Lívia Gabriele Azevedo Garcia

**Confiabilidade e validação de índice inflamatório da dieta em crianças
e adolescentes: SAYCARE *Study***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Heráclito Barbosa de
Carvalho

São Paulo

2021

Lívia Gabriele Azevedo Garcia

Confiabilidade e validação de índice inflamatório da dieta em crianças e adolescentes: SAYCARE *Study*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Heráclito Barbosa de Carvalho

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Livia Gabriele Azevedo
Confiabilidade e validação de índice inflamatório
da dieta em crianças e adolescentes : SAYCARE Study
/ Livia Gabriele Azevedo Garcia. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientador: Heráclito Barbosa de Carvalho.

Descritores: 1.Estudo de validação 2.Índice
inflamatório da dieta 3.Questionário de frequência
de consumo alimentar 4.Biomarcadores 5.Inflamação
6.Pediatria

USP/FM/DBD-224/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais,
e meu amigo e eterno amor (Paulo)*

APRESENTAÇÃO

Alimentação e nutrição sempre fizeram parte da minha vida, desde minha infância, um assunto que desperta meus sentidos e sempre me encheu de dúvidas. A vida nos leva a caminhos diferentes e ao invés de escolher minha paixão por alimentos, escolhi a engenharia química como minha primeira formação (2008-2013) ou como todos dizem ela me escolheu, já em 2014 tomei a decisão de seguir minha grande paixão e cursar o curso de nutrição no Centro Universitário São Camilo, juntamente com a minha graduação consegui a minha tão sonhada iniciação científica (IC) em 2016, na Faculdade de Medicina USP, no departamento de Medicina Preventiva, com meu estimado orientador professor Dr. Heráclito B. Carvalho. Ao final da graduação em Nutrição, em 2019, já iniciei meu mestrado no mesmo departamento a convite do meu orientador.

Ingressei, então, nesse mestrado, para seguir meus sonhos, lugar onde posso usar antigos conhecimentos de estatística e unir a minha paixão pela nutrição.

Os caminhos sinuosos do mestrado me levaram a possibilidade de estágio internacional, para aprender mais sobre meu tema: Dieta Inflamatória, porém em 2020 fomos surpreendidos pela pandemia da COVID -19, que fez com que os planos de todos tivessem que ser adaptados.

Então essa dissertação é apresentada durante à crise da pandemia, que se caracteriza em crise de saúde, econômica e nutricional, sobretudo em países de média/baixa renda. A população pediátrica está sendo bastante afetada, pois com escolas fechadas, não temos mais programas de alimentação escolar em muitos estados. Para uma grande parte da população, esses programas constituem parte da alimentação diária. Além disso, as crianças estão passando mais tempo em suas residências mudando seus hábitos alimentares juntamente com seus familiares. Então fica evidente a necessidade de entender e reconhecer os desafios da nutrição principalmente na população de crianças e adolescentes, como parte indispensável à saúde.

Essa dissertação teve como fruto dois artigos, uma revisão sistemática e um artigo original, os dois tem como tema central o índice inflamatório da dieta. Os dois artigos já foram submetidos e estão anexados no final desse documento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais, *Douglas Rommel Garcia e Edina A. A. Garcia*, e o meu irmão, *Rommel Garcia*, pelo carinho, amor incondicional, pelo suporte emocional durante toda essa jornada.

A minha família, especialmente minha tia *Roza V. de Marchi*, por todo seu carinho e cuidado, e por ter seguido a profissão mais nobre de todas (professora).

A todos meus amigos, *Gabriela Serrati* (querida parceira de IC e Ycare), *Ana Luiza Mattos*, *Juliana Maciel*, *Carolina Cabral*, *Leandro Mirabelli*, que tiveram a paciência de me aguentar, me escutar e iluminar meu caminho pela longa caminhada do meu mestrado.

Ao meu melhor amigo e grande amor *Paulo V. Ataíde*, por todos os sorrisos, abraços, por sempre deixar a vida mais leve e mostrar o lado positivo de todas as coisas.

Ao meu estimado orientador, *Professor Dr. Heráclito B. de Carvalho*, coordenador do grupo YCARE (Youth/Child cArdiovascular Risk and Environmental), por sempre manter o grupo unido e abrir as portas no departamento de Medicina Preventiva e em grupos internacionais. Agradeço por todo apoio que foi dado, pela grande dose de paciência e encorajamento durante toda a jornada acadêmica. Agradeço pelos ensinamentos, palavras de animo e sabedoria, pelas conversas e conselhos, especialmente no último ano durante a pandemia.

Ao primeiro que me recebeu de braços abertos na pesquisa, quando era IC, *Professor Dr. Augusto César F. De Moraes*, um dos coordenadores do grupo YCARE, assim como do SAYCARE (*South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental*) study, sempre trabalhando com afinco para torná-lo uma realidade. Pela paciência não só comigo, mas com todos do grupo YCARE, pela sua determinação e persistência. Todos no grupo YCARE aprenderam grandes ensinamentos com o grande líder, a começar pela paciência ao orientar solicitações de financiamento de bolsas de estudos nas Agencias até na submissão de artigos, assim como, em ensinamentos de escrita científica e epidemiologia.

Minha eterna gratidão a todos os membros do grupo YCARE. Em especial:
Gabriela Serrati, Keisyanne Araújo, Ingrid Delgado, Marcus Vinicius, Vanessa Oliveira,
Guilherme Oliveira, Andressa Marcelino, Leticia Souza, Gabriele Mello. Sem vocês o
SAYCARE coorte não estaria acontecendo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as normas em vigor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (disponível em: <http://www.usp.br/internationaloffice/index.php/convenios/instituicoes-conveniadas/>):

Referências: adaptado de *International Comitês of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborada por Anneliese Carneiro de Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

LISTA DE SIGLAS

<i>DASH</i>	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCNT	Doença Crônica Não Transmissíveis
DII	<i>Dietary Inflammatory Index</i>
<i>IFN-γ</i>	Interferon -Gama
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
<i>LPS</i>	Lipopolissacarídeos
PCR	Proteína C - reativa
QFA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
R24H	Recordatório Alimentar de 24 horas
SAYCARE	<i>South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental study</i>
<i>TGF-β</i>	Fator De Crescimento Transformador Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alpha

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1: Resumo das características de inflamação aguda, crônica e crônica baixo grau.

Figura 1. Representação do balanço da resposta dos agentes pró inflamatório e anti-inflamatório.

Figura 2 – Mapa das cidades que compõem o *SAYCARE study*.

Figura 3 - Organograma de coleta de dados em cada escola visitada.

Figura 4. Fluxograma de amostra crianças.

Figura 5. Fluxograma de amostra adolescentes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição das amostras por centro (SAYCARE) de confiabilidade e validade do IID usando um QFA para alimentos inflamatórios.

Tabela 2. Composição dos perfis pró e anti-inflamatório.

Tabela 3. Diferentes tipos de frutas e vegetais reportados no R24H.

Tabela 4. Valores de IMC propostos por Cole et al. para ponto de corte para identificar sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes.

Tabela 5. Características de crianças e adolescentes de uma subamostra para análises de confiabilidade e validade do SAYCARE *STUDY*.

Tabela 6. Confiabilidade do IID em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE.

Tabela 7. Validade convergente do IID em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE.

Tabela 8. Validade critério dos grupos de alimentos em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE

Tabela 9. Validade Critério IID x PCR em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE

RESUMO

Garcia LGA. *Confiabilidade e validação do escore inflamatório da dieta em crianças e adolescentes: SAYCARE Study* [dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A inflamação crônica de baixo grau pode estar associada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis em populações jovens, geralmente durando até a idade adulta. Estudos mostram que a dieta está relacionada à inflamação crônica. O índice inflamatório da dieta (IID) é um indicador que mede o potencial inflamatório da dieta, com o auxílio de ferramentas validadas que avaliam o consumo alimentar. A validação de ferramentas que avaliam padrões inflamatórios alimentares em populações jovens que permitam resultados válidos e confiáveis é essencial para orientar estratégias de prevenção de doenças na vida adulta. **Objetivo:** Estimar o índice inflamatório da dieta (IID) em crianças e adolescentes na América do Sul e testar sua confiabilidade e validade por meio de um QFA e um biomarcador inflamatório. **Método:** Este trabalho consiste em um estudo de validação em uma amostra de crianças e adolescentes desenvolvido na América do Sul (Estudo SAYCARE). O consumo habitual de alimentos que contribuíram para o cálculo do IID foi obtido por meio de um QFA e um R24H. A confiabilidade foi testada usando o QFA (QFA1xQFA2), usando o coeficiente de correlação de *Spearman* para estimar a concordância entre as medidas. A validade do IID foi testada usando um 24HDR e um biomarcador inflamatório (PCR) usando correlação de *Spearman* e regressão linear multinível. **Resultados:** Para crianças e adolescentes, os grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios apresentaram coeficiente de correlação de *Spearman* variando de 0,31 a 0,66, validade convergente variando de 0,09 a 0,40 e validade de critério para confiabilidade variando de -0,03 a 0,18. O IID apresentou coeficiente de correlação de *Spearman* para confiabilidade variando de 0,61 a 0,69, validade convergente de 0,16 a 0,23 e validade de critério de -0,03 a 0,24. **Conclusão:** O IID apresentou confiabilidade aceitável, validade convergente fraca e validade de critério fraca em crianças e adolescentes.

Descritores: Estudo de validação; Índice inflamatório da dieta; Questionário de frequência de consumo alimentar; Biomarcadores; Inflamação; Pediatria.

ABSTRACT

Garcia LGA. *Reliability and validation of the dietary inflammatory score in children and adolescents: SAYCARE Study* [dissertation] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Low-grade chronic inflammation may be associated with developing chronic non-communicable diseases in young populations, often lasting into adulthood. Studies show that the diet is related to chronic inflammation. The Dietary Inflammatory Index is an indicator that measures the inflammatory potential of the diet, with the help of validated tools that assess food consumption. The validation of tools that assess inflammatory dietary patterns in young populations that allow valid and reliable results is essential to guide disease prevention strategies for adulthood. **Objectives:** This study aimed to estimate the Dietary Inflammatory Index (DII) in children and adolescents in South America, and to test its reliability and validity using an FFQ and an inflammatory biomarker. **Methods:** This work consists of a validation study in a sample of children and adolescents developed in South America (SAYCARE Study). The usual consumption of foods that contributed to the calculation of the IID was obtained through a FFQ and a 24HDR. Reliability was tested using the FFQ (FFQ1xFFQ2), using the Spearman correlation coefficient to estimate the agreement between measurements. The validity of the DII was tested using a 24HDR and an inflammatory biomarker (CRP) using Spearman correlation and multilevel linear regression. **Results:** For children and adolescents, the pro and anti-inflammatory food groups showed Spearman's correlation coefficient ranging from 0.31 to 0.66, convergent validity ranging from 0.09 to 0.40, and criterion validity for reliability ranging from -0.03 to 0.18. The DII showed Spearman's correlation coefficient for reliability ranging from 0.61 to 0.69, convergent validity from 0.16 to 0.23, and criterion validity from -0.03 to 0.24. **Conclusion:** The DII showed acceptable reliability, weak convergent validity and weak criterion validity in children and adolescents.

Descriptors: Validation study; Dietary inflammatory index; Food frequency questionnaire; Biomarkers; Inflammation; Pediatric.

Sumário

LISTA DE SIGLAS	9
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipótese.....	7
2. OBJETIVOS	8
3.1 SAYCARE Study	8
3.1.1 Desenho SAYCARE Study	8
3.1.2 Amostra SAYCARE Study	9
3.1.3 Coleta de Dados SAYCARE Study.....	11
3.2 Recorte do Mestrado.....	12
3.2.1 Desenho, População e Amostra desta dissertação	12
3.2.3 Biomarcador sanguíneo inflamatório	17
3.2.4 Métodos Subjetivos de Avaliação do Consumo Alimentar.....	17
3.2.5 Inserção dos Dados de Consumo Alimentar.....	19
3.2.6 Índice Inflamatório da Dieta (IID).....	19
3.2.7 Covariáveis Analisadas	22
3.2.8 Análises Estatísticas	26
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	32
5.1 Confiabilidade	33
5.2 Validade Convergente	33
5.3 Viés de medição.....	34
5.4 Critério de Validade.....	34
5.5 Limitações	35
5.6 Pontos Fortes	36
6. CONCLUSÃO.....	37
7. ASPECTOS ÉTICOS	37
ANEXO A – Artigo Original	47
ANEXO B – Artigo de revisão.....	72

ANEXO C	105
ANEXO D	106
ANEXO E.....	107

1.INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são, por definição, doenças crônicas não-infecciosas e não-transmissíveis. Dentre as mais comuns temos: obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, câncer, doenças respiratórias crônicas, e doenças neurológicas (1). As DCNT têm sido a causa mais comum de morte e incapacidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento, pelo menos nas últimas três décadas (1, 2). Sendo que no período 2007 até 2017 ocorreu um aumento global de 22,7% de mortes causadas por essas doenças (3).

É sabido que existem alguns mecanismos fisiopatológicos em comum as DCNT, esses mecanismos desempenham papéis importantes no início e desenvolvimentos e contribuem para a patogênese dessas doenças. Dentre alguns desses mecanismos a inflamação vem se destacando (4).

A inflamação é a reação natural do corpo para lidar com infecções promovidas por patógenos ou lesões, com o objetivo de curar feridas e promover a regeneração tecidual (5). Quando o tecido é danificado, por trauma físico ou por um patógeno, é desencadeada uma complexa cascata de eventos (4, 6). Numerosas células e complexos inflamatórios colaboram para atacar o patógeno invasor, limpar detritos, reconstituir a matriz extracelular e ajudar na proliferação e transferência de células saudáveis para o local alvo. A resposta inflamatória é frequentemente iniciada pelos mastócitos. Quando danificados, os mastócitos liberam histamina, um aminoácido que aumenta a permeabilidade dos capilares adjacentes (5, 7). O aumento do fluxo sanguíneo e a permeabilidade dos vasos permitem o recrutamento de células inflamatórias, incluindo interleucinas, neutrófilos, citocinas e monócitos para o tecido danificado, uma vez eliminada a causa da infecção ou pelo menos controlada, mecanismos entram em cena para interromper a inflamação, a fim de limitar mais danos ao hospedeiro e iniciar o reparo tecidual (8). Esse processo de autorregulação é denominado “resolução” da inflamação e envolve a ativação de mecanismos de feedback negativo, como a secreção de citocinas anti-inflamatórias, a inibição de cascatas de sinalização pró-inflamatória, a liberação de receptores para mediadores inflamatórios e a ativação de células reguladoras. A inflamação adequadamente controlada é essencial para manter a

homeostase do indivíduo, mas a inflamação que envolve perda de tolerância ou processos regulatórios pode se tornar patológica (8, 9).

Como apresentado na figura 1 o resultado de qualquer resposta inflamatória é ditado pelo equilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Cada uma dessas vias opostas é mediada por diferentes citocinas e tem influências hormonais. Por exemplo, a inflamação é favorecida por IL-1 β , IL-6 e TNF- α , enquanto é inibida por IL-10 e TGF- β (10, 11). No entanto em alguns casos como por exemplo na inflamação crônica ou excessiva é visto que as condições em que os mecanismos que mediam a homeostase e o equilíbrio entre as duas vias ficam comprometidos (11).

Figura 1. Representação do balanço da resposta dos agentes pró inflamatório e anti-inflamatório.

**IL-1 α : interleucina-1alfa; IL-1 β : interleucina-1beta; TNF- α : fator de necrose tumoral 1 alfa; IFN- γ : interferon -gama; IL-6: interleucina-6; IL-17: interleucina-17; PCR: proteína C-reativa; IL-4: interleucina-4, TGF- β , fator de crescimento transformador beta.*

A inflamação pode ser classificada como aguda, crônica ou de baixo grau (Quadro 1). A inflamação aguda é a resposta inicial do corpo a um agente infeccioso ou outro gatilho inflamatório como danos nos tecidos por ferimentos ou lesões, e é alcançada pelo aumento do movimento dos leucócitos (granulócitos) do sangue para o local da infecção (12). Uma cascata de eventos bioquímicos é ativada e propaga a resposta inflamatória, envolvendo o sistema vascular local, o sistema imunológico e várias células dentro do tecido lesionado. A inflamação aguda é tipicamente autolimitada, com a “resolução”

sendo ativada quando a causa da resposta inicial é contida ou eliminada (13). A própria resolução é um processo ativo que envolve tipos celulares específicos e citocinas anti-inflamatórias específicas (12, 13).

A inflamação prolongada ou crônica envolve uma mudança progressiva no tipo de células presentes no local da inflamação e destruição e cicatrização simultâneas do tecido devido ao processo inflamatório em andamento (14). A inflamação pode se tornar patológica devido à perda de tolerância e / ou de processos regulatórios, como a resolução. Quando isso se torna excessivo, podem ocorrer danos irreparáveis aos tecidos e aparecimento de doenças no indivíduo (14). Tais doenças (artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais, dermatite atópica, psoríase e asma) são caracterizadas por concentrações elevadas de marcadores inflamatórios e de células inflamatórias ativadas no local do dano tecidual e na circulação sistêmica (15).

A inflamação crônica também pode ser de "baixo grau" e, nessas circunstâncias, manifestações clínicas evidentes podem ser mínimas ou ausentes; a elevação nas concentrações de marcadores inflamatórios e de células inflamatórias na circulação sistêmica não é tão grande quanto a observada nas condições inflamatórias crônicas. Inflamação assintomática de baixo grau pode ocorrer no tecido adiposo como uma característica da obesidade (12). Nessas condições, o próprio adipócito se torna a fonte de adipocinas associadas à inflamação como IL-6, o TNF- α , a leptina embora também ocorra infiltração de tecido adiposo por macrófagos e células T, o que faz importantes contribuições para a produção inflamatória do tecido adiposo (16) e ainda produção de outros fatores inflamatórios como da proteína c reativa (PCR). As adipocinas (IL-6, o TNF- α , a leptina) liberadas provavelmente contribuem para a resistência à insulina observada na obesidade (17). Ou também em pessoas idosas que costumam exibir inflamação crônica de baixo grau que pode contribuir para a fragilidade, dependendo dos níveis plasmáticos de fatores como TNF- α e IL-6 (18).

Em condições como a obesidade e em pessoas idosas (envelhecimento) é possível notar outro fator de agravo a essa inflamação de baixo grau, quando falamos em relação a microbiota intestinal (19-21). Já é sabido que a microbiota é alterada de forma significativa pelo processo de envelhecimento e na obesidade, nota-se uma queda prejudicial na qualidade e diversidade da microbiota nessas duas situações, causando

assim um aumento na permeabilidade intestinal aos lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), um potente estimulante inflamatório, que vem sendo estudado como gatilho para a inflamação sistêmica de baixo grau (22). O LPS é encontrado na membrana externa de bactérias Gram-negativas, como *Proteobacteria* (por exemplo, *Escherichia coli*), e atua como endotoxina. Nessas populações, uma maior contagem de bactérias produtoras de LPS no cólon, juntamente com uma menor de *bifidobactérias* (23), essa combinação parece promover um aumento na permeabilidade intestinal, levando a níveis mais altos de LPS no plasma (denominado endotoxemia metabólica). Através da interação com o receptor tipo Toll 4 em células mononucleares, o LPS derivado da microbiota pode ser um importante gatilho no desenvolvimento de inflamação de baixo grau (21-23).

	Inflamação aguda	Inflamação crônica	Inflamação crônica de baixo grau
Gatilho	Patógenos, lesões.	Falha em resolver a inflamação aguda devido a patógenos não degradáveis, corpos estranhos persistentes ou reações autoimunes.	Distúrbio metabólico, infecção crônica.
Principais células envolvidas	Neutrófilos e outros granulócitos, células mononucleares (monócitos, macrófagos); Células T tardia.	Células mononucleares (monócitos, macrófagos, células T, células B), neutrófilos, fibroblastos.	Células mononucleares (monócitos, macrófagos, células T, células B), neutrófilos, adipócitos (se houver tecido adiposo).
Mediadores	Aminas vasoativas, eicosanóides; quimiocinas e citocinas tardias.	Citocinas, quimiocinas, eicosanóides, fatores de crescimento, espécies reativas de oxigênio, enzimas hidrolíticas	Citocinas, quimiocinas, adipocinas (se houver tecido adiposo), eicosanóides, espécies reativas de oxigênio, enzimas hidrolíticas
Início	Imediato	Tardio	Tardio
Duração	Poucos dias	Ilimitados	Ilimitados
Resultados	Resolução, formação de abscesso, inflamação crônica	Destrução de tecidos, fibrose, necrose	Nenhuma patologia evidente, dano tecidual (vascular), aumento da resistência à insulina, acúmulo de lipídios intracelulares

Quadro 1: Resumo das características de inflamação aguda, crônica e crônica baixo grau (12-17)

Esse estado de inflamação crônica de baixo grau também está pode estar associada com o desenvolvimento de outras doenças crônicas como diabetes, câncer e doenças cardiovasculares em populações adultas (24-27). Em populações jovens essa associação também foi encontrada somada aos comportamentos do estilo de vida (28, 29), e ainda sabe-se que esse tipo de inflamação nessa população perdura para a vida adulta (30-34).

Entre os comportamentos de estilo de vida, a dieta, principalmente o que a compõe, vem apresentando grande impacto no desenvolvimento e está associado as DCNT (26, 29, 35, 36) e consequentemente padrões dietéticos vêm sendo associados diretamente com marcadores inflamatórios (6, 35, 37-39).

Estudos epidemiológicos multicêntricos sugerem que uma alimentação rica em vegetais crus, azeite, peixe, grãos integrais, frutas, ou seja, um padrão dietético mediterrâneo está associado a baixos níveis de marcadores inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR) (36, 40, 41). Outros padrões dietéticos também estão associados a baixos níveis desses biomarcadores inflamatórios como dieta *DASH* (42), dieta vegetariana (43, 44) dietas *plant based* (41). Por outro lado, um padrão dietético ocidental, *Western diet*, composto por uma dieta rica carne vermelha, alto teor de gordura saturada, carboidratos refinados, bebidas açucaradas, tem sido associada a um estado de inflamação crônica com níveis altos de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, PCR e TNF- α (45-47). Nutrientes específicos, como os ácidos graxos (omega-3) (48-51), fibras (52-54), ingestão moderada de álcool (55, 56), vitamina E (57-61), vitamina C (62-64), β - caroteno (65, 66) e magnésio (67, 68) também se mostraram consistentemente associados a níveis mais baixos de inflamação.

Em suma a literatura atual mostra a existência de alimentos de perfil pró-inflamatórios (Carnes processadas, carne vermelha, alimentos ultraprocessados, bebidas açucaradas, guloseimas) que estão associados a altos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios (IL-6, PCR e TNF- α), e a existência de alimentos de perfil anti-inflamatório (Frutas frescas, vegetais crus e legumes) estão associados a baixos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios (IL-6, PCR e TNF- α) (40, 41, 69-72) .

Entendendo-se agora o poder modulador da dieta na inflamação e sua associação direta aos biomarcadores inflamatórios (69, 72, 73) . As evidências atuais nos sugerem que a influência da dieta na inflamação é baseada em diferentes abordagens: nos estudos

com base em apenas nutrientes, nos grupos alimentares, ou em análises de padrões de dietéticos (35, 74). Por conta disso, o estudo de padrões de alimentos e também dos índices alimentares tornou-se popular, por conta da facilidade com que essas medidas são geradas e interpretadas a partir da avaliação do consumo alimentar ou de dados alimentares já existentes. E mais, esses índices também vêm sendo muito utilizados pois, consideram que ingerimos combinações complexas de alimentos, ao invés de nutrientes isolados. Esta abordagem também é mais facilmente interpretada em termos de mensagens no contexto de saúde pública e atenção primária (6, 35, 39).

Existem alguns tipos de índices alimentares populares em pesquisas epidemiológicas:

- 1) As baseadas em recomendações dietéticas como o *Healthy Eating Index-2010*, baseado na diretriz dietética americana (75, 76);
- 2) Os relacionados a adesão a alguns determinados tipos de alimentos como *Mediterranean Dietary Index* (77, 78);
- 3) Os índices derivados de estudos específicos usando técnicas de regressões, como lineares ou análise de componentes principais como é o caso do *Dietary Inflammatory Index* (DII) (79-81).

Sabe-se que padrões dietéticos e índices relacionados a dieta têm demonstrado associação com níveis séricos de PCR, IL-6 e TNF- α entre adultos e idosos (82-84). E, dada a sua força de associação, algum desses índices vem sendo utilizados com preditor de mortalidade e doenças como como câncer, obesidade, doença cardiovascular e síndrome metabólica (85-88).

Considerando que os estudo publicados utilizando padrões dietéticos/índices relacionados a inflamação foram predominantemente conduzidos com adultos (89, 90) ou idosos (91). E mais, que não se observou estudo com foco em crianças e adolescentes saudáveis da América do Sul. Os poucos estudos encontrados abordando populações jovens, em sua maioria são em países de alta renda como: os europeus e nos EUA (92-95).

Outro ponto a ser considerado é que a alimentação pouco saudável, com base em padrões alimentares inflamatórios, começa geralmente na infância e adolescência e

desenvolve-se ao longo da vida, favorecendo o surgimento de doenças crônicas na idade adulta (96-99).

Então, estudar a dieta, em populações de crianças e adolescentes, por meio de ferramentas validadas, frente aos biomarcadores inflamatórios, assume importância significativa, visto que associações com índices relacionados a dietas inflamatórias com desfechos em saúde estão diretamente relacionadas com o método de mensuração da dieta, por exemplo: recordatório alimentar de 24 horas (R24H), Questionário de Frequência Alimentar (QFA), diário alimentares e registros (100, 101).

Diante desse panorama de não existir métodos validados que meçam um índice inflamatório da dieta na população pediátrica da América do Sul, torna-se crucial a validação de ferramentas que avaliem os padrões alimentares inflamatórios em populações jovens a fim de se obter resultados válidos e confiáveis, para a prevenção de doenças crônicas na vida adulta.

