de uma potente resposta imune para defender o organismo contra patógenos e o adipócito como fonte de mediadores pró-inflamatórios.

A exposição a quantidades excessivas de nutrientes e energia, frente a uma menor demanda, no entanto, é um fenômeno moderno, que ocorre em consequência a alterações nos padrões de atividade física e alimentares em todo o mundo.

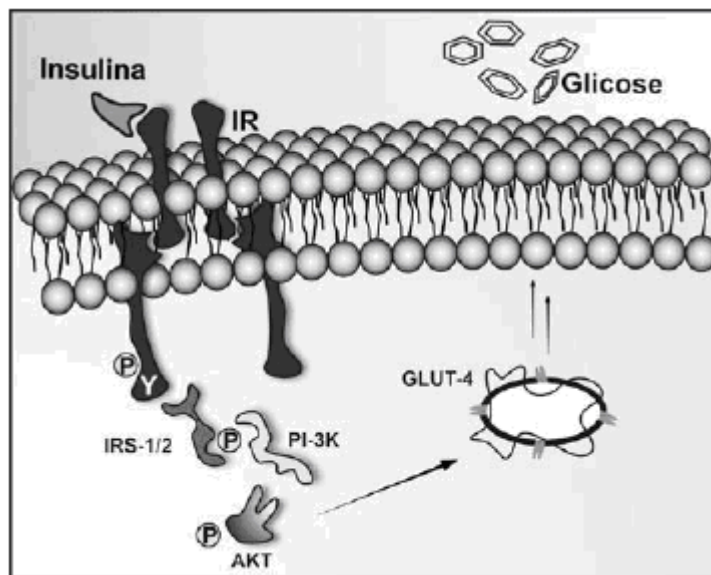
Por razões ainda não totalmente claras, na condição de excesso do aporte de energia o potencial inflamatório pode ser ativado. De fato, o tecido adiposo de indivíduos obesos tem sido demonstrado a produzir níveis elevados de citocinas e outros fatores pró-inflamatórios (Lee et al. 2009).

Diversos são os sinais que disparam alterações metabólicas que por fim culminam em diabetes tipo 2, mas necessariamente o mecanismo causal envolve resistência à ação da insulina e/ou perda de secreção pancreática de insulina.

Resistência à insulina

Resistência à insulina é definida como a resposta inadequada por parte de tecidos-alvos, como músculos, fígado e tecido adiposo, aos efeitos fisiológicos da insulina. Normalmente, a insulina exerce sua ação de abastecer os tecidos insulina-dependentes, como o músculo e o tecido adiposo, com energia, promovendo a maior captação da glicose ao ativar uma complexa cascata de sinais. Resumidamente, a ligação da insulina ao seu receptor leva à ativação do substrato do receptor da insulina (IRS) e da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K), que provoca a translocação do transportador de glicose GLUT4 do meio intracelular até a membrana plasmática da

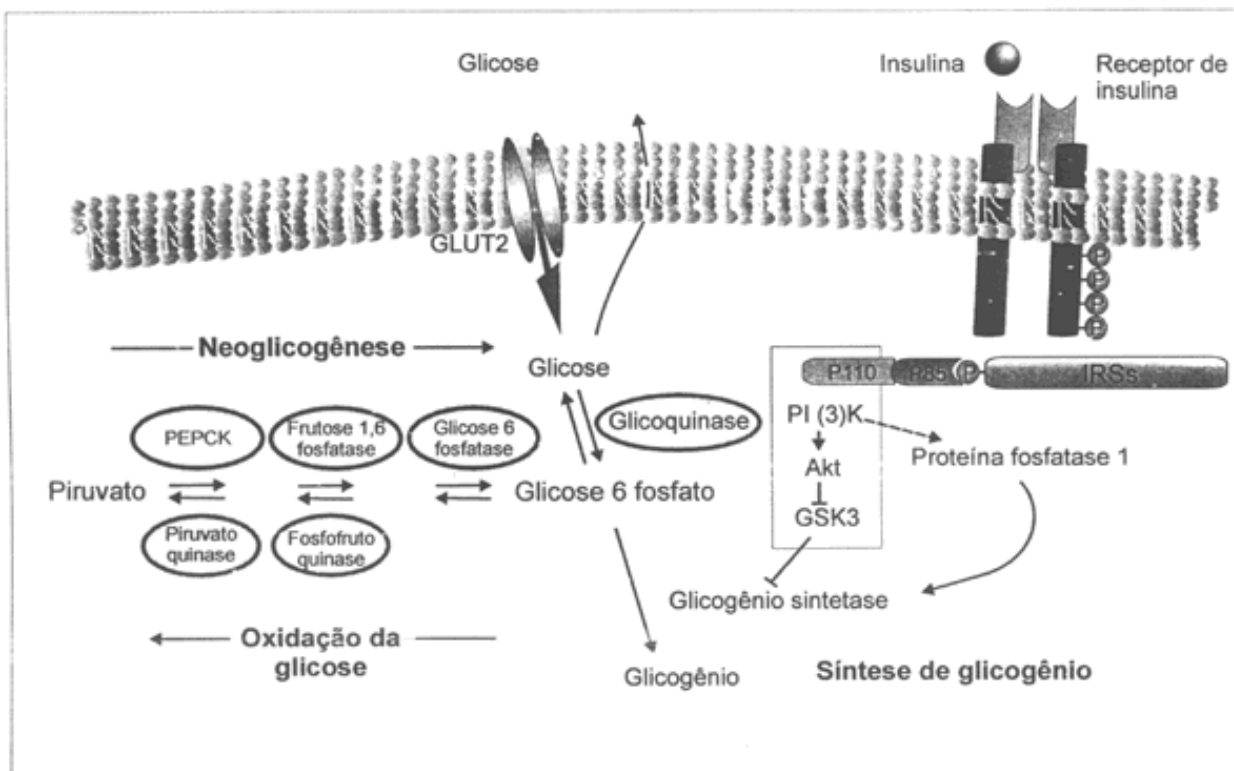
célula, que então transporta glicose da corrente sanguínea para seu interior, como ilustrado na Figura 6 (Pauli et al. 2009).



IR – Insulin receptor; IRS-1/2; Insulin receptor substrate 1 or 2; PI-3K – phosphoinositide 3-kinase; AKT – serine/threonine protein kinase; GLUT-4 – glucose transporter 4.

Figura 6 – Via de sinalização da insulina na captação de glicose (Pauli et al. 2009).

No fígado, a ação da insulina inibe a glicogenólise (quebra de glicogênio em glicose) e a gliconeoênese, ao inibir a expressão de enzimas gliconeogênicas, assim diminuindo a exportação de glicose pelo fígado (Figura 7) (Carvalho JBC et al. 2002).



GLUT2 – glucose transporter 2; PEPCK – phosphoenolpyruvate carboxykinase; PI(3)K – phosphoinositide 3-kinase; Akt – serine/threonine protein kinase; GSK3 – glycogen synthase kinase 3.

Figura 7 – Regulação do metabolismo da glicose no fígado (Carvalho JBC et al. 2002).

No tecido adiposo a insulina também mantém energia no interior da células, sendo antilipolítica, por diminuir a ação de lipases.

Assim, o que caracteriza o estado de reduzida sensibilidade à insulina é a menor captação de glicose para o músculo, menor inibição da produção de glicose no fígado, e menor capacidade de inibir lipólise no tecido adiposo.

Perda de secreção pancreática

Uma resposta compensatória de aumento da secreção de insulina pode manter a glicose em níveis normais na presença de resistência à sua ação. No entanto, quando as células beta-pancreáticas não conseguem mais produzir insulina ao ponto

de compensar a baixa sensibilidade dos tecidos-avos, a homeostase é prejudicada, ocasionando intolerância à glicose e, finalmente, diabetes.

Essa secreção insuficiente pode ser causada por um aumento na apoptose de células beta, provavelmente induzida pela combinação de hiperglicemia e hiperlipidemia crônica e citocinas, interferindo na sinalização que mantém o crescimento e sobrevivência dessas células (Rhodes, 2005).

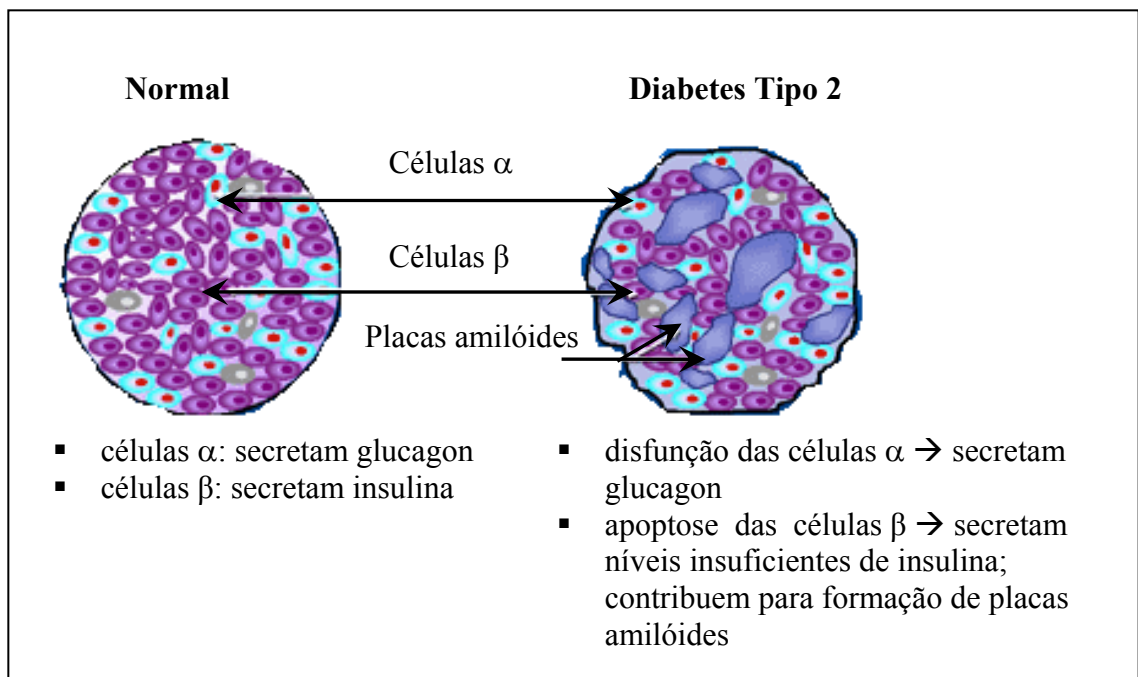


Figura 8 – Ilhotas de Langerhans no pâncreas normal e na presença de diabetes tipo 2 (Rhodes, 2005).

4 Alimentação, inflamação e adipocitocinas na etiologia do diabetes

4.1 Fontes nutricionais pró e antiinflamatórias

Dietas de alto teor de gordura animal e carboidratos de rápida absorção são comuns na dieta atual brasileira, como já descrito pelos dados da POF (Brasil. Ministério do Planejamento, 2004), e estão associadas ao desenvolvimento do diabetes e doença cardiovascular em estudos epidemiológicos (Heidemann et al. 2008, Fung et al. 2004), bem como com marcadores de inflamação (Nettleton et al. 2008).

Em uma coorte que seguiu 69.554 mulheres por 14 anos (Fung et al. 2004), foi verificado que aquelas com elevado consumo (quinto quintil) de um padrão alimentar rico em 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 frutas, hortaliças, leguminosas, carnes brancas e grãos integrais tenham menor risco para diabetes (RR=0,89; IC95% 0,78–1,02, comparando quinto quintil

vs. primeiro quintil do consumo deste padrão alimentar saudável) (Fung et al. 2004). Esses dados foram reforçados pelos resultados de um ensaio clínico randomizado, realizado em 180 pacientes adultos com síndrome metabólica atendidos em um ambulatório universitário na Itália, que incentivou o consumo diário de pelo menos 250g de frutas, 125 gramas de vegetais, 25 gramas de oleaginosas, 400g de grãos integrais e maior uso de óleo de oliva por 24 meses, ocasionando uma redução de -1 (IC95% -1.7 a -0.3) mg/L nos níveis de proteína C reativa, -0.6 (-1.1 a -0.1) pg/mL nos níveis de IL-6, -0.5 (-0.9 a -0.1) pg/mL nos níveis de IL-7, e -15 (-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). Além disso, 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 muito mais favorável, como expresso pelos menores níveis de proteína C reativa ($0,3 \pm 0,2$ vs $1,6 \pm \mu\text{g/ml}$), glicose e insulina em jejum (81 ± 7 vs. 95 ± 8 mg/dL, e $1,4 \pm 0,8$ vs. $5,1 \pm 2$ mUI/ml, respectivamente) (Fontana et al. 2004).

