**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Aminoácidos de cadeia ramificada: Consumo
dietético e associação com fatores de risco
cardiometabólicos em residentes de São Paulo**

Ana Carolina Pallottini

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientador: Profa. Assoc. Regina Mara Fisberg

São Paulo

2017

**Aminoácidos de cadeia ramificada: Consumo
dietético e associação com fatores de risco
cardiometabólicos em residentes de São Paulo**

Ana Carolina Pallottini

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientador: Profa. Assoc. Regina Mara Fisberg

**Versão Corrigida
São Paulo
2017**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

AGRADECIMENTOS

A palavra gratidão sempre fez parte do meu vocabulário, e agora mais do que nunca sou grata por mais uma conquista.

Agradeço a DEUS primeiramente e a todos os amados ORIXÁS. Coragem e força sempre nos faz chegar a lugares nunca imaginados.

Agradeço imensamente à minha querida orientadora Regina Fisberg, que com toda sua sabedoria me auxiliou nessa caminhada.

Agradeço ao grupo GAC por todo apoio e amizade conquistada. Em especial minha amiga Diva, uma guerreira nítida, que com certeza é um espelho a se seguir.

À querida e doce Cris, com toda a sua paciência pode me mostrar um pouco de toda a sua dedicação e amor pela sua profissão.

À querida e amiga Andreia, a portuguesa mais cativante e dócil que já conheci.

À querida Mari, a tranquilidade em pessoa, grande conterrânea da nossa amada UNESP.

À querida Jaque, amorosa e determinada.

A todos participantes da banca, por todo respeito e auxílio com o meu trabalho.

Aos meus avós, queridos e amados, a maior representação de minha ancestralidade, que me mostram que as únicas coisas importantes nessa vida são o amor, e fé.

Aos meus pais, que são a base de minha estrutura, sem eles nada seria possível.

Às minhas irmãs, que me dão forças para sempre continuar na busca pelos meus ideais.

E por fim ao meu noivo, Guilherme por toda paciência e dedicação nesses últimos tempos, amo você.

O pensamento cria, o desejo atrai e a fé realiza. OKÊ ARÔ OXÓSSI.

RESUMO

Pallottini, A.C. Aminoácidos de cadeia ramificada: consumo dietético e associação com fatores de risco cardiometabólicos em residentes de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) compreendem três aminoácidos essenciais tais como, leucina (Leu), isoleucina (Ile) e valina (Val). Estes aminoácidos desempenham um papel importante no corpo humano, como a produção de energia, síntese de proteínas e de muitos neurotransmissores. São escassos os estudos que investigam o consumo de ACR e sua associação com as doenças cardiometabólicas. No entanto, estudos metabolômicos sugerem que os ACR encontrados no plasma podem ser preditores de doenças cardiometabólicas. **Objetivos:** Avaliar a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), leucina (Leu), isoleucina (Ile) e valina (Val) e sua associação com fatores demográficos, socioeconômicos e estilo de vida, e com fatores de risco cardiometabólicos. **Metodologia:** Os dados foram provenientes do Inquérito de Saúde de São Paulo, estudo transversal de base populacional com amostra representativa de residentes do município de São Paulo, de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 12 anos. O consumo alimentar foi avaliado por meio de dois recordatórios de 24 horas, não consecutivos. Utilizou-se um questionário estruturado para obter informações socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida. Também foram coletadas amostras de sangue, pressão arterial, o peso, a estatura e circunferência da cintura dos indivíduos. Os analitos avaliados foram glicemia plasmática de jejum, triacilgliceróis (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total (CT), proteína C reativa ultrasensível (PCRu), homocisteína e leptina séricas (LEP). As análises estatísticas foram realizadas utilizando