1.1 Hipótese

O índice inflamatório da dieta está relacionado com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes da América do Sul.

2. OBJETIVOS

- ⇒ Estimar o escore do índice inflamatório da dieta (IID) em crianças e adolescentes da América do Sul a partir de dois métodos subjetivos de avaliação do consumo alimentar;
- ⇒ Testar a confiabilidade do índice inflamatório da dieta (IID) utilizando um Questionário de Frequência Alimentar (QFA);
- ⇒ Testar a validade preditiva do índice inflamatório da dieta (IID) comparado ao biomarcador inflamatório em crianças e adolescentes da América do Sul.

3. METODOLOGIA

Foi utilizada uma amostra crianças e adolescentes obtidas do estudo **SAYCARE: South Americ Youth/child Cardiovascular and Environment Study**” realizado em sete cidades da América do sul (102).

No item 3.1 é descrito o estudo e os procedimentos metodológicos para obtenção das medidas.

3.1 SAYCARE Study

3.1.1 Desenho SAYCARE Study

O SAYCARE Study (**“Desenho e implementação do estudo SAYCARE: South Americ Youth/child Cardiovascular and Environment Study”**) é um estudo epidemiológico observacional, do tipo transversal e de viabilidade (102). O SAYCARE study foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP), protocolo de pesquisa **nº232/14** e também pelos comitês de ética em pesquisa de cada um dos demais centros. O SAYCARE é financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (proc. **471266/2013-2**) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) mediante processo: **2014/11468-6**; E bolsas de pós-doutorado no Brasil (proc. **2014/13367-2** e **2014/25233-0**); pós-doutorado no exterior (proc. **2015/14319-4**); e iniciação científica (proc. **2015/18876-5** e **2015/19172-1**). Além disso, também recebeu fomento 13 de diferentes parceiros internacionais: 1. Collaborative Projects Fund -

Instituto Nacional de Salud del Niño (Peru); 2. Estratégia de Sustentabilidade - Universidade de Antioquia (Colômbia) (**processo: 2014-2015**); 3.Secretariado de Extensão Universitária e Bem Estar do Estudante - Universidad de Buenos Aires (Argentina).

3.1.2 Amostra SAYCARE Study

A população do estudo multicêntrico e de viabilidade SAYCARE foi de crianças e adolescentes de três a dezessete anos de sete cidades localizadas na América do Sul: Buenos Aires (Argentina), Lima (Peru), Medellín (Colômbia), Montevideu (Uruguai), Santiago (Chile), São Paulo e Teresina (Brasil) (102).

Figura 2 – Mapa das cidades que compõem o *SAYCARE study*.

Os sujeitos da pesquisa foram selecionados em cada cidade em duas etapas: 1) as escolas foram selecionadas com base na idade dos alunos, estratificadas por grupos (pré-escolar [3-5 anos], escolares [6-10 anos] e adolescentes [11-17 anos]) e tipos de escola (pública ou privada; proxy do status socioeconômico [SES]) na pré-escola, escola primária e ensino médio matriculados e 2) a amostragem aleatória foi realizada usando listas de alunos (todos os alunos de uma seleção de turmas nas escolas selecionadas,

somente em Medellín, as duas etapas foram selecionadas por conveniência, sendo cada sexo representado por 50% dos participantes).

O tamanho da amostra foi calculado com base na experiência de outros estudos multicêntricos, onde estudos-piloto de viabilidade foram realizados e a confiabilidade e validade dos métodos utilizados foram observadas (103).

Vários cálculos de tamanho de amostra foram realizados para permitir análises de confiabilidade dos questionários e realizar uma avaliação de validade / concordância entre os dois métodos de medição (objetivo e subjetivo) na população estudada. Cada cálculo do tamanho da amostra foi adaptado para cada propósito do trabalho. Por exemplo, os parâmetros de cálculo usados para analisar a confiabilidade do questionário SES foram: α bicaudal de 0,05 (erro tipo I), β ou potência (erro tipo II) de 0,10 e coeficiente de correlação e coeficiente kappa de 0,80 cada. A partir desses parâmetros, estimamos uma amostra necessária de 28 indivíduos de cada cidade (aproximadamente 210 sujeitos de pesquisa por grupo para as sete cidades) para análises de confiabilidade / concordância entre a primeira e a segunda medidas. Prevendo perdas e rejeições de 20%, convidamos 240 crianças e 240 adolescentes de cada cidade, totalizando aproximadamente 580 sujeitos da pesquisa.

O colégio participante foi convidado, e foram passadas informações acerca dos objetivos e metodologia do estudo, onde pode consentir (ou não) em colaborar com o projeto. Assim como o colégio os pais e alunos que participaram do estudo também receberam as informações do projeto por meio do Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e reunião anterior a coleta de dados, via esclarecimento efetuado pelos pesquisadores a qualquer momento.

Os pais e a escola foram notificados que poderiam solicitar desistência do estudo sem ônus, a qualquer momento, e que os dados coletados teriam apenas destino para pesquisa científica. No final das análises e coletas de dados os resultados e um breve diagnóstico médico foi repassado aos pais.

Critérios de exclusão: incapacidade dos responsáveis em responder aos questionários, gravidez, dados incompletos dos questionários, e ausência do TCLE assinado pelo pai, mãe ou responsável. **Critério de inclusão:** serão admitidos todos os indivíduos selecionados no processo de amostragem.

3.1.3 Coleta de Dados SAYCARE Study

Equipes multidisciplinares realizaram as coletas dos dados, uma para cada centro, constituídas por sete pesquisadores treinados. Esta equipe multidisciplinar composta por avaliadores, médico e enfermeira, coletou dados de medidas antropométrica, pressão arterial, saliva, urina, maturação sexual, sangue e ainda aplicou questionários. Essas equipes passaram por treinamento de quarenta horas a fim de capacitá-las e padronizar os procedimentos (102).

O treinamento com conteúdo teórico e prático foi feito em dois dias, com intervalo de uma semana. Este treinamento simulou o trabalho de campo na tomada de três medidas de dez crianças por avaliador. O treinamento seguiu as seguintes etapas: teste de versão final dos questionários, antropometria, acelerometria, maturação sexual e coleta de saliva, logística do trabalho de campo e avaliação de desempenho dos entrevistadores. A coleta de dados pelas equipes foi realizada em 5 visitas (Figura 3) (102).

Figura 3 - Organograma de coleta de dados em cada escola visitada.

Na última visita a entrega dos resultados foi acompanhada do respectivo laudo médico e realizada de forma individualizada para a criança ou adolescente submetidos ao teste. Em caso positivo de alterações constantes do laudo, foram fornecidas orientações aos pais, e quando necessário, indicação de dirigirem-se a Unidade Básica de Saúde mais próxima e/ou acompanhamento médico (102).

3.2 Recorte do Mestrado

Estudo de Validação do IID com auxílio de um Questionário de Frequência Alimentar para alimentos pró-inflamatórios e Recordatório Alimentar de 24 horas

3.2.1 Desenho, População e Amostra desta dissertação

Para os cálculos amostrais usados para analisar a confiabilidade dos questionários que foram utilizados nesse trabalho de mestrado foram utilizados os parâmetros: α de 0,05 (erro tipo I), β ou potência (erro tipo II) de 0,10 e coeficiente de correlação e coeficiente kappa de 0,75 cada. A partir desses parâmetros, estimamos uma amostra necessária de 22 indivíduos de cada centro (São Paulo, Teresina, Buenos Aires, Medellín, Lima, Montevideu e Santiago).

Nesse trabalho com uma amostra a posteriori do estudo SAYCARE, participaram um total de 371 crianças (3 a 10 anos) e 249 adolescentes (11 a 17 anos) dos centros de São Paulo, Teresina, Buenos Aires, Medellín, Lima, Montevideu e Santiago caracterizados na Figura 4 e 5, que indica o fluxograma do processo amostral de acordo com o tipo de análise a ser realizada.

Adotou-se os seguintes critérios de exclusão e inclusão para as sub-amostras:

Critérios de exclusão: incapacidade dos responsáveis em responder os questionários; ausência de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelos responsáveis e assentimento de cada criança para coleta de amostras de sangue.

Critério de inclusão: Crianças e adolescentes (3 a 17 anos) com informações completas: sexo, idade, peso e altura, possuir pelo menos um R24hrs e QFA e coleta de sangue realizada e avaliado biomarcador inflamatório,

Figura 4. Fluxograma de amostra crianças.

Figura 5. Fluxograma de amostra adolescentes.

A amostra total do estudo SAYCARE foi de 1127 crianças e 495 adolescentes. Para este estudo em particular foram excluímos os participantes de pesquisas por não apresentarem dados completos de sexo, data de nascimento, peso, altura e terem dados de consumo alimentar não plausíveis. Trabalhamos com diferentes números amostrais a depender do objetivo, a saber:

Para as análises de confiabilidade foram excluídas 222 crianças e 147 adolescente por não terem preenchido o segundo QFA, com uma amostra final de 149 crianças e 102 adolescentes;

Para validade de constructo foram excluídas 114 crianças e 103 adolescente por não terem preenchido pelo menos dois R24hrs, com uma amostra final de 257 crianças e 146 adolescentes;

Para validade critério foram excluídas 302 crianças e 216 adolescentes por não terem feito a avaliação de sangue e por não terem análise do biomarcador PCR, pois para

as análises de sangue ocorreu um sorteio aleatório em cada sala de aula onde apenas 30% das crianças e adolescentes realizaram esse exame. Ficando com uma amostra final de 69 crianças e 33 adolescentes.

Mesmo com a redução de participantes por perdas, a amostra foi suficiente para realizar as análises de confiabilidade e validade. Adicionalmente, para validade de critério, foi realizada uma análise post-hoc, considerando o erro bicaudal de 0,05 (tipo I), erro β de 0,20 (erro tipo II) e um coeficiente de correlação de 0,30, resultando em 8 participantes para cada centro, totalizando 32 crianças e 32 adolescentes. A Tabela 1 mostra a distribuição da amostra para cada análise do centro de estudo SAYCARE.

Tabela 1. Composição das amostras por cidades, para estimativa de confiabilidade e validade do IID usando um QFA para alimentos inflamatórios no estudo SAYCARE.

	São Paulo	Teresina	Buenos Aires	Medellín	Lima	Montevideo	Santiago	Total
Crianças								
Confiabilidade	10	18	11	49	13	22	26	149
Validade Convergente	45	26	5	72	49	24	36	257
Validade Critério	47	8	6	0	8	0	0	69
Adolescente								
Confiabilidade	12	7	0	20	39	5	19	102
Validade Convergente	43	8	0	20	40	4	31	146
Validade Critério	15	4	2	0	12	0	0	33

Índice Inflamatório da Dieta (IDD); Questionário de Frequência Alimentar (QFA);

3.2.2 Coleta e Processamento de sangue

Na coleta de sangue a fim de mensurar níveis séricos de Proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR), para tanto, as famílias foram orientadas a manter os participantes em jejum na manhã do dia da coleta e foram informados que, após a coleta de sangue, seria oferecido um café da manhã. As coletas foram realizadas em cada escola, no início da manhã, checando-se com cada criança o jejum noturno de 10-12 horas e o sangue foi

colhido pelo sistema Vacutainer (Becton Dickinson, UK) (104). Todos os procedimentos foram padronizados e testados durante a fase piloto do estudo (102).

Enfermeiros de cada equipe de pesquisa foram às escolas para coletar 15 ml de sangue da veia antecubital dos participantes. Estes 15 ml de sangue foram distribuídos num tubo de 5 ml com EDTA a 1 mg/ml como anticoagulante, tubo de 5 ml de heparina e 5 ml de tubo de soro (102).

Após a extração do sangue, o seguinte protocolo foi seguido:

- As amostras descansaram por 10 minutos em temperatura ambiente.
- As amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 3000 rpm.
- As amostras foram armazenadas a -70 ° C.

Condições de armazenamento e transporte: Após a amostragem, os tubos foram colocados em prateleiras na posição vertical em caixas de transporte e armazenados no escuro, a 4 ° C, e as caixas foram transportadas para o laboratório. Uma vez no laboratório, as amostras foram imediatamente depositadas na área de amostras gerenciais, registradas e enviadas para a área analítica. As amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 2200 ge 20 ° C, dentro de 30 a 90 minutos após a coleta da amostra. As determinações hematológicas e químicas clínicas foram realizadas imediatamente. O soro foi dividido em três alíquotas e armazenado em criotubos. Dois deles foram analisados no país de origem e o terceiro tubo foi enviado por uma empresa de transporte especializado, a -70 ° C, a São Paulo para revisão e avaliação da confiabilidade. Vinte e sete amostras de soro de Buenos Aires e vinte e duas de Teresina, medidas no laboratório local correspondente, também foram usadas para testar a estabilidade de diferentes biomarcadores durante o transporte de amostras no laboratório de referência em São Paulo. Para garantir a rastreabilidade e as condições ideais de transporte de Buenos Aires e de Teresina para São Paulo, foram realizadas diretrizes internacionais, como Boas Práticas Clínicas, Boas Práticas de Laboratório, regulamentos da Conferência Internacional de Harmonização e da Associação Internacional de Transporte Aéreo (IATA) 13. No laboratório de referência (Laboratório Central do HC/FMUSP), as amostras foram medidas na mesma corrida (104).

Em cada cidade, as amostras foram coletadas em todas as escolas por uma enfermeira, que transferiu as amostras sob condições ótimas de transporte e tempo, para um laboratório contratado especializado e padronizado que realizou as análises. Não houve armazenamento das amostras a longo prazo, todas as amostras foram armazenadas por mínimo tempo possível, apenas até as análises descritas serem realizadas que após estas análises foram descartadas pelo protocolo padrão do Laboratório Central do HC/FMUSP. O coeficiente de variação (CV) intra-ensaio <1,9%, CV inter-ensaio <2,4%, estavam nos valores médios de CV desses parâmetros. A PCR sérica foi determinada por ensaio de imunoturbidimetria na mesma plataforma, CV intra-ensaio <1,9% e inter-ensaio <2,5% (104).

3.2.3 Biomarcador sanguíneo inflamatório

Nesse estudo utilizamos o biomarcador inflamatório: Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR).

As concentrações de PCR foram medidas em um laboratório central com um ensaio de alta sensibilidade usando nefelometria (BN2-Nephelometer, Siemens, Deerfield, IL USA). O limite inferior de detecção do ensaio foi 0,02 mg / dL (104).

3.2.4 Métodos Subjetivos de Avaliação do Consumo Alimentar

Questionário de Frequência Alimentar (QFA): Ferramenta que avalia o consumo alimentar habitual, nesse estudo dos últimos três meses, na forma de questionário contendo uma lista de alimentos. O indivíduo responde com que frequência cada item da lista é consumido em número de vezes, nesse caso frequência diária, semanal ou mensal (105). Nesse estudo foram criados sete questionários diferentes, um para cada centro do estudo. Para a confecção desses questionários foram pesquisados os alimentos consumidos com maior frequência por crianças e adolescentes de cada centro, então selecionados 80 principais e categorizados 11 classes (cereais e legumes, tubérculos; legumes e vegetais; frutas; gorduras e óleos; carnes e derivados, peixes e ovos; leite e derivados; leguminosas; bebidas; produtos açucarados; diversos) de acordo com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação. Após essa investigação foram detectados 56 alimentos que eram comuns aos países do estudo SAYCARE.

Alimentos típicos de cada centro foram incluídos aos seus respectivos QFA. Para os centros que serão avaliados nesse estudo São Paulo, Teresina, Buenos Aires e Lima foram acrescentados aos 56, respectivamente 11,13,7, e 5 alimentos. Então o QFA *SAYCARE study* de cada centro, já validado por grupos de alimentos, resultou em um total de 67 alimentos para São Paulo, 69 para Teresina, 63 para Buenos Aires e 61 para Lima (106).

Todos os sujeitos da pesquisa responderam duas vezes ao QFA (QFA1 e QFA2), com intervalo de duas semanas para avaliação da confiabilidade (107). Para gerenciar, organizar e facilitar a coleta, os dados coletados no QFA1 e QFA2 foram inseridos em uma plataforma web segura (102).

O QFA forneceu dados sobre o tamanho das porções e frequência diária, permitindo estimar a ingestão diária de alimentos em gramas ou mililitros de cada porção diária, multiplicando a frequência de consumo pelo tamanho da porção. Por fim, os alimentos foram categorizados em pró-inflamatórios (bebidas açucaradas, carnes processadas, carnes vermelhas, salgadinhos, doces) e anti-inflamatórios (frutas e vegetais)(40, 41, 71) tabela 2.

Por exemplo, no caso de frutas e vegetais (Perfil anti-inflamatório). As frutas e verduras foram questionadas separadamente em diferentes grupos como frutas frescas, suco de frutas frescas, vegetais crus, vegetais cozidos, sopa de vegetais e molho de tomate. Esses grupos foram definidos em nove frequências de ingestão, a saber: (1) Nunca / menos de uma vez por mês; (2) 1–3 vezes por mês; (3) uma vez por semana; (4) 2–4 vezes por semana; (5) 5–6 vezes por semana; (6) uma vez ao dia; (7) 2–3 vezes por dia; (8) 4–5 vezes por dia; e (9) 6 ou mais vezes por dia (106).

Se o pai ou responsável respondeu que seu filho geralmente come uma porção de fruta 2-3 vezes por dia e uma porção de vegetais por dia, a ingestão diária total de frutas e vegetais foi calculada como:

[fruta: 80 (porção média) $\times$ 2,5 (2–3 vezes por dia) = 200 g / dia] + [vegetais: 50 (porção média) $\times$ 1 (uma vez por dia) = 50 g / dia]

Portanto, a ingestão diária total de frutas e vegetais (Σ AI = perfil anti-inflamatório) foi (200 + 50) 250 g por dia.

Recordatório Alimentar de 24h (R24H): Instrumento de avaliação, no formato de questionário, que ajuda a definir e quantificar todos os alimentos e bebidas do dia anterior ao da entrevista com auxílio de medidas caseiras (colher, copos, xícaras etc.) (108, 109), nesse estudo foi aplicado em três dias diferentes, dois em dias de semana e um no final de semana (102). O primeiro questionário foi necessariamente preenchido com auxílio de um nutricionista treinado e então os outros dois foram preenchidos, pelos responsáveis (no caso das crianças), na casa do participante (102). O preenchimento do questionário foi anteriormente orientado em reuniões, que pais, responsáveis, crianças e adolescentes que foram convidados a participar quando o estudo foi apresentado e também com instruções descritas no próprio questionário (102).

Os dados obtidos no questionário R24H foram inseridos em uma plataforma ibero-americana de pesquisa de consumo alimentar, que avalia a ingestão de nutrientes e energia. Os bancos de dados de composição de alimentos incluídos foram: o Banco de Dados Espanhol de Composição de Alimentos (Bedca); o *National Nutrient Database for Standard Reference Release* (USDA) e o Ibero-American Food Database. Além disso, alguns alimentos típicos brasileiros foram incluídos neste software, considerando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO). Por fim, os dados do R24h foram inseridos no software e tabulados em planilha Excel e agrupados de forma a convergir com os itens correspondentes do QFA. Os dados obtidos em pelo menos dois R24H, em gramas (ou mililitros, para bebidas), foram somados, e a média foi calculada para fornecer a ingestão média diária (107). Por fim, os itens alimentares do 24HDR foram agrupados em alimentos pró e anti-inflamatórios, conforme descrito anteriormente, para permitir uma comparação direta entre o QFA e o R24H (análise de validade).

3.2.5 Inserção dos Dados de Consumo Alimentar

A inserção dos dados de alimentos consumidos obtidos através dos métodos subjetivos (R24H e QFA) foi feita pela ferramenta EVAFINUT, um software que utilizando um banco de dados de alimentos ibero-americanos (FINUT), Dados Espanhol de Composição de Alimentos (BEDCA), o Banco Nacional de Nutrientes para Referência Padrão (USDA), permite avaliar com base no consumo alimentar, a ingestão de energia e nutrientes.

3.2.6 Índice Inflamatório da Dieta (IID)

O cálculo DII, será feito um somatório de alimentos de perfil pró-inflamatório e anti-inflamatório. Já é conhecido na literatura a existência de perfis alimentares pró-inflamatório e anti-inflamatório para crianças e adolescentes. Esses perfis foram validados juntamente com biomarcadores pró-inflamatórios, como PCR, IL-6 e TNF-alfa (40, 41, 71, 110). Esses alimentos que compõe esses perfis estão representados na tabela 2.

Tabela 2. Composição dos perfis pró e anti-inflamatório. (40, 41, 71, 110)

Perfil Pró – Inflamatório	Perfil Anti-inflamatório
Carne vermelha	Frutas Frescas ³
Carne processada ¹	Vegetais crus e cozidos ⁴
Bebidas açucaradas	
Doces (alimentos ricos em açúcar)	
<i>Snack</i> ²	

¹ Hambúrguer, linguiça, presunto, peito de peru, mortadela (carne curada), salsicha;

² Alimentos ricos em gordura e sal: Salgadinhos em geral, salgadinhos, pizzas e congelados ou prontos para comer;

³ 22 tipos de frutas e sucos de frutas frescas;

⁴ 30 tipos de vegetais crus ou cozidos, sopa de vegetais e molho de tomate;

Para o cálculo do IID, por meio dos instrumentos de avaliação subjetiva do consumo alimentar, foi feita a soma dos alimentos, em gramas, com perfil pró-inflamatório (ΣPI) e anti-inflamatório (ΣAI) e, em seguida, a soma dos alimentos pró-inflamatórios foi subtraída da soma dos alimentos anti-inflamatórios de cada participante.

$$IID = \Sigma PI - \Sigma AI$$

Por exemplo:

Primeiro: Calcular o consumo diário dos alimentos pró e anti-inflamatórios listados na tabela 2.

Segundo: Fazer a soma do consumo diário em gramas de todos os alimentos pró-inflamatórios.

$$(\Sigma PI) = (\text{carne vermelha} + \text{carne processada} + \text{bebidas açucaradas} + \text{doces} + \text{salgadinhos})$$

Terceiro: Fazer a soma do consumo diário em gramas de todos os alimentos anti-inflamatórios.

$$(\Sigma AI) = (\text{frutas frescas} + \text{vegetais crus e cozidos})$$

Quarto: Subtraia a soma do consumo diário, em gramas, de todos os alimentos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios

A existência de perfis alimentares pró-inflamatórios e anti-inflamatórios para crianças e adolescentes já é conhecida na literatura. Esses perfis foram validados em conjunto com biomarcadores pró-inflamatórios em populações jovens, como PCR, IL-6 e TNF-alfa (40, 41, 71). Em algumas revisões sistemáticas, pesquisadores apontam que a PCR é o biomarcador mais utilizado em estudos de associação entre padrões alimentares inflamatórios ou escore inflamatório e este biomarcador (111).

Lembrando que nestes perfis, pró e anti-inflamatórios, cada item são grupos de alimentos então por exemplo na categoria de frutas temos uma quantidade significativa de variedade de frutas (mais de 20 tipos) e sucos de frutas frescas, no caso de vegetais (30 tipos) temos vegetais crus e cozidos, sopas de vegetais e molho de tomate (tabela 3). Como no grupo de alimentos pró-inflamatórios, por exemplo, no grupo de carnes processadas que é composto por: hambúrguer, salsicha, presunto, peito de peru, mortadela. Esses itens que compõem esses perfis são mostrados na tabela 2.

Tabela 3. Diferentes tipos de frutas e vegetais reportados no R24H.

Frutas	Vegetais
Abacate	Abobora
Água de coco natural	Abobrinha
Ameixa	Acelga
Banana	Alface
Laranja	Alho
Maça	Aspargo
Mamão formosa	Batata
Mamão Papaia	Batata doce
Manga	Berinjela
Melancia	Beterraba
Melão	Brócolis
Morango	Cebola
Pêra	Cenoura
Pêssego	Chuchu
Salada de Frutas	Cogumelo
Suco de cenoura natural	Couve
Suco de laranja natural	Couve- flor
Suco de limão natural	Ervilha
Tangerina	Espinafre
Tomate	Feijão Branco
Uva roxa	Feijão carioca
Uva verde	Feijão Preto
	Gengibre
	Lentilha
	Mandioca
	Mandioquinha
	Milho verde
	Pepino
	Pimenta
	Sopa de vegetais

Rendo-Urteaga et. al (107)

3.2.7 Covariáveis Analisadas

Antropometria

Equipes de campo e treinamento de avaliadores: Cinco equipes de pesquisadores previamente treinados coletaram os dados, um em cada cidade. Essas equipes realizaram medidas antropométricas [peso, altura, circunferências (pescoço, cintura e quadril) e espessura das dobras cutâneas (tríceps, subescapular, bíceps e supra-ilíaca)], condições de saúde bucal, entrega e recolhimento dos questionários. Cada equipe teve um

responsável e foi composta por pesquisadores, um médico e uma enfermeira. O número final de pesquisadores nessas equipes dependeu das possibilidades de cada cidade, com um mínimo de cinco, obrigatoriamente. Os custos de coleta de dados (questionários impressos e ganhos dos entrevistadores) fora de São Paulo foram financiados por instituições locais.