Os mecanismos ligando exposições e padrões alimentares à inflamação são provavelmente múltiplos. Por exemplo, o excesso de nutrientes gera estresse oxidativo, que por sua vez serve de estímulo a mediadores inflamatórios. Uma carga alimentar contendo 75g de glicose e 75g de lipídeos foi demonstrada a aumentar os níveis plasmáticos de nitrotirosina (um marcador de estresse oxidativo) e os níveis de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E em 25 a 50% (Ceriello et al. 2004).

Enfim, há evidências convincentes de que fontes alimentares que constituem um padrão saudável, como uma alimentação mais “tradicional”, limitada em

alimentos processados tipicamente ricos em ácidos graxos saturados ou trans e de alta concentração de carboidratos e, por outro lado, rica em frutas e vegetais, seja positiva para a saúde e favoreça respostas antiinflamatórias (Egger, Dixon, 2009). De fato, uma alimentação com reduzido teor de gordura saturada e carga energética, com fibras que retardam a absorção, faz parte das recomendações para prevenção do desenvolvimento do diabetes e suas complicações (American Diabetes Association, 2008).

4.2 Inflamação crônica e branda na predição do diabetes

O estado de inflamação crônica, sistêmica e subclínica pode ser identificado por elevações em diversos marcadores inflamatórios, desde a contagem total de leucócitos até reagentes de fase aguda, tais como a proteína C reativa e o ácido siálico. Para testar se este processo inflamatório precede o desenvolvimento de diabetes, foram analisados dados de 12.330 homens e mulheres, com 45 a 64 anos idade, seguidos por um período de até 9 anos no estudo ARIC. Após ajuste para os índices de obesidade e outras covariáveis, indivíduos com maiores contagens de leucócitos (quarto quartil) apresentaram risco para o desenvolvimento de diabetes 50% superior daqueles no primeiro quartil (OR=1,5; IC95% 1,3–1,8) (Schmidt et al. 1999). Em uma subamostra do ARIC em que outros marcadores foram analisados (n=610), foi identificado que níveis acima da mediana de ácido siálico e orosomucoide estiveram associados a elevado risco para o desenvolvimento de diabetes (OR=2,8, IC95% 1,0–8,1, e OR=7,1, IC95% 2,1–23,7, respectivamente) (Schmidt et al. 1999).

No *Nurses Health Study* (Hu et al. 2004), o OR para o desenvolvimento de diabetes comparando os quintis extremos de TNF α R2 foi de 1,64 (IC95% 1,10–2,45), para IL-6 foi de 1,91 (IC95% 1,27–2,86), e para proteína C reativa foi de 4.36 (IC95% 2,80–6,80), em análises ajustadas para obesidade e outros fatores de estilo de vida em 32.826 mulheres seguidas por aproximadamente 10 anos.

Em uma tentativa de melhor caracterizar a exposição à inflamação crônica, sistêmica e subclínica, foi criado no ARIC (Duncan et al. 2003) um escore de inflamação com os marcadores disponíveis neste estudo até 2003: contagem total de leucócitos, fibrinogênio, IL-6, proteína C reativa, orosomucoide e ácido siálico. Ele expressa, para cada indivíduo, quantos dos 6 diferentes marcadores de inflamação encontram-se acima da mediana para esta população, como pode ser visto na Figura 9. Entre brancos não fumantes, indivíduos com mais de 3 marcadores de inflamação elevados, comparados àqueles sem nenhum marcador elevado, tiveram risco para diabetes de 3,3 (IC95% 1,0 – 10,6).

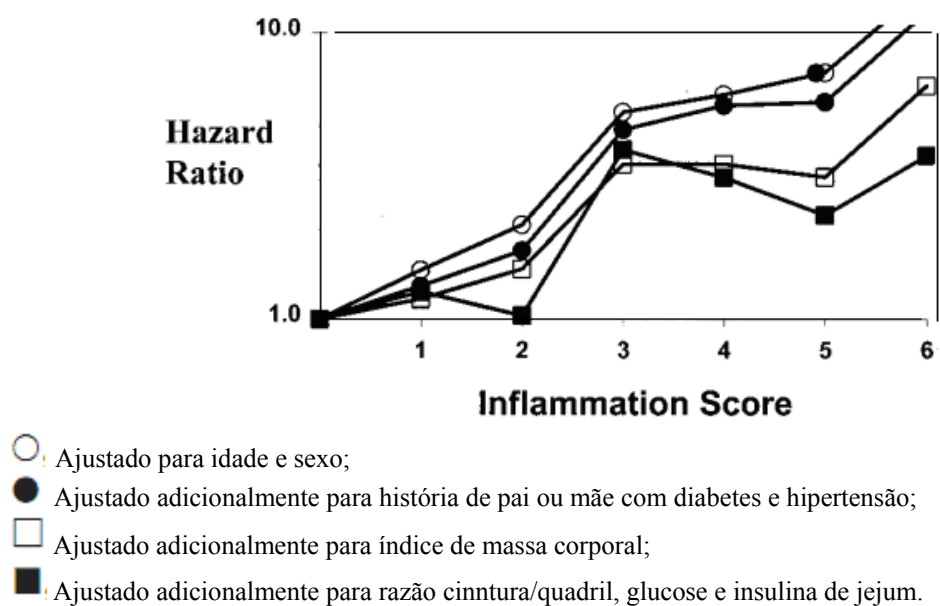


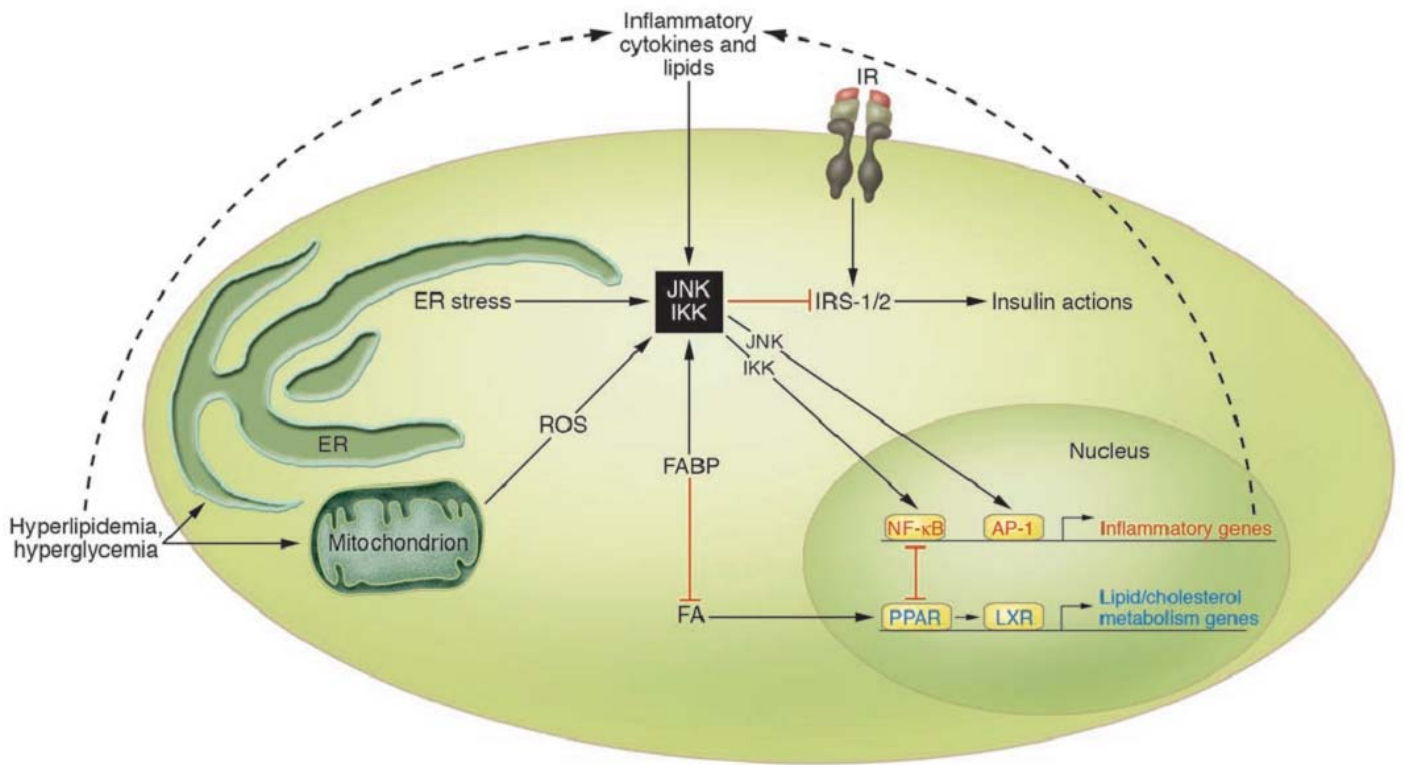
Figura 9 – Associação entre o escore de inflamação e diabetes incidente em brancos não-fumantes. Estudo ARIC (Duncan et al. 2003)

Desde então são múltiplos os estudos que reforçam a associação entre inflamação e desenvolvimento do diabetes (Duncan, Schmidt, 2006).

4.3 Mecanismos que levam ao estado de inflamação crônica

4.3.1 Sinais pró-inflamatórios intracelulares

Vários são os mecanismos capazes de gerar resposta inflamatória e resistência à insulina em função da obesidade. As serinas-quinases I κ B (IKK) e JNK, integrantes das principais reações inflamatórias do organismo, têm sido extensamente descritas como envolvidas no mecanismo de inibição da sinalização da insulina (Figura 10), dado que tanto na presença de obesidade quanto diabetes tipo 2 é observada elevada ativação da JNK e IKK (Schenk et al. 2008).



AP-1, activator protein-1; FABP, fatty acid-binding protein; IκB, inhibitor of NF-κB; IKK, inhibitor of NF-κB kinase; IRS, insulin receptor substrate; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors.

Figura 10 – Sobreposição de sinais metabólicos e inflamatórios em adipócitos e macrófagos. O processo inflamatório pode ser iniciado por mediadores extracelulares (como citocinas e ácidos graxos) ou por estresse intracelular (como do retículo endoplasmático e da mitocôndria). Todos estes sinais disparam mecanismos inflamatórios, incluindo as quinases JKK e IKK, que por sua vez produzem outros mediadores inflamatórios através da regulação da transcrição gênica e também atuam diretamente via inibição da sinalização da insulina. Por outro lado, fatores transcricionais da família PPAR tem ação antiinflamatória. Estes, no entanto, são regulados pelos níveis de FABP, que em condições de excesso de nutrientes e desbalanço metabólico encontram-se elevados, contribuindo para a exacerbação da resposta inflamatória (Wellen, Hotamisligil, 2005).

A inativação experimental de IKK e JNK em células mielóides (macrófagos, linfócitos, e neutrófilos), em experimento realizado com camundongos submetidos a uma dieta rica em gordura, impediu que tivessem maior ganho de peso e que

manifestassem resistência à insulina como usualmente ocorre com essa exposição alimentar (Solinas et al. 2007). Em suma, a ativação dessas quinases supostamente pode levar à resistência à insulina via 3 mecanismos principais: aumento do acúmulo de gordura, promoção da inflamação sistêmica e interação com o receptor da insulina.