o software Stata®, versão 13 com nível de significância de 0,05. **Resultados:** A ingestão total de ACR foi de 217,14 mg / kg×d (Leu: 97,16 mg / kg×d, Ile: 56,44 mg / kg×d, Val: 63,54 mg / kg×d). Em adolescentes a ingestão de ACR foi negativamente associada ao sexo feminino e a raça autodeclarada não branca. Nos adultos a ingestão de ACR foi negativamente associada ao sexo feminino e fumantes. A renda familiar *per capita* foi positivamente associada nos adolescentes e adultos. E não foram observadas associações no grupo de idosos. Os principais alimentos contribuintes para a ingestão de ACR foram carne vermelha não processada, aves não processadas, pão e torrada, feijão e arroz. Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o maior consumo de ACR total para o grupo de adultos e idosos (OR = 1,89, 95% IC = 1,09 – 3,27), leucina (OR = 1,93, 95% IC = 1,11 – 3,35), isoleucina (OR = 2,09, 95% IC = 1,23 – 3,54) e valina (OR = 1,98, 95% IC = 1,17 – 3,32) foram positivamente associados com hipertensão. E o mesmo foi observado para o modelo ajustado entre o maior consumo de ACR total (OR = 2,06, 95% IC = 1,18 – 3,59), leucina (OR = 2,08, 95% IC = 1,20 – 3,59), isoleucina (OR = 1,93, 95% IC = 1,10 – 3,39) e valina (OR = 1,98, 95% IC = 1,14 – 3,42) com hipertrigliceridemia. **Conclusão:** Os adolescentes e os adultos foram os grupos que mais se associaram a ter a ingestão de ACR influenciada por fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida. Dentre os fatores de risco cardiometabólicos, destacaram-se a hipertensão e a hipertrigliceridemia como fatores positivamente associados com o maior consumo de ACR total, leucina, isoleucina e valina. Esses resultados reforçam a importância da investigação do limite tolerável de ingestão dos ACR, bem como sua associação nos diferentes desfechos em saúde.

Palavras-chave: dieta; pesquisa epidemiológica; avaliação nutricional; proteína

ABSTRACT

Pallottini AC. Branched chain amino acid: dietary intake and its association with cardiometabolic risk in residents of São Paulo [thesis]. Sao Paulo: School of Public Health, USP; 2017.

Introduction: Branched chain amino acids (BCAA) comprise three essential amino acids such as leucine (Leu), isoleucine (Ile) and valine (Val). These amino acids play an important role in the human body, such as energy production, protein synthesis and many neurotransmitters. There are few studies that investigate BCAA consumption and its association with cardiometabolic diseases. However, metabolic studies suggest that BCAA found in plasma may be a predictor of cardiometabolic diseases. **Objectives:** To evaluate the intake of branched chain amino acids (BCAA), leucine (Leu), isoleucine (Ile) and valine (Val) with demographic, socioeconomic and lifestyle factors, and to investigate the intake of BCAA with cardiometabolic risk factors. **Methods:** Data were obtained from the Health Survey of São Paulo, a population-based cross-sectional study with a representative sample of residents of the city of São Paulo, of both sexes and aged over 12 years. Dietary intake was evaluated by two 24-hour dietary recalls and a structured questionnaire was used to obtain socioeconomic, demographic and lifestyle information. Blood samples were collected and blood pressure, weight, height and waist circumference were measured. The analyzed analytes were fasting plasma glucose, triacylglycerols (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), C-reactive protein (PCRu), homocysteine and serum leptin (LEP). All analyses were performed with Stata®, version 13 and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Total BCAA intake was 217.14 mg/kg.day (Leu: 97.16 mg/kg.day; Ile:56.44 mg/kg.day; Val: 63.54 mg/kg.day). BCAA

intake was negatively associated with female sex in adolescents and adult groups, with no white race in adolescents, and with former smoker status in adults. Conversely, BCAA was positively associated with household per capita income in adolescents and adults. No associations were observed in the older adults group. Main food contributors to BCAA for all ages were unprocessed red meat, unprocessed poultry, bread and toast, beans and rice. For the group of adults and older adults, after adjusting for potential confounding factors, higher intakes of total BCAA (OR = 1,89, 95% CI = 1,09 – 3,27), leucine (OR = 1,93, 95% CI = 1,11 – 3,35), isoleucine (OR = 2,09, 95% CI = 1,23 – 3,54) e valine (OR = 1,98, 95% CI = 1,17 – 3,32) were positively associated with hypertension. The same was observed for the adjusted model between the highest consumption of total BCAA (OR = 2,06, 95% CI = 1,18 – 3,59), leucine (OR = 2,08, 95% CI = 1,20 – 3,59), isoleucine (OR = 1,93, 95% CI = 1,10 – 3,39) and valine (OR = 1,98, 95% CI = 1,14 – 3,42) with hypertriglyceridemia. **Conclusion:** Adolescents and adults were the most vulnerable to having their BCAA intake influenced by demographic, socioeconomic and lifestyle factors. Among the cardiometabolic risk, hypertension and hypertriglyceridemia were positively associated with higher intake of total BCAA, leucine, isoleucine and valine. These results reinforce the importance of investigating the tolerable limit of intake of BCAA, as well as its association in different health outcomes.