Essas equipes de avaliadores de campo participaram de um programa de treinamento com 40 horas de trabalho para obter as qualificações necessárias para a realização de trabalho de campo com (grau mínimo no ensino médio). O treinamento foi padronizado em todos os seus procedimentos e consistiu em duas sessões, teóricas e práticas, com um intervalo de cinco dias entre cada sessão. Medidas em triplicas foram feitas em 10 crianças por avaliador, simulando o trabalho de campo real. Essas sessões anteriores incluíram a versão final dos questionários, antropometria, pressão arterial, logística do trabalho de campo e avaliação do trabalho dos entrevistadores. Uma vez feita a terceira medição, testes estatísticos apropriados foram realizados para identificar a necessidade de um segundo treinamento. Para isso, foi utilizada a medição de erro técnico (TEM), que é o indicador utilizado para estimar com maior precisão a consistência intra e interobservador. Os dados obtidos neste treinamento foram excluídos da análise final do estudo, uma vez que tem o único propósito de treinamento das equipes. No entanto, esses dados foram avaliados e um relatório foi entregue aos participantes. O coeficiente de confiabilidade (R) referente à variação medida entre os indivíduos também foi calculado. Este coeficiente é independente do erro de medição e é usado em paralelo com o TEM para corresponder à confiabilidade relativa das medidas antropométricas (112). Os valores considerados aceitáveis para a variabilidade intraobservador seguiram a diretriz da OMS (113). Se estas condições não fossem cumpridas, o avaliador era substituído. As medidas de R foram usadas para combinar a confiabilidade relativa das diferentes medidas antropométricas. R como porcentagem foi calculado usando a seguinte equação:

$$R\% = 1 - (\text{total TEM}^2 / \text{Desvio Padrão}^2).$$

Para comparar o TEM avaliado para medir diferentes populações de TEM, ele foi transformado em TEM relativo (% TEM) usando a seguinte equação:

$$TEM\% = (TEM / \text{média}) \times 100.$$

Utilizamos o manual de referência de padronização antropométrica da OMS (113) como segue: peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril, circunferência do pescoço e dobras cutâneas (bíceps, tríceps, subescapular, supra-iliaca). Todas as variáveis antropométricas foram medidas uma vez nesta ordem e, em seguida, as medições foram repetidas uma ou duas vezes na mesma ordem. A terceira medida foi realizada somente no caso de qualquer par de leituras exceder a diferença máxima permitida para uma determinada variável (peso 100 g; circunferências 5 mm; comprimento/altura 7 mm; dobras cutâneas 2 mm). As avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador em cada cidade em uma sala privada da escola. Todas as medidas foram tomadas com o mínimo de roupas possível e sem sapatos. O estado nutricional da criança foi determinado de acordo com o *International Obesity Task Force* (IOTF) destacando sobrepeso e obesidade na Tabela 4 (114, 115).

Tabela 4. Valores de IMC propostos por Cole et al. para ponto de corte para identificar sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes.

Idade	Sobrepeso		Obesidade	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5,5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10,5	20,22	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11,5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,02	26,67
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15,5	23,60	24,17	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,70	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25,00	25,00	30,00	30,00

FONTE: Cole et. al (2000) (114)

Fatores Demográficos e Ambientais

- Sexo e data de nascimento.
- Endereço da residência.

Fatores Socioeconômicos

- *Educações Pais/Responsáveis:* A educação será classificada como ensino médio ou inferior, alguma faculdade, mas nenhum grau, ou grau de bacharel ou mais, de acordo com anos de educação formal na escola.

3.2.8 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas com o software Stata versão 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA). O critério de significância estatística foi estabelecido em 5%.

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva da amostra deste estudo, que inclui o cálculo da média (desvio padrão, DP) para as variáveis contínuas e o percentual (%) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis categóricas. A normalidade da amostra foi previamente verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

O IID e a ingestão diária dos alimentos pró-inflamatórios e anti-inflamatório individuais que o compõem foram calculados a partir do QFA para que sua confiabilidade e validade (116) fossem determinadas pelos coeficientes de correlação de *Spearman*. Estimamos a força da concordância por meio dos pontos de corte do coeficiente de correlação definidos a partir da seguinte classificação: fraca = 0,10 a 0,29, moderada = 0,3 a 0,69 e forte = 0,70 a 1,0 (117). Consideramos uma correlação aceitável para coeficientes de análise de confiabilidade e validade maior que 0,30, conforme recomendado na literatura para comportamentos de estilo de vida (117), porém alguns estudos que avaliam de métodos de consumo alimentar utilizam coeficientes maiores que 0,20 como padrão aceitável (118).

A validade critério do IID foi testada usando a ferramenta QFA para estimar o consumo habitual de alimentos inflamatórios, contra um biomarcador inflamatório (PCR) usando correlação de *Spearman* e modelos de regressão linear multinível para variáveis contextuais (centro e tipo de escola) e individuais (sexo, idade, energia). Participantes com PCR > 10mg / dL foram excluídos das análises, por ser um valor sugestivo de inflamação ativa ou infecção (119).

4. RESULTADOS

O objetivo deste estudo foi obter um escore do IID com auxílio de um QFA e R24H na população de crianças e adolescentes sul-americanos. Estamos, portanto, fornecendo métodos válidos para aplicação em estudos com vários desenhos epidemiológicos na América do Sul.

As análises descritivas para confiabilidade e validade estão apresentadas na tabela 5, divididas por faixa etária, segundo sexo, tipo de escola, IMC, circunferência da cintura e PCR. Independentemente do tipo de análise, pelo menos 20% das crianças apresentavam sobrepeso / obesidade e pelo menos 30% dos adolescentes.

Comparando o consumo alimentar médio do perfil pró-inflamatório (ΣPI), obtido pelo QFA1, o consumo obtido pelas crianças foi de 557,2g e dos adolescentes foi de 618,0g; é possível perceber um maior consumo desse perfil alimentar pelos adolescentes. O mesmo ocorre quando observamos o consumo obtido pelo QFA2, crianças $\Sigma PI = 504,2g$ e adolescentes $\Sigma PI = 580,5g$. Ao comparar o consumo alimentar médio do perfil pró-inflamatório (ΣPI) obtido pelo R24H, as crianças consumiram 731,8g e os adolescentes 819,5g, portanto, observa-se um maior consumo desse grupo pelos adolescentes.

Ao se analisar o consumo médio de alimentos com perfil anti-inflamatório (ΣPA), obtido pelo QFA1, foi obtido crianças consumindo 319,1g e adolescentes 404,4g, nota-se maior consumo desses alimentos pelos adolescentes. O mesmo é observado para o QFA2, para crianças $\Sigma PA = 278,5g$ e adolescente $\Sigma PA = 337,0g$. Já para o mesmo perfil anti-inflamatório (ΣPA), mas observando o consumo médio obtido pelo R24H, verifica-se para crianças o consumo de 303,2g e para adolescentes 223,4g, apresentando maior consumo desse grupo de alimentos em crianças do que em adolescentes.

Para as análises de confiabilidade encontrou-se, nos grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios, confiabilidade moderada de acordo com os coeficientes de Spearman ρ (variando de 0,51 a 0,66 em crianças e 0,31 a 0,59 em adolescentes). Para o IID, foi obtido confiabilidade moderada com coeficiente de 0,69 para crianças e 0,61 para adolescentes, conforme tabela 6.

Foi encontrado validade convergente de fraca a moderada nos grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios de acordo com os coeficientes de Spearman (variando de 0,40 a 0,20 em crianças e 0,29 a 0,09 em adolescentes. Para o IID, tivemos validade convergente fraca para crianças ($\rho = 0,23$) e adolescentes ($\rho = 0,16$), conforme tabela 7.

Para validade critério encontrou-se, nos grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios, confiabilidade baixa a moderada de acordo com os coeficientes de Spearman ρ variando de -0,06 a 0,25 em crianças e -0,02 a 0,39 em adolescentes, evidenciado na tabela 8. Em relação ao IID para crianças, foi encontrada correlação fraca do score com o biomarcador ($\rho = -0,03$) e correlação fraca para adolescentes ($\rho = 0,24$), destacadas na tabela 9.

Os resultados da regressão multinível mostraram que a variância entre as ferramentas de cálculo do IID, QFA em relação ao R24H, foi de 43,3% para as crianças, com coeficiente de regressão (R) de 0,32. Para os adolescentes, foi observado uma variância de 15,5% e um coeficiente de regressão (R) de 0,24. Por outro lado, ao analisar a validade de critério, comparando o IID com o biomarcador PCR, a variância apresentada para as crianças foi de 43,9% com coeficiente de regressão (R) 0,48, enquanto para os adolescentes a variância foi de 61,7% e o coeficiente de regressão (R) 0,33, destacado na tabela 9.

Tabela 5. Características de crianças e adolescentes de uma subamostra para análises de confiabilidade e validade do SAYCARE *STUDY*.

	Confiabilidade				Validade Convergente				Validade Critério			
	Crianças (n = 149)		Adolescentes (n=102)		Crianças (n = 257)		Adolescentes (n=146)		Crianças (n = 69)		Adolescentes (n=33)	
	%	Média (IC 95%)	%	Média (IC 95%)	%	Média (IC 95%)	%	Média (IC 95%)	%	Média (IC 95%)	%	Média (IC 95%)
Idade		6,8 (6,4 7,2)		14,5 (14,0 14,9)		6,7 (6,4 7,0)		14,5 (14,1 14,9)		8,2 (7,7 8,6)		15,1 (14,4 15,8)
Sexo												
Feminino	54,4	(46,3 62,2)	55,8	(46,0 65,3)	56,4	(50,3 62,4)	50,7	(42,5 58,8)	47,8	(36,2 59,7)	48,5	(31,6 65,7)
Masculino	45,3	(37,8 53,7)	44,1	(34,7 54,0)	43,6	(37,6 49,7)	49,3	(41,2 57,4)	52,2	(40,3 63,8)	51,5	(34,3 68,4)
Escola												
Pública	58,4	(50,3 66,1)	31,4	(23,0 41,1)	51,4	(45,2 57,5)	43,8	(36,0 52,0)	46,4	(34,8 58,3)	27,3	(23,0 41,1)
Particular	41,6	(33,9 49,7)	31,4	(58,8 77,0)	48,7	(42,5 54,8)	56,1	(48,0 64,1)	52,1	(41,7 65,2)	72,7	(54,6 85,5)
IMC												
Baixo Peso	6,7	(3,6 12,1)	3,9	(1,5 10,1)	5,8	(3,5 9,5)	2,7	(1,0 7,1)	2,9	(0,4 19,3)		
Eutrofia	67,1	(59,1 74,2)	62,7	(52,9 71,7)	70,4	(64,5 75,7)	65,1	(56,9 72,4)	73,6	(55,7 86,0)	66,7	(48,5 80,9)
Sobrepeso	17,4	(12,1 24,5)	26,5	(18,7 36,0)	13,2	(9,6 18,0)	24	(17,7 31,6)	17,6	(7,9 34,9)	33,3	(19,1 51,5)
Obesidade	8,7	(5,11 14,5)	6,8	(3,3 13,8)	10,5	(7,3 14,9)	8,2	(4,7 14,0)	5,9	(1,4 21,6)		
CC		57,3(55,9 58,8)		74,1 (72,4 75,7)		57,7 (56,7 58,7)		74,3(72,7 75,9)		59,1 (57,1 61,1)		74,6 (72,4 76,8)
PCR										0,60 (0,38 0,82)		0,32 (0,20 0,60)

Intervalo de confiança (IC 95%); Índice de massa corporal (IMC) (kg/m²); Circunferência da cintura (CC); Proteína C reativa de alta sensibilidade (CRP) mg/dl;

Tabela 6. Confiabilidade do IID em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE.

	CRIANÇA (n= 149)						ADOLESCENTE (n =102)					
	QFA1			QFA2			QFA1			QFA2		
	n	Média	(IC 95%)	Média	(IC 95%)	ρ^*	n	Média	(IC 95%)	Média	(IC 95%)	ρ^*
Grupo alimentos pro-inflamatório												
Bebidas açucaradas	146	274	(212,1 336,1)	253,9	(193,0 314,9)	0,66	97	346,7	(276,9 416,5)	297,7	(236,7 358,7)	0,59
Carne processada	126	23,0	(19,7 26,3)	21,8	(18,8 24,8)	0,63	93	28,7	(23,1 34,2)	34,3	(26,2 42,3)	0,54
Carne vermelha	141	52	(44,2 59,8)	58,8	(48,1 69,5)	0,54	93	52,2	(35,4 69,0)	55,0	(41,9 68,4)	0,57
Doces	149	175,9	(146,4 205,4)	154,2	(130,0 178,3)	0,51	102	165,8	(139,4 192,1)	177,5	(137,9 217,0)	0,31
Snacks	136	35,6	(29,7 41,5)	29,8	(25,2 34,4)	0,56	96	35,1	(28,9 41,4)	41,0	(30,1 51,8)	0,42
Grupo alimentos Anti-inflamatório												
Frutas	149	279,8	(242,8 316,8)	239,1	(205,5 272,6)	0,58	97	353,5	(272,0 434,9)	298,3	(240,6 356,0)	0,53
Vegetais	133	50,1	(41,5 58,6)	49,2	(39,1 59,4)	0,59	75	62,5	(40,1 84,9)	50,8	(37,1 64,5)	0,47
Grupos												
Pro - Inflamatório	149	557,2	(489,1 625,3)	504,2	(435,2 573,3)	0,57	102	618,0	(539,9 696,1)	580,5	(496,6 664,5)	0,52
Anti-inflamatório	149	319,1	(278,7 359,5)	278,5	(241,7 315,3)	0,63	97	404,4	(315,7 493,2)	337,0	(273,9 401,3)	0,55
IID	149	238,1	(166,3 309,9)	225,7	(158,3 293,2)	0,69	102	223,3	(121,0 325,6)	259,5	(176,4 342,7)	0,61

Intervalo de confiança (IC 95%); Questionário de frequência alimentar (QFA); Índice Inflamatório da Dieta (IID); IID = Σ AI - Σ PI; ρ = coeficiente de correlação de Spearman

Tabela 7. Validade convergente do IID em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE.

Tabela 7. Validação convergente do IID em uma subamostra do ESPEDoS SATFENRE.														
CRIANÇA (n= 257)								ADOLESCENTE (n =146)						

Intervalo de confiança (IC 95%); Questionário de frequência alimentar (QFA); Recordatório Alimentar 24horas (R24H); Índice Inflamatório da Dieta (IID); IID = Σ AI - Σ PI; ρ = coeficiente de correlação de Spearman

Tabela 8. Validade critério dos grupos de alimentos em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE

		Crianças (n=69)		Adolescentes (n=33)	
		QFA1 x PCR		QFA1 x PCR	
		ρ	(95% IC)	ρ	(95% IC)
Grupo alimentos Pro-Inflamatórios					
	Bebidas Açucaradas	0,01	(-0,23 0,24)	0,04	(-0,30 0,38)
	Carne Processada	0	(-0,23 0,23)	0,26	(-0,09 0,56)
	Carne Vermelha	0,25	(-0,46 0,36)	0,39	(0,06 0,65)
	Doces	-0,06	(-0,29 0,18)	-0,02	(-0,36 0,33)
	Fast - food/Snacks	0,03	(-0,21 0,27)	0,08	(-0,27 0,42)
Grupos Alimentos Anti-Inflamatório					
	Frutas	0,03	(-0,21 0,27)	0,11	(-0,25 0,43)
	Vegetais	0,24	(0,00 0,44)	0,30	(-0,05 0,58)

Intervalo de Confiança (IC 95%); Questionário de Frequência Alimentar (QFA); Proteína Reativa - C ultrasensível (PCR); Coeficiente correlação Spearman (ρ)

Tabela 9. Validade Critério IID x PCR em uma subamostra do ESTUDO SAYCARE.

		Σ PI (g/day)	(Σ AI) (g/day)	IID (g/day)
CRIANÇA (n=69)	Média	447,7	314,7	132,97
	(IC 95%)	(386,56 508,80)	(236,01 393,40)	(30,62 235,33)
	ρ	0,01	0,03	-0,03
	R^*	-	-	0,48
	PCV*	-	-	43,94
ADOLESCENTE (n=33)	Média	536,75	291,33	245,43
	(95% IC)	(421,53 651,98)	(177,73 404,94)	(107,77 383,08)
	ρ	0,16	0,07	0,24
	R^*	-	-	0,33
	PCV*	-	-	61,7

Intervalo de Confiança (IC 95%); Coeficiente de Spearman (ρ); *Proportional change attributable to region-level variance* (PCV); Coeficiente de regressão (R); Somatório grupo de alimentos Sum Pró-inflamatórios (Σ PI); Somatório grupo de alimentos Anti-inflamatório (Σ AI); Σ AI - Σ PI (IID);

* coeficiente de modelos de regressão multinível depois de ajustados para o centro; tipo de escola, sexo, idade e ingestão energética total

5. DISCUSSÃO

Testou-se a confiabilidade e a validade de um QFA recentemente desenvolvido e R24H para classificar a ingestão alimentar por meio de um índice entre crianças e adolescentes sul-americanos. O índice inflamatório da dieta se mostrou confiável para

crianças e adolescentes sul-americanos. A validade convergente foi fraca para crianças e adolescentes, com validade de critério fraca para crianças e adolescentes.

5.1 Confiabilidade

Observou-se que o QFA1 apresentou maiores estimativas do consumo de alguns grupos de alimentos inflamatórios nas duas faixas etárias. Porém, essa diferença só é percebida em crianças, evidenciada no IID, apresentando um $\Delta = 12,9\text{g}$ entre os questionários de frequência alimentar. Assim como no SAYCARE QFA1, estimativas mais elevadas de consumo alimentar no primeiro QFA também são evidenciadas em outros estudos (107, 120, 121).

Para as análises de confiabilidade encontrou-se, nos grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios, confiabilidade moderada de acordo com os coeficientes de Spearman ρ (variando de 0,51 a 0,66 em crianças e 0,31 a 0,59 em adolescentes), que foi também observado em outros estudos, como em *Flood et al.* estudo com crianças australianas que os coeficientes de correlação, para análise de confiabilidade do QFA, variam de 0,29 a 0,83 (122) e também em uma revisão sistemática recente que constatou que um QFA que apresente coeficientes maiores que 0,50 é considerado uma ferramenta confiáveis para estudos epidemiológicos (123).

O índice apresentou confiabilidade aceitável com coeficientes de Spearman de 0,69 para crianças e 0,61 para adolescentes.

5.2 Validade Convergente

O R24H apresentou maiores estimativas de consumo em alguns grupos de alimentos inflamatórios e menores em outros quando comparado ao QFA1, refletindo maiores valores de IID em crianças ($\Delta = 255,3\text{g}$) e adolescentes ($\Delta = 304,6\text{g}$), diferente dos achados desse estudo na literatura é observado maiores estimativas de consumo alimentar no QFA1 em relação ao R24H (124-126) tanto para crianças como para adolescentes.

Observou-se também os coeficientes de Spearman variando de 0,40 a 0,20 em crianças e 0,29 a 0,09 em adolescentes nos grupos de alimentos pró e anti-inflamatórios, apesar de alguns coeficientes se mostrarem moderados a baixos isso também é observado

em outros estudos de validade entre um QFA e R24H (118, 127), como em *Notario-Barandiaran et. al* onde os coeficientes de correlação tiveram média de 0,21 (128).

O IID apresentou validade convergente fraca para crianças (0,23) e adolescentes (0,16).

5.3 Viés de medição

Existem estudos que avaliam a validade de instrumentos subjetivos de consumo alimentar na população pediátrica, com resultados inconsistentes, e isso pode ser devido a: relato indireto dos pais (129), hábitos alimentares da população estudada (125) e, embora o R24H geralmente ser usado como padrão ouro, não é uma medida perfeita de ingestão alimentar (120, 125, 129). Entre as crianças, o consumo é geralmente relatado pelos pais / responsáveis, resultando em relatos muitas vezes não confiáveis (129) devido a fatores como o nível de escolaridade dos pais (130), um desejo de influenciar o relato do que foi consumido (131), e a não participação na rotina das refeições das crianças, gerando relatos imprecisos, que podem levar a coeficientes de validade inaceitáveis na área da epidemiologia nutricional ($p < 0,30$) (132, 133).

Em adolescentes o que a literatura nos mostra é o esquecimento ou a lembrança de apenas alguns alimentos consumidos, além da dificuldade em estimar o tamanho das porções gerando relatos imprecisos de consumo alimentar (134, 135).

5.4 Critério de Validade

Para validade critério entre IID e o biomarcador inflamatório (PCR), foram encontrados coeficientes de Spearman variando de -0,03 a 0,24. Uma correlação fraca foi observada em crianças e adolescentes.

Existem poucos estudos na literatura que validam índices calculados por meio de ferramentas subjetivas com biomarcadores inflamatórios, principalmente na população pediátrica (81, 92, 95). Nos dois estudos com a população de crianças que validam um índice que mede o potencial inflamatório (baseado em parâmetros alimentares como nutrientes e fitoquímicos) com um biomarcador inflamatório (PCR), em Khan et al. , estudo com a população de crianças da América do Norte, foi encontrada correlação significativa entre a PCR (92). Observa-se neste estudo que o índice foi calculado usando

micronutrientes, fitoquímicos e macronutrientes; é possível que, por esse motivo, os resultados tenham divergido de nosso estudo. Já em Barragán-Vázquez et al. com a população crianças mexicanas de 11 anos, assim como neste estudo, não foi encontrada correlação entre um índice inflamatório e o biomarcador PCR (95).

Para adolescentes, os resultados deste estudo estão de acordo com estudos realizados com a população jovem europeia; esses estudos mostraram correlações fracas entre a PCR (e outros biomarcadores) com um escore alimentar inflamatório (71, 94, 136). No estudo com adolescentes portugueses que avaliou a associação de um índice inflamatório da dieta alimentar com alguns biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR, o que se encontrou foi uma associação com outros biomarcadores (IL-6 e C4), mas não com a PCR. Um achado interessante deste estudo foi que o índice inflamatório da dieta estava associado ao biomarcador inflamatório geral elaborado no estudo (94). Este fato também foi evidenciando em uma revisão com adultos, que buscava evidências entre índice inflamatório da dieta e biomarcadores inflamatórios (111). Em outro estudo, com adolescentes europeus, um índice inflamatório da dieta foi associado a outros biomarcadores, como TNF- α , IL-1, 2, IFN- γ e moléculas de adesão. No entanto, não foram associados à PCR e à IL-6 (71). Já no estudo com adolescentes turcos não foi encontrado associação entre um índice inflamatório da dieta com o biomarcador PCR, apenas com IL-6 (136).

Existem outros estudos avaliando a associação de grupos de alimentos com o PCR, onde níveis elevados de PCR foram associados ao maior consumo de doces e alimentos processados e ao baixo consumo de frutas e vegetais (40, 41, 137-139), o que também difere dos achados deste estudo, que na maioria dos grupos de alimentos obteve-se uma correlação baixa (crianças p variando de -0,06 a 0,25; adolescente p variando de -0,02 a 0,39) como exceção do grupo de vegetais ($p=0,30$) e carne vermelha ($p=0,39$) que apresentaram coeficientes de correlação aceitáveis.

5.5 Limitações

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, a perda da amostra para análises de confiabilidade (perda na 2ª medição do QFA) e também nas análises de validade (não preenchimento do R24H), que pode ter sido ocasionada pela extensa lista que os

questionários apresentam, causando fadiga no preenchimento do questionário (133). Isso apresenta um desafio na condução de grandes estudos na população pediátrica usando ferramentas subjetivas de consumo alimentar. Apesar disso, nossa amostra foi grande o suficiente para este tipo de análise de acordo com a literatura (132, 140). Por razões financeiras, nossa amostra para validade de critério (QFA1 x PCR) foi reduzida. Embora a análise post hoc tenha se mostrado positiva, esse fato pode ter influenciado os resultados dos coeficientes de correlação.

Além disso, o uso de apenas um biomarcador inflamatório para validade de critério é uma limitação. Estudos com outras populações mostram melhores coeficientes de correlação quando associados a índices inflamatórios com mais de um biomarcador inflamatório (71, 94); entretanto, não há consenso na literatura sobre quais e quantos biomarcadores devem ser usados .

5.6 Pontos Fortes

Este estudo teve alguns pontos fortes. Este é o primeiro estudo epidemiológico a validar uma ferramenta que mede o potencial inflamatório da dieta de crianças e adolescentes na América do Sul. O estudo incluiu uma comparação de uma medida subjetiva (IID) e objetiva (biomarcador) em uma população jovem e multicultural de países de baixa e média renda, uma área de pesquisa que antes era limitada em sua maioria em países de alta renda (71, 92, 94); portanto, este estudo adiciona significativamente ao corpo da literatura nesta área de pesquisa. Além de ajustes individuais usuais como sexo, idade, energia, análise multinível, foram feitos ajustes para fatores contextuais, incluindo cidade e tipo de escola, o que não foi feito em estudos semelhantes (92, 95).

Por fim, o escore IID foi calculado usando alimentos em vez de macronutrientes, micronutrientes e componentes de alimentos como outros índices, seguindo assim a tendência das novas diretrizes alimentares para países como Brasil, França, Israel, Canadá, México, Chile e Uruguai e mais recentemente a Bélgica (141). De acordo com a nova classificação, os alimentos são categorizados pelo seu nível de processamento (142), destacando a importância de focar nos alimentos e não em micro e macronutrientes, pois comemos alimentos e não apenas componentes. Além disso, utilizar alimentos, e não componentes alimentares, tanto na prática clínica quanto em pesquisas epidemiológicas,

é uma forma mais prática e pode minimizar erros em possíveis mensurações de componentes da dieta. Em estudo brasileiro com população adulta feminina, que já utiliza essa nova classificação de alimentos, alimentos ultra processados foram associados a níveis mais elevados de PCR, mostrando um possível caminho para pesquisas futuras na população pediátrica utilizando essa classificação de alimentos (143).

6. CONCLUSÃO

Essa dissertação de mestrado sobre um índice que mede o potencial inflamatório da dieta em crianças e adolescentes do *SAYCARE study*, mostrou que o IID é uma ferramenta confiável para a população pediátrica utilizando uma ferramenta subjetiva (QFA) para avaliar o consumo alimentar e o biomarcador PCR como medida objetiva. Para crianças e adolescentes, apresentou validade convergente fraca e validade de critério fraca. Nota-se que, em ambas as faixas etárias, o consumo dos alimentos que compõem o IID possui forte influência cultural, evidenciada na análise de regressão multinível.