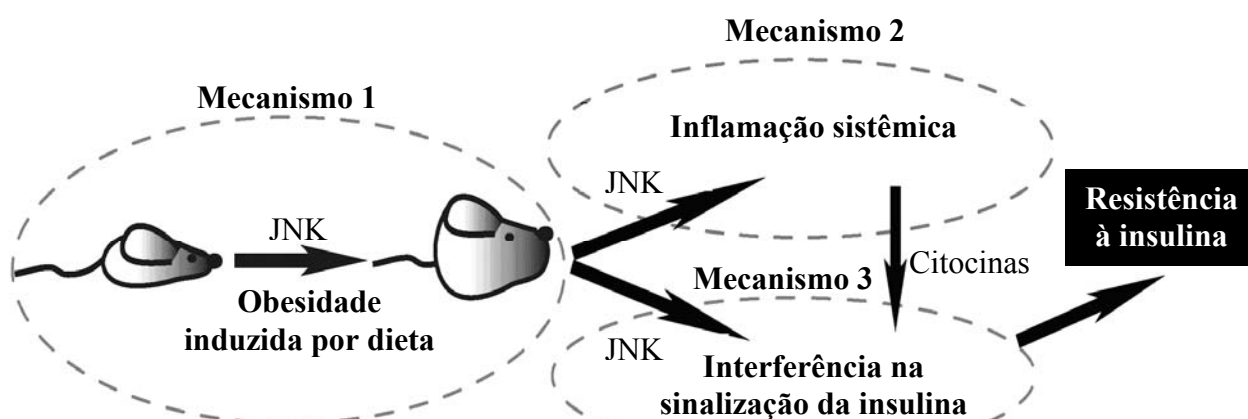


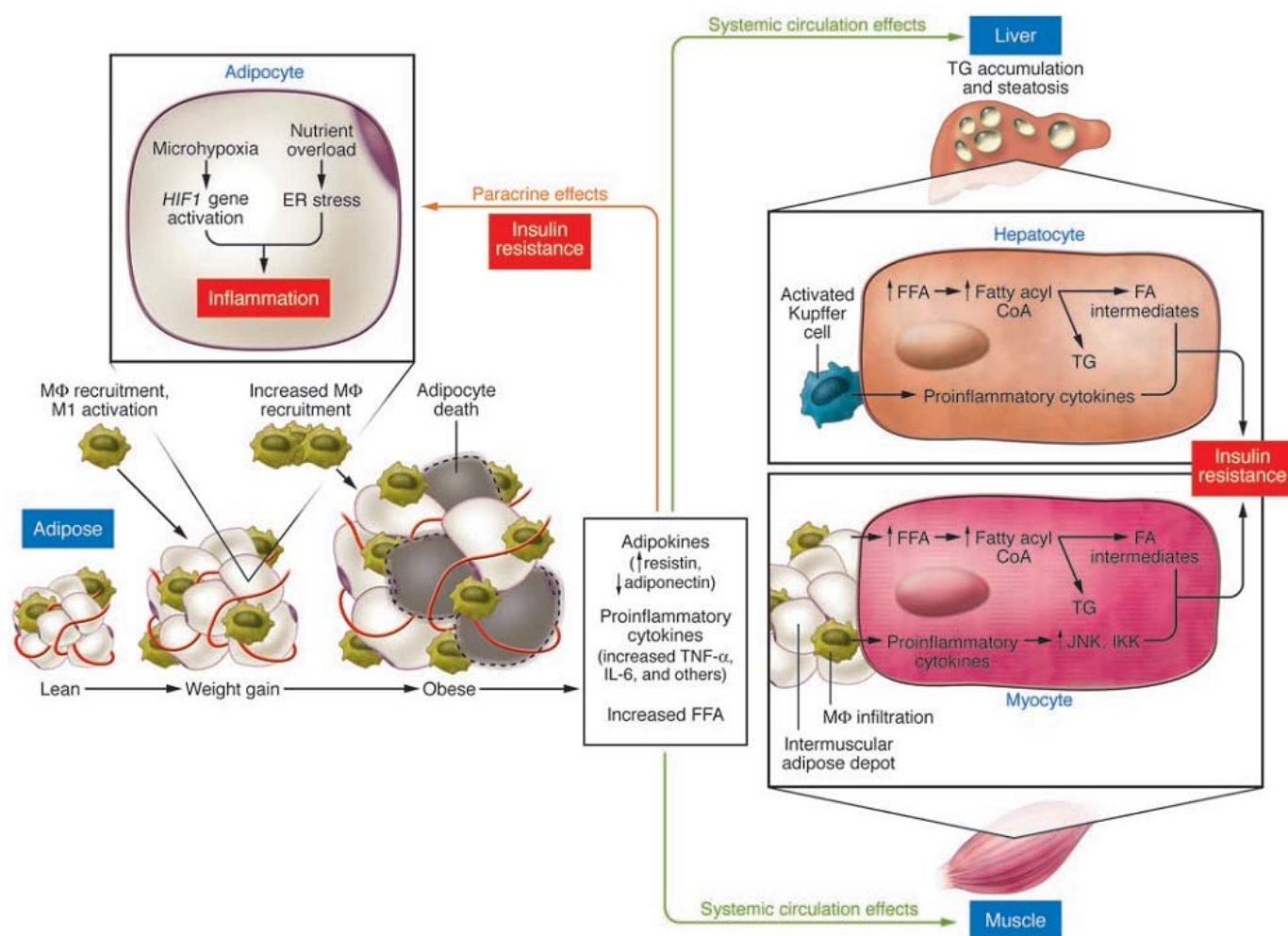
Figura 11 – Papel da JNK na resistência à insulina (Solinas et al. 2007).

4.3.2 Excesso de nutrientes

Estresse do retículo endoplasmático

Esse processo inflamatório pode ser disparado pelo estresse celular que ocorre em função do excesso crônico de calorias da alimentação de indivíduos obesos. O retículo endoplasmático é a organela que exerce papel crucial na síntese de proteínas, lipídeos e esteróides. Na tentativa de manter o equilíbrio entre suprimento e demanda na construção de novas moléculas, o estresse do retículo endoplasmático tem sido indicado como uma das conseqüências mais precoces do excesso de

nutrientes. Esse estresse gera resposta inflamatória por diversos mecanismos: dentre eles, a ativação da JNK e IKK, induzindo a expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias e a transcrição de fatores que induzem a produção de proteínas de fase aguda (como a proteína C reativa no fígado). A produção de espécies reativas de oxigênio é outro mecanismo que liga o estresse do retículo endoplasmático à ativação de cascatas inflamatórias (Boden, 2009, Zhang, Kaufman, 2008, Lai et al. 2008, Boden et al. 2008, Gregor, Hotamisligil, 2007).



ER – endoplasmatic reticulum; Mφ – bone marrow–derived macrophages; M1 – activated macrophages; TNF-α - tumor necrosis factor alpha; FFA – free fatty acids; FA – fatty acids; TG – tryglicerides.

Figura 12 – Obesidade, inflamação e resistência á insulina (Schenk et al. 2008).

Ácidos graxos livres e estresse mitocondrial

Além disso, uma característica presente na circulação sanguínea de indivíduos obesos são os elevados níveis de ácidos graxos, possivelmente como resultado do excesso de nutrientes (Lee et al. 2009). No estudo ARIC, níveis elevados de ácidos graxos não-esterificados foram preditores para o desenvolvimento de diabetes (quarto vs. primeiro quartil: HR=1,63, 1,04–2,57, em modelo ajustado para possíveis confundidores) (Pankow et al. 2004). O principal mecanismo postulado é o prejuízo da sinalização da insulina por fosforilação dos substratos de serina no seu receptor, ocasionando menor captação de glicose no músculo e maior produção de glicose no fígado (Lee et al. 2009). Por outro lado, quando ácidos graxos são capturados pelo músculo ou fígado, eles percorrem 2 rotas alternativas: eles podem ser transformados em triglicerídeos (armazenados intracelularmente e liberados pelo fígado em VLDL) ou oxidados nas mitocôndrias. No entanto, as mitocôndrias em indivíduos obesos têm sido demonstradas como disfuncionais. Quando a demanda de oxidação de ácidos graxos excede a capacidade da mitocôndria utilizar acetil-CoA no ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico), produtos incompletamente oxidados levam à ativação da JNK e IKK, com prejuízo da ação da insulina. Além disso, o excesso do aporte de energia à mitocôndria leva à produção de estresse oxidativo na cadeia de transporte de elétrons, com liberação de superóxido (Lin et al. 2005). Este é um evento pró-inflamatório, com efeitos adversos não somente em termos de resistência à insulina mas possivelmente

também sobre a função das células beta-pancreáticas (Lowell, Shulman, 2005). Há de se considerar que as organelas são conectadas através de membranas que permitem a troca de lipídeos e proteínas e, possivelmente, sinais de estresse. Assim, uma vez que o processo é iniciado, pode não ser possível restringir a disfunção celular a uma única organela. A disfunção do retículo endoplasmático pode afetar a função da mitocôndria, ou defeitos na ação da mitocôndria podem contribuir para o estresse do retículo endoplasmático.

4.3.3 Remodelagem do tecido adiposo

O estresse ou mau funcionamento dos tecidos induz uma resposta adaptativa referida como para-inflamação. Esta resposta ocorre principalmente através da ação de macrófagos e é um estado provavelmente responsável pela condição crônica de estados inflamatórios (Medzhitov, 2009).

À medida que o tecido adiposo se expande durante a progressão da obesidade, os crescentes adipócitos se tornam hipoperfundidos, o que cria áreas de microhipóxia, o que também leva à ativação de JNK e IKK e à expressão de genes envolvidos na inflamação e estresse do retículo endoplasmático. A ativação desses mecanismos ocasiona a liberação de quimiocinas e subsequente recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo, a fim de remover partes do tecido danificado. Esses macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) que podem induzir resistência à insulina nos adipócitos vizinhos, em um efeito parácrino, amplificando o estado inflamatório (Schenk et al. 2008).

4.3.4 Os receptores da membrana celular

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

4.3.5 A microbiota intestinal

Estímulo importante de imunidade inata, LPS são continuamente produzidos no intestino pela lise de bactérias gram-negativas. 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 a

aumentar a permeabilidade intestinal de LPS ao reduzir a expressão de genes codificadores das proteínas ZO-1 das células *tight junction* e ocludina (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, pode ser importante fator no desenvolvimento de diabetes tipo 2 e obesidade via esse desencadeamento de resposta imune inata em função de alterações na microbiota.

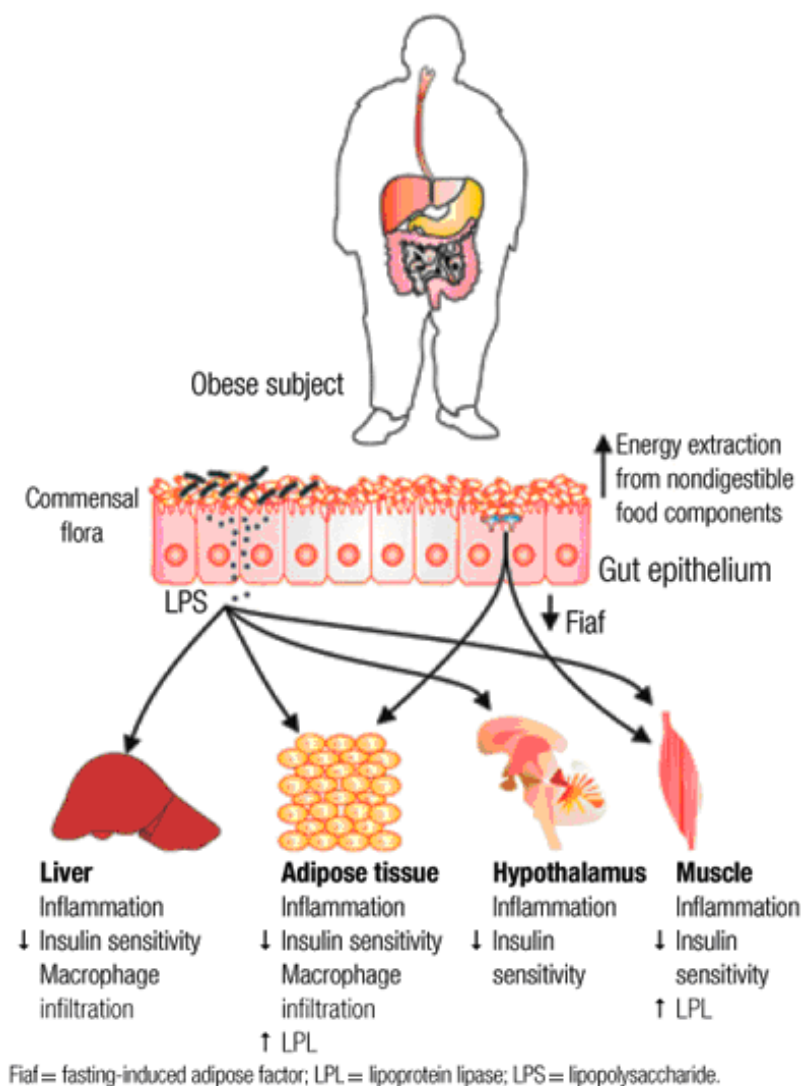


Figura 13 – Mecanismos postulados relacionando a flora intestinal à obesidade e inflamação (Tsukumo et al. 2009).