Keywords: diet; epidemiological research; nutritional assessment; protein intake

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA	7
1.2 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS	8
1.3 METABOLISMO	11
1.4 O CONSUMO DE AMINOÁCIDO DE CADEIA RAMIFICADA E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS	14
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. METODOLOGIA	19
4.1 ANTECEDENTES	19
4.2 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	19
4.3 AMOSTRAGEM	20
4.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	21
4.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	22
4.5.1 Primeira visita domiciliar	22
4.5.2 Segunda visita domiciliar	23
4.5.3 Dados de consumo alimentar.....	25
4.5.4 Dados bioquímicos	26
4.5.5 Avaliação dos fatores de risco cardiometabólicos.....	27
4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS	28
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4.8 ASPECTOS ÉTICOS	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 PRIMEIRO MANUSCRITO	33
5.2 SEGUNDO MANUSCRITO	55
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
8. CURRÍCULO LATTES.....	86

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Quadro 1. Recomendações nutricionais de leucina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).	9
Quadro 2. Recomendações nutricionais de isoleucina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).	10
Quadro 3. Recomendações nutricionais de valina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).	11
Figura 1. A relação dos órgãos participantes da metabolização dos aminoácidos de cadeia ramificada. Extraída e modificada de PLATELL (2000).	13
Figura 2. Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Extraída de ROGERO E TIRAPEGUI (2008).	14
Figura 3. Hipótese da associação entre o consumo de aminoácidos de cadeia ramificada e os fatores de risco cardiometabólicos. Extraída e modificada de NEWGARD (2009).	16
Figura 4. Fluxograma da amostra elegível dos manuscritos, baseado no estudo ISA-Capital 2008. São Paulo, 2017.	21
Quadro 4. Variáveis de estudo primeiro manuscrito, São Paulo, 2017.	29
Quadro 5. Variáveis de estudo segundo manuscrito, São Paulo, 2017.	30

Manuscrito 1

Figura 1. Figura 1. Distribuição da ingestão de leucina (A); isoleucina (B); e valina (C) de residentes da área urbana de São Paulo. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	48
Tabela 1. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adolescentes. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	49
Tabela 2. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adultos. ISA-Capital, São Paulo,	50

Brasil, 2008.

Tabela 3. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em idosos. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	51
Tabela 4. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adolescentes. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	52
Tabela 5. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adultos. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	53
Tabela 6. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em idosos. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	54

Manuscrito 2

Tabela 1. Características de adultos e idosos do Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital), São Paulo, Brasil, 2008.	71
Tabela 2. Associação entre os tercís de ingestão de leucina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	72
Tabela 3. Associação entre os tercís de ingestão de isoleucina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	74
Tabela 4. Associação entre os tercís de ingestão de valina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	76
Tabela 5. Associação entre os tercís de ingestão de ACR total e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR, aminoácido de cadeia ramificada