Por fim muitos são os desafios quando falamos de consumo alimentar e biomarcadores inflamatórios na população pediátrica, mais estudos precisam ser realizados com essa população, incluindo países de baixa renda pois existe uma escassez desse tipo de estudo nesses países, e com a utilização de outros biomarcadores inflamatórios como Il-6, TNF-alfa, adiponectina e outras interleucinas.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Esta dissertação sobre o índice inflamatório da dieta, recebeu aprovação do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sob protocolo de pesquisa n° **116/19** (Anexo C).

O SAYCARE study foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP), protocolo de pesquisa n° **232/14** (Anexo D), e pelos comitês de ética em pesquisa de cada um dos centros participantes do SAYCARE study (Anexo E).

8. REFERÊNCIA

1. Ebrahim S, Pearce N, Smeeth L, Casas JP, Jaffar S, Piot P. Tackling non-communicable diseases in low- and middle-income countries: is the evidence from high-income countries all we need? *PLoS Med.* 2013;10(1):e1001377.
2. Mensah GA, Mayosi BM. The 2011 United Nations high-level meeting on non-communicable diseases: the Africa agenda calls for a 5-by-5 approach. *S Afr Med J.* 2012;103(2):77-9.
3. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88.
4. Camps J, Garcia-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2014;824:1-4.
5. Warnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Diaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1153:164-75.
6. Phillips CM, Chen LW, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, et al. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(8).
7. Keibel A, Singh V, Sharma MC. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr Pharm Des.* 2009;15(17):1949-55.
8. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.
9. Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev.* 2017;40:142-8.
10. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:316.
11. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-86.
12. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106 Suppl 3:S5-78.
13. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6(12):1191-7.
14. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101 Suppl 1:S1-45.
15. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63.
16. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2011;37(6):413-20.
17. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):26-34.
18. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9.
19. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr.* 2014;111(3):387-402.

20. Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol*. 2013;43(12):3108-15.
21. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):747-56.
22. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(6):737-43.
23. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(1):36-46.
24. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
26. Minihiene AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012.
27. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulos D, Kuijsten A, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1533-42.
28. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-7.
29. Willett WC, Stampfer MJ. Current evidence on healthy eating. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:77-95.
30. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*. 2013;71(4):174-87.
31. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2004;50(10):1762-8.
32. Wolters M, Bornhorst C, Schwarz H, Rise P, Galli C, Moreno LA, et al. Association of desaturase activity and C-reactive protein in European children. *Pediatr Res*. 2017;81(1-1):27-32.
33. Zucchetto A, Gini A, Shivappa N, Hebert JR, Stocco C, Dal Maso L, et al. Dietary inflammatory index and prostate cancer survival. *International Journal of Cancer*. 2016;139(11):2398-404.
34. Ryu S, Shivappa N, Veronese N, Kang M, Mann JR, Hebert JR, et al. Secular trends in Dietary Inflammatory Index among adults in the United States, 1999-2014. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(10):1343-51.
35. Shivappa N. Diet and Chronic Diseases: Is There a Mediating Effect of Inflammation? *Nutrients*. 2019;11(7).
36. Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, et al. Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment. *Lancet Glob Health*. 2015;3(3):e132-42.
37. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511-27.
38. Navarro P, de Dios O, Jois A, Gavela-Perez T, Gorgojo L, Martin-Moreno JM, et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. *Nutrients*. 2017;9(3).

39. Hebert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr.* 2019;10(2):185-95.
40. Gonzalez-Gil EM, Tognon G, Lissner L, Intemann T, Pala V, Galli C, et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr.* 2018;57(4):1397-407.
41. Gonzalez-Gil EM, Santabarbara J, Russo P, Ahrens W, Claessens M, Lissner L, et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr.* 2016;55(8):2459-68.
42. Nilsson A, Halvardsson P, Kadi F. Adherence to DASH-Style Dietary Pattern Impacts on Adiponectin and Clustered Metabolic Risk in Older Women. *Nutrients.* 2019;11(4).
43. Haghghatdoost F, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, Rouhani MH. Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 2017;20(15):2713-21.
44. Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Knutsen S, Fan J, Lloren J, Bellinger D, et al. Lower C-reactive protein and IL-6 associated with vegetarian diets are mediated by BMI. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2018;28(8):787-94.
45. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):1029-35.
46. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1369-79.
47. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1489-97.
48. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):439-46.
49. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nakaya N, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):223-9.
50. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysoshoou C, Skoumas Y, et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):120-4.
51. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134(11):2991-7.
52. Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, et al. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1062-9.
53. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1335-9.
54. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):760-6.
55. Avellone G, Di Garbo V, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Scaglione R, et al. Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(1):41-7.
56. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 2001;357(9258):763-7.

57. van Herpen-Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Bots ML, Kluft C, Princen H, Hendriks HF, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(10):915-21.
58. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(6):733-8.
59. Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid oxidation, interleukin 1 beta secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest.* 1996;98(3):756-63.
60. van Tits LJ, Demacker PN, de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF. alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(2):458-64.
61. Murphy RT, Foley JB, Tome MT, Mulvihill NT, Murphy A, McCarroll N, et al. Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(8):959-65.
62. Chien CT, Chang WT, Chen HW, Wang TD, Liou SY, Chen TJ, et al. Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1111-7.
63. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):321-6.
64. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):567-74; quiz 726-7.
65. Erlinger TP, Guallar E, Miller ER, 3rd, Stolzenberg-Solomon R, Appel LJ. Relationship between systemic markers of inflammation and serum beta-carotene levels. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1903-8.
66. Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, Gross MD. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(11):1065-71.
67. King DE, Mainous AG, 3rd, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):166-71.
68. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1068-74.
69. Norde MM, Collese TS, Giovannucci E, Rogero MM. A posteriori dietary patterns and their association with systemic low-grade inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(3):331-50.
70. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res.* 2016;36(5):391-401.
71. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(6).
72. Piccand E, Vollenweider P, Guessous I, Marques-Vidal P. Association between dietary intake and inflammatory markers: results from the CoLaus study. *Public Health Nutr.* 2019;22(3):498-505.
73. Pickworth CK, Deichert DA, Corroon J, Bradley RD. Randomized controlled trials investigating the relationship between dietary pattern and high-sensitivity C-reactive protein: a systematic review. *Nutr Rev.* 2019;77(6):363-75.

74. Bujtor M, Turner AI, Torres SJ, Esteban-Gonzalo L, Pariente CM, Borsini A. Associations of Dietary Intake on Biological Markers of Inflammation in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(2).
75. Heroux M, Janssen I, Lam M, Lee DC, Hebert JR, Sui X, et al. Dietary patterns and the risk of mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):197-209.
76. Wirth MD, Hebert JR, Shivappa N, Hand GA, Hurley TG, Drenowatz C, et al. Anti-inflammatory Dietary Inflammatory Index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr Res*. 2016;36(3):214-9.
77. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med*. 2013;368(14):1353-4.
78. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettorre E, et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):210-6.
79. Michels KB, Bingham SA, Luben R, Welch AA, Day NE. The effect of correlated measurement error in multivariate models of diet. *Am J Epidemiol*. 2004;160(1):59-67.
80. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-72.
81. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.
82. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1825-33.
83. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Jr., Steck SE, Hebert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1491-502.
84. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2015;25(6):398-405.
85. Wirth MD, Burch J, Shivappa N, Violanti JM, Burchfiel CM, Fedekulegn D, et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J Occup Environ Med*. 2014;56(9):986-9.
86. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hebert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con Dieta MEDiterranea) trial. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(6):984-95.
87. Wirth MD, Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hebert JR. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Br J Nutr*. 2015;113(11):1819-27.
88. Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, Hernandez-Hernandez A, Garcia-Arellano A, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *Plos One*. 2015;10(9):15.
89. Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(4):665-71.
90. Kotemori A, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shivappa N, Hebert JR, et al. Validating the dietary inflammatory index using inflammatory biomarkers in a Japanese population: A cross-sectional study of the JPHC-FFQ validation study. *Nutrition*. 2019;69:110569.

91. Frith E, Shivappa N, Mann JR, Hebert JR, Wirth MD, Loprinzi PD. Dietary inflammatory index and memory function: population-based national sample of elderly Americans. *Br J Nutr.* 2018;119(5):552-8.
92. Khan S, Wirth MD, Ortaglia A, Alvarado CR, Shivappa N, Hurley TG, et al. Design, development and construct validation of the children's dietary inflammatory index. *Nutrients.* 2018;10(8).
93. Schlenz H, Intemann T, Wolters M, Gonzalez-Gil EM, Nappo A, Fraterman A, et al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 Suppl 2:S26-31.
94. Almeida-de-Souza J, Santos R, Barros R, Abreu S, Moreira C, Lopes L, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2018;72(5):710-9.
95. Barragán-Vázquez S, Ariza AC, Ramírez Silva I, Pedraza LS, Rivera Dommarco JA, Ortiz-Panozo E, et al. Pro-Inflammatory Diet Is Associated with Adiposity during Childhood and with Adipokines and Inflammatory Markers at 11 Years in Mexican Children. *Nutrients.* 2020;12(12).
96. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr.* 2008;138(2):364-70.
97. Tang JW, Kushner RF, Thompson J, Baker DW. Physician counseling of young adults with rapid weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2010;11:31.
98. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):1-2.
99. Trude AC, Surkan PJ, Anderson Steeves E, Pollack Porter K, Gittelsohn J. The impact of a multilevel childhood obesity prevention intervention on healthful food acquisition, preparation, and fruit and vegetable consumption on African-American adult caregivers. *Public Health Nutr.* 2019;22(7):1300-15.
100. Vandevijvere S, Geelen A, Gonzalez-Gross M, van't Veer P, Dallongeville J, Mouratidou T, et al. Evaluation of food and nutrient intake assessment using concentration biomarkers in European adolescents from the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2013;109(4):736-47.
101. Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum Genet.* 2009;125(5-6):507-25.
102. Carvalho HB, Moreno LA, Silva AM, Berg G, Estrada-Restrepo A, Gonzalez-Zapata LI, et al. Design and Objectives of the South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26 Suppl 1:S5-s13.
103. Rey-Lopez JP, de Carvalho HB, de Moraes AC, Ruiz JR, Sjostrom M, Marcos A, et al. Sleep time and cardiovascular risk factors in adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Sleep Med.* 2014;15(1):104-10.
104. López G, Assali Serruya R, Barchuk M, Gaitan-Charry D, Torres-Leal FL, Moreno LA, et al. Sampling and processing blood samples within the South American Youth/Child cARdiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):637.
105. Moghames P, Hammami N, Hwalla N, Yazbeck N, Shoaib H, Nasreddine L, et al. Validity and reliability of a food frequency questionnaire to estimate dietary intake among Lebanese children. *Nutr J.* 2016;15:4.
106. Saravia L, González-Zapata LI, Rendo-Urteaga T, Ramos J, Collese TS, Bove I, et al. Development of a Food Frequency Questionnaire for Assessing Dietary Intake in Children and Adolescents in South America. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26 Suppl 1:S31-S40.
107. Rendo-Urteaga T, Saravia L, Sadalla Collese T, Monsalve-Alvarez JM, González-Zapata LI, Tello F, et al. Reliability and validity of an FFQ for South American children and adolescents from the SAYCARE study. *Public Health Nutr.* 2020;23(1):13-21.

108. Foster E, Bradley J. Methodological considerations and future insights for 24-hour dietary recall assessment in children. *Nutr Res.* 2018;51:1-11.
109. Gibson RS, Charrondiere UR, Bell W. Measurement Errors in Dietary Assessment Using Self-Reported 24-Hour Recalls in Low-Income Countries and Strategies for Their Prevention. *Adv Nutr.* 2017;8(6):980-91.
110. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(3):414-21.
111. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. *Nutr J.* 2021;20(1):24.
112. Skapino E, Rendo Urteaga T, de Miguel-Etayo P, Estrada-Restrepo A, Delgado CA, de Araujo-Moura K, et al. Intra-observer reliability of the anthropometric measurements in South American children and adolescents: the SAYCARE Study. *Nutr Hosp.* 2019;36(5):1109-15.
113. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl):S27-36.
114. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj.* 2000;320(7244):1240-3.
115. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj.* 2007;335(7612):194.
116. Kelly P, Fitzsimons C, Baker G. Should we reframe how we think about physical activity and sedentary behaviour measurement? Validity and reliability reconsidered. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;13:32.
117. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
118. Zheng M, Campbell KJ, Scanlan E, McNaughton SA. Development and evaluation of a food frequency questionnaire for use among young children. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230669.
119. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade. *Jornal de Pediatria.* 2007;83(5):477-80.
120. Vioque J, Gimenez-Monzo D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia-de-la-Hera M, Gonzalez-Palacios S, Rebagliato M, et al. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167338.
121. Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W, Krogh V, Sieri S, Lissner L, et al. Reproducibility of food consumption frequencies derived from the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 35 Suppl 1. England2011. p. S61-8.
122. Flood VM, Wen LM, Hardy LL, Rissel C, Simpson JM, Baur LA. Reliability and validity of a short FFQ for assessing the dietary habits of 2-5-year-old children, Sydney, Australia. *Public Health Nutr.* 2014;17(3):498-509.
123. Cui Q, Xia Y, Wu Q, Chang Q, Niu K, Zhao Y. A meta-analysis of the reproducibility of food frequency questionnaires in nutritional epidemiological studies. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):12.
124. Vereecken CA, Maes L. A Belgian study on the reliability and relative validity of the Health Behaviour in School-Aged Children food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr.* 2003;6(6):581-8.
125. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Pala V, Huybrechts I, Börnhorst C, Fernández-Alvira JM, et al. Relative validity of the Children's Eating Habits Questionnaire-food frequency section among young European children: the IDEFICS Study. *Public Health Nutr.* 17. England2014. p. 266-76.

126. Wilson AM, Lewis RD. Disagreement of energy and macronutrient intakes estimated from a food frequency questionnaire and 3-day diet record in girls 4 to 9 years of age. *J Am Diet Assoc.* 104. United States 2004. p. 373-8.
127. Rodriguez CA, Smith ER, Villamor E, Zavaleta N, Respicio-Torres G, Contreras C, et al. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire to Estimate Intake among Children and Adolescents in Urban Peru. *Nutrients.* 2017;9(10).
128. Notario-Barandiaran L, Freire C, García-de-la-Hera M, Compañ-Gabucio LM, Torres-Collado L, González-Palacios S, et al. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire for Dietary Assessment in Adolescents in a Self-Reported Way. *Nutrients.* 2020;12(7).
129. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 59. England 2000. p. 279-93.
130. Inhulsen MM, Mérelle SY, Renders CM. Parental feeding styles, young children's fruit, vegetable, water and sugar-sweetened beverage consumption, and the moderating role of maternal education and ethnic background. *Public Health Nutr.* 20. England 2017. p. 2124-33.
131. van de Gaar VM, Jansen W, van der Kleij MJ, Raat H. Do children report differently from their parents and from observed data? Cross-sectional data on fruit, water, sugar-sweetened beverages and break-time foods. *BMC Public Health.* 2016;16:341.
132. W W. *Nutritional Epidemiology.* 3 ed. New York Oxford University Press 2012
133. Kolodziejczyk JK, Merchant G, Norman GJ. Reliability and validity of child/adolescent food frequency questionnaires that assess foods and/or food groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):4-13.
134. Tabacchi G, Amodio E, Di Pasquale M, Bianco A, Jemni M, Mammina C. Validation and reproducibility of dietary assessment methods in adolescents: a systematic literature review. *Public Health Nutr.* 17. England 2014. p. 2700-14.
135. Cullen KW, Watson K, Zakeri I. Relative reliability and validity of the Block Kids Questionnaire among youth aged 10 to 17 years. *J Am Diet Assoc.* 108. United States 2008. p. 862-6.
136. Seremet Kurklu N, Karatas Torun N, Ozen Kucukcetin I, Akyol A. Is there a relationship between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome among adolescents? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(4):495-502.
137. Almeida-de-Souza J, Santos R, Lopes L, Abreu S, Moreira C, Padrao P, et al. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. *European Journal of Nutrition.* 2018;57(6):2055-68.
138. Arouca A, Michels N, Moreno LA, González-Gil EM, Marcos A, Gómez S, et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur J Nutr.* 2018;57(5):1747-60.
139. Cabral M, Araujo J, Lopes C, Ramos E. Food intake and high-sensitivity C-reactive protein levels in adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(10):1067-74.
140. Nascimento-Ferreira MV, De Moraes ACF, Toazza Oliveira PV, Rendo-Urteaga T, Gracia-Marco L, Forjaz CLM, et al. Assessment of physical activity intensity and duration in the paediatric population: evidence to support an a priori hypothesis and sample size in the agreement between subjective and objective methods. *Obes Rev.* 2018;19(6):810-24.
141. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5-17.
142. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936-41.

143. Lopes A, Araújo LF, Levy RB, Barreto SM, Giatti L. Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(2):169-76.

ANEXO A – Artigo Original

Revista: *The Journal of Nutrition* (Fator de Impacto: 4.281). Submetido em junho de 2021.

Manuscript ID: JN-2021-0812

Reliability and Validity Estimate of the Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score in Children and Adolescents: SAYCARE Study

Lívia G. Azevedo-Garcia¹, Augusto César F. De Moraes^{1,2,3}, Francisco Leonardo Torres-Leal⁴, Juan Carlos Aristizabal⁵, Gabriela Berg⁶, Heráclito B. Carvalho¹

1-YCARE (Youth/Child and cArdiovascular Risk and Environmental) Research Group, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

2-Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Sao Paulo.

3-Graduate Program in Public Health; Graduate Program in Epidemiology, School of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

4-Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN) Research Group, Federal University of Piauí, Teresina, Brazil.

5-Grupo de Investigación en Fisiología y Bioquímica (PHYSIS), Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

6-Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

*** Correspondence:**

Corresponding author: Lívia G. Azevedo-Garcia tel.: +55 11 3061 7074; cel: +55 11 99658 8498. E-mail address: garcia.livia@usp.br Address: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, avenida Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-904.

Keywords: Validation ¹, Inflammatory food intake score ², Food Frequency Questionnaire ³, Inflammatory Biomarker ⁴, Pediatrics ⁵.

Word Count: 4373

Table Count: 5

Figure Count: 2

Abstract

Low-grade chronic inflammation may be associated with developing chronic non-communicable diseases in young populations, often lasting adulthood. Studies show that the diet is related to chronic inflammation. The Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS) is an indicator that measures the inflammatory potential of the diet, with the help of validated tools that assess food consumption. The validation of tools that assess inflammatory dietary patterns in young populations that allow valid and reliable results is essential to guide disease prevention strategies for adulthood. This study aimed to estimate the Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS) in children and adolescents in South America and to test its reliability and validity using an FFQ and an inflammatory biomarker. This work consists of a validation study in a sample of children and adolescents developed in South America (SAYCARE Study). The habitual consumption of food contributing to calculating the PAIFIS was obtained through an FFQ and a 24HDR. Reliability was tested using the FFQ (FFQ1xFFQ2), using the Spearman correlation coefficient to estimate the agreement between measurements. The validity of the PAIFIS was tested using a 24HDR and an inflammatory biomarker (CRP) using Spearman correlation and multilevel linear regression. For children and adolescents, the pro and anti-inflammatory food groups showed Spearman's correlation coefficient ranging from 0.31 to 0.66, convergent validity ranging from 0.09 to 0.40, and criterion validity for reliability range from -0.03 to 0.18. The PAIFIS showed Spearman's correlation coefficient for reliability ranging from 0.61 to 0.69, convergent validity from 0.16 to 0.23, and criterion validity from -0.03 to 0.24. The PAIFIS showed acceptable reliability, weak convergent validity, and weak criterion validity in children and adolescents.

Introduction

Chronic inflammation has a strong association with lifestyle behaviors (31). Among these behaviors, diet is directly associated with inflammatory markers (37, 38). Multicenter epidemiological studies suggest that a diet rich in raw vegetables, olive oil, fish, whole grains, and fruits is associated with low levels of inflammation and that a diet rich in red meat, high in saturated fat, refined carbohydrates, dairy products, and sugary drinks is associated with a state of chronic inflammation with high levels of some inflammatory biomarkers such as IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN and TNF- α (40, 41, 144). The literature suggests that the most commonly used inflammatory biomarker is CRP. (111, 145).

Cavicchia, in 2009, developed the Dietary Inflammatory Index (DII), which was later updated in 2014 by Shivappa (80, 81). It is a tool with the potential to estimate the effect of diet on circulatory inflammation. This index has shown an association with serum levels of CRP, IL-6, and TNF- α (83, 84, 146)

Many derivations of the index created in 2009 have been developed, such as the E-DII (index adjusted for energy), the C-DII (index validated for North American children), and similar indices that measure the potential of dietary inflammation in different populations (6).

Most studies published using any type of index that measures the degree of inflammation in the diet were predominantly conducted with adults or the elderly, with no study focusing on children and adolescents in South America (93, 94, 145). Knowing that unhealthy eating habits, based on pro-inflammatory foods, usually begin in childhood and adolescence and develop throughout life, favoring the emergence of chronic diseases in adulthood, the study of diet in populations of children and adolescents using validated instruments becomes primordial. The associations of dietary inflammatory indices with health outcomes are directly dependent on the method of measuring the diet, for example: 24hr Food Recall (24HDR), Food Frequency Questionnaire (FFQ), and food diary(96-98). Besides, epidemiological studies are scarce in a population of children and adolescents that estimate the validity and reliability of these subjective methods of assessing food intake compared to inflammatory biomarkers (145).

There is a lack of literature about the validated methods of assessing food consumption that measure the inflammatory score of the diet in children and adolescents in Latin America. It is crucial to validate tools that assess inflammatory food patterns in young populations to obtain valid and reliable results for the prevention of chronic diseases in adulthood; the aim of this study is to estimate the Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS) in South American children and adolescents using two subjective methods of dietary intake assessment and to test its reliability and validity using a food frequency questionnaire and an inflammatory biomarker.

Methods

Study Design

The SAYCARE Study (*“South America Youth/child Cardiovascular and Environment Study”*) is an observational, epidemiological, cross-sectional feasibility study that aimed to develop valid and reliable instruments to obtain information about: socio-environmental factors, family environment, food intake, physical activity, and inactivity, sedentary behavior, body composition, sleep, oral health, and cardiovascular health biomarkers. The study was carried out in a convenience sample of children and adolescents aged 3 to 18 who attend public and private schools in the seven cities of South America: Buenos Aires (Argentina), Lima (Peru), Medellín (Colombia), Montevideo (Uruguay), Santiago (Chile), and São Paulo and Teresina (Brazil) (102).

Quality control of SACYARE Study

This multicenter feasibility study has the premise of ensuring that data collection is carried out in a standardized manner, achieving a good representation of reality and allowing the comparison of data from the different cities involved in the study. The data management system was created and led by a general coordinator of the study at *the Medical School of the University of São Paulo*. Reports from all centers were sent to *São Paulo* to verify the consistency of the data. For exclusively nutrition data: The questionnaire data (FFQ and R24HR) were entered into the software and tabulated by two independently trained nutritionists. Suppose there is any inconsistency, a data manager checks and corrects the error (20).

Also, to ensure the quality of the data, standardized procedures were applied, guaranteeing the accuracy and consistency of the results obtained during the study, such as

manuals or standardized measurements, registration protocols and training of the entire team, and supervision of researchers through audit protocols. Inconsistencies were quickly identified and corrected with this procedure, diagnoses and resolution of difficulties were anticipated during data collection and processing.

Study Population and Data Collection for this Study

This study is nested on the SAYCARE study, using a sub-sample with participants equally distributed by sex and type of school (public and private).

The following exclusion and inclusion criteria were adopted for the sub-sample:

Exclusion criteria: inability to answer the questionnaires; lack of the participants' consent to collect blood samples; and participants with physiologically implausible energy intake for this age group estimated by the FFQ. Inclusion criteria: children and adolescents (3 to 17 years) who had blood collection performed and an inflammatory biomarker assessed, with data from at least two 24HDR and FFQ and complete information regarding sex, age, weight, and height.

To calculate the sample to analyze the reliability and convergent validity, we used the following parameters: $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, and correlation coefficient 0.70 (147) and, for criterion validity, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, and correlation coefficient 0.45. We estimated a necessary sample of 130 subjects for reliability and convergent validity and 30 individuals for criterion validity from these parameters. Foreseeing possible losses, the sample collected was 25% larger. These sample sizes were considered adequate according to validation studies of food intake tools and studies using biomarkers (140, 148, 149).

SAYCARE questionnaires were answered by the parents/caregivers of the children (3–10 years), whereas the adolescents (11–18 years) responded for themselves.

Participants responded to the FFQ twice and at least two 24HDR. Parents or adolescents received verbal and written instructions on how to complete the questionnaires. The instructions included standardized examples of common measures used (e.g., cups, spoons, etc.) and a colored photo booklet of foods, which contained photos of commonly consumed foods, including country-specific foods, and their standard portion sizes, to facilitate accurate records (106). Total energy intake was calculated from FFQ data using

the United States Department of Agriculture (USDA) food composition database and a SAYCARE country-specific food composition database when local foods were not found in the USDA database.

Food Frequency Questionnaire (FFQ):

The SAYCARE FFQ is a semi-quantitative questionnaire that was developed and validated for children and adolescents in South America, as described elsewhere (106). This FFQ refers to the usual consumption of the last three months, having a basic core of 47 foods that were common to the centers of the SAYCARE study. Typical foods from each center were included in their respective FFQ, resulting in 63 items for Buenos Aires, 61 items for Lima, 63 items Medellín, 59 items Montevideo, 57 items Santiago, 67 items for São Paulo, and 69 for Teresina. All research subjects answered the FFQ twice (FFQ1 and FFQ2) with an interval of two weeks to assess the reliability (106).

In order to manage, organize, and facilitate the collection, the data collected in FFQ1 and FFQ2 were entered on a secure web platform (102).

The FFQ provided data on portion sizes and daily frequency, allowing the estimation of the daily intake of foods in grams or milliliters of each daily portion, multiplying the frequency of consumption by the portion size. Finally, foods were categorized into pro-inflammatory (sugary drinks, processed meats, red meat, snacks, sweets) and anti-inflammatory (fruits and vegetables) **Figure 1**.