4.3.6 Adipocitocinas

O componente 3 do sistema complemento (C3) é um reagente de fase aguda produzido nos adipócitos e no fígado que exerce papel importante na imunidade inata. C3 é também precursor da proteína estimuladora de acilação (*acylation stimulating protein*, ASP), que por sua vez favorece a menor oxidação de glicose e ácidos graxos no músculo e maior acúmulo de gordura no tecido adiposo (Roy et al. 2008). Em um estudo prospectivo que seguiu 2.815 homens com 38 a 50 anos de idade por um período médio de 6 anos, elevados níveis de C3 estiveram associados a um maior risco de desenvolvimento do diabetes (OR=3,2, IC95% 1,3–8,0, na comparação de quartis extremos, em modelo ajustado para possíveis confundidores) (Engstrom et al. 2005).

Assim como C3 o tecido adiposo é capaz de secretar outras substâncias. A adiponectina, por exemplo, é uma citocina secretada pelo tecido adiposo que exerce ações de sensibilização à ação da insulina nos músculos e no fígado, atuando de forma protetora ao desenvolvimento do diabetes. Além disso, dados em animais sugerem que a adiponectina possa suprimir a expressão de TNF- α , exercendo também papel antiinflamatório. No entanto, quando o grau de inflamação sistêmica já encontra-se exacerbado, prevalece a ação também inibitória do TNF- α sobre a transcrição do gene da adiponectina (Maeda et al. 2002). No ARIC, níveis elevados de adiponectina (quarto quartil) estiveram associados a um risco para diabetes 44% menor do que aquele observado em indivíduos com valores no primeiro quartil (HR=0.56, IC95% 0,33–0,96). Essa proteção, no entanto, não ocorreu em fumantes e naqueles com inflamação sistêmica já estabelecida (Duncan et al. 2004).

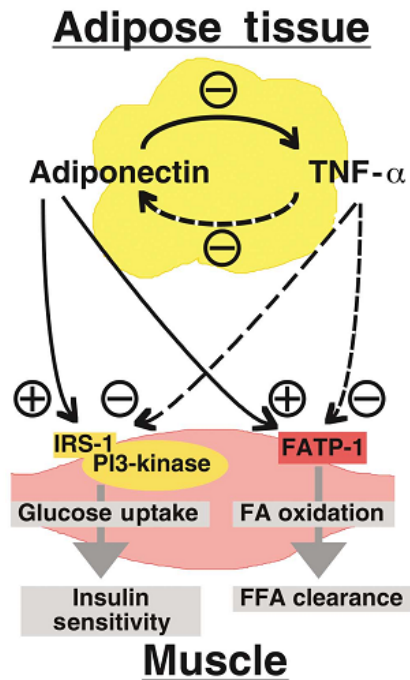


Figura 14 – Efeito inibitório recíproco entre adiponectina e TNF- α e sua ação sobre o metabolismo da glicose e ácidos graxos no tecido muscular (Maeda et al. 2002).

A leptina é também é uma adipocitocina com ações aparentemente protetoras. Ela funciona como sinal da presença de energia ao cérebro, inibindo a ingestão de alimentos, ao mesmo tempo que permite o gasto energético por regular positivamente, entre outros, um coativador transcricional da síntese de enzimas mitocondriais envolvidas na oxidação de ácidos graxos (Schmidt et al. 2005). Entretanto, os níveis de leptina encontram-se elevados em indivíduos obesos. Isso ocorre, ao menos em parte, como consequência a um estado de resistência da ação da leptina. Ainda que esses mecanismos não sejam plenamente conhecidos, o supressor da sinalização de citocina (SOCS)-3, aumentado pela ativação de citocinas, parece exercer um papel na inflamação e resistência associada na obesidade às ações da leptina e insulina (Schmidt et al. 2005)

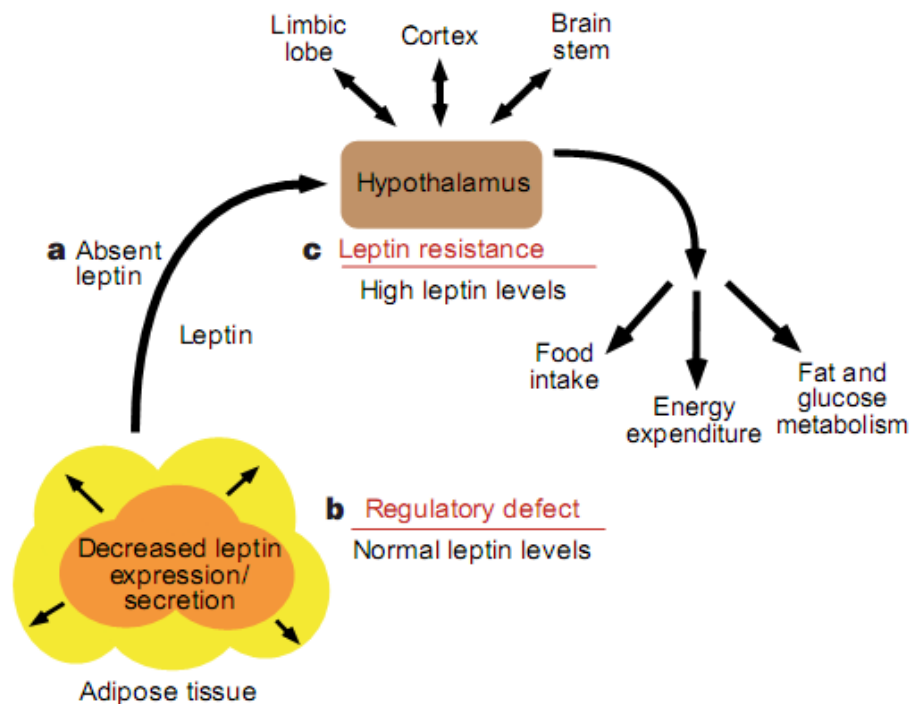


Figura 15 – Mecanismos em que alterações nos níveis de leptina podem levar a aumento da obesidade e disfunção metabólica: na ausência de leptina (a) ou na presença de níveis insuficientes de leptina (b) ou resistência/insensibilidade à ação da leptina nos tecidos-alvo (c), não ocorre adequada inibição do apetite e aumento do gasto calórico para compensar a obesidade (Friedman, Halaas, 1999).

No ARIC (Schmidt et al. 2006), o risco para o desenvolvimento de diabetes associado ao quarto quartil da distribuição de leptina, em comparação ao primeiro quartil (definidos por sexo), foi de 3,9 (IC95% 2,6–5,6), em um modelo minimamente ajustado para idade, sexo e etnia. No entanto, após ajuste para obesidade, níveis de insulina de jejum, escore de inflamação, hipertensão, triglicerídeos e adiponectina, níveis elevados de leptina foram identificados como protetores para o desenvolvimento do diabetes (HR=0,40, IC95% 0,23–0,67).

Assim, em uma perspectiva geral, respostas inflamatórias são disparadas com um propósito de defesa do organismo, reparo tecidual ou celular em função de condições de estresse. No entanto, quando a inflamação tecidual se torna crônica e

permanece não resolvida (como é o caso da obesidade), ela progride para uma condição patofisiológica e sistêmica. A consequência dessa condição é caracterizada por resistência à insulina, hiperglicemia, e desenvolvimento do diabetes.

Um novo marcador: a proteína carreadora de retinol 4 (retinol binding protein 4, RBP4)

A proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein, RBP4*) é a principal transportadora de vitamina A na circulação. No entanto, não há evidência de que os níveis de vitamina A regulem os níveis circulantes de RBP4. Níveis elevados de RBP4 foram identificados em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2 (Graham et al. 2006) e estudos em animais têm apontado RBP4 como uma adipocitocina com potencial papel causal na resistência à insulina. Isso foi sugerido em experimentos em que, tanto ao elevar a expressão dessa proteína (por manipulação gênica), quanto ao injetar doses de RBP4 purificada em camundongos, esses manifestaram resistência à insulina. Por outro lado, camundongos com gene RBP4 silenciado (*Rbp4 knockout mice*), ou em que um retinóide sintético foi utilizado para reduzir os níveis plasmáticos de RBP4, apresentaram maior sensibilidade à ação da insulina, mesmo quando submetidos a uma dieta rica em gordura (Yang et al. 2005). Os mecanismos moleculares envolvidos, no entanto, ainda são pouco conhecidos, mas parecem envolver inibição da sinalização da insulina e estímulo à gliconeogênese. No experimento mencionado, ao injetar RBP4 em camundongos saudáveis por 21 dias, foi observada uma redução de 24% na fosforilação causada pela insulina em seu receptor IRS1 e aumento de 41% na

expressão do RNAm da enzima gliconeogênica fosfoenol-piruvato carboxiquinase (PEPCK) (Yang et al. 2005).

Em humanos, foi verificado que alterações na sensibilidade da insulina em resposta a exercício físico (60 minutos de bicicleta e corrida por dia, por pelo menos 3 dias na semana, por 4 semanas) estiveram associadas a alterações nos níveis de RBP4 (coeficiente de correlação de Spearman = -0.83 , IC95% -0.91 a -0.70) (Graham et al. 2006). Entretanto, há também resultados negativos (Henze et al. 2008, Janke et al. 2006). Henze e col. compararam os níveis séricos de RBP4 de 104 indivíduos com diabetes tipo 2 e 126 indivíduos sem diabetes e verificaram valores superiores naqueles diabéticos, mas quando a análise foi estratificada pela taxa de filtração glomerular essa diferença desapareceu, sugerindo que níveis elevados de RBP4 em humanos sejam um reflexo de complicações metabólicas do diabetes (Henze et al. 2008). Sendo assim, RBP4 é uma adipocitocina cujo papel preditor no desenvolvimento do diabetes ainda precisa ser investigado.

5 Embodiment

Não se deve esquecer que, como postulado por Nancy Krieger, *“para explicar a distribuição vigente ou alterações na distribuição de doenças, incluindo iniquidades em saúde e o que se deve à padronização da saúde na sociedade, é necessário considerar caminhos causais operando em múltiplos níveis e em escalas espaço-temporais, em um contexto histórico e formado por relações de poder na sociedade, condições materiais, e processos biológicos e sociais inseridos na economia política e ecologia das populações sendo analisadas. As conseqüências ‘incorporadas’ do contexto social e ecológico constituem o que se manifesta como*

distribuições populacionais e iniquidade em saúde, doença e qualidade de vida” (Krieger, 2008). “*Embodiment*” é um termo utilizado para expressar “uma idéia abstrata, um processo, e realidade concreta”. “*Embodiment* refere-se a como nós, como qualquer organismo, literalmente incorporamos, biologicamente, o mundo em que vivemos, incluindo as circunstâncias sociais e ecológicas”. Assim, “*embodiment* necessariamente é um processo em que há transformação no tempo das características corporais como consequência ao engajamento no mundo” (Krieger, 2005). Essas relações estão representadas na Figura 16.