ELA, esclerose lateral amiotrófica

DCV, doença cardiovascular

BN, balanço nitrogenado

ODA, oxidação direta dos aminoácidos

IOA, indicador de oxidação de aminoácido

DRI, Dietary References Intake

RDA, Recommended Dietary Allowance

EAR, Estimated Average Requirements

UL, nível tolerável de ingestão

ATCR, aminotransferase de cadeia ramificada

α -CCR, cetoácidos de cadeia ramificada

D α CCR, desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada

OMS, Organização Mundial da Saúde

CT, colesterol total

HDL-c, lipoproteína de alta densidade

LDL-c, lipoproteína de baixa densidade

TG, triacilgliceróis

PCRu, proteína C reativa ultrasensível

CC, circunferência de cintura

LEP, leptina sérica

R24h, recordatório de 24 horas

CAGE, Cutdown, Annoyedbycriticism, Guilty e Eyeopener

IPAQ, International Physical Activity Questionnaire

MSM, Multiple Source Method

NDSR, Nutrition Data System for Research

CC, circunferência de cintura

IMC, índice de massa corporal

PA, pressão arterial

EDTA, ácido etileno-diamino-tetracético

Leu, leucina

Ile, isoleucina

Val, valina

UPAs, unidades primárias de amostragem

IIQ, intervalo interquartil

DCNT, doenças crônicas não transmissíveis

NEE, necessidade energética estimada

PNAD, Pesquisa Nacional de Amostragem Domiciliar

POF, Pesquisa Orçamentos Familiares

APRESENTAÇÃO

A dissertação está estruturada em formato de artigo científico, conforme as diretrizes aprovadas da Comissão da Pós-graduação da Faculdade de Saúde Pública em 05 de setembro de 2014 e segue as normas estabelecidas pela Guia de Apresentação de Teses elaborado pela instituição.

A dissertação está organizada nas seguintes seções: (1) *Introdução*, que aborda o referencial teórico que norteia as hipóteses do presente trabalho; (2) *Justificativa*, que discorre sobre a relevância do trabalho e as possíveis contribuições para o conhecimento científico; (3) *Objetivos*, no qual são expostos os propósitos do estudo; (4) *Metodologia*, que contempla os procedimentos, técnicas e instrumentos utilizados na coleta, bem como o processamento e análise dos dados; (5) *Resultados e Discussão*, que incluem os manuscritos elaborados; (6) *Considerações finais*, que apresenta a síntese dos principais resultados do estudo.

O primeiro manuscrito intitulado “Ingestão de aminoácido de cadeia ramificada está associado a fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida em residentes de São Paulo, Brasil” foi publicado no periódico *Nutrients*. O segundo manuscrito intitulado “O consumo de aminoácido de cadeia ramificada está associado a fatores de risco cardiometabólicos em residentes de São Paulo, Brasil” será submetido ao periódico *European Journal of Clinical Nutrition* após a avaliação da banca examinadora.

1. INTRODUÇÃO

1.1 AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Os aminoácidos são nutrientes biologicamente importantes, que desempenham papéis metabólicos e fisiológicos nos seres humanos, além de fundamentais na estrutura das proteínas. Existem vinte aminoácidos principais, considerados primários, dos quais, nove são considerados essenciais, incluindo os três aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), a leucina, isoleucina e valina. O organismo não é capaz de sintetizá-los, por esse motivo, devem ser ingeridos por meio da dieta (WU G, 2009). As melhores fontes são as proteínas de origem animal, no qual os ACR estão presentes em aproximadamente 20% de toda a proteína dietética (COLE, 2015).

Nos seres humanos, os ACR são fundamentais na síntese das proteínas musculares perfazendo cerca de 35% da composição de aminoácidos essenciais da massa corporal total (MARCHINI et al., 1998; WAGENMAKERS, 1998).

Além desse papel, os ACR parecem estar relacionados tanto com efeitos benéficos a saúde, tais como, melhora no processo de cicatrização, aumento da imunidade, efeito terapêutico nas doenças hepáticas e efeito protetor no câncer de colón retal (SHIMOMURA et al., 2006; TOM, NAIR, 2006; BUDHATHOKI et al., 2017), quanto a efeitos deletérios, como observado na esclerose lateral amiotrófica (ELA) agravando a doença, na incidência de doença cardiovascular (DCV) e de diabetes tipo 2 (MILAGRES et al 2014; SHAH et al.,2010; ZHENG et al.,2016;).

1.2 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

O comitê do *Institute of Medicine of the National Academies* analisaram diversos indicadores para determinar as recomendações dos aminoácidos essenciais, que incluem os métodos, balanço nitrogenado (BN), concentrações plasmáticas dos aminoácidos, oxidação direta dos aminoácidos (ODA), balanço dos aminoácidos em 24 horas e o indicador de oxidação de aminoácido (IOA), porém cada método tem desvantagens teóricas e práticas peculiares. Os métodos exigem atenção e são de difícil execução, pois dependem do metabolismo dos aminoácidos, que é complexo e de difícil precisão e de estudos com desenhos amostrais maiores.