For example, in the case of fruits and vegetables (Anti-inflammatory profile). The fruits and vegetables were questioned separately in different groups such as fresh fruit, fresh fruit juice, raw vegetables, boiled vegetables, vegetable soup, and tomato sauce. These groups were defined in nine frequencies of intake, as following: (1) Never/less than once a month; (2) 1–3 times per month; (3) once a week; (4) 2–4 times per week; (5) 5–6 times per week; (6) once a day; (7) 2–3 times per day; (8) 4–5 times per day; and (9) 6 or more times per day (106).

If the parent/guardian answered that his/her child usually eats one portion of fruit per 2-3 times per day and one portion of vegetables per day, the total fruit and vegetable daily intake was calculated as [fruit: 80 (medium portion) $\times$ 2.5 (2–3 times per day) = 200 g/day] + [vegetable: 50 (medium portion) $\times$ 1 (once a day) = 50 g/day]. Therefore, the total fruit and vegetable (Σ AI = Anti-inflammatory profile) daily intake was (200 + 50) 250 g per day.

24-h dietary recalls (24HDR)

The 24HDR is an open questionnaire about the foods consumed the previous day, which must be described quantitatively and qualitatively, using common measures like cups, spoons, etc., along with the time and meals. Parents of children and adolescents responded to the first and second 24HDR at school with a trained nutritionist, and the third 24HDR were answered at home along with supporting materials, with previously given instructions (2 non-consecutive weekdays—by trained nutritionists, one weekend day—by parents/guardians/adolescent) (147). Except for Buenos Aires and Lima, caregivers answered the three 24HDR at home (except in special situations such as non-literate caregivers who needed help to respond to the questionnaires, and they did it in school with the help of a trained dietitian).

The data obtained from the 24HDR questionnaire were inserted in an Ibero-American platform for food consumption research, which assesses nutrient and energy intake. The food composition databases included were: the Spanish Food Composition Database (Bedca), the National Nutrient Database for Standard Reference Release (USDA), and the Ibero-American Food Database. In addition, some typical Brazilian foods were included in this software, considering the Brazilian Table of Food Composition (TACO). Finally, the data from 24HDR were inserted into the software and tabulated in an Excel spreadsheet, and grouped as to converge with the corresponding items of the FFQ. Data obtained from at least two 24HDR, in grams (or milliliters, for drinks), were added together, and the average was calculated to provide the average daily intake. Finally, the food items of 24HDR were grouped into pro and anti-inflammatory foods, as previously described, to allow a direct comparison between FFQ and 24HDR (validity analysis).

Anthropometry

The measurements of body composition were assessed by previously trained professionals using a standardized methodology (102).

These assessments were carried out in a private room at each school, with the children barefoot and wearing lightweight clothing. The analyzed variables, according to the anthropometric standardization reference manual of the World Health Organization (150), were: weight measured with 0.1 kg precision digital scale, height measured with a wall

stadiometer with millimeter-scale, and waist circumference measured with flexible tape (in centimeters)(112).

The measurements were performed twice, and a third measurement was made only in case of an error greater than 5% between the first two measurements. Weight and height were used to calculate the body mass index (BMI), obtained by dividing the weight (kg) by the squared height (meters) and classified according to the criteria defined by Cole et al., 2007 (115).

Inflammatory Biomarker

In this study, we adopted the high sensitivity C-reactive protein (CRP) as the inflammatory biomarker. CRP concentrations were measured in a central laboratory with a high sensitivity assay using nephelometry (BN2-Nephelometer, Siemens, Deerfield, IL USA). The lower limit of detection of the assay was 0.02 mg / dL (104).

Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS)

For the calculation of the PAIFIS, using the subjective assessment tools for food consumption, a sum of foods, in grams, with a pro-inflammatory (ΣPI) and anti-inflammatory (ΣAI) profile was made, and after that, the sum was subtracted of pro-inflammatory foods by the sum of anti-inflammatory foods of each participant.

$$PAIFIS = \Sigma PI - \Sigma AI$$

For example:

First: To calculate the daily consumption of the pro and anti-inflammatory foods listed in table 1.

Second: To make the sum of the daily consumption in grams of all pro-inflammatory foods.

$$(\Sigma PI) = (red\ meat + processed\ meat + Sugar-Sweetened\ Beverages + candies + snacks)$$

Third: To make the sum of daily consumption in grams of all anti-inflammatory foods.

$$(\Sigma AI) = (Fresh\ fruits + raw\ and\ cooked\ vegetables)$$

Fourth: Subtract the sum of daily consumption, in grams, of all pro-inflammatory and anti-inflammatory foods

The existence of pro-inflammatory and anti-inflammatory food profiles for children and adolescents is already known in the literature. These profiles were validated together with pro-inflammatory biomarkers, such as CRP, IL-6, and TNF-alpha (40, 41, 71). In some systematic reviews, researchers point out that CRP is the most used biomarker in studies of the association between inflammatory dietary patterns or inflammatory score and this biomarker (111).

Remembering that these, pro and anti-inflammatory, profiles each item are food groups so for example in the fruit category we have a significant amount of variety of fruits (more than 20 types) and fresh fruit juice, in case of vegetables (30 types), we have raw and boiled vegetables, vegetable soups and tomato sauce (a list of all reported fruits and vegetables is available in **Supplementary Table 1**). As in the pro-inflammatory food group, for example, in the processed meat group, it is composed of burger, sausage, ham, turkey breast, bologna. These items that make up these profiles are shown in **figure 1**.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Stata software version 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). The criterion for statistical significance was set at 5%.

First, a descriptive analysis of the sample of this study was carried out, which includes calculation of the mean (standard deviation, SD) for continuous variables and the percentage (%) and 95% confidence interval (95% CI) for categorical variables. The normality of the sample was previously verified by the Shapiro-Wilk test.

The PAIFIS and the daily intake of individual pro-inflammatory and anti-inflammatory foods that comprise were calculated from the FFQ so that their reliability and validity (116) are determined by Spearman's correlation coefficients. We estimated the strength of the agreement using correlation coefficient cutoff points defined using the following classification: weak = 0.10 to 0.29, moderate = 0.3 to 0.69 and strong = 0.70 to 1.0 (117). We considered an acceptable correlation for reliability and validity analysis coefficients as greater than 0.30, such as recommended in the literature for lifestyle behaviors (117).

The PAIFIS criterion validity, using the FFQ tool to estimate habitual inflammatory foods consumption, was tested against an inflammatory biomarker using Spearman correlation and multilevel linear regression models for contextual variables (center and type of school) and individual (sex, age, energy). Participants who reported any type of infection were excluded from these analyzes. And participants with CRP > 10mg / dL were also excluded from the analyses, as it is a value suggestive of active inflammation or infection (119).

Results

This study aimed to obtain a Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS) with the aid of an FFQ and 24HDR in the population of children and adolescents in South America. We are thus providing valid methods for application in studies with various epidemiological designs in South America. **Table 1** shows the sample distribution for each analysis by the SAYCARE Study center.

In this study, we have a sub-sample of the SAYCARE study, composed of children and adolescents (3 to 18 years old) from São Paulo, Teresina, Buenos Aires, Medellín, Lima, Montevideo, and Santiago, featured in **table 1**. The flowchart that indicates the sampling process according to the type of analysis to be performed is shown in **figure 2**; we obtained an initial sample of 371 children and 290 adolescents who answered the FFQ1 and had valid data.

Even with the reduction of participants due to losses, the sample was sufficient to conduct the reliability and validity analyses. Additionally, for criterion validity, a post-hoc analysis was performed, considering the two-tailed error of 0.05 (type I), β error of 0.20 (type II error), and a correlation coefficient of 0.30, resulting in 8 participants for each center, totaling 32 children and 32 adolescents.

The descriptive analyses for reliability and validity are shown in **table 2**, divided by age group, according to sex, type of school, BMI, waist circumference, and CRP. Regardless of the type of analysis, at least 20% of the children were overweight/obese and at least 30% of the adolescents.

Comparing the average food consumption of the pro-inflammatory profile (ΣPI), obtained by FFQ1, the consumption obtained by children was 557.24g and adolescents was 617.96g; it is possible to perceive a higher consumption of this food profile by adolescents. The same happens when we observe the consumption obtained by FFQ2, children $\Sigma PI = 504.24g$, and adolescents $\Sigma PI = 580.54g$. When comparing the average food consumption of the pro-inflammatory profile (ΣPI) obtained by the R24HR, children consumed 731.82g and adolescents 819.47g, so a higher consumption of this profile by adolescents is observed.

When analyzing the average consumption of foods with an anti-inflammatory profile (ΣPA), obtained by FFQ1, children consuming 319.12g and adolescents 404.43g, higher consumption of these foods by adolescents is noted. The same is observed for FFQ2, for children $\Sigma PA = 278.5g$ and adolescent $\Sigma PA = 337.0g$. As for the same anti-inflammatory profile (ΣPA), but observing the average consumption obtained by the R24HR, it is verified for children (303.19g) and for adolescents (223.35g), showing a higher consumption of this food profile in children than in adolescents.

We found moderate reliability in the pro and anti-inflammatory food groups according to Spearman's coefficients ρ (ranging from 0.51 to 0.66 in children and 0.31 to 0.59 in adolescents). For the PAIFIS, we had moderate reliability with a coefficient of 0.69 for children and 0.61 for adolescents, as shown in **table 3**.

We found weak to moderate convergent validity in the pro and anti-inflammatory food groups according to Spearman's coefficients (ranging from 0.40 to 0.20 in children and 0.29 to 0.09 in adolescents). For the PAIFIS, we had weak convergent validity for children ($\rho = 0.23$) and adolescents ($\rho = 0.16$), as shown in **table 4**.

For criterion validity, in the pro and anti-inflammatory food groups, Spearman's coefficients of 0.01 and 0.03, respectively, were found for children, and 0.16 and 0.07, respectively, for adolescents. In both age groups, the correlation coefficients were weak. Regarding the PAIFIS for children, a weak correlation of the score was found with the biomarker ($\rho = -0.03$) and a weak correlation for adolescents ($\rho = 0.24$), highlighted in **table 5**.

The multilevel regression results showed that the variance between the tools for calculating the PAIFIS, FFQ compared to R24HDR, was 43.3% for children, with a regression coefficient (R) of 0.32. For adolescents, we observed a variance of 15.5% and a

regression coefficient (R) of 0.24. On the other hand, when analyzing criterion validity, comparing the PAIFIS with the CRP biomarker, the variance presented for children was 43,9% with a regression coefficient (R) 0.48, whereas for adolescents, the variance was 61.7% and the regression coefficient (R) 0.33, highlighted in **table 5**.

Discussion

We tested the reliability and validity of a newly developed FFQ and 24HDR to classify the dietary intake of PAIFIS among South American children and adolescents. The Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score proved to be reliable for South American children and adolescents. The convergent validity was weak for children and adolescents, with weak criterion validity for children and adolescents. It is shown to be a reliable tool to estimate an inflammatory diet score from FFQ in the pediatric population.

Reliability

It was observed that the FFQ1 presented higher estimates of the consumption of some groups of inflammatory foods in both age groups. However, this difference is only noticed in children, evidenced in the PAIFIS, presenting a $\Delta = 12.9g$ between the frequency questionnaires. The Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score showed acceptable reliability with Spearman coefficients 0.69 for children and 0.61 for adolescents. As in the SAYCARE FFQ, higher estimates of food consumption in the first FFQ are also evidenced in other studies (120, 121, 147).

Convergent Validity

The R24hrs showed higher estimates of consumption in some groups of inflammatory foods and lower in others when compared to FFQ1, reflecting higher values of PAIFIS in children ($\Delta = 255.3g$) and adolescents ($\Delta = 304.6g$). The opposite is observed in the literature, with higher estimates of food consumption in the FFQ1 compared to the R24hrs (124-126). The PAIFIS showed weak convergent validity for children (0.23) and adolescents (0.16).

Measurement bias

There are studies that evaluate the validity of subjective food consumption tools in children and adolescents, with inconsistent results, and this may be due to: indirect report by parents (129), eating habits of the studied population (125) and, although the R24hrs is

generally used as a gold standard, it is not a perfect measure of dietary intake (120, 125, 129). Among children, consumption is usually reported by parents/guardians, resulting in this report often being unreliable (129) due to factors such as the parents' educational level (130), a desire to influence the report of what was consumed (131), and the non-participation in the children's meal routine, generating inaccurate reports, which can lead to unacceptable validity coefficients ($p < 0.30$) (133, 148). In adolescence, forgetfulness or remembering only some of the foods consumed may occur, in addition to difficulty in estimating portion sizes (134, 135).

Validity Criterion

For criterion validity between PAIFIS and the inflammatory biomarker (CRP), Spearman's coefficients ranging from -0.03 to 0.24 were found. A weak correlation was observed in children and in adolescents.

There are few studies in the literature that validate indices calculated using subjective tools with inflammatory biomarkers (81, 145). Differently from what was found in this study, in the only validation study comparing an inflammatory index of the diet, based on food parameters as nutrients and phytochemicals, against the CRP in children from a North American population, a significant correlation was found between the CRP and the index in the highest quartiles (145). It is noted in this study that the index was calculated using micronutrients, phytochemicals, and macronutrients; it is possible that for this reason, the results differed from our study. There are other studies evaluating the association of food groups with CRP, where high CRP levels were associated with higher consumption of sweets and processed foods and with low consumption of fruits and vegetables (40, 41), which also differs from the findings of this study.

For adolescents, the findings of this study are in line with studies carried out with the young European population; these studies showed weak correlations between CRP (and other biomarkers) with an inflammatory dietary score. In a study with Portuguese adolescents assessing the association of an inflammatory index of the diet with some inflammatory biomarkers, including CRP, what was found was an association with other biomarkers (IL-6 and C4), but not with CRP. An interesting finding of this study was that the index was associated with the general inflammatory biomarker (94), as shown in review studies with adults (111). In another study, with European adolescents, an inflammatory

index of the diet was associated with other biomarkers such as TNF- α , IL-1, 2, IFN- γ , and adhesion molecules. However, they were not associated with CRP and IL-6 (71).

Limitations

This study has some limitations. First, the loss of the sample for reliability analyses (loss in the 2nd measurement of the FFQ) and also in the validity analyses (failure to complete the 24HDR), which may have been caused by the extensive list that the questionnaires present, causing fatigue in filling out the questionnaire (133). This presents a challenge in conducting large studies in the pediatric population using subjective tools of food consumption. Despite that, our sample was large enough for this type of analysis according to the literature (140, 148). For financial reasons, our sample for criterion validity (FFQ1 x CRP) was reduced. Although the post hoc analysis was shown to be positive, this fact may have influenced the results of the correlation coefficients.

Additionally, using only one inflammatory biomarker for criterion validity is a limitation. Studies with other populations show better correlation coefficients when associated with inflammatory indices with more than one inflammatory biomarker; however, there is no consensus in the literature on which biomarkers should be used (71, 94).

Strengths

This study had some strengths. This is the first epidemiological study to validate a tool that measures the inflammatory potential of the diet in children and adolescents in South America. The study included a comparison of a subjective (PAIFIS) and objective (biomarker) measure in a young and multicultural population from low- and middle-income countries, an area of research that was previously limited to high-income countries (94, 145); therefore, this study adds significantly to the body of literature in this area of research. In addition to usual individual adjustments such as gender, age, energy, the multilevel analysis, adjustments were made for contextual factors, including city and school level, which was not done in similar studies, in addition to usual individual adjustments such as gender, age, energy.

Finally, our score (PAIFIS) was calculated using food instead of macronutrients, micronutrients, and food components like other indices, thus following the trend of the new dietary guidelines for countries like Brazil, Uruguay, Chile, and other South American countries. According to the new classification, foods are categorized by their level of

processing (151), highlighting the importance of focusing on food and not on micro- and macronutrients because we eat foods and not just components. In addition, using food, not food components, both in clinical practice and for epidemiological research, is a more practical way and can also minimize errors in possible measurement of diet components. In a Brazilian study with an adult population of females, which already uses this new food classification, ultra-processed foods were associated with higher levels of CRP, showing a possible path for future research in the pediatric population using this classification of food (143).

Conclusion

The PAIFIS proved to be a reliable tool for the pediatric population to estimate an inflammatory score based on FFQ. For children and adolescents, it presented weak convergent validity and weak criterion validity. It is noted that in both age groups, the consumption of foods that compose the PAIFIS has a strong cultural influence, evidenced in the multilevel regression analysis. More studies need to be carried out with this population, including other biomarkers such as Il-6, TNF-alpha, adiponectin, and interleukins.

Conflict of Interest

All authors declare that there are no conflicts of interest.

Author Contributions

L.G.A.-G., A.C.F.D.M., and H.B.C. were responsible for the study concept and study design. L.G.A.-G. they have drafted the manuscript. A.C.F.D.M., F.L.T.L., J.C.A., G.B., and H.B.C. supervised the study. All authors participated in the paper's writing, provided comments on the drafts, and approved the final version of the manuscript. All authors agree to be personally accountable for the author's own contributions and ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the paper, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature.

Funding

Lívia G. Azevedo-Garcia received a Brazilian Master's Student scholarship from the São Paulo Research Foundation (FAPESP, pro. [2018/19068-8](#)). Augusto César Ferreira De Moraes was awarded a Young Investigator grant from FAPESP (proc. 2017/20317-0 and 2019/02617-1). Heráclito B Carvalho received a research grant from the São Paulo Research

Foundation (FAPESP, proc. 2014/11468-6) and an advanced scientist scholarship from the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq; proc. 300951/2015-9). The South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) study was supported mainly by the Brazilian Government from the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq; proc. 471266/2013-2) and the São Paulo State Government from the São Paulo Research Foundation (FAPESP; proc. 2014/11468-6). The SAYCARE study was also cofunded by other agencies in other countries as follows: (1) the Collaborative Projects Fund (R.D. N 501-2015-INSN-DG-OEA) granted by the National Institute of Child Health, Lima, Peru; (2) the Sustainability Strategy at the University of Antioquia from 2014 to 2015, research group of social and economic determinants of health and nutrition, and Demography and Health Research Group at the University of Antioquia, Medellin, Colombia, and Interuniversity Services Corporation from the University of Antioquia; (3) the Secretary of University Extension and Student Welfare, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge dear colleague Gabriela V. Serrati even far away she is always present helping us.

We gratefully acknowledge all of the children and adolescents, their parents, schools, and members participating in the SAYCARE Study, and the members from the YCARE (Youth/Child cArdiovascular Risk and Environmental) Research Group for their essential contributions and suggestions for improving this work.

References

1. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2004;50(10):1762-8.
2. Barbaresco J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511-27.
3. Navarro P, de Dios O, Jois A, Gavela-Perez T, Gorgojo L, Martin-Moreno JM, et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. *Nutrients*. 2017;9(3).
4. Gonzalez-Gil EM, Tognon G, Lissner L, Intemann T, Pala V, Galli C, et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr*. 2018;57(4):1397-407.

5. Gonzalez-Gil EM, Santabarbara J, Russo P, Ahrens W, Claessens M, Lissner L, et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr*. 2016;55(8):2459-68.
6. Lee Y, Kang D, Lee SA. Effect of dietary patterns on serum C-reactive protein level. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(9):1004-11.
7. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. *Nutr J*. 2021;20(1):24.
8. Khan S, Wirth MD, Ortaglia A, Alvarado CR, Shivappa N, Hurley TG, et al. Design, Development and Construct Validation of the Children's Dietary Inflammatory Index. *Nutrients*. 2018;10(8).
9. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-72.
10. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.
11. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutrition*. 2014;17(8):1825-33.
12. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Jr., Steck SE, Hebert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1491-502.
13. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2015;25(6):398-405.
14. Phillips CM, Chen LW, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, et al. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;11(8).
15. Schlenz H, Intemann T, Wolters M, Gonzalez-Gil EM, Nappo A, Fraterman A, et al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S26-31.
16. Almeida-de-Souza J, Santos R, Barros R, Abreu S, Moreira C, Lopes L, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018;72(5):710-9.
17. Tang JW, Kushner RF, Thompson J, Baker DW. Physician counseling of young adults with rapid weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract*. 2010;11:31.
18. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr*. 2008;138(2):364-70.
19. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):1-2.
20. Carvalho HB, Moreno LA, Silva AM, Berg G, Estrada-Restrepo A, Gonzalez-Zapata LI, et al. Design and Objectives of the South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26 Suppl 1:S5-s13.
21. Rendo-Urteaga T, Saravia L, Sadalla Collese T, Monsalve-Alvarez JM, Gonzalez-Zapata LI, Tello F, et al. Reliability and validity of an FFQ for South American children and adolescents from the SAYCARE study. *Public Health Nutr*. 2019:1-9.
22. Willett W, editor. *Nutritional Epidemiology*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2012.
23. Nascimento-Ferreira MV, De Moraes ACF, Toazza Oliveira PV, Rendo-Urteaga T, Gracia-Marco L, Forjaz CLM, et al. Assessment of physical activity intensity and duration in the paediatric

population: evidence to support an a priori hypothesis and sample size in the agreement between subjective and objective methods. *Obes Rev.* 2018;19(6):810-24.

24. Collese TS, De Moraes ACF, Rendo-Urteaga T, Luzia LA, Rondó PHdC, Marchioni DML, et al. The Validity of Children's Fruit and Vegetable Intake Using Plasma Vitamins A, C, and E: The SAYCARE Study. *Nutrients.* 2019;11:17.

25. Saravia L, González-Zapata LI, Rendo-Urteaga T, Ramos J, Collese TS, Bove I, et al. Development of a Food Frequency Questionnaire for Assessing Dietary Intake in Children and Adolescents in South America. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26 Suppl 1:S31-S40.

26. Organization WH. Population Based Approaches to Childhood Obesity Prevention. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2012.

27. Skapino E, Rendo Urteaga T, de Miguel-Etayo P, Estrada-Restrepo A, Delgado CA, de Araujo-Moura K, et al. Intra-observer reliability of the anthropometric measurements in South American children and adolescents: the SAYCARE Study. *Nutr Hosp.* 2019;36(5):1109-15.

28. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj.* 2007;335(7612):194.

29. López G, Assali Serruya R, Barchuk M, Gaitan-Charry D, Torres-Leal FL, Moreno LA, et al. Sampling and processing blood samples within the South American Youth/Child cARdiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):637.

30. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(6).

31. Kelly P, Fitzsimons C, Baker G. Should we reframe how we think about physical activity and sedentary behaviour measurement? Validity and reliability reconsidered. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;13:32.

32. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.

33. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade. *Jornal de Pediatria.* 2007;83(5):477-80.

34. Vioque J, Gimenez-Monzo D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia-de-la-Hera M, Gonzalez-Palacios S, Rebagliato M, et al. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167338.

35. Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W, Krogh V, Sieri S, Lissner L, et al. Reproducibility of food consumption frequencies derived from the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 35 Suppl 1. England2011. p. S61-8.

36. Vereecken CA, Maes L. A Belgian study on the reliability and relative validity of the Health Behaviour in School-Aged Children food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr.* 2003;6(6):581-8.

37. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Pala V, Huybrechts I, Börnhorst C, Fernández-Alvira JM, et al. Relative validity of the Children's Eating Habits Questionnaire-food frequency section among young European children: the IDEFICS Study. *Public Health Nutr.* 17. England2014. p. 266-76.

38. Wilson AM, Lewis RD. Disagreement of energy and macronutrient intakes estimated from a food frequency questionnaire and 3-day diet record in girls 4 to 9 years of age. *J Am Diet Assoc.* 104. United States2004. p. 373-8.

39. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 59. England2000. p. 279-93.

40. Inhulsen MM, Mérelle SY, Renders CM. Parental feeding styles, young children's fruit, vegetable, water and sugar-sweetened beverage consumption, and the moderating role of maternal education and ethnic background. *Public Health Nutr.* 20. England2017. p. 2124-33.

41. van de Gaar VM, Jansen W, van der Kleij MJ, Raat H. Do children report differently from their parents and from observed data? Cross-sectional data on fruit, water, sugar-sweetened beverages and break-time foods. *BMC Public Health*. 2016;16:341.
42. Kolodziejczyk JK, Merchant G, Norman GJ. Reliability and validity of child/adolescent food frequency questionnaires that assess foods and/or food groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):4-13.
43. Tabacchi G, Amodio E, Di Pasquale M, Bianco A, Jemni M, Mammina C. Validation and reproducibility of dietary assessment methods in adolescents: a systematic literature review. *Public Health Nutr*. 17. England2014. p. 2700-14.
44. Cullen KW, Watson K, Zakeri I. Relative reliability and validity of the Block Kids Questionnaire among youth aged 10 to 17 years. *J Am Diet Assoc*. 108. United States2008. p. 862-6.
45. Monteiro CA, oCf. NOVA. The star shines bright. *World Nutrition*. 2016;7:28-38.
46. Lopes A, Araújo LF, Levy RB, Barreto SM, Giatti L. Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(2):169-76.

Table 1. Composition of samples by center (SAYCARE) of reliability and validity of PAIFIS using an FFQ for inflammatory foods.

	São Paulo	Teresina	Buenos Aires	Medellin	Lima	Montevideo	Santiago	Total
Children								
Reliability	10	18	11	49	13	22	26	149
Convergent Validity	45	26	5	72	49	24	36	257
Criterion Validity	47	8	6	0	8	0	0	69
Adolescent								
Reliability	12	7	0	20	39	5	19	102
Convergent Validity	43	8	0	20	40	4	31	146
Criterion Validity	15	4	2	0	12	0	0	33

Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS);

Table 2. Characteristics of children and adolescents from a sub-sample for reliability and validity analyses of the SAYCARE STUDY.