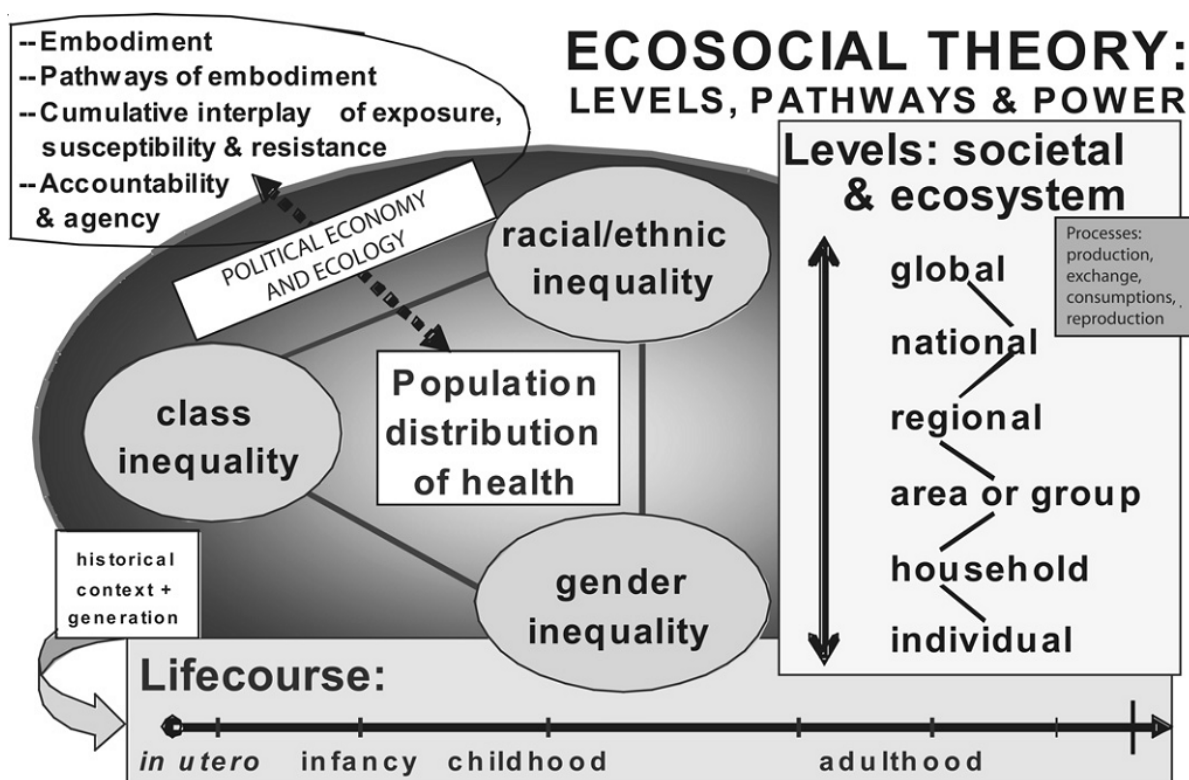
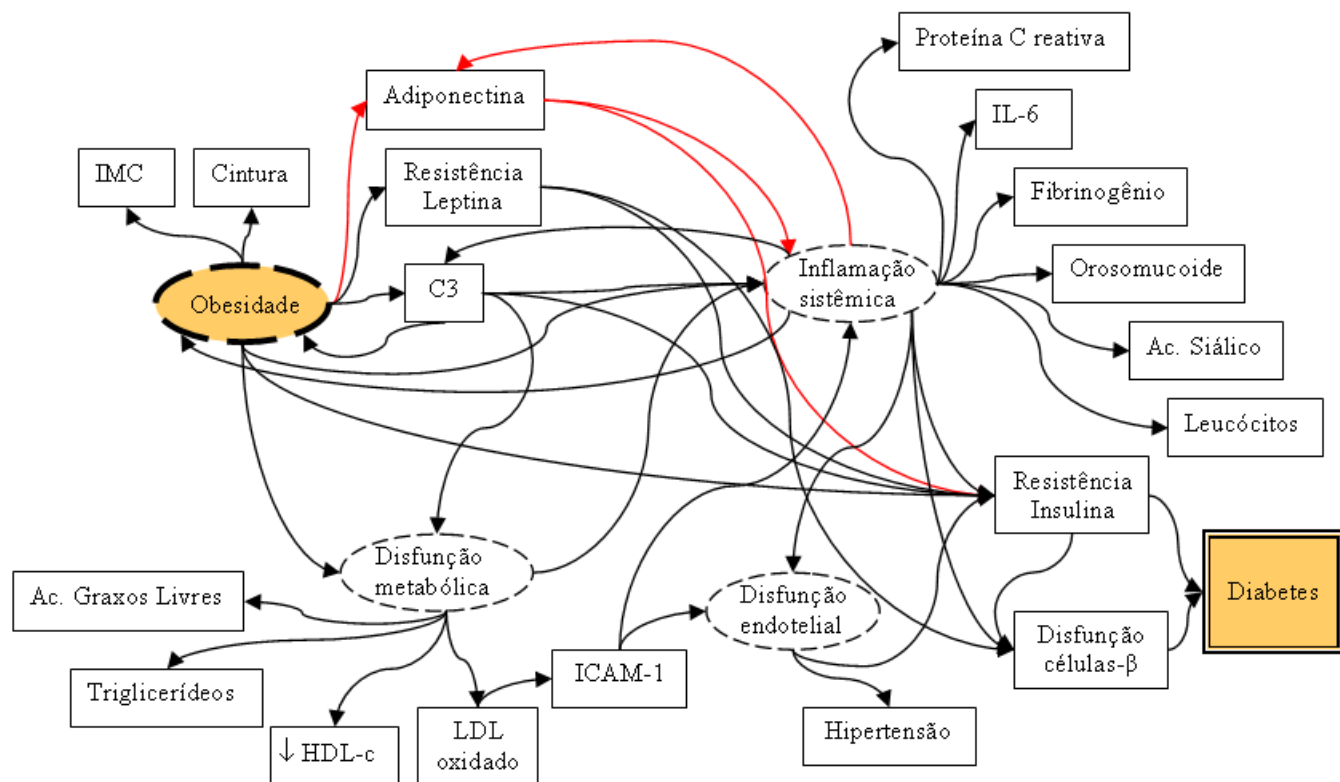


Figura 16 – Diagrama de análises ecosociais da distribuição de uma determinada doença, considerando a saúde da população e suas iniquidades (Krieger, 2008).

QUADRO CONCEITUAL

Em suma, com base nos dados revisados, de estudos experimentais em ciência básica e estudos epidemiológicos, é possível assumir que as relações descritas na Figura 17 a seguir estejam envolvidas na fisiopatologia que leva a desenvolver maior risco de diabetes em indivíduos obesos. Todas estas variáveis foram mensuradas no estudo ARIC e estão disponíveis para análise.



(vermelho = efeito inibitório)

Figura 17 – Quadro conceitual da patogênese da obesidade na etiologia do diabetes.

Resumidamente, retomando o que já foi descrito em maiores detalhes nesta revisão, a obesidade se manifesta pelo elevado índice de massa corporal e circunferência da cintura. O tecido adiposo, por sua vez, normalmente secreta adiponectina, uma adipocitocina com ações protetoras para o desenvolvimento do diabetes, mas cujas funções são inibidas por inflamação. Inflamação sistêmica, em parte em consequência à obesidade, pode ser caracterizada por elevados níveis de leucócitos, citocinas e proteínas de fase aguda na circulação sanguínea (como expresso pelo escore de inflamação composto por 6 desses diferentes marcadores), além de elevados níveis de C3 (um agente da imunidade inata também secretado pelo tecido adiposo, e que funciona como precursor de reguladores do metabolismo de carboidratos e lipídeos) e ICAM-1. Altos níveis de ICAM-1 são descritos como decorrentes de elevados níveis de LDL-oxidado, dentre outros, ocasionando recrutamento de macrófagos e disfunção endotelial (manifestada por hipertensão), que por fim acarreta em resistência à insulina nas arteríolas. Isso ocorre concomitantemente a uma disfunção metabólica expressa por elevados níveis de ácidos graxos livres não esterificados e triglicérides. Leptina é outra adipocitocina com efeitos protetores, mas, na obesidade, a resistência da ação da leptina (observada pelos seus elevados níveis séricos) é fator preditor do desenvolvimento do diabetes. Todos estes fatores, assim como outros mecanismos relacionados à obesidade ainda não conhecidos, podem contribuir para a resistência à insulina e aumento da glicemia, acarretando no desenvolvimento do diabetes.

Espera-se que um maior conhecimento desta fisiopatogenia permita um melhor entendimento de como elementos nutricionais, via caminhos de inflamação crônica, participam do processo biológico do *embodiment* da obesidade e diabetes, e

que esse melhor entendimento possa facilitar o trabalho de conduzir a população a uma alimentação mais adequada para a prevenção do diabetes e suas complicações.

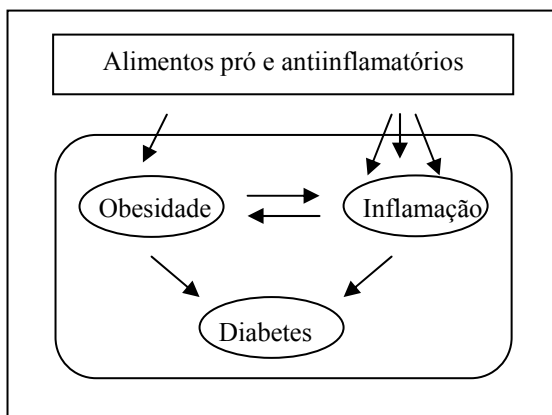


Figura 18 – Caminhos do *embodiment*.

OBJETIVOS

1. Investigar o papel de adipocitocinas e marcadores de inflamação como potenciais mediadores e/ou confundidores da associação entre obesidade e diabetes em adultos de meia idade, através da observação da alteração na força dessa associação em modelos progressivamente ajustados.
2. Investigar a associação da proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein 4* – RBP4, uma adipocitocina mais recentemente apontada como possível mediadora da relação entre obesidade e resistência à insulina) com o desenvolvimento de diabetes em adultos de meia idade.
3. Investigar a frequência e distribuição de hábitos alimentares pró- e antiinflamatórios na população adulta total e com diabetes residente nas capitais brasileiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1):61-78
- Amuna P, Zotor FB. Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (1):82-90
- Boden G. Endoplasmic reticulum stress: another link between obesity and insulin resistance/inflammation? *Diabetes* 2009; 58 (3):518-519
- Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, Cheung P, Merali S. Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes* 2008; 57 (9):2438-2444
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2008: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política nacional de alimentação e nutrição / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

- Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro. 2004.
- Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 (6):729-734
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmee E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrieres J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56 (7):1761-1772
- Cani PD, Bibiloni 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):1470-1481
- Carvalho JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (4):419-425
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da 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 (3):701-710
- Conselho Federal de Nutricionistas. Serviços - Estatísticas. Outubro, 2009. Disponível em: <http://www.cfn.org.br>. Acessado: 16, outubro. 2009.