Desta forma, as recomendações (*Dietary Reference Intakes - DRIs*) para a população norte-americana e canadense são derivadas dos valores médios propostos por cada método (IOM,2002).

Essas equações permitiram estimar as necessidades individuais (*Recommended Dietary Allowance – RDA*) e as necessidades dos grupos populacionais (*Estimated Average Requirements – EAR*) de crianças de sete até doze meses, gestantes, lactantes e adultos (Quadros 1,2 e 3). As estimativas do nível tolerável de ingestão (UL), não foram descritas até o presente momento.

Quadro 1. Recomendações nutricionais de leucina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).

Estágio de vida	Valores da <i>Dietary Reference Intakes</i> (mg/kg)					
	EAR		RDA		AI	UL
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino		
0 a 6 meses	-	-	-	-	156	-
7 a 12 meses	65	65	93	93	-	-
1 a 3 anos	48	48	63	63	-	-
4 a 8 anos	40	40	49	49	-	-
9 a 13 anos	40	38	49	47	-	-
14 a 18 anos	38	35	47	41	-	-
19 a 30 anos	34	34	42	42	-	-
31 a 50 anos	34	34	42	42	-	-
51 a 70 anos	34	34	42	42	-	-
71 anos e mais	34	34	42	42	-	-
Gestante	-	45	-	56	-	-
Lactante	-	50	-	62	-	-

EAR: Estimated Average Requirement; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; UL: Tolerable Upper Intake Level.

Quadro 2. Recomendações nutricionais de isoleucina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).

Estágio de vida	Valores da <i>Dietary Reference Intakes</i> (mg/kg)					
	EAR		RDA		AI	UL
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino		
0 a 6 meses	-	-	-	-	88	-
7 a 12 meses	30	30	43	43	-	-
1 a 3 anos	22	22	28	28	-	-
4 a 8 anos	18	18	22	22	-	-
9 a 13 anos	18	17	22	21	-	-
14 a 18 anos	17	16	21	19	-	-
19 a 30 anos	15	15	19	19	-	-
31 a 50 anos	15	15	19	19	-	-
51 a 70 anos	15	15	19	19	-	-
71 anos e mais	15	15	19	19	-	-
Gestante	-	20	-	25	-	-
Lactante	-	24	-	30	-	-

EAR: Estimated Average Requirement; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; UL: Tolerable Upper Intake Level.

Quadro 3. Recomendações nutricionais de valina segundo estágio de vida e sexo. Extraído de PADOVANI et al. (2006).

Estágio de vida	Valores da <i>Dietary Reference Intakes</i> (mg/kg)					
	EAR		RDA		AI	UL
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino		
0 a 6 meses	-	-	-	-	87	-
7 a 12 meses	39	39	58	58	-	-
1 a 3 anos	28	28	37	37	-	-
4 a 8 anos	23	23	28	28	-	-
9 a 13 anos	23	22	28	27	-	-
14 a 18 anos	22	20	27	24	-	-
19 a 30 anos	19	19	24	24	-	-
31 a 50 anos	19	19	24	24	-	-
51 a 70 anos	19	19	24	24	-	-
71 anos e mais	19	19	24	24	-	-
Gestante	-	25	-	31	-	-
Lactante	-	28	-	35	-	-

EAR: Estimated Average Requirement; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; UL: Tolerable Upper Intake Level.

1.3 METABOLISMO

Após o consumo de dietas proteicas, a maioria dos aminoácidos absorvidos são direcionados e metabolizados no fígado. Porém o metabolismo dos ACR difere em relação à maioria dos aminoácidos essenciais. Sessenta por cento dos ACR são metabolizados principalmente no músculo esquelético (GELFAND et al.,1986).

Sendo assim, a primeira etapa da metabolização ocorre, nas mitocôndrias, por uma reação reversível, mediante transaminação dos ACR catalisada pela enzima aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ATACR) produzindo cetoácidos de cadeia ramificada (α -CCR) (Figura 1). Estes produtos, podem servir de substrato energético não somente no músculo esquelético, mas também no cérebro, rins, fígado e coração (ABUMRAD et al., 1982) (figura 1). Essa reação também permite a síntese de outros aminoácidos, tais como, alanina, glutamina, e glutamato, para serem utilizados de acordo com as necessidades de outros tecidos (PLATELL et al., 2000; ROGERO E TIRAPEGUI, 2008).