	Reliability				Convergent Validity				Criterion Validity			
	Children (n = 149)		Adolescent (n=102)		Children (n = 257)		Adolescent (n=146)		Children (n = 69)		Adolescent (n=33)	
	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)
Age		6.8 (6.4 7.2)		14.5 (14.0 14.9)		6.7 (6.4 7.0)		14.5 (14.1 14.9)		8.2 (7.7 8.6)		15.1 (14.4 15.8)
Sex												
Female	54.4	(46.3 62.2)	55.8	(46.0 65.3)	56.4	(50.3 62.4)	50.7	(42.5 58.8)	47.8	(36.2 59.7)	48.5	(31.6 65.7)
Male	45.3	(37.8 53.7)	44.1	(34.7 54.0)	43.6	(37.6 49.7)	49.3	(41.2 57.4)	52.2	(40.3 63.8)	51.5	(34.3 68.4)
School												
Public	58.4	(50.3 66.1)	31.4	(23.0 41.1)	51.4	(45.2 57.5)	43.8	(36.0 52.0)	46.4	(34.8 58.3)	27.3	(23.0 41.1)
Private	41.6	(33.9 49.7)	68.2	(58.8 77.0)	48.7	(42.5 54.8)	56.1	(48.0 64.1)	52.1	(41.7 65.2)	72.7	(54.6 85.5)
BMI (kg/m²)												
Thinness	6.7	(3.6 12.1)	3.9	(1.5 10.1)	5.8	(3.5 9.5)	2.7	(1.0 7.1)	2.9	(0.4 19.3)		
Normal Weight	67.1	(59.1 74.2)	62.7	(52.9 71.7)	70.4	(64.5 75.7)	65.1	(56.9 72.4)	73.6	(55.7 86.0)	66.7	(48.5 80.9)
Overweight	17.4	(12.1 24.5)	26.5	(18.7 36.0)	13.2	(9.6 18.0)	24.0	(17.7 31.6)	17.6	(7.9 34.9)	33.3	(19.1 51.5)
Obesity	8.7	(5.11 14.5)	6.8	(3.3 13.8)	10.5	(7.3 14.9)	8.2	(4.7 14.0)	5.9	(1.4 21.6)		
Waist circumference (cm)		57.3 (55.9 58.8)		74.1 (72.4 75.7)		57.7 (56.7 58.7)		74.3 (72.7 75.9)		59.1 (57.1 61.1)		74.6 (72.4 76.8)
CRP (mg/dl)										0.60 (0.38 0.82)		0.32 (0.2 0.6)

95% CI - Confidence interval; Body Mass Index (BMI); Waist circumference (WC); High sensitive C-reactive protein (CRP);

Table 3. Reliability of the PAIFIS in a sub-sample of the SAYCARE STUDY.

	CHILDREN (n= 149)							ADOLESCENT (n =102)						
	FFQ1			FFQ2				FFQ1			FFQ2			
	n	Mean	(95% CI)	Mean	(95% CI)	ρ^*		n	Mean	(95% CI)	Mean	(95% CI)	ρ^*	
Pro - Inflammatory food group (g/day)														
Sugar-Sweetened Beverages	146	274.1	(212.1 336.1)	253.9	(193.0 314.9)	0.66		97	346.7	(276.9 416.5)	297.7	(236.7 358.7)	0.59	
Processed Meat	126	23.0	(19.7 26.3)	21.8	(18.8 24.8)	0.63		93	28.7	(23.1 34.2)	34.3	(26.2 42.3)	0.54	
Red meat	141	52.0	(44.2 59.8)	58.8	(48.1 69.5)	0.54		93	52.2	(35.4 69.0)	55.0	(41.9 68.4)	0.57	
Candies	149	175.9	(146.4 205.4)	154.2	(130.0 178.3)	0.51		102	165.8	(139.4 192.1)	177.5	(137.9 217.0)	0.31	
Snacks	136	35.6	(29.7 41.5)	29.8	(25.2 34.4)	0.56		96	35.1	(28.9 41.4)	41.0	(30.1 51.8)	0.42	
Anti - Inflammatory food group (g/day)														
Fruits	149	279.8	(242.8 316.8)	239.1	(205.5 272.6)	0.58		97	353.5	(272.0 434.9)	298.3	(240.6 356.0)	0.53	
Vegetables	133	50.1	(41.5 58.6)	49.2	(39.1 59.4)	0.59		75	62.5	(40.1 84.9)	50.8	(37.1 64.5)	0.47	
Sum groups (g/day)														
Pro-Inflammatory	149	557.2	(489.1 625.3)	504.2	(435.2 573.3)	0.57		102	618.0	(539.9 696.1)	580.5	(496.6 664.5)	0.52	
Anti - Inflammatory	149	319.1	(278.7 359.5)	278.5	(241.7 315.3)	0.63		97	404.4	(315.7 493.2)	337.0	(273.9 401.3)	0.55	
PAIFIS = Σ AI - Σ PI (g/day)	149	238.1	(166.3 309.9)	225.7	(158.3 293.2)	0.69		102	223.3	(121.0 325.6)	259.5	(176.4 342.7)	0.61	

95% CI - Confidence interval; Food frequency questionnaire (FFQ); Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS); PAIFIS = Σ AI - Σ PI;
 ρ = Spearman correlation coefficient

Table 4. Convergent validity of the PAIFIS in a sub-sample of the SAYCARE STUDY.

	CHILDREN (n= 257)										ADOLESCENT (n =146)									
	FFQ1					R24hrs					FFQ1					R24hrs				
	n	Mean	(95% CI)		Mean	(95% CI)		ρ	R*	PCV*	n	Mean	(95% CI)		Mean	(95% CI)		ρ	R*	PCV*
Pro - Inflammatory food group																				
Sugar-Sweetened Beverages	224	276.51	(229.44	323.59)	575.34	(518.9	631.78)	0.22	-	-	133	371.60	(312.09	431.10)	655.45	(572.63	738.27)	0.15	-	-
Processed Meat	257	20.51	(16.64	24.38)	23.34	(19.35	27.33)	0.37	-	-	95	42.51	(32.00	53.01)	51.18	(41.51	60.86)	0.09	-	-
Red meat	257	49.30	(42.52	56.08)	56.90	(48.90	63.13)	0.31	-	-	108	65.11	(48.70	81.52)	74.22	(64.40	84.05)	0.24	-	-
Candies	257	161.43	(140.42	182.44)	107.05	(93.68	120.42)	0.40	-	-	136	181.69	(151.92	211.47)	80.97	(68.33	93.60)	0.18	-	-
Snacks	257	26.21	(22.74	29.67)	43.95	(36.15	51.7)	0.28	-	-	81	34.19	(26.91	41.47)	105.90	(84.67	127.13)	0.25	-	-
Anti - Inflammatory food group																				
Fruits	232	41.56	(34.50	48.63)	129.47	(115.25	143.69)	0.22	-	-	110	242.33	(165.43	319.23)	129.85	(105.54	154.17)	0.16	-	-
Vegetables	228	310.46	(278.61	342.31)	210.01	(188.60	231.42)	0.23	-	-	121	72.56	(55.01	90.11)	68.44	(56.52	80.35)	0.17	-	-
Sum groups									-	-									-	-
Pro-Inflammatory	257	514.27	(464.90	563.63)	731.82	(668.29	795.350)	0.36	-	-	146	654.00	(588.39	719.60)	819.47	(727.82	911.12)	0.26	-	-
Anti-Inflammatory	257	341.14	(309.91	372.39)	303.19	(273.91	332.48)	0.20	-	-	146	362.44	(287.18	437.71)	223.35	(187.50	259.20)	0.29	-	-
PAFIS	257	173.12	(121.09	225.16)	428.45	(360.79	496.47)	0.23	0.32	43.34	146	291.56	(191.27	391.84)	596.12	(505.97	686.28)	0.16	0.24	15.45

95% CI - Confidence interval; Food frequency questionnaire (FFQ); 24hr Food Recall (24HDR); Pro-inflammatory/Anti-inflammatory food intake score (PAIFIS); PAIFIS = Σ AI - Σ PI; ρ, Spearman rho coefficient; PCV, proportional change attributable to region-level variance; R, regression coefficient; PAIFIS = Σ AI - Σ PI (g/day)

*coefficient from multilevel regression models after adjusted for center; type of school, sex, age, and total energy intake

Table 5. Validity Criterion of the PAIFIS in a sub-sample of the SAYCARE STUDY.

		Σ PI (g/day)	(Σ AI) (g/day)	PAIFIS (g/day)
CHILDREN (n=69)	Mean $\pm$ SD	447.70 $\pm$ 30.63	314.70 $\pm$ 39.44	132.97 $\pm$ 51.29
	(95% CI)	(386.56 508.80)	(236.01 393.40)	(30.62 235.33)
	ρ	0.01	0.03	-0.03
	<i>R</i> *	-	-	0.48
	PCV*	-	-	43.94
ADOLESCENT (n=33)	Mean $\pm$ SD	536.75 $\pm$ 56.57	291.33 $\pm$ 55.78	245.43 $\pm$ 67.58
	(95% CI)	(421.53 651.98)	(177.73 404.94)	(107.77 383.08)
	ρ	0.16	0.07	0.24
	<i>R</i> *	-	-	0.33
	PCV*	-	-	61.70

ρ , Spearman rho coefficient; PCV, proportional change attributable to region-level variance; *R*, regression coefficient; (Σ PI), Sum Pro-inflammatory food group; Σ AI, Sum Anti-Inflammatory food group; PAIFIS, Σ AI - Σ PI

*coefficient from multilevel regression models after adjusted for center; type of school, sex, age, and total energy intake

Figure 1. Composition of pro and anti-inflammatory profiles.

Figure 2. Flowchart that indicates the sampling process according to the type of analysis to be performed

ANEXO B – Artigo de revisão

Dietary Inflammatory Index (DII) and inflammation biomarkers in pediatric populations: a systematic review

Lívia G. Azevedo-Garcia¹, Gabriela Vatauvuk-Serrati^{1,2}, Nitin Shivappa^{3,4,5}, James R. Hébert^{3,4,5}, Augusto C. Ferreira De Moraes^{1,2}, Heráclito B. de Carvalho¹

1 YCARE (Youth/Child cArdiovascular Risk and Environmental) Research Group, Department of Preventive Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo 01246-903, Brazil

2 Department of Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo 01246-904, Brazil

3 Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC, USA

4 Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC, USA

5 Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC, USA

Corresponding author: Lívia G. Azevedo-Garcia tel.: +55 11 3061 7074; cel: +55 11 99658 8498. E-mail address: garcia.livia@usp.br Address: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, avenida Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-904.

Word count: 4084

Funding: Lívia G. Azevedo-Garcia received a Brazilian Master Student scholarship from São Paulo Research Foundation (FAPESP, pro. [2018/19068-8](#)). Gabriela Vatauvuk Serrati received Research Assistant scholarship from São Paulo Research Foundation (FAPESP, pro. 2019/10766-7) Augusto César Ferreira De Moraes was awarded by Young Investigator grant from FAPESP (proc. 2017/20317-0 and 2019/02617-1). Heráclito B Carvalho received a research grant from São Paulo Research Foundation (FAPESP, proc. 2014/11468-6) and an advanced scientist scholarship from the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq; proc. 300951/2015-9).

Conflicts of Interest: All authors declare that there are no conflicts of interest.

Disclosure: James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company that has licensed the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII[®]) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. Nitin Shivappa is an employee of CHI. The subject matter of this paper will not have any direct bearing on that work, nor has that activity exerted any influence on this project.

Abbreviations List

24HRs - 24-hour Dietary Recall

BMI - body mass index

C-DII - Children's Dietary Inflammatory Index

CRP - C-reactive protein

CVD - cardiovascular *disease*

DII® - Dietary Inflammatory Index

FFQ - Food Frequency Questionnaire

IL-6 – Interleukin 6

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

NCD - Non-communicable diseases

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - Prospective Register of Systematic Reviews

STROBE-nut - STrengthening the Reporting of OBservational studies in
Epidemiology

TNF- α - Tumor necrosis factor

Abstract

Low-grade chronic inflammation is associated with metabolic problems in childhood that can lead to the development of chronic diseases emerging in adulthood. Studies show that diet is directly associated with chronic inflammation. The Dietary Inflammatory Index (DII[®]) is a scoring system that measures the inflammatory potential of the diet. While most DII-related research has been conducted in adults, the DII is a potentially powerful tool for assessing inflammatory patterns in children. The aim of this study is to conduct a systematic review of literature that has investigated the association between DII and inflammatory blood biomarkers in healthy pediatric populations. Four electronic databases (MEDLINE, Embase, Scopus, and Web of Science) were searched from database inception to March 2021. The search strategy used the following sets of descriptors: children and adolescents; DII; questionnaire; inflammatory biomarker; association. Five articles meeting the inclusion criteria were included. The main reasons for exclusion were: the sample did not consist of children/adolescents; the study did not assess the biomarkers defined in the inclusion criteria; or the study did not calculate the DII. The review showed that the DII is significantly associated with inflammatory biomarkers (CRP, IL-6, and TNF- α) in the five studies. It was not possible to perform a meta-analysis of the data obtained in the included studies, because they differed in methodology. The findings from this systematic review suggest, the DII predicts levels of inflammation biomarkers in pediatric populations. However, more studies need to be performed. The review protocol is registered in the PROSPERO database (CRD42018116612).

Keywords: *Dietary Assessment, Dietary Inflammatory Index; Inflammatory Biomarkers; Pediatric; Review.*

Introduction

Inflammation is a natural response to infection or injury; i.e., from physical trauma or some pathogen. Acute inflammation is necessary for mounting an immune response needed to fight infection, to control cellular proliferation and to repair damaged tissues (5, 14). The inflammatory response is controlled by several physiological processes that quickly resolve the infection and repair cellular damage in a short period of time. However, when an inflammatory response is not adequately controlled and persists over time, it can lead to a state of chronic, systemic inflammation (5, 7).

It is known that chronic inflammation may be associated with the development of chronic diseases, such as diabetes, obesity, cancer and cardiovascular diseases in adults (27, 28, 152, 153) and, increasingly, in pediatric populations (31, 32). In children, as in adults, chronic inflammation is associated with lifestyle behaviors (9), and it is believed that chronic inflammation in childhood can persist into adulthood (154-156).

Dietary factors are directly associated with increased concentrations of blood inflammatory markers (37, 38). Numerous epidemiologic studies suggest that a diet rich in a variety of vegetables, fruits, olive oil, fish, whole grains; e.g., a Mediterranean dietary pattern, is associated with lower levels of chronic, systemic inflammation (39). By contrast, a diet rich in red meat, high in saturated fat, refined carbohydrates, dairy and sweetened beverages has been associated with a chronic inflammatory state with high levels of inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α (40, 41, 144).

In 2009, Cavicchia et al. developed the original *Dietary Inflammatory Index* (DII®), which was later updated in 2014 by Shivappa et al. (80, 81). The DII is a tool designed to quantify the inflammatory potential of human diet. This index has shown to be associated

with serum levels of CRP, IL-6 and TNF- α among adults and the elderly ^(83, 146, 157, 158).

Given the strength of these associations, over 390 studies have used it as a predictor of disease incidence and mortality for conditions including cancer, obesity, cardiovascular disease and metabolic syndrome ^(87, 88, 158, 159).

Most studies using the DII score have focused on adults, including the elderly, with very few studies conducted in children and adolescents ^(94, 145). One of the few studies in the pediatric population was carried out in 2018 by Khan and collaborators, the researchers developed the Children's Dietary Inflammatory Index (C-DII), which is the inflammatory index of the children's diet, this index was calculated in a similar way to the index of adults (DII), but there are still no other articles published using specifying this index in this population ⁽¹⁴⁵⁾. Unhealthy dietary practices, characterized by consuming foods with high inflammatory potential, usually begins in childhood and adolescence and persists throughout life, leading to the development of chronic diseases in adulthood ^(96, 160). While there have been over 20 construct validations (i.e., studies looking at the DII in relation to concentrations of inflammatory blood biomarkers) conducted in adult populations, there is a lack of epidemiologic evidence in children and adolescents that estimate the reliability and validity of the DII in relation to these markers. Therefore, it is crucial that studies of this kind are conducted among pediatric populations.

Considering the factors mentioned above and the gap in the literature on the validity and reliability of this index when compared to inflammatory biomarkers and whether it is associated with an inflammatory diet pattern in the pediatric population, the aim of this study is to conduct a systematic review of literature that has investigated the association between the DII and inflammatory blood biomarkers in health children and adolescent.

Methods

This systematic review was designed and conducted as described in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist ⁽¹⁶¹⁾. At the time of study conception, no similar systematic reviews were available in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) or the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Web of Science, Embase, and Scopus. Therefore, the protocol was submitted to PROSPERO and registered under the number CRD42018116612.

Study Selection

Four electronic databases - MEDLINE, Embase, Scopus, and Web of Science - were searched from inception until 18 March, 2019. The searches were updated through 02 march, 2021. The references in included articles were analyzed, and the corresponding authors were contacted to identify other relevant studies. The database search used the following descriptors and medical terms: *(child OR children OR childhood OR school OR preschool OR preschoolers OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR teen OR teenager OR youth) AND (dietary inflammatory index OR DII score OR dietary inflammatory potential) AND (questionnaire OR Food Frequency Questionnaire OR FFQ OR 24-hour Dietary Recall OR 24-h Dietary Recall OR 24 h Dietary Recall) AND (inflammatory biomarker OR C-reactive protein OR CRP OR interleukin 6 OR IL-6 OR TNF alpha OR TNF- α) AND (validity OR validation OR agreement OR coefficient OR association OR correlation).*

Two investigators, independently, examined the articles and performed the data screening, data extraction, and quality assessment. In case of inter-reviewer discrepancies, they were resolved by consensus, and a third reviewer was consulted if

necessary. Relevant articles were obtained in full and were assessed for eligibility and exclusion criteria.

Eligibility Criteria

The criteria used to decide on the eligibility data are described in Table 1:

Because the objective of this systematic review was to assess existing evidence of the relation between the DII and inflammatory blood biomarkers in children and adolescents, as a consequence, the results may only apply to children and adolescents.

Exclusion Criteria

In order to increase inter-study comparability, studies where the participants specifically had putatively diet-related medical conditions such as diabetes, obesity, or hypertension, or individuals who were using medication for CVD, were excluded. Review articles, conference papers, or books also were excluded.

Assessment and analysis

To select potentially eligible articles for inclusion, two investigators examined the articles and performed data screening independently, according to the following steps:

1. Articles published in English, Spanish, and Portuguese were identified;
2. Duplicates were removed;
3. Titles of the articles were screened;
4. Abstracts were screened; and

5. The full texts of the articles were reviewed to determine whether they met the inclusion criteria.

The articles obtained in the searches were saved in the EndNote Web reference manager software (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). The data extracted included the author, title of the study, citation and contact details, and study eligibility (Table 1). When studies did not meet the eligibility criteria, the main reason for exclusion was documented. Subsequently, tables containing additional details about the included studies, such as the sample size and participants' age range, the survey year, the country where it was conducted, research/ clinical settings, exposure/outcome definition and unit of measurement, statistical analyses, and bias (funding sources, adjustments) also were built.

To identify sources of bias, performance, attrition, and detection, all retrieved articles were independently assessed and critically appraised using the standardized checklist of the STROBE-nut, adapted to this review. Data relevant to this review included the study design, characteristics of the research subjects, dietary assessment methods used, nutrients and food parameters used to compute the DII, results, discussion, bias assessment, and information regarding ethics.

Results

After performing the literature search, 523 potentially eligible articles were identified. Duplicates (n = 61) were excluded, resulting in 462 articles that were screened by title and, subsequently, by abstract, according to the adopted inclusion criteria. Among the articles screened by abstract (n = 144), the main reasons for exclusion were: (I) studies for which the sample did not consist of children and/or adolescents (n = 69); (II) studies

that did not assess the biomarkers defined in the inclusion criteria (n = 25); (III) studies that did not calculate the DII (n = 24).

In total, 129 articles were excluded, resulting in 15 articles for which the full-text was assessed for eligibility. Of those, seven were excluded due because they did not calculate the DII score, and three were excluded due to the sample age. This information can be found in Figure 1. Further information about the studies excluded after being read in full were described in Supplementary Table 1.

As a result, five articles were included in this systematic review, all published in English. Two of them ^(94, 152) surveyed European pediatric populations, from nine different countries, one ⁽¹⁴⁵⁾ used the data from the NHANES survey, from the United States, another surveyed adolescents Turkey⁽¹³⁶⁾, and finally had a study ⁽⁹⁵⁾ of Mexican children and adolescents , as shown in Table 2.

Table 3 describes the nutrients taken into consideration when the DII was calculated for each article. There is considerable overlap across studies (25 of 31 parameters). These numbers are in the range of what we see in adults⁽³⁹⁾. Both the DII and the C-DII were designed to be universally applicable across different populations and dietary assessment methods. So, scores are comparable across studies. None of the studies have indicated whether or not the use of supplements was analyzed, which could affect their results.

Methods of food intake assessment, as well as the biomarkers and biochemical methods used for comparison are described in Table 4. Several biomarkers are used in the studies, but one biomarker, CRP, was common to all of them.

In Table 5, we describe the measures of association used in each study included in this review, according to the biomarkers examined: IL-6, TNF- α , or CRP. Note that data based on both the DII and children's DII (C-DII) are presented. The C-DII was created

specifically for young children using a scoring algorithm very similar to the DII, but employing a children-specific global comparative database. It was designed to use the same scale as the DII; so, scores are essentially interchangeable, and the same validation processes as for the original DII were used for the C-DII ⁽¹⁴⁵⁾. Shivappa et al. ⁽¹⁵²⁾ found an association between the DII and TNF- α , Khan. et al. ⁽¹⁴⁵⁾ found an association between the C-DII and CRP, Almeida-de-Souza et al. ⁽⁹⁴⁾ found an association between the DII and IL-6, Barragán-Vázquez et al. ⁽⁹⁵⁾ did not find association between the C-DII and biomarkers (CRP and IL-6) and Kurklu et al. ⁽¹³⁶⁾ found association between DII and IL-6.). All of the studies adjusted for sex, age, and body mass index (BMI) in the analyses, although some also took factors such as socioeconomic status, sedentary time, physical activity, smoking, asthma, total energy intake and current infection into consideration in the adjusted model.

The statistical association methods differ across the included studies, and also presents heterogeneity on measurement protocols for the inflammatory markers, it was impossible to perform a meta-analysis of the data obtained from the included studies (Table 5).

Discussion

This was a comprehensive systematic review of studies evaluating the correlation of an inflammatory index derived from the diet with inflammatory biomarkers in a specific population. It is remarkable that very few articles have explored the association between the DII and blood inflammatory biomarkers in healthy children and adolescents, and it was not until recently that this has become the subject of interest for researchers, as all five articles were published in the last 4 years. Our review showed that the DII is significantly associated with some important biomarkers of inflammation in the included studies ^(94, 95, 136, 145, 152).

There are now 25 construct validation studies that have explored the association between the DII and inflammatory biomarkers however, most of these are in adult populations ^(89, 90, 145, 152, 162-182); Because our focus is on the pediatric population, a limited number of studies were included (n = 5). In this review, the limited number of articles utilizing the DII or C-DII index in children and adolescents can be explained by the difficulty of identifying studies that include inflammatory biomarkers within the pediatric population. Although biomarkers are excellent objective measures to be used in relation to dietary intake, they represent a high cost when used in large studies. Also, there may be a natural reluctance among investigators and parents to draw blood from children, which is necessary to measure inflammatory biomarkers. In addition, many difficulties are faced when obtaining data for food consumption in children ⁽⁸⁸⁾. It also is important to note that none of the articles included in this review were conducted in low- or middle-income countries.

The results of this systematic review indicate that it is not possible to perform a meta-analysis because of the heterogeneity of the articles regarding: different outcomes (only CRP was used across all five studies), the use of different association measures for each biomarker, variations in laboratory measurements of the inflammatory biomarkers, and variations in categorizing of the DII into different ranges .

Association measures and DII categorization

The five articles included in this review use different association measures for different biomarkers. While Almeida-de-Souza et al. ⁽⁹⁴⁾ and Barragán-Vázquez et al. ⁽⁹⁵⁾ presented the odds ratio (OR) for CRP and IL-6, Khan et al. ⁽¹⁴⁵⁾ assessed only the CRP and its odds ratio (OR), Shivappa et al. ⁽¹⁵²⁾ presented the beta-estimates for CRP, IL-6 and TNF- α and Kurklu et al. ⁽¹³⁶⁾ presented analysis of variance (ANOVA) for CRP, IL6 and TNF- α . In

addition, Khan et al.⁽¹⁴⁵⁾ and Kurklu et al.⁽¹³⁶⁾ categorized the DII in quartiles instead of tertiles as in the other three articles.

It also is important to highlight that the DII score range for its categorization in tertiles in the study conducted by Almeida-de-Souza et al.⁽⁹⁴⁾ and in quartile by Kurklu et al.⁽¹³⁶⁾ was the same one used in the validation study in adults⁽⁸¹⁾, while Shivappa et al.⁽¹⁵²⁾ did not provide this information.

Dietary Assessment Methods to determine the DII score

As broadly described in the literature, the assessment of food consumption is always a complicated task for the researcher because actual dietary exposures reflect physiological conditions as well as interactions of food compounds and socioeconomic and cultural factors^(100, 183). Because a gold standard in this arena has not been established, different questionnaires and other assessment methods are commonly used in epidemiologic studies, all of which must take systematic and random errors into consideration⁽¹⁸³⁾.