- 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):740-747
- 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):279-286
- Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8 (1):7-17
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003; 52 (7):1799-1805
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53 (9):2473-2478
- Egger G, Dixon J. Inflammatory effects of nutritional stimuli: further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. *Obes Rev* 2009 (online)

- Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement c3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005; 54 (2):570-575
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292 (12):1440-1446
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298 (17):2028-2037
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS* 2004; 101 (17):6659-6663
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1999; 95:107-136
- Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med* 2004; 164 (20):2235-2240
- Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006; 354 (24):2552-2563

- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48 (9):1905-1914
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88
- Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz G, Korbut R. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 (4):591-610
- 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 (3):230-237
- Henze A, Frey SK, Raila J, Tepel M, Scholze A, Pfeiffer AFH, Weickert MO, Spranger J, Schweigert FJ. Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes* 2008; 57 (12):3323-3326
- Heymsfield SB, Martin-Nguyen A, Fong TM, Gallagher D, Pietrobelli A. Body circumferences: clinical implications emerging from a new geometric model. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5:24

- Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Bang H, Heiss G, Duncan BB, Folsom AR, Pankow JS. Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetologia* 2007; 50 (1):36-42
- 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
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345 (11):790-797
- Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53 (3):693-700
- Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care* 2009; 32:2225-2229
- Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006; 55 (10):2805-2810
- Krieger N. Proximal, distal, and the politics of causation: what's level got to do with it? *Am J Public Health* 2008; 98 (2):221-230
- Krieger N. Embodiment: a conceptual glossary for epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:350-355

- Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (2):336-341
- Lai E, Bikopoulos G, Wheeler MB, Rozakis-Adcock M, Volchuk A. Differential activation of ER stress and apoptosis in response to chronically elevated free fatty acids in pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294 (3):540-550
- Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (6):1210-1229
- Lewis CE, Smith DE, Wallace DD, Williams OD, Bild DE, Jacobs DR, Jr. Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *Am J Public Health* 1997; 87 (4):635-642
- Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TKT, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, Hawkins M, Barzilai N, Rhodes CJ, Fantus IG, Brownlee M, Scherer PE. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005; 280 (6):4617-4626
- Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307 (5708):384-387

- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8 (7):731-737
- Marra M, Scalfi L, Contaldo F, Pasanisi F. Fasting respiratory quotient as a predictor of long-term weight changes in non-obese women. *Ann Nutr Metab* 2004; 48 (3):189-192
- McCormick B, Stone I. Economic costs of obesity and the case for government intervention. *Obes Rev* 2007; 8 Suppl 1:161-164
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2009; 454:428-435
- Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, Manoj Kumar PP, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem Soc Trans* 2000; 28 (5):563-566
- 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):185-194
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295 (13):1549-1555

- Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Ballantyne CM, Couper DJ, Hoogeveen RC, Golden SH. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004; 27 (1):77-82
- Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53 (4):399-408
- Popkin BM. What can public health nutritionists do to curb the epidemic of nutrition-related noncommunicable disease? *Nutr Rev* 2009; 67 (Suppl 1): 79-82
- Popkin BM, Kim S, Rusev ER, Du S, Zizza C. Measuring the full economic costs of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases. *Obes Rev* 2006; 7 (3):271-293
- Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clinical Nutrition* 2006; 84 (2):289-298
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669):1083-1096
- Rhodes CJ. Type 2 Diabetes-a Matter of beta-Cell Life and Death? *Science* 2005; 307 (5708):380-384

- Rosa RS. Diabetes Mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina: Epidemiologia. Porto Alegre, 2006
- Roy C, Paglialunga S, Fisette A, Schrauwen P, Moonen-Kornips E, St-Onge J, Hesselink MK, Richard D, Joannisse DR, Cianflone K. Shift in metabolic fuel in acylation-stimulating protein-deficient mice following a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294 (6):1051-1059
- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118 (9):2992-3002
- Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann J.F., Moura L, Malta D.C., Carvalho R.M.S.V. Prevalência de diabetes e hipertensão no Brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública* 2009; 43 (Supl 2):74-82
- 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):1649-1652
- Schmidt MI, Duncan BB, Vigo A, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? *Diabetologia* 2006; 49 (9):2086-2096

- Schmidt MI, Saad MJA, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discov Today Dis Mech* 2005; 2 (3):307-312
- Silva S. O profissional de nutrição frente à segurança alimentar e nutricional. *Saúde Rev* 2004; 6 (13):25-30
- Solinas G, Vilcu C, Neels JG, Bandyopadhyay GK, Luo JL, Naugler W, Grivennikov S, Wynshaw-Boris A, Scadeng M, Olefsky JM, Karin M. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab* 2007; 6 (5):386-397
- Stevens J, Couper D, Pankow J, Folsom AR, Duncan BB, Nieto FJ, Jones D, Tyroler HA. Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. *Obes Res* 2001; 9 (11):696-705
- Stewart BW, Nagarajan S. Recombinant CD36 inhibits oxLDL-induced ICAM-1-dependent monocyte adhesion. *Mol Immunol* 2006; 43 (3):255-267
- Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;
- Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53 (2):139-144
- van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136 (3):201-209

- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29 (1):115-128
- Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the united states gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29 (1):6-28
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115 (5):1111-1119
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162 (16):1867-1872
- Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (10):1068-1074
- World Health Organization. Fact sheet N°311. September, 2006. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed: October 12, 2009a;
- World Health Organization. Fact sheet N°312. November, 2008. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html>. Accessed: May 29, 2009b;

Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436 (7049):356-362

Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454 (7203):455-462

ARTIGO 1

**Papel potencial de processos inflamatórios e de adipocitocinas na
associação entre obesidade e diabetes**

*Obesity-diabetes association in adults: the potential role of
inflammatory processes and adipocytokines*

Vivian Cristine Luft, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao *Diabetes*.

SUMÁRIO EM PORTUGUÊS

Objetivo: Dado que obesidade é importante fator de risco para diabetes e que os mecanismos causais ainda não estão completamente estabelecidos, o presente estudo tem por objetivo investigar o papel da inflamação e de adipocitocinas como potenciais mediadores ou confundidores na associação entre obesidade e diabetes.

Métodos: Em 1987-1989, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* incluiu 15.792 indivíduos com idade entre 45 e 64 anos, selecionados probabilisticamente de quatro comunidades americanas (Forsyth County, NC; Jackson, MS; subúrbios do noroeste de Minneapolis, MN; e Washington County, MD) e os acompanhou por 9 anos, divididos em três visitas (realizadas em: 1990-1992, 1993-1995 e 1996-1998). Em um delineamento caso-coorte, foram analisados dados de 567 indivíduos que desenvolveram diabetes e 554 indivíduos que não desenvolveram diabetes ao longo de 9 anos de seguimento do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*. Análises ponderadas para o efeito de delineamento e de amostragem foram realizadas utilizando os softwares SUDAAN e SAS, permitindo extrapolar os resultados para a totalidade da coorte elegível (cerca de 10.000 participantes). Modelos progressivamente ajustados de regressão de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar o risco associado à obesidade no desenvolvimento do diabetes.

Resultados: O índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura estiveram correlacionados aos níveis de adipocitocinas, marcadores inflamatórios e insulina de jejum. Indivíduos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), comparados àqueles com

peso corporal normal para sua altura ($18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), apresentaram maior risco de desenvolver diabetes (HR=6,4; IC95% 4,5–9,2), como também os indivíduos com maior circunferência da cintura (HR=8,3; IC95% 5,6–12,3, na comparação do 4º quartil vs. 1º quartil), em análises ajustadas para idade, sexo, etnia e história de pai ou mãe com diabetes. A inclusão da adiponectina e de marcadores de inflamação (incluindo um escore de inflamação composto por proteína C reativa, IL-6, fibrinogênio, orosomucoide, ácido siálico e contagem total de leucócitos, além dos níveis de C3, LDL-c oxidado e ICAM-1) reduziu a associação entre obesidade e diabetes em praticamente metade (HR=3,2, IC95% 2,1–4,7, para $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, e HR=4,2, IC95% 2,8–6,5, para o 4º quartil da circunferência da cintura). Quando adicionalmente ajustados para hipertensão, variáveis metabólicas (ácidos graxos não-esterificados, triglicerídeos e HDL-c), obesidade central (ajustando para razão cintura/quadril quando modelando IMC) e obesidade geral (ajustando para IMC quando modelando circunferência da cintura) e níveis de insulina em jejum, as associações entre IMC e circunferência da cintura com diabetes foram reduzidas para HR=2,3 (IC95% 1,4–3,7) e HR=3,2 (95%CI 1,6–6,4), respectivamente.

Conclusões: Marcadores de inflamação e adipocitocinas parecem exercer papel central na associação entre obesidade e diabetes. Estudos em que obesidade e potenciais mediadores para o diabetes fossem avaliados longitudinalmente deveriam ser conduzidos para confirmar os resultados desse estudo.

ARTIGO 2

Associação entre a proteína carreadora de retinol 4 e diabetes incidente

Retinol binding protein 4 and incident diabetes – the ARIC Study

Vivian Cristine Luft, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a *Diabetologia*.

SUMÁRIO EM PORTUGUÊS

Objetivo: Como a proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein 4*, RBP4), expressa pelo tecido adiposo, tem sido descrita como um possível elo entre menor captação de glicose nos adipócitos e menor sensibilidade sistêmica à ação da insulina, o presente estudo tem por objetivo determinar se níveis em jejum dessa proteína predizem o desenvolvimento do diabetes.

Métodos: Em 1987-1989, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) incluiu 15.792 indivíduos com idade entre 45 e 64 anos, selecionados probabilisticamente de quatro comunidades americanas (Forsyth County, NC; Jackson, MS; subúrbios do noroeste de Minneapolis, MN; e Washington County, MD) e os acompanhou por 9 anos, divididos em três visitas (realizadas em: 1990-1992, 1993-1995 e 1996-1998). Em um delineamento caso-coorte, foram analisados dados de 543 indivíduos que desenvolveram diabetes e 537 indivíduos que não desenvolveram diabetes ao longo de 9 anos de seguimento do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC). Análises ponderadas para o efeito de delineamento e de amostragem foram realizadas utilizando os softwares SUDAAN e SAS, permitindo extrapolar os resultados para a totalidade da coorte (cerca de 10.000 participantes). Modelos de regressão de Cox foram utilizados para avaliar o risco associado a níveis elevados de RBP4 para o desenvolvimento do diabetes.

Resultados: Os níveis de RBP4 estiveram correlacionados com obesidade central ($r=0,26$), triglicerídeos ($r=0,37$), creatinina sérica ($r=0,34$), taxa de filtração glomerular ($r=-0,21$) e consumo habitual de álcool ($r=0,16$; $p<0,001$). Correlações

menores, mas estatisticamente significativas, foram também encontradas entre os níveis de RBP4 e insulina em jejum ($r=0,08$) e diversas variáveis metabólicas e marcadores de inflamação. Mulheres no maior tercil de RBP4 (comparadas àquelas no 1º tercil) apresentaram maior risco para desenvolver diabetes (HR=1,74; IC95% 1,03–2,94), em análise ajustada para idade, sexo, etnia, história de pai ou mãe com diabetes, hipertensão, taxa de filtração glomerular, índice de massa corporal, razão cintura/quadril, ácidos graxos não esterificados, adiponectina, leptina, triglicerídeos e HDL-c. Quando adicionalmente ajustado para insulina de jejum, a significância dessa associação se tornou limítrofe (HR=1,68; IC95% 1,00–2,82). Nenhuma associação entre níveis de RBP4 e diabetes incidente foi encontrada em homens (HR=0,93; 0,51–1,71).

Conclusões: Esses resultados sugerem que os níveis de RBP4 podem estar diretamente envolvidos na etiopatogenese do diabetes tipo 2 em mulheres.

ARTIGO 3

Prevalência do consumo de frutas, hortaliças e carnes com excesso de gordura em adultos e portadores do diabetes mellitus nas capitais brasileiras, 2006-2008 – Dados do VIGITEL

Vivian Cristine Luft, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado para Cadernos de Saúde Pública.

Resumo

Objetivo: Avaliar o consumo de frutas e hortaliças e de carnes com excesso de gordura, segundo fatores sócio-demográficos, dentre adultos e casos auto-referidos de diabetes no Brasil.

Métodos: O sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) entrevistou, em 2006, 2007 e 2008, 54.369, 54.251 e 54.353 adultos, respectivamente, sendo 2.840, 2.832 e 2.985 com diabetes, residentes nas capitais do Brasil e Distrito Federal. Foram estimadas razões de prevalência do consumo recomendado de frutas e hortaliças (≥ 5 vezes/dia), e de carnes com excesso de gordura na população com diabetes, ajustadas para fatores sócio-demográficos, utilizando regressão de Poisson com variância robusta.

Resultados: No total de adultos, de 2006 a 2008, a prevalência do consumo recomendado de frutas e hortaliças aumentou de 7,1% (IC95% 6,9–7,3) a 9,9% (IC95% 9,7–10,2), enquanto que o consumo de carnes com excesso de gordura diminuiu de 39,1% (IC95% 38,7–39,5) a 33,3% (IC95% 32,9–33,7). Na população com diabetes, não foram observadas mudanças significativas no período: a prevalência do consumo recomendado de frutas e hortaliças passou de 13,5% (IC95% 12,3–14,7) a 14,4% (IC95% 13,3–15,6) e o de carnes com excesso de gordura de 25,7% (IC95% 24,2–27,3) a 24,5% (IC95% 23,1–26,0). O consumo recomendado de frutas e hortaliças na população com diabetes foi identificado como significativamente menos freqüente naqueles com menor escolaridade, das regiões norte e nordeste (vs. sul) e sedentários, com tendência de menor consumo também em homens e fumantes. Já o consumo de carnes com excesso de gordura foi significativamente mais freqüente em homens, jovens, de menor escolaridade, não

brancos, fumantes, e tendeu ser maior em obesos, enquanto foi menor nas regiões norte e nordeste e naqueles com diagnóstico de hipertensão.