Na segunda etapa, os α -CCR podem sofrer descarboxilação oxidativa no citoplasma, catalisada pelo complexo enzimático desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada (DaCCR), formando substratos para o ciclo do ácido cítrico (DARNER E ELSAS, 1989).

A DaCCR é a principal enzima regulatória na via catabólica dos ACR, sendo considerada a etapa controladora do fluxo do catabolismo dos ACR. A atividade do complexo DaCCR, diferentemente da atividade ATACR é altamente regulada por um ciclo de fosforilação e desfosforilação (ROGERO E TIRAPEGUI, 2008).

Após essa etapa, o destino metabólico de cada ACR diverge (figura 2). O aminoácido leucina tem comportamento cetogênico, uma vez que forma acetil-CoA e acetoacetato, a isoleucina forma acetil-CoA e succinil-CoA sendo designado ao perfil glicocetogênico. E finalmente a valina comporta-se como um aminoácido glicogênico formando succinil-CoA. Os produtos finais de cada ACR direcionam vias de utilização distintas, demonstrando que esta classe de aminoácidos apresenta papéis fundamentais e fisiológicas no organismo humano.

Figura 1. A relação dos órgãos participantes da metabolização dos aminoácidos de cadeia ramificada. Extraída e modificada de PLATELL (2000).

Figura 2. Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Extraída de ROGERO E TIRAPEGUI (2008).

1.4 O CONSUMO DE AMINOÁCIDO DE CADEIA RAMIFICADA E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS

De acordo com BRUNZELL et al (2008) os fatores de risco cardiometabólicos associam-se com o alto risco de DCV durante toda a vida. A DCV é a principal causa de morte em todo o mundo. De acordo com a OMS, nas últimas décadas 31 % dos óbitos acometidos na população foram por DCV, ou seja, 17,3 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Mais de 50 % das mortes e incapacidades decorrentes da DCV poderiam ser reduzidas

pelo melhor direcionamento dos fatores de risco cardiometabólicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011), especificamente os modificáveis, a saber: presença de hipertensão arterial, resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia (alta LDL e TG, baixa HDL), alterações de marcadores inflamatórios (como, por exemplo, PCRu e adiponectina), tabagismo e sedentarismo (BUTTLER, 2011).

Mudanças no estilo de vida, incluindo atividade física e dieta, são fundamentais no papel preventivo dos fatores de risco cardiometabólicos. Neste panorama, pesquisadores debatem sobre a importância do consumo de proteínas na prevenção de comorbidades, salientando sua relevância a partir da composição dos aminoácidos (LIN *et al.*, 2015).

Embora sejam escassos os estudos que investigam a associação da ingestão de ACR com as doenças cardiometabólicas muitos estudos metabolômicos mostram associação positiva entre a obesidade, a resistência insulina, hipertensão e dislipidemias com aumento dos ACR no plasma (McCORMACK *et al.*, 2013; LYNCH *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2014; YAMAKADO *et al.*, 2015; YAMAGUCHI *et al.*, 2017).

As proteínas de origem animal, contribuem com os ACR nas dietas. Sendo assim, o maior consumo de ACR pode desencadear aumento de suas concentrações no plasma. E os produtos de sua degradação podem desempenhar funções metabólicas como o aumento de lipogênese, estresse oxidativo, disfunção endotelial e subsequente presença das DCV (SUN *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2015; RUIZ *et al.*, 2016). Os mecanismos que estariam relacionados com a dieta, a metabolização dos ACR e os fatores de risco cardiometabólicos são complexos. NEWGARD *et al.*, 2009 descreveram uma possível associação entre os processos relacionados à dieta e aos produtos degradativos dos ACR (figura 3).

O tecido muscular esquelético contribui na formação de acilcarnitinas, as quais estão envolvidas com a lipogênese colaborando com o aumento das dislipidemias. A disfunção

endotelial também ocorreria por consequência dos produtos degradativos desses aminoácidos, contribuindo para o surgimento das DCV.

CARVALHO *et al.* (2014) verificaram em estudo realizado com indivíduos no município de São Paulo (ISA-2008), que o consumo de