Each of the five studies presented in this review used a different method for assessing food consumption. Almeida-de-Souza et al.⁽⁹⁴⁾ used a food frequency questionnaire (FFQ), a method that, when validated for the population, presents some advantages such as: ease to be filled out; it can be given to parents of children to fill in with a simple explanation; portion sizes can be included; and it is only necessary to include foods that are commonly consumed⁽¹⁸⁴⁾. However, it also has disadvantages such as: validation studies showing that this method often underestimates overall consumption^(147, 185); if the size of the portion is defined in the questionnaire, parents may find it difficult to interpret and respond to the question in a meaningful way; and it depends on the level of literacy of the parents⁽¹⁸⁴⁾. Kurklu et al.⁽¹³⁶⁾ opted for a 3-day food record. Shivappa et al.⁽¹⁵²⁾ and Barragán-Vázquez et al.⁽⁹⁵⁾ relied upon a web-based *24-hour dietary recall* (24HR),

while Khan et al.⁽¹⁴⁵⁾ relied upon the traditional interviewer-administered 24-hour dietary recall. In this method, the participant is asked by a trained interviewer to remember everything they consumed on the previous day. Similar to the FFQ, the 24HR has advantages. These include details regarding all of the individual foods consumed; in the case of children, parents can be requested to inform about the intake of at least two non-consecutive days; and it provides reasonable estimates of regularly eaten foods, food groups, energy and most nutrients^(183, 184). In addition, it is open-ended; so, no foods are arbitrarily omitted *a priori*.

Although these studies did not adopt a single method, there is a consensus that of a combination of dietary assessment methods, such as a 24HR and FFQ, to estimate food intake, especially for foods that are not consumed daily⁽¹⁰⁰⁾.

Inflammatory Biomarkers

The literature shows that the CRP, IL-6 and TNF- α are the most commonly used biomarkers to predict low-grade inflammation, with CRP being the most frequently used^(80, 94). The production of acute-phase CRP is stimulated by interleukins, most notably IL-6⁽⁸⁰⁾. The high-sensitivity CRP assay allows the detection of inflammation at the vascular level (endothelial dysfunction); so, in several studies, this biomarker is associated with cardiovascular outcomes. In addition to cardiovascular disease, this biomarker has gained increasing attention as a predictor of other non-communicable diseases (NCD) such as type-2 diabetes mellitus and its precursor, metabolic syndrome. Elevated CRP levels were associated with atherogenic dyslipidemia, insulin resistance and obesity components^(144, 186).

Among the risk factors for NCD, such as obesity and lifestyle factors, dietary factors have been identified as important determinants in the modulation of inflammatory biomarkers;

especially CRP, suggesting that diet could modify the concentration of this biomarker^(144, 186), especially in adult population. However, in pediatric population^(94, 95, 136, 152), and others⁽¹⁶⁴⁾ this association was not observed.

One suggestion for future research would be a total score summarizing the effect of the most commonly used biomarkers such as CRP and IL-6, among others^(94, 152, 187). The summary score, in turn, could be directly associated with dietary factors and the DII⁽⁹⁴⁾.

Adjustment for confounders

In the articles included this review, different adjustments for potential confounders were made in the analyses. It is important to note that adequate adjustment for any confounding variables are crucial to understand how factors of interest are related to each other in a population, given the possibility of various measurement errors that influence these associations⁽¹⁸⁸⁾. As the variables in the adjusted model were different from study to study, it is advised that future studies take a more standard approach that includes control of variables such as gender, age, body mass index, parental education, race, physical activity, sedentary behavior, energy intake, asthma and any type of infection as potential confounders in the adjusted model.

Bias

The DII score is derived from the assessment of dietary intake of individuals which, in all eligible studies and most others in the literature, is determined by self-assessment. The 24HR appears to have the lowest amount of total error⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾ and, our work with doubly labeled water showed that it had the least amount of social approval and social desirability bias⁽¹⁹²⁾. However, a single day will not represent a participant's habitual intake. In contrast, the FFQ is more prone to reporting bias, but it has the potential to estimate habitual intake⁽¹⁹³⁾.

Strengths

This is the first systematic review that evaluates the association between the DII and inflammatory blood biomarkers in a pediatric population. It used a strict and transparent protocol to collect data, which included articles in English, Spanish and Portuguese (even though only studies published in English turned out to be eligible). Furthermore, we adopted a tool to assess the methodological structure, the PRISMA recommendation ⁽¹⁶¹⁾. The collection, extraction of data and application of the tools were done by two independent authors and were described in Supplementary Table 2.

Limitations

Some methodological questions need to be considered when interpreting the findings of this systematic review, as in any other. Despite our great efforts in the search and sorting of literature, only five articles, all in English, were eligible for this review. It should be noted that the majority eligible studies were conducted in high-income countries, showing a gap in the literature with populations from low and medium-income countries. In addition, different methods for food consumption assessment were used in four articles, although all of them are commonly used in epidemiologic studies ⁽¹⁹⁴⁾ and all produced data from which DII or C-DII scores were derived. Because different biomarkers were assessed by each study included in the review, and they used different methods to estimate them, and different measures of association to associate the biomarkers with the DII, it was not possible to conduct a meta-analysis.

Conclusion

The findings from this systematic review suggest that DII scores predict low levels of inflammation in children and adolescents for CRP, IL-6, and TNF- α . Additional high-

quality studies need to be performed in this population with standardized food consumption methodologies, especially in low- and middle-income countries.

Authorship: L.G.A.G., G.V.S, A.C.F.D.M., and H.B.C. were responsible for the study concept and study design. L.G.G., G.V.S executed searches, selected the papers and interpreted the data. L.G.A.G., G.V.S drafted the manuscript. A.C.F.D.M., and H.B.C. supervised the study. All authors participated in the writing of the paper, provided comments on the drafts, and approved the final version of the manuscript.

References

1. Ebrahim S, Pearce N, Smeeth L, Casas JP, Jaffar S, Piot P. Tackling non-communicable diseases in low- and middle-income countries: is the evidence from high-income countries all we need? *PLoS Med.* 2013;10(1):e1001377.
2. Mensah GA, Mayosi BM. The 2011 United Nations high-level meeting on non-communicable diseases: the Africa agenda calls for a 5-by-5 approach. *S Afr Med J.* 2012;103(2):77-9.
3. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88.
4. Camps J, Garcia-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2014;824:1-4.
5. Warnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Diaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1153:164-75.
6. Phillips CM, Chen LW, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, et al. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(8).
7. Keibel A, Singh V, Sharma MC. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr Pharm Des.* 2009;15(17):1949-55.
8. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.
9. Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev.* 2017;40:142-8.
10. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:316.

11. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-86.
12. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106 Suppl 3:S5-78.
13. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6(12):1191-7.
14. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101 Suppl 1:S1-45.
15. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63.
16. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2011;37(6):413-20.
17. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):26-34.
18. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9.
19. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr.* 2014;111(3):387-402.
20. Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol.* 2013;43(12):3108-15.
21. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):747-56.
22. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):737-43.
23. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(1):36-46.
24. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
26. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999-1012.
27. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulos D, Kuijsten A, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1533-42.
28. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes.* 2003;52(3):812-7.
29. Willett WC, Stampfer MJ. Current evidence on healthy eating. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:77-95.
30. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med.* 2013;71(4):174-87.
31. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2004;50(10):1762-8.

32. Wolters M, Bornhorst C, Schwarz H, Rise P, Galli C, Moreno LA, et al. Association of desaturase activity and C-reactive protein in European children. *Pediatr Res*. 2017;81(1-1):27-32.
33. Zucchetto A, Gini A, Shivappa N, Hebert JR, Stocco C, Dal Maso L, et al. Dietary inflammatory index and prostate cancer survival. *International Journal of Cancer*. 2016;139(11):2398-404.
34. Ryu S, Shivappa N, Veronese N, Kang M, Mann JR, Hebert JR, et al. Secular trends in Dietary Inflammatory Index among adults in the United States, 1999-2014. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(10):1343-51.
35. Shivappa N. Diet and Chronic Diseases: Is There a Mediating Effect of Inflammation? *Nutrients*. 2019;11(7).
36. Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, et al. Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment. *Lancet Glob Health*. 2015;3(3):e132-42.
37. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511-27.
38. Navarro P, de Dios O, Jois A, Gavela-Perez T, Gorgojo L, Martin-Moreno JM, et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. *Nutrients*. 2017;9(3).
39. Hebert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr*. 2019;10(2):185-95.
40. Gonzalez-Gil EM, Tognon G, Lissner L, Intemann T, Pala V, Galli C, et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr*. 2018;57(4):1397-407.
41. Gonzalez-Gil EM, Santabarbara J, Russo P, Ahrens W, Claessens M, Lissner L, et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr*. 2016;55(8):2459-68.
42. Nilsson A, Halvardsson P, Kadi F. Adherence to DASH-Style Dietary Pattern Impacts on Adiponectin and Clustered Metabolic Risk in Older Women. *Nutrients*. 2019;11(4).
43. Haghighatdoost F, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, Rouhani MH. Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2017;20(15):2713-21.
44. Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Knutsen S, Fan J, Lloren J, Bellinger D, et al. Lower C-reactive protein and IL-6 associated with vegetarian diets are mediated by BMI. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018;28(8):787-94.
45. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):1029-35.
46. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1369-79.
47. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1489-97.
48. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):439-46.

49. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nakaya N, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):223-9.
50. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysoshoou C, Skoumas Y, et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):120-4.
51. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134(11):2991-7.
52. Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, et al. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1062-9.
53. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1335-9.
54. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):760-6.
55. Avellone G, Di Garbo V, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Scaglione R, et al. Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(1):41-7.
56. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 2001;357(9258):763-7.
57. van Herpen-Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Bots ML, Kluft C, Princen H, Hendriks HF, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(10):915-21.
58. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(6):733-8.
59. Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid oxidation, interleukin 1 beta secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest.* 1996;98(3):756-63.
60. van Tits LJ, Demacker PN, de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF. alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(2):458-64.
61. Murphy RT, Foley JB, Tome MT, Mulvihill NT, Murphy A, McCarroll N, et al. Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(8):959-65.
62. Chien CT, Chang WT, Chen HW, Wang TD, Liou SY, Chen TJ, et al. Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1111-7.
63. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):321-6.
64. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):567-74; quiz 726-7.

65. Erlinger TP, Guallar E, Miller ER, 3rd, Stolzenberg-Solomon R, Appel LJ. Relationship between systemic markers of inflammation and serum beta-carotene levels. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1903-8.
66. Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, Gross MD. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(11):1065-71.
67. King DE, Mainous AG, 3rd, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):166-71.
68. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1068-74.
69. Norde MM, Collese TS, Giovannucci E, Rogero MM. A posteriori dietary patterns and their association with systemic low-grade inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(3):331-50.
70. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res.* 2016;36(5):391-401.
71. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(6).
72. Piccand E, Vollenweider P, Guessous I, Marques-Vidal P. Association between dietary intake and inflammatory markers: results from the CoLaus study. *Public Health Nutr.* 2019;22(3):498-505.
73. Pickworth CK, Deichert DA, Corroon J, Bradley RD. Randomized controlled trials investigating the relationship between dietary pattern and high-sensitivity C-reactive protein: a systematic review. *Nutr Rev.* 2019;77(6):363-75.
74. Bujtor M, Turner AJ, Torres SJ, Esteban-Gonzalo L, Pariente CM, Borsini A. Associations of Dietary Intake on Biological Markers of Inflammation in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(2).
75. Heroux M, Janssen I, Lam M, Lee DC, Hebert JR, Sui X, et al. Dietary patterns and the risk of mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):197-209.
76. Wirth MD, Hebert JR, Shivappa N, Hand GA, Hurley TG, Drenowatz C, et al. Anti-inflammatory Dietary Inflammatory Index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr Res.* 2016;36(3):214-9.
77. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med.* 2013;368(14):1353-4.
78. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettorre E, et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(3):210-6.
79. Michels KB, Bingham SA, Luben R, Welch AA, Day NE. The effect of correlated measurement error in multivariate models of diet. *Am J Epidemiol.* 2004;160(1):59-67.
80. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr.* 2009;139(12):2365-72.
81. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.
82. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1825-33.

83. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Jr., Steck SE, Hebert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1491-502.
84. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol.* 2015;25(6):398-405.
85. Wirth MD, Burch J, Shivappa N, Violanti JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J Occup Environ Med.* 2014;56(9):986-9.
86. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hebert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con Dieta MEDiterranea) trial. *British Journal of Nutrition.* 2015;113(6):984-95.
87. Wirth MD, Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hebert JR. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Br J Nutr.* 2015;113(11):1819-27.
88. Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, Hernandez-Hernandez A, Garcia-Arellano A, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *Plos One.* 2015;10(9):15.
89. Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *British Journal of Nutrition.* 2015;113(4):665-71.
90. Kotemori A, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shivappa N, Hebert JR, et al. Validating the dietary inflammatory index using inflammatory biomarkers in a Japanese population: A cross-sectional study of the JPHC-FFQ validation study. *Nutrition.* 2019;69:110569.
91. Frith E, Shivappa N, Mann JR, Hebert JR, Wirth MD, Loprinzi PD. Dietary inflammatory index and memory function: population-based national sample of elderly Americans. *Br J Nutr.* 2018;119(5):552-8.
92. Khan S, Wirth MD, Ortaglia A, Alvarado CR, Shivappa N, Hurley TG, et al. Design, development and construct validation of the children's dietary inflammatory index. *Nutrients.* 2018;10(8).
93. Schlenz H, Intemann T, Wolters M, Gonzalez-Gil EM, Nappo A, Fraterman A, et al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 Suppl 2:S26-31.
94. Almeida-de-Souza J, Santos R, Barros R, Abreu S, Moreira C, Lopes L, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2018;72(5):710-9.
95. Barragán-Vázquez S, Ariza AC, Ramírez Silva I, Pedraza LS, Rivera Dommarco JA, Ortiz-Panozo E, et al. Pro-Inflammatory Diet Is Associated with Adiposity during Childhood and with Adipokines and Inflammatory Markers at 11 Years in Mexican Children. *Nutrients.* 2020;12(12).
96. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr.* 2008;138(2):364-70.
97. Tang JW, Kushner RF, Thompson J, Baker DW. Physician counseling of young adults with rapid weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2010;11:31.
98. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):1-2.
99. Trude AC, Surkan PJ, Anderson Steeves E, Pollack Porter K, Gittelsohn J. The impact of a multilevel childhood obesity prevention intervention on healthful food acquisition, preparation, and fruit and vegetable consumption on African-American adult caregivers. *Public Health Nutr.* 2019;22(7):1300-15.

100. Vandevijvere S, Geelen A, Gonzalez-Gross M, van't Veer P, Dallongeville J, Mouratidou T, et al. Evaluation of food and nutrient intake assessment using concentration biomarkers in European adolescents from the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr*. 2013;109(4):736-47.
101. Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum Genet*. 2009;125(5-6):507-25.
102. Carvalho HB, Moreno LA, Silva AM, Berg G, Estrada-Restrepo A, Gonzalez-Zapata LI, et al. Design and Objectives of the South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26 Suppl 1:S5-s13.
103. Rey-Lopez JP, de Carvalho HB, de Moraes AC, Ruiz JR, Sjostrom M, Marcos A, et al. Sleep time and cardiovascular risk factors in adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Sleep Med*. 2014;15(1):104-10.
104. López G, Assali Serruya R, Barchuk M, Gaitan-Charry D, Torres-Leal FL, Moreno LA, et al. Sampling and processing blood samples within the South American Youth/Child cARdiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):637.
105. Moghames P, Hammami N, Hwalla N, Yazbeck N, Shoaib H, Nasreddine L, et al. Validity and reliability of a food frequency questionnaire to estimate dietary intake among Lebanese children. *Nutr J*. 2016;15:4.
106. Saravia L, González-Zapata LI, Rendo-Urteaga T, Ramos J, Collese TS, Bove I, et al. Development of a Food Frequency Questionnaire for Assessing Dietary Intake in Children and Adolescents in South America. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26 Suppl 1:S31-S40.
107. Rendo-Urteaga T, Saravia L, Sadalla Collese T, Monsalve-Alvarez JM, González-Zapata LI, Tello F, et al. Reliability and validity of an FFQ for South American children and adolescents from the SAYCARE study. *Public Health Nutr*. 2020;23(1):13-21.
108. Foster E, Bradley J. Methodological considerations and future insights for 24-hour dietary recall assessment in children. *Nutr Res*. 2018;51:1-11.
109. Gibson RS, Charrondiere UR, Bell W. Measurement Errors in Dietary Assessment Using Self-Reported 24-Hour Recalls in Low-Income Countries and Strategies for Their Prevention. *Adv Nutr*. 2017;8(6):980-91.
110. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(3):414-21.
111. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. *Nutr J*. 2021;20(1):24.
112. Skapino E, Rendo Urteaga T, de Miguel-Etayo P, Estrada-Restrepo A, Delgado CA, de Araujo-Moura K, et al. Intra-observer reliability of the anthropometric measurements in South American children and adolescents: the SAYCARE Study. *Nutr Hosp*. 2019;36(5):1109-15.
113. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S27-36.
114. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000;320(7244):1240-3.
115. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj*. 2007;335(7612):194.
116. Kelly P, Fitzsimons C, Baker G. Should we reframe how we think about physical activity and sedentary behaviour measurement? Validity and reliability reconsidered. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13:32.
117. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.

118. Zheng M, Campbell KJ, Scanlan E, McNaughton SA. Development and evaluation of a food frequency questionnaire for use among young children. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230669.
119. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(5):477-80.
120. Vioque J, Gimenez-Monzo D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia-de-la-Hera M, Gonzalez-Palacios S, Rebagliato M, et al. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167338.
121. Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W, Krogh V, Sieri S, Lissner L, et al. Reproducibility of food consumption frequencies derived from the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 35 Suppl 1. England2011. p. S61-8.
122. Flood VM, Wen LM, Hardy LL, Rissel C, Simpson JM, Baur LA. Reliability and validity of a short FFQ for assessing the dietary habits of 2-5-year-old children, Sydney, Australia. *Public Health Nutr*. 2014;17(3):498-509.
123. Cui Q, Xia Y, Wu Q, Chang Q, Niu K, Zhao Y. A meta-analysis of the reproducibility of food frequency questionnaires in nutritional epidemiological studies. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):12.
124. Vereecken CA, Maes L. A Belgian study on the reliability and relative validity of the Health Behaviour in School-Aged Children food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr*. 2003;6(6):581-8.
125. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Pala V, Huybrechts I, Börnhorst C, Fernández-Alvira JM, et al. Relative validity of the Children's Eating Habits Questionnaire-food frequency section among young European children: the IDEFICS Study. *Public Health Nutr*. 17. England2014. p. 266-76.
126. Wilson AM, Lewis RD. Disagreement of energy and macronutrient intakes estimated from a food frequency questionnaire and 3-day diet record in girls 4 to 9 years of age. *J Am Diet Assoc*. 104. United States2004. p. 373-8.
127. Rodriguez CA, Smith ER, Villamor E, Zavaleta N, Respicio-Torres G, Contreras C, et al. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire to Estimate Intake among Children and Adolescents in Urban Peru. *Nutrients*. 2017;9(10).
128. Notario-Barandiaran L, Freire C, García-de-la-Hera M, Compañ-Gabucio LM, Torres-Collado L, González-Palacios S, et al. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire for Dietary Assessment in Adolescents in a Self-Reported Way. *Nutrients*. 2020;12(7).
129. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc*. 59. England2000. p. 279-93.
130. Inhulsen MM, Mérelle SY, Renders CM. Parental feeding styles, young children's fruit, vegetable, water and sugar-sweetened beverage consumption, and the moderating role of maternal education and ethnic background. *Public Health Nutr*. 20. England2017. p. 2124-33.
131. van de Gaar VM, Jansen W, van der Kleij MJ, Raat H. Do children report differently from their parents and from observed data? Cross-sectional data on fruit, water, sugar-sweetened beverages and break-time foods. *BMC Public Health*. 2016;16:341.
132. W W. *Nutritional Epidemiology*. 3 ed. New York Oxford University Press 2012
133. Kolodziejczyk JK, Merchant G, Norman GJ. Reliability and validity of child/adolescent food frequency questionnaires that assess foods and/or food groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):4-13.
134. Tabacchi G, Amodio E, Di Pasquale M, Bianco A, Jemni M, Mammina C. Validation and reproducibility of dietary assessment methods in adolescents: a systematic literature review. *Public Health Nutr*. 17. England2014. p. 2700-14.

135. Cullen KW, Watson K, Zakeri I. Relative reliability and validity of the Block Kids Questionnaire among youth aged 10 to 17 years. *J Am Diet Assoc.* 108. United States 2008. p. 862-6.
136. Seremet Kurklu N, Karatas Torun N, Ozen Kucukcetin I, Akyol A. Is there a relationship between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome among adolescents? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(4):495-502.
137. Almeida-de-Souza J, Santos R, Lopes L, Abreu S, Moreira C, Padrao P, et al. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. *European Journal of Nutrition.* 2018;57(6):2055-68.
138. Arouca A, Michels N, Moreno LA, González-Gil EM, Marcos A, Gómez S, et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur J Nutr.* 2018;57(5):1747-60.
139. Cabral M, Araujo J, Lopes C, Ramos E. Food intake and high-sensitivity C-reactive protein levels in adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(10):1067-74.
140. Nascimento-Ferreira MV, De Moraes ACF, Toazza Oliveira PV, Rendo-Urteaga T, Gracia-Marco L, Forjaz CLM, et al. Assessment of physical activity intensity and duration in the paediatric population: evidence to support an a priori hypothesis and sample size in the agreement between subjective and objective methods. *Obes Rev.* 2018;19(6):810-24.
141. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5-17.
142. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936-41.
143. Lopes A, Araújo LF, Levy RB, Barreto SM, Giatti L. Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(2):169-76.
144. Lee Y, Kang D, Lee SA. Effect of dietary patterns on serum C-reactive protein level. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(9):1004-11.
145. Khan S, Wirth MD, Ortaglia A, Alvarado CR, Shivappa N, Hurley TG, et al. Design, Development and Construct Validation of the Children's Dietary Inflammatory Index. *Nutrients.* 2018;10(8).
146. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutrition.* 2014;17(8):1825-33.
147. Rendo-Urteaga T, Saravia L, Sadalla Collese T, Monsalve-Alvarez JM, Gonzalez-Zapata LI, Tello F, et al. Reliability and validity of an FFQ for South American children and adolescents from the SAYCARE study. *Public Health Nutr.* 2019:1-9.
148. Willett W, editor. *Nutritional Epidemiology.* 3 ed. New York: Oxford University Press; 2012.
149. Collese TS, De Moraes ACF, Rendo-Urteaga T, Luzia LA, Rondó PHdC, Marchioni DML, et al. The Validity of Children's Fruit and Vegetable Intake Using Plasma Vitamins A, C, and E: The SAYCARE Study. *Nutrients.* 2019;11:17.
150. Organization WH. *Population Based Approaches to Childhood Obesity Prevention.* Geneva, Switzerland: World Health Organization 2012.
151. Monteiro CA, oCf. NOVA. The star shines bright. *World Nutrition.* 2016;7:28-38.
152. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Molecular nutrition & food research.* 2017;61(6).

153. Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Rossi M, Montella M, Serraino D, et al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. *Cancer Causes & Control*. 2016;27(7):897-906.
154. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Bernasconi S, Street ME. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):553-8.
155. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876-85.
156. Sen S, Rifas-Shiman SL, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Gold DR, et al. Associations of prenatal and early life dietary inflammatory potential with childhood adiposity and cardiometabolic risk in Project Viva. *Pediatr Obes*. 2018;13(5):292-300.
157. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *Journal of Nutrition*. 2016;146(8):1560-70.
158. Wirth MD, Burch J, Shivappa N, Violanti JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, et al. Association of a Dietary Inflammatory Index With Inflammatory Indices and Metabolic Syndrome Among Police Officers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(9):986-9.
159. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hebert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con Dieta MEDiterranea) trial. *Br J Nutr*. 2015;113(6):984-95.
160. Praveen PA, Roy A, Prabhakaran D. Cardiovascular disease risk factors: a childhood perspective. *Indian J Pediatr*. 2013;80 Suppl 1:S3-12.
161. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *Bmj*. 2015;350:g7647.
162. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of c-reactive protein (CRP) in the SEASONS Study. *Public Health Nutrition*. 2014;17(8):1825-33.
163. Shivappa N, Wirth MD, Hurley TG, Hebert JR. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(4).
164. Tabung FK, Steck SE, Zhang JJ, Ma YS, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Annals of Epidemiology*. 2015;25(6):398-405.
165. Wirth MD, Shivappa N, Davis L, Hurley TG, Ortaglia A, Drayton R, et al. Construct validation of the Dietary Inflammatory Index among African Americans. *Journal of Nutrition Health & Aging*. 2017;21(5):487-91.
166. Vahid F, Shivappa N, Hekmatdoost A, Hebert JR, Davoodi SH, Sadeghi M. Association between Maternal Dietary Inflammatory Index (DII) and abortion in Iranian women and validation of DII with serum concentration of inflammatory factors: case-control study. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*. 2017;42(5):511-6.
167. Boden S, Wennberg M, Van Guelpen B, Johansson I, Lindahl B, Andersson J, et al. Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a prospective population-based study. *Nutrition Journal*. 2017;16:10.
168. Kotemori A, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shivappa N, Hebert JR. Association between dietary inflammatory index and high-sensitive C-reactive protein levels in cancer screening in Japanese. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S347.
169. Julia C, Assmann KE, Shivappa N, Hebert JR, Wirth MD, Hercberg S, et al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein

- status measured 12 years later: findings from the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr.* 2017;117(2):306-14.
170. Kizil M, Tengilimoglu-Metin MM, Gumus D, Sevim S, Turkoglu I, Mandiroglu F. Dietary inflammatory index is associated with serum C-reactive protein and protein energy wasting in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Nutr Res Pract.* 2016;10(4):404-10.
 171. Na W, Kim M, Sohn C. Dietary inflammatory index and its relationship with high-sensitivity C-reactive protein in Korean: data from the health examinee cohort. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62(1):83-8.
 172. Sen S, Rifas-Shiman SL, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Gold DR, et al. Dietary Inflammatory Potential during Pregnancy Is Associated with Lower Fetal Growth and Breastfeeding Failure: Results from Project Viva. *Journal of Nutrition.* 2016;146(4):728-36.
 173. Shivappa N, Wirth MD, Murphy EA, Hurley TG, Hébert JR. Association between the Dietary Inflammatory Index (DII) and urinary enterolignans and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-2003–2008. *European Journal of Nutrition.* 2018;1-9.
 174. Vahid F, Shivappa N, Faghfoori Z, Khodabakhshi A, Zayeri F, Hebert JR, et al. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with Risk of Gastric Cancer: a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1471-7.
 175. Phillips CM, Shivappa N, Hebert JR, Perry IJ. Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism, Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults. *Nutrients.* 2018;10(8):13.
 176. Mayr HL, Itsiopoulos C, Tierney AC, Ruiz-Canela M, Hebert JR, Shivappa N, et al. Improvement in dietary inflammatory index score after 6-month dietary intervention is associated with reduction in interleukin-6 in patients with coronary heart disease: The AUSMED heart trial. *Nutr Res.* 2018;55:108-21.
 177. Shivappa N, Bonaccio M, Hebert JR, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Ruggiero E, et al. Association of proinflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Moli-sani study. *Nutrition.* 2018;54:182-8.
 178. Shin D, Lee KW, Brann L, Shivappa N, Hebert JR. Dietary inflammatory index is positively associated with serum high-sensitivity C-reactive protein in a Korean adult population. *Nutrition.* 2019;63-64:155-61.
 179. Corley J, Shivappa N, Hebert JR, Starr JM, Deary IJ. Associations between Dietary Inflammatory Index Scores and Inflammatory Biomarkers among Older Adults in the Lothian Birth Cohort 1936 Study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(7):628-36.
 180. Coheley LM, Shivappa N, Hebert JR, Lewis RD. Dietary inflammatory index(R) and cortical bone outcomes in healthy adolescent children. *Osteoporos Int.* 2019;30(8):1645-54.
 181. Cervo MMC, Scott D, Seibel MJ, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, et al. Proinflammatory Diet Increases Circulating Inflammatory Biomarkers and Falls Risk in Community-Dwelling Older Men. *J Nutr.* 2019.
 182. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, Canzian F, Landi S, Alonso MH, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. *Genes and Nutrition.* 2015;10(1):9.
 183. Corella D, Ordovas JM. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutr Hosp.* 2015;31 Suppl 3:177-88.
 184. Emmett P. Assessing diet in longitudinal birth cohort studies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23 Suppl 1:154-73.
 185. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr.* 2002;5(4):567-87.
 186. Ko A, Kim H, Han CJ, Kim JM, Chung HW, Chang N. Association between high sensitivity C-reactive protein and dietary intake in Vietnamese young women. *Nutr Res Pract.* 2014;8(4):445-52.

187. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(8):439-93.
188. Lee PH, Burstyn I. Identification of confounder in epidemiologic data contaminated by measurement error in covariates. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:54.
189. Posner BM, Martin-Munley SS, Smigelski C, Cupples LA, Cobb JL, Schaefer E, et al. Comparison of techniques for estimating nutrient intake: the Framingham Study. *Epidemiology.* 1992;3(2):171-7.
190. Buzzard IM, Faucett CL, Jeffery RW, McBane L, McGovern P, Baxter JS, et al. Monitoring dietary change in a low-fat diet intervention study: advantages of using 24-hour dietary recalls vs food records. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(6):574-9.
191. Hebert JR, Hurley TG, Chiriboga DE, Barone J. A comparison of selected nutrient intakes derived from three diet assessment methods used in a low-fat maintenance trial. *Public Health Nutr.* 1998;1(3):207-14.
192. Hebert JR, Ebbeling CB, Matthews CE, Hurley TG, Ma Y, Druker S, et al. Systematic errors in middle-aged women's estimates of energy intake: comparing three self-report measures to total energy expenditure from doubly labeled water. *Ann Epidemiol.* 2002;12(8):577-86.
193. Hébert JR, Hurley TG, Steck SE, Miller DR, Tabung FK, Peterson KE, et al. Considering the value of dietary assessment data in informing nutrition-related health policy. *Advances in Nutrition.* 2014;5(4):447-55.
194. Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Arab L, Baer DJ, Kipnis V, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for energy and protein intake. *Am J Epidemiol.* 2014;180(2):172-88.

Table 1. Eligibility criteria included in the systematic review.

Eligibility criteria	
Population	Children and adolescents (3 to 19 years old)
Exposure	Dietary Inflammatory Index (estimated using data from 24-hour recalls and/or Food Frequency Questionnaires)
Comparison	Inflammatory blood biomarkers/CRP/IL-6/TNF- α
Results	Measures of association, including correlation and regression coefficients and odds ratios
Study	Original articles

Table 2. Description of studies included.

Reference	Survey year	Country	Study/Article title	Sample age (years)	Sample size		Study type
					Total (n)	Girls (%)	
Almeida-de Souza et al. (2017)	2011	Portugal	Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study	12-18	329	55.9	Prospective cohort
Shivappa et al. (2017)	2006-2007	Greece, Germany, Belgium, France, Italy, Sweden, Austria, and Spain	Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study	12.5-17.5	532	N/A	Cross-sectional
Khan et al. (2018)	2005-2010	USA	Design, development and construct validation of the Children's Dietary Inflammatory Index	6-14	3300	49.6	Cross-sectional
Barragán-Vázquez et al. (2020)	2004	Mexico	Pro-Inflammatory Diet Is Associated with Adiposity during Childhood and with Adipokines and Inflammatory Markers at 11 Years in Mexican Children	11	286	N/A	Cross-sectional
Kurklu et al. (2020)	N/A	Turkey	Is there a relationship between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome among adolescents?	10-16	343	63	Cross-sectional

N/A: notavailable

Table 3. Food parameters analyzed in the DII in the included studies.

Food parameters analyzed in the DII	References				
	Almeida-de Souza et al. (2017)	Shivappa et al. (2017)	Khan et al. (2018)	Barragán-Vázquez et al. (2020)	Kurklu et al. (2020)
Carbohydrate	x	x	x	x	x
Protein	x	x	x	x	x
Total Fat	x	x	x	x	x
Energy	x	x	x	x	x
Fiber	x	x	x	x	x
Saturated Fat	x	x	x	x	x
MUFA	x	x	x	x	x
PUFA	x	x	x	x	x
Cholesterol	x	x	x	x	x
Alcohol	x	x	x	x	x
Vitamin A	x	x	x	x	x
Thiamina (B1)	x	x	x	x	x
Riboflavin (B2)	x	x	x	x	x
Niacin (B3)	x	x	x	x	x
Vitamin B6	x	x	x	x	x
Vitamin B12	x	x	x	x	x
Vitamin C	x	x	x	x	x
Vitamin D	x	x	x	x	x
Vitamin E	x	x	x	x	x
Iron	x	x	x	x	x
Magnesium	x	x	x	x	x
Zinc	x	x	x	x	x
Selenium	x	x	x	x	x
Folic Acid	x	x	x	x	x
β-carotene	x	x	x	x	x
ω-3 fatty acids	x	x			x
ω-6 fatty acids	x	x			x
Onion	x				x
Caffeine	x				x
Green tea	x				x
Pepper					x
Trans fat	x				

MUFA: monounsaturated fatty acids;

PUFA: polyunsaturated fatty acids.

Table 4. Description of the subjective tools and biomarkers.

Reference	Nutritional database	Blood Biomarkers	Biochemical Method	Fasting Time Length	Exposure Assessment Method	Period	Report
Almeida-de Souza et al. (2017)	The Food Processor Plus program + Portuguese food composition	CRP, IL-6, C3, C4	Latex-enhanced turbidimetric assay (CRP); chemiluminescence immunoassay (IL-6); Immunoturbidimetric assay (C3 and C4)	At least 10h of fast conditions	FFQ (91 food and beverages items)	Previous year	Self-administered
Shivappa et al. (2017)	German Food Code and Nutrient Database BLS	CRP, TNF- α , IL-6, 1, 2, 4, 10, IFN- γ , sICAM and sVCAM	Immunoturbidimetry (CRP); low cytometry (others)	Overnight fasting	Web-based 24HR	Twice on non-consecutive days within a time span of 2 weeks	Self-administered
Khan et al. (2018)	USDA	CRP	Behring Nephelometer	At least 9h of fast conditions	2: 24HR	N/A	24HR 1: in-person interviews conducted by trained dietary interviewers 24HR 2: phone
Barragán-Vázquez et al. (2020)	Mexican Food Database (BAM in Spanish):	CRP, IL-6	Latex-enhanced turbidimetric assay (hsCRP), commercial kit for human IL-6	Overnight fasting	Automated Software of the multiple-pass 24-h dietary recall (MP-24HR)	randomly selected weekdays, including weekends	N/A
Kurklu et al. (2020)	German Food Code and Nutrient Database BLS	CRP, TNF- α , IL-6	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	At least 10h of fast conditions	Food record	3 consecutive days	N/A

CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin 6; TNF- α : tumor necrosis factor alpha ; IL-1: interleukin 1; IL-2: interleukin 2; IL-4: interleukin 4; IL-10: interleukin 10; IFN- γ : interferon gamma; sICAM: soluble intercellular adhesion molecule; sVCAM: soluble vascular cell adhesion molecule; C3: component 3; C4: component 4; FFQ: food-frequency questionnaire; 24HR: 24-hour recall; N/A: not available

Table 5. Measures of association between the DII / C-DII in the included studies.

DII	Almeida-de Souza et al. (2017)		Shivappa et al. (2017)		Khan et al. (2018)		Barragán-Vázquez et al. (2020)		Kurklu et al. (2020)	
	Continuos	Tertiles	Continuos	Tertiles	Continuos	Quartile	Continuos	Tertiles	Continuos	Quartile
CRP	Spearman test -0.089	OR: 95% CI First Tertile (<-1.34): ref. Second Tertile (-1,34 to 1.41): 1.71 (0.83, 3.51) Third tertile (>1.41): 2.33(0.88, 6.20)	Beta estimates: 95% CI 0.04 (-0.04, 0.11)	Beta estimates: 95% CI First Tertile: ref. Second Tertile: 0.18 (- 0.08, 0.44) Third tertile: 0.09 (-0.18, 0.36)	-	OR: 95% CI First Quartile (-3.99 to -0.04): ref. Second Quartile (-0.05 to 1.14): 1.22 (0.94, 1.59) Third+Fourth Quartiles (1.14 to 4.39): 1.38 (1.11, 1.71)	-	OR: 95% CI Higher DII (Third Tertile) CRP <3mg/L: ref CRP ≥3 mg/L: 1.29 (0.99, 1.69)	-	Higher DII Quartile (4.32 to 5.11) p>0.192
TNF-α	-	-	Beta estimates: 95% CI 0.04 (0.002, 0.07)	Beta estimates: 95% CI First Tertile: ref. Second Tertile: -0.01 (- 0.13, 0.11) Third tertile: 0.13 (0.007, 0.26)	-	-	-	-	-	Higher DII Quartile (4.32 to 5.11) β = 0.058; p > 0.05
IL-6	Spearman test 0.096	OR: 95% CI First Tertile (<-1.34): ref. Second Tertile (-1,34 to 1.41): 1.44 (0.68, 3.08) Third tertile (>1.41): 3.38(1.24, 9.20)	Beta estimates: 95% CI 0.04 (-0.04, 0.13)	Beta estimates: 95% CI First Tertile: ref. Second Tertile: -0.05 (- 0.35, 0.25) Third tertile: 0.09 (-0.22, 0.40)	-	-	-	OR: 95% Higher DII (Third Tertile) IL6 <0.55) :ref IL6 (0.55 – <6.23): 0.99 (0.83, 1.18) IL6 (≥6.23): 0.86 (0.53,1.41)	-	Higher DII Quartile (4.32 to 5.11) β = 0.272; p < 0.05
Covariates in fully adjusted model	Adjusted for sex, age, pubertal stage (Tanner A and B), BMI, energy intake, socioeconomic status, sedentary time, moderate-tovigorous physical activity and smoking habits		Adjusted for age, sex, BMI categories, city, smoking and physical activity		Adjusted for sex, age, race, asthma, BMI and infection		Adjusted by child’s sex, child’s birth weight, fat mass at 11 years, breast feeding type at 3 mo, socioeconomic level close to birth, maternal BMI at pregnancy, mother’s education and randomization process		Adjusted for for age, sex, body mass index, physical activity and energy intake.	
Conflict of Interest	No		No		CDII is a product of Connecting Health Innovations. Nitin Shivappa and Michael Wirth are employees of CHI, and James Hebert owns controlling interest in CHI.		CDII is a product of Connecting Health Innovations. Nitin Shivappa and Michael Wirth are employees of CHI, and James Hebert owns controlling interest in CHI.		No	

Figure 1. Flowchart of article identification, assessment and inclusion for the systematic review.

ANEXO C

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/05/2019, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 116/19 intitulado: Confiabilidade e Validação de Índice Inflamatório da Dieta em Criança e Adolescente: SAYCARE study Apresentado pelo Departamento da Medicina Preventiva .

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Dr. Heráclito Barbosa de Carvalhode Moura

Pesquisador (a) Executante: Dra Livia Gabriele Azevedo Garcia

CEP-FMUSP, 08 de Maio de 2019.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO D

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **17/09/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **232/14** intitulado: **“DESENHO E IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO SAYCARE: SOUTH AMERIC YOUTH/CHILD CARDIOVASCULAR AND ENVIRONMENT STUDY”** apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: **Heráclito Barbosa de Carvalho**

Pesquisador (a) Executante: **Augusto César Ferreira de Moraes**

CEP-FMUSP, 17 de Setembro de 2014.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Buenos Aires, Jueves 09 de Octubre de 2014

Dictamen del Comité de Ética en Investigación Clínica

Visto el proyecto epidemiológico "Diseño e implementación del estudio SAYCARE: South American Youth/Child cARdiovascular and Environmental Study" de diseño multicéntrico, observacional y transversal, co-dirigido y presentado por la investigadora responsable en la Argentina, la Prof Dr. Gabriela Berg del Departamento de Bioquímica Clínica- Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis- de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, este Comité considera:

Que en el proyecto, se constata que la sede correspondiente a la institución en Argentina se desarrollará en los Laboratorios de Lípidos y Aterosclerosis, ubicado en el ámbito físico del Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, se propone investigar los estilos de vida, la salud cardiovascular y el estado nutricional de niños y adolescentes de 7 ciudades de Sudamérica, con el objetivo de desarrollar metodologías estandarizadas fiables y validadas para que pueden ser aplicadas en estudios epidemiológicos multicéntricos de mayor alcance en América del Sur.

Que participarán individuos voluntarios de entre 3 y 17 años sin condición patológica existente, que serán sometidos a diferentes protocolos experimentales que se detallan en el proyecto.

Que el proyecto cuenta con un profesional médico a cargo (Dr. Máximo Soto, MN 98978).

Que se incluyen los aspectos éticos de confidencialidad y de reclutamiento de los participantes.

Que se incluyen los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes.

Que se adjunta el formulario para el consentimiento informado y de información al paciente (y el contenido de una encuesta sobre datos personales, hábitos de vida y antecedentes patológicos de los mismos).

Por lo tanto este Comité de Ética en Investigación Clínica considera que se encuentran cumplidos los requisitos y no encuentra objeciones para la realización del Proyecto de Investigación Clínica arriba mencionado, por lo que recomienda su aprobación.

Firma y aclaración de los integrantes del comité:

Dr. Marcelo R.

Dr. Mariana P.

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Farmacia y Bioquímica

CUDAP: EXP-UBA: 54555/14

BUENOS AIRES, 09 de Octubre de 2014

Visto las presentes actuaciones, mediante las cuales la Doctora Gabriela A. Berg del Laboratorio de Lípido y Lipoproteínas del Departamento de Bioquímica Clínica, solicita la aprobación del Proyecto denominado: "Diseño e implementación del estudio SYCARE: South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental Study"; y

CONSIDERANDO:

Que el citado proyecto cuenta con la conformidad de los expertos que han intervenido en el tema;

Que en consecuencia, cabe promover la aprobación pertinente;

Por ello y en uso de las atribuciones que le son propias

LA DECANA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
RESUELVE:

ARTICULO 1º - APROBAR el Proyecto denominado "Diseño e implementación del estudio SYCARE: South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental Study", co-dirigido y presentado por la Doctora Gabriela Berg, del Departamento de Bioquímica Clínica.

ARTICULO 2º - Regístrese, Pase para su conocimiento a la Secretaría de Ciencia y Técnica, por su intermedio notifíquese a la interesada. Cumplido, archívese.

RESOLUCION No 3776

Laura Schreier
Secretaria Académica

Cristina Arranz
Decana

Sede de Investigación Universitaria - SIU

Medellín, 25 de agosto de 2014

Doctor

Diego Alejandro Gaitán

Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana
Universidad de Antioquia

Referencia: *"Diseño e implementación del estudio SAYCARE: Estudio sobre los determinantes de la salud cardiovascular en niños y adolescentes de Medellín-Colombia"*

Cordial saludo,

Por medio de la presente comunicación, los miembros del CBE-SIU hacen constar que en su reunión N° 12 del año 2014, realizada el día 20 de agosto, revisaron las respuestas a las observaciones realizadas al acta de aprobación 14-43-596. De esto:

Se consideran satisfactorias, en su totalidad, las respuestas a las observaciones realizadas por el Comité de Bioética al proyecto de la referencia.

Recordamos nuevamente parte del contenido de nuestra anterior comunicación:

1. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
2. El Comité considera adecuada la forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio.
3. El Comité informará inmediatamente a los entes reguladores, correspondientes según el caso
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
4. El Comité informará inmediatamente a las directivas de la SIU, toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación
 - b. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
 - c. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.
8. El presente proyecto queda aprobado por un periodo de un (1) año más a partir de la fecha de aprobación.

Comité de Bioética de Investigación en Humanos de la Sede de Investigación Universitaria CBE-SIU
Edificio SIU - Calle 62 52-59 Telefax (574) 2196402
Medellín - Colombia

Sede de Investigación Universitaria - SIU

Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente a este comité, con todos los documentos que permitan su revisión actualizada: estos incluyen, informe de actividades, fecha de iniciación, modificaciones solicitadas y previamente aprobadas por este Comité.

9. El Investigador principal deberá:

- a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del CBE-SIU excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar cualquier situación imprevista que se considere implica riesgos para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación a la secretaria y al presidencia del CBE-SIU, dentro de las primeras 24 horas de ocurrido el incidente, tal como lo dispone la resolución 2378 de 2008 y la resolución 2011020764 de 2011, ambas del Ministerio de la Protección Social.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones y las implicaciones que esto tiene para el cumplimiento de los objetivos del proyecto.
- g. Avisar oportunamente sobre la fecha de inicio de esta investigación.
- h.

El Comité de Bioética cuenta con siete (9) integrantes, para que haya quórum es necesario la presencia de al menos cuatro (5) de ellos, en la reunión del 20 de agosto participaron:

ROSALBA DURÁN FORERO- PhD Universidad de Barcelona
DANIEL FLÓREZ MEDINA- especialista en pedagogía virtual TIC's
JUAN CAMILO MEJÍA WALKER- MSc Derecho
IVÁN DARÍO VÉLEZ BERNAL-PhD en enfermedades Infecciosas
MARÍA C. CORREA TABARES- Administradora en Salud

Atentamente,

Nombre: ROSALBA DURÁN FORERO
Título: PhD. Universidad de Barcelona, España
Cargo CBE SIU: Presidenta

Nombre: MARÍA C. CORREA
Título: Administradora en Salud, Universidad de Antioquia
Cargo CBE SIU: Secretaria

Comité de Bioética de Investigación en Humanos de la Sede de Investigación Universitaria CBE-SIU
Edificio SIU: Calle 62 52-59 Teléfax (574) 2196402
Medellín - Colombia

PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

"Año de la Promoción de Diversificación Productiva
y del Fortalecimiento de la Educación"

Lima, 25 de febrero del 2015

OFICIO N° 00222-CEI-INSN-2015

Doctor
CARLOS DELGADO BOCANEGRA
Investigador Principal

De mi consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarle cordialmente y con relación al proyecto **E-56/14** titulado: "South American Youth/Child cARDiovascular and Environmental Study" SAYCARE-nodo Perú.

El Comité de Ética en Investigación, aprueba el proyecto de investigación.

La vigencia de esta aprobación es desde el 25 de febrero del 2015 al 24 de febrero del 2016.

Los trámites deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente,

DR. GAMANIEL GUEVARA CHACABANA
Presidente
Comité de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Salud del Niño

www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breña, Lima 5, Perú
T(511) 330-0066

RESOLUCIÓN APROBADA

Dr./Lic María Isabel Bove
Tel. Correo E. Isabelbove.uruguay@gmail.com
Dirección: Pagola 3290 apto. 1002

Distinguida Dra:

El Comité de Etica en Investigación con Seres Humanos de la Universidad Católica del Uruguay, después de estudiar toda la documentación relativa al Protocolo de Investigación, presentado por Ud. (**expediente A141014**) en su calidad de Investigador Principal a evaluación de este Comité, bajo el título: ***“Desarrollo de métodos para evaluar el comportamiento alimentario, la composición corporal y la actividad física en niños y adolescentes de Montevideo”***, considera que dicho Protocolo:

- cumple los principales requisitos necesarios para la aprobación y no se registran objeciones insuperables que impidan su realización.
- Sin embargo, el CE-UCU estima que deben realizarse cambios de ciertos aspectos previos a un nuevo escrutinio por parte del Comité y a una aprobación definitiva. Dichas enmiendas se detallan a continuación:

1) Con respecto a los **sujetos participantes**:

- a) Se deberá decir con exactitud en qué institución se realizará la investigación (nombre del colegio o escuela), cuántos y que edades concretas tendrán los menoresparticipantes;
- b) Deberá informarse la cantidad de horas que les implicará a los menores participar de esta investigación, dando detalle de las diversas actividades o visitas;
- c) Si el tiempo dedicado será durante o fuera del horario escolar;
- d) Se deberá aclarar también si se informará a cada familia de los resultados de las mediciones hechas a cada uno de sus hijos.

2) **Consentimientos**:

- a) Las informaciones antes detalladas deberán ser incorporadas a cada uno de los tres consentimientos previstos (consentimiento de la familia, del menor y de la institución);
- b) En cada consentimiento debe indicarse que el Protocolo ha sido aprobado por nuestro Comité y el nexo electrónico para comprobar dicha información;
- c) Deberá adjuntarse nota con el consentimiento firmado por la institución donde se va hacer este estudio piloto;
- d) Deberá informarse a los padres y a la institución que características precisas tiene el instrumento llamado “acelerómetro” y que tipo de molestias específicas puede causar a los menores.

3) **Instrumentos de medida**:

- a) Debe informarse al Comité que características precisas tiene el aparato llamado “acelerómetro”. En particular nos interesa saber si emite ondas electromagnéticas o similares y qué tipo de molestias específicas puede causar.

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AV. 8 OCTUBRE 2801
MONTEVIDEO-URUGUAY

a) Deben adjuntarse al Comité todos los cuestionarios que se van a utilizar en la investigación, con sus textos o consignas completos.

2) Confidencialidad.

El Comité necesita saber las medidas adecuadas que se aplicarán para asegurar el respeto a la intimidad cuando se interroga o se recaben los datos de a cada menor o a sus padres.

3) Compromiso de los investigadores.

Se deberá presentar al Comité nota con el compromiso de los investigadores que deberán suscribir todos los investigadores.

- En suma: que si se cumplen las modificaciones referidas el citado **Protocolo desde el punto de vista científico y ético podrá ser oportunamente aprobado, una vez que nos remita las enmiendas y se dicte la resolución definitiva.**

Dr. Omar França
Presidente

Dr. Raúl Gamarra
Secretario

Montevideo, 16 de octubre de 2014

COMITÉ DE ETICA

Acta de Aprobación N° 4 Miércoles 18 de Marzo de 2015

Asisten: Ana María Pino presidenta (Bioquímico, Prof Asociado), Cecilia Algarín (Médico Cirujano, Prof. Asociado), Marcela Castillo (Sicóloga, Prof. Asistente), Gerardo Weisstaub (Médico Cirujano, Prof. Asistente)

Preside: Prof Ana María Pino Z

Proyecto: "Diseño e implementación del estudio saycare: south american youth/child cardiovascular and environmental study"

Investigadora: Juliana Kain

Documentos revisados: Proyecto y documentos de consentimiento informado.

Se analiza el Proyecto a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, del Código de Núremberg y del Reglamento para comités de Ética de la Universidad de Chile.

Sobre la base de la información proporcionada en el texto (Copia en archivo) y de los antecedentes aportados personalmente por la investigadora, el Comité de Ética, estima que el estudio no significa para los sujetos involucrados, riesgos físicos, psíquicos, social, legal o de otra naturaleza, propios de este tipo de investigación.

En la evaluación del proyecto el comité de ética del INTA consideró los siguientes fundamentos: 1- el valor social del proyecto resulta del desarrollo de métodos de medición válidos y confiables para obtener información antropométrica, de actividad física, de hábitos de actividad, sociales, ambientales, y de entorno familiar en niños y adolescentes de seis ciudades de América del Sur. 2- El proyecto tiene validez científica, según se desprende del análisis del documento completo, incluyendo los antecedentes de los investigadores. 3- En el diseño no hay discriminación arbitraria de participantes; el estudio en Chile comprende pre escolares y escolares (3 grupos de 50 niños c/u) que asisten a escuelas municipales de Santiago. 4 - Se estimó que el consentimiento informado expresa la información necesaria en un lenguaje claro, incluyendo la protección de los derechos de las personas al establecer la posibilidad de no participar y de contactar a este comité en caso de algún reclamo sobre el trato recibido. 6- Los miembros del Comité no tienen ninguna relación con el patrocinante, ni con la investigadora que pudiera ser motivo de conflicto de interés.

En virtud de tales consideraciones el Comité otorga la autorización correspondiente para la realización del estudio dentro de las especificaciones señaladas en el Proyecto de Investigación y en el consentimiento informado.

Cualquiera modificación del protocolo debe ser autorizada por este Comité. Una vez finalizado el estudio, el comité deberá ser informado de los resultados de éste.

Atentamente,

Ana María Pino Z.
Presidenta