Conclusões: O consumo de frutas e hortaliças é ainda pouco frequente, enquanto o consumo de carnes gordurosas permanece elevado. Embora tenha sido observado leve aumento nos últimos anos no consumo de frutas e hortaliças, o padrão de consumo encontra-se longe do recomendado, o que enfatiza a importância de ações de estímulo a uma alimentação saudável na sociedade brasileira.

Palavras-chave: Consumo de alimentos; Frutas; Hortaliças; Doença crônica, prevenção & controle; Levantamentos epidemiológicos; Brasil; Entrevista por telefone.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo de coorte aqui apresentado, indivíduos obesos tiveram um risco maior que 5 vezes para o desenvolvimento do diabetes, quando comparados a indivíduos não-obesos. Pelo menos metade da magnitude dessa associação esteve relacionada a adipocitocinas e marcadores de inflamação. Ainda que o fato desses possíveis mediadores terem sido mensurados no mesmo momento que a medida de obesidade limite nossa habilidade de testar a hipótese de mediação, acreditamos que a abordagem tradicional utilizada viabiliza um avanço ao conhecimento vigente para um nível populacional, de modo a estimular a investigação futura em delineamentos que permitam uma inferência causal mais clara. Nossos resultados, quando considerados juntamente à literatura, embasam a hipótese de mediação de adipocitocinas e inflamação geradas no tecido adiposo para o risco atribuído à obesidade na etiopatogenia do diabetes tipo 2.

Mais especificamente, em relação à associação dos níveis de RBP4 com o desenvolvimento do diabetes, ainda que não tenha sido encontrada para a população como um todo, ela esteve presente em mulheres. Nelas, foi observado que níveis elevados dessa proteína predizem o aparecimento do diabetes em análises ajustadas para possíveis confundidores. Uma possível razão para essa diferença na associação de RBP4 com diabetes entre homens e mulheres é de que diferenças metabólicas entre os sexos impactam na secreção e ação da insulina, resultando em diferenças na regulação do metabolismo da glicose, como também na regulação dos níveis e ação de RBP4. Por outro lado, dado o modesto tamanho amostral para estratificação, nossos resultados para RBP4 devem ser considerados preliminares.

A elucidação dos caminhos causais da inflamação na patogênese do diabetes é um desafio científico atual. Nisto, continua sendo o papel da epidemiologia validar em estudos populacionais os achados oriundos de pesquisas de bancada. Espera-se que os dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA) possam também contribuir.

Em relação aos hábitos alimentares pró- e antiinflamatórios investigados na população das capitais brasileiras, verificamos o baixo consumo recomendado de frutas e hortaliças e elevada prevalência de consumo de carnes com excesso de gordura, sendo os resultados bastante insatisfatórios tanto na população como um todo quanto na população com diabetes. Além disso, mais uma vez observamos diferenças entre os sexos, de modo que, não apenas biologicamente (como visto com RBP4), mas também comportamentalmente (dado os hábitos alimentares), homens e mulheres são diferentes. Isso nos leva a pensar até que ponto homens e mulheres devam ser entendidos como grupos cuja atenção deva ser diferenciada.

Dentro dos determinantes sociais do complexo saúde-doença (envolvendo os caminhos do *embodiment*), modificar hábitos alimentares estrapola, por longe, questões de educação em saúde. O acesso a uma alimentação saudável parece ser um grande obstáculo, tanto no sentido de que a vida cada vez mais atribulada limita o tempo para a contínua e frequente aquisição e consumo de alimentos perecíveis (como são as frutas e hortaliças), como também os custos de uma alimentação variada e de qualidade para a população de menor renda.

De modo geral, esses dados apontam a importância de linhas de pesquisa para consolidação das evidências sobre o que, de fato, constitui uma alimentação saudável (incluindo outros grupos de alimentos e até mesmo padrões alimentares) em

brasileiros, e o enorme trabalho de modificar hábitos alimentares na população geral e nos portadores de diabetes.

Como alertado por Gaziano (JAMA, 2010), diferentemente do tabagismo, hipertensão ou dislipidemia, não há um consenso de uma abordagem efetiva para alcançar o peso e alimentação saudável. Pesquisas são necessárias para identificar as melhores estratégias de prevenção e tratamento da obesidade, pois, quanto maior o atraso na adoção de uma ação mais agressiva em termos populacionais, maior a probabilidade de que o progresso, alcançado nos últimos 40 anos, de redução do impacto de doenças crônicas, seja ameaçado.

ANEXOS

PROJETO DE PESQUISA

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

PROJETO DE PESQUISA

**ESTADO NUTRICIONAL (OBESIDADE) E DIABETES:
O PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DE ADIPOCITOCINAS**

VIVIAN CRISTINE LUFT

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, 2009.

Justificativa

A transição nutricional, caracterizada pela alteração nos padrões dietéticos e do estado nutricional que se associa às doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, está rapidamente mudando o enfoque do nutricionista de saúde pública de problemas de carência para os de excesso de nutrientes (1).

Obesidade se tornou uma prioridade de saúde pública, dada sua crescente epidemia e suas vastas conseqüências à saúde (2). Dentre os agravos à saúde ocasionados pela obesidade está o diabetes tipo 2, sendo esta a doença para a qual obesidade oferece maior risco (2). Diabetes tipo 2 é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A Organização Mundial da Saúde estima que 180 milhões de pessoas no mundo tenham diabetes, e que este número possa dobrar até 2030 (3). Anualmente, mais de 1 milhão de pessoas morre de diabetes, sendo 80% em países em desenvolvimento (3), de modo que a prevenção do diabetes e suas complicações tem se tornado uma preocupação no mundo inteiro. Frente a esta realidade, é de grande importância um bom entendimento dos caminhos de causalidade, como aqueles entre estado nutricional (obesidade) e diabetes.

Sendo assim, a patogênese da então chamada “diabesidade” (diabetes tipo 2 em função à obesidade) tem recebido crescente atenção. Ainda que resistência à insulina e disfunção das células beta-pancreáticas continuem sendo reconhecidas como causas centrais no desenvolvimento do diabetes tipo 2, processos intermediários têm sido discutidos e elucidados, com grande destaque para inflamação sistêmica e adipocitocinas como potenciais mediadores na associação entre obesidade e diabetes (4). Entretanto, a magnitude em que tais potenciais mediadores contribuem na associação entre obesidade e diabetes ainda é desconhecida no contexto epidemiológico.

Além disso, um novo marcador tem sido apontado como possivelmente envolvido nesse processo causal. A proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein, RBP4*) é uma adipocitocina que, em experimentos em animais, tanto ao elevar sua expressão (por manipulação gênica) quanto ao injetar doses elevadas, esses manifestaram resistência à insulina, enquanto que aqueles com gene silenciado (*Rbp4 knockout mice*) ou em que um retinóide sintético foi utilizado para reduzir os níveis plasmáticos de RBP4 apresentaram maior sensibilidade à ação da insulina (5). Os mecanismos moleculares envolvidos, no entanto, ainda são pouco conhecidos e o papel de níveis elevados de RBP4 como preditores do desenvolvimento do diabetes no contexto epidemiológico é ainda desconhecido.

Objetivos

4. Investigar o papel de adipocitocinas e marcadores de inflamação como potenciais mediadores da associação entre obesidade e diabetes em adultos de meia idade, através da observação da alteração na força dessa associação em modelos progressivamente ajustados.
5. Investigar a associação da proteína carreadora de retinol 4 (*retinol binding protein 4 – RBP4*, uma adipocitocina mais recentemente apontada como possível mediadora da relação entre obesidade e resistência à insulina) com o desenvolvimento de diabetes em adultos de meia idade.

Metodologia

Em 1987-1989, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) incluiu

15.792 indivíduos com idade entre 45 e 64 anos, selecionados probabilisticamente de quatro comunidades americanas (Forsyth County, NC; Jackson, MS; subúrbios do noroeste de Minneapolis, MN; e Washington County, MD) e os acompanhou por 9 anos, divididos em três visitas (realizadas em: 1990-1992, 1993-1995 e 1996-1998) (6).

Neste estudo diabetes foi definido por relato de diagnóstico médico, relato de uso de medicamentos antidiabéticos, ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Como a glicemia foi coletada em todas as visitas, a data em que o diabetes se estabeleceu para cada indivíduo pôde ser estimada dentro do intervalo de duas visitas, através de um algoritmo que relaciona os resultados das glicemias. Por exemplo, se um indivíduo apresentava uma glicemia de jejum de 100 mg/dl em uma visita e 127 mg/dl na próxima, é possível assumir que o estabelecimento do diabetes foi recente no intervalo de 3 anos entre as duas visitas.

Medidas

Além da glicemia, na linha de base foi realizada uma bateria de exames e entrevistas (incluindo antropometria, exames laboratoriais, história familiar de diabetes de pai ou mãe, etc.). A circunferência da cintura foi medida ao nível do umbigo e a circunferência do quadril foi definida pela maior medida ao nível do quadril. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso corporal pela altura ao quadrado (expresso em kg/m^2). Indivíduos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como obesos, aqueles com IMC entre 25 e 30 kg/m^2 foram classificados como com sobrepeso, e aqueles com IMC entre 18,5 e 25 kg/m^2 foram definidos como eutróficos. Para avaliar o risco associado a valores elevados de

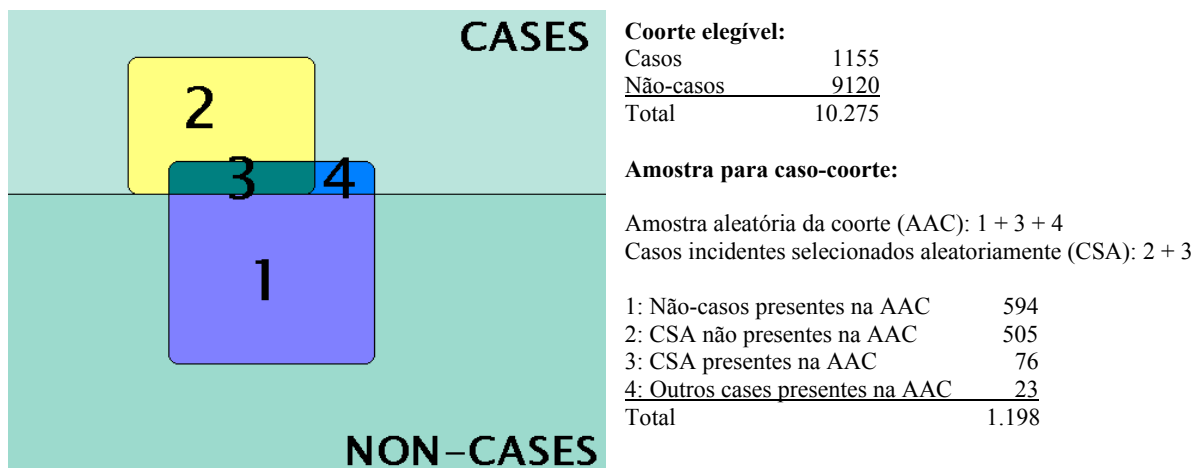
circunferência da cintura, esta variável foi dividida em quartis, de modo que o menor quartil foi considerado de referência para o cálculo da razão de riscos (*hazard ratio*).

Amostras de sangue foram separadas e congeladas a -70° C utilizando metodologia padronizada e rigoroso controle de qualidade (6).

Delineamento caso-coorte

A fim de maximizar a eficiência na investigação sobre diabetes no ARIC, foi adotado delineamento caso-coorte para análises que relacionam marcadores aferidos em apenas uma subamostra da coorte e dos casos incidentes de diabetes. Esse delineamento permite extrapolar os resultados investigados em uma parcela de indivíduos para a totalidade da coorte.

Anteriormente à seleção da amostra aleatória da coorte e dos casos incidentes, foram realizadas algumas exclusões. Dos 15.792 participantes iniciais da coorte, foram excluídos 2.018 que já tinham diagnóstico de diabetes previamente à sua inclusão no estudo, 2.506 em que as amostras laboratoriais já haviam sido esgotadas ou estavam reservadas para estudos de doença cardiovascular, 95 por constituírem minoridades étnicas fora do interesse, 879 em que o seguimento ou os dados para diagnóstico de diabetes foram incompletos, 12 com dados faltantes para antropometria, e 7 que restringiram o armazenamento de amostras biológicas. Assim, 10.275 indivíduos eram elegíveis para o subestudo. Destes, 1.155 (11,2%) desenvolveram diabetes. Uma amostra de casos foi selecionada (n=581), sendo que 72% de todos os casos negros e 39% dos casos brancos foram selecionados. Para servir de comparação, foi selecionada uma amostra aleatória da coorte elegível (n=693), sendo que 15% dos negros e 5% dos brancos foram incluídos.



Estratégia de análise

A principal abordagem estatística utilizada em estudos prospectivos emprega análises de tempo até o evento ou censura, utilizando modelos de riscos proporcionais (análise de sobrevivência). Especificamente, nas análises de caso-coorte do ARIC, os modelos de regressão são ponderados para considerar, além do efeito do delineamento, o efeito de amostragem estratificada de casos e controles.

Para descrever as associações brutas entre obesidade (definida pelo índice de massa corporal e circunferência da cintura) ou RBP4 com marcadores de inflamação, adipocitocinas e outras variáveis, serão calculadas as correlações de Spearman ponderadas para as frações amostradas de casos e não casos, brancos e negros, de modo a representarem as correlações estimadas na coorte elegível. Médias ajustadas de IMC e RBP4 entre casos incidentes e não-casos, homens e mulheres, e outros estratos, serão calculadas por ANCOVA ponderada para as frações amostradas.

Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox serão utilizados para avaliar a magnitude do risco para diabetes associado à obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

vs. IMC entre 25 e 18,5 kg/m², ou 4° vs. 1° quartis da cintura) e a níveis elevados de RBP4 (4° vs. 1° quartis para análises gerais, e 3° vs. 1° tercis para análises estratificadas), ajustados para possíveis confundidores ou potenciais mediadores. Para RBP4, a tendência linear dessa associação será testada considerando a variável que define os quartis ou tercis como contínuas nos modelos de regressão de Cox. Para considerar o efeito de delineamento e de amostragem será utilizada uma macro do software SUDAAN (Research Triangle Institute, Raleigh, NC) integrada ao SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC). Para evitar multicolinearidade, variáveis contínuas serão centradas em sua média [(valor do indivíduo – média) / desvio padrão]. Para testar heterogeneidade na associação entre obesidade ou RBP4 e diabetes (entre homens e mulheres, e outros estratos) será considerada a interação de todas as variáveis no modelo com o fator de estratificação simultaneamente. A suposição de riscos proporcionais será examinada através de gráficos dos resíduos de Martingale e Schoenfeld (7). A colinearidade entre as variáveis independentes será investigada por regressão linear onde fatores de inflação da variância (*variance inflation factors*, VIF) >5 serão considerados suspeitos de multicolinearidade.

Relação temporal entre as variáveis e efeito de mediação

Como no ARIC índices de obesidade, adipocitocinas e marcadores de inflamação foram mensurados todos na linha de base, o estabelecimento da relação temporal entre eles é limitada. Sendo assim, em modelos que contemplam todos estes fatores, sua relação pode ser entendida como de confundimento, iniciação ou mediação (ou uma combinação desses efeitos) no desenvolvimento do diabetes. Reconhecido o fato de que não é possível caracterizar rotas metabólicas através de estudos observacionais como este, cabe ressaltar sua importância como um meio de

validar, em nível populacional, os achados encontrados na ciência básica e proporcionar mais informações para o embasamento de estudos futuros sobre mediação.

Ética

Os comitês de ética das instituições envolvidas no ARIC aprovaram este estudo e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

O comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS, aprovou o projeto “Precusores inflamatórios de diabetes mellitus”, do qual o presente subestudo se refere (ANEXO).

Referências

- (1) Amuna P, Zotor FB. Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. Proc Nutr Soc 2008 Feb 1;67(1):82-90.
- (2) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2009 Jan 1;9:88.
- (3) World Health Organization. Fact sheet N°312. November, 2008. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html> . Accessed: May 29, 2009.
- (4) Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2006;8(1):7-17.

- (5) Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005 Jul 21;436(7049):356-62.
- (6) The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 2009;129(4):687-702.
- (7) Collett D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman & Hall; 1994.

APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

FROM : ASSES CIENTIFICA-FANED-UFRGS

PHONE NO. : +55513301380

Aug. 03 2001 05:04PM P1



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

RESOLUÇÃO

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: 01-201

Pesquisadores:
BRUCE B. DUNCAN
MARIA INES SCHMIDT

Título: PRECURSORES INFLAMATÓRIOS DE DIABETES MELLITUS - PORTO ALEGRE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 24 de Julho de 2001.


Profa. Themis Reverbet da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O *ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES STUDY (ARIC)*

O ARIC é um estudo epidemiológico prospectivo realizado em quatro comunidades dos Estados Unidos: 1) Forsyth County, North Carolina (incluindo a cidade Winston-Salem), 2) a cidade de Jackson, Mississippi, 3) os subúrbios a noroeste de Minneapolis, Minnesota, e 4) Washington County, Maryland (incluindo a cidade de Hagerstown). Ele foi concebido para investigar a etiologia e a história natural da aterosclerose, fatores de risco, cuidados médicos e doenças cardiovasculares, por raça e sexo.

A coorte foi iniciada em 1987, e cada centro selecionou aleatoriamente e recrutou cerca de 4.000 indivíduos com idades entre 45-64, representativos de cada comunidade. Um total de 15.792 participantes recebeu uma extensa análise, incluindo dados médicos, sociais e demográficos. Estes participantes foram reavaliados a cada três anos, sendo a primeira (inicial) em 1987-89, a segunda em 1990-92, a terceira em 1993-95, e a quarta e última em 1996-98. O seguimento anual ocorreu por telefone para manter contato com os participantes e avaliar seu estado de saúde.

Até o momento, o projeto ARIC já publicou mais de 730 artigos em revistas e jornais científicos.

O texto a seguir descreve características gerais do estudo. Detalhes maiores sobre os métodos e medidas de controle de qualidade estão descritos nos manuais de operações, disponíveis em: <http://www.csc.unc.edu/aric>. Os formulários também podem ser obtidos no mesmo endereço.

Amostragem e recrutamento

Para cada comunidade foi realizada amostragem probabilística. Em Forsyth County, as famílias foram identificadas pela área de residência. Nas outras comunidades, a seleção envolveu listagens de pessoas com idade elegível. Em Jackson, foi utilizada uma lista de pessoas que receberam habilitação para dirigir; em Minneapolis, habilitação para dirigir, título de eleitor ou outro registro de identificação disponível no distrito; e em Washington County, habilitação para dirigir e pessoas constantes em um censo privado de saúde realizado no distrito em 1975. Em todas as comunidades, todas as pessoas de idade elegível identificadas foram selecionadas como potenciais membros da coorte. As diferenças do método de amostragem entre as comunidades, em função da disponibilidade local, podem causar pequenas diferenças na representatividade da coorte, mas não devem ter impacto importante sobre as associações entre fatores de risco e seus desfechos.

Uma entrevista domiciliar foi realizada com cada membro potencial da coorte e incluiu itens sobre fatores de risco cardiovasculares, fatores socioeconômicos e história médica e familiar. Isto foi seguido por um convite para o exame clínico, quando os participantes foram instruídos a realizar jejum de 12 horas anteriormente ao exame e levar receitas e medicamentos utilizados nas duas semanas anteriores ao exame.

Exame clínico

As principais medidas, realizadas na totalidade da coorte, são citadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Exames clínicos realizados na linha de base, na totalidade de participantes, do estudo ARIC (n=15.792).

Elements of the ARIC cohort baseline examination

Sitting blood pressure	Three measurements with random zero sphygmomanometer.
Anthropometry	Weight, standing and sitting height, triceps and subscapular skinfolds, waist, hip, arm, and calf girths, and wrist breadth.
Venipuncture	Fasting blood samples for lipids, hemostasis, hematology, and chemistry.
Electrocardiogram	Digitally recorded 12-lead electrocardiogram and two-minute rhythm strip.
Ultrasound, postural change	B-mode scan for wall and lumen measurements in both carotid arteries and one popliteal artery. Supine brachial and ankle blood pressures, and heart rate and blood pressures as participant rises.
Interview	Medical history, including the Rose Questionnaire, physical activity, transient ischemic attack and respiratory symptoms, reproductive history, and medication use; and food frequency.
Pulmonary function	Digitally recorded forced vital capacity and timed expiratory volumes.
Physical exam	Brief examination, including heart, lungs, extremities, neurologic examination, and breast examination.
Medical data review	Verify selected positive findings, report selected results to participants, refer for diagnosis or treatment.
Reporting of results (deferred)	Mail results from routine medical tests to participants and their physicians.

Adaptado de: The ARIC investigators. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives*. Am J Epidemiol 1989;129(4):687-702.

Tabela 2 – Exames laboratoriais realizados na linha de base, na totalidade de participantes, do estudo ARIC (n=15.792).

Blood measurements and methods in the ARIC cohorts: 16,000 residents aged 45–64 years in four US communities

Laboratory	Measurement	Method
Lipid		
All participants	Total cholesterol	Enzymatic
	Total triglycerides	Enzymatic
	HDL* cholesterol	Dextran, magnesium precipitation
	HDL ₂ cholesterol	Dextran, magnesium precipitation
	HDL ₃ cholesterol	Calculated by subtraction
	LDL* cholesterol	Calculated, Friedewald formula
	Apolipoprotein A-I	Radioimmunoassay
	Apolipoprotein B	Radioimmunoassay
	Lipoprotein(a)	Enzyme-linked immunosorbent assay

(cont.)

(cont. Tabela 2)

Hemostasis All participants	Coagulation factors Fibrinogen Factor VII Factor VIII von Willebrand factor antigen Coagulation inhibitors Antithrombin III Protein C General screen Activated partial thrombo- plastin time	Coagulation test Coagulation test Coagulation test Enzyme-linked immunosorbent assay Thrombin inactivation Enzyme-linked immunosorbent assay Coagulation test
Chemistry All participants	Glucose Insulin Sodium, potassium Calcium Magnesium Phosphorus Creatinine Urea nitrogen Uric acid Albumin Protein	Hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase Radioimmunoassay Ion selective electrode Ø-Cresolphthalein complexone Calmagite Phosphomolybdate Jaffe test Urease Uricase Bromocresol green Biuret
Local hematology All participants	Hemoglobin Hematocrit RBC,* WBC,* and platelet count	Cyanomethemoglobin Calculated Automated counter

* HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Adaptado de: The ARIC investigators. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives*. Am J Epidemiol 1989;129(4):687-702.

Controle de qualidade

Foram implementadas medidas rigorosas de controle de qualidade para garantir que os dados fossem coletados uniformemente em todos os centros e ao longo do tempo. As equipes foram treinadas e certificadas para todos os procedimentos, conforme detalhado nos manuais do estudo. O desempenho de cada membro da equipe foi monitorado e recertificação e reciclagem foram implementadas conforme necessário. A equipe de supervisão observou diretamente a coleta de dados e revisou fitas de gravação das entrevistas realizadas com os

participantes. Medidas antropométricas foram repetidas pelo mesmo aferidor e por aferidores diferentes durante a visita do participante ao centro de pesquisa. Amostras duplicadas de sangue foram enviadas para cada laboratório em datas diferentes, com números de identificação cegos, para controle de qualidade. Esses e outros procedimentos estão descritos nos manuais do estudo.

Sub-estudos

Amostras plasmáticas da coorte-mãe estão armazenadas a -70° e o descongelamento é realizado, quando aprovado pelo Centro Coordenador, para medição de novos marcadores investigados em propostas analisadas pelo Comitê de Publicações do estudo. As medições são efetuadas pelo laboratório central do ARIC e a política para sub-estudos está também disponível em: <http://www.csc.unc.edu/aric>.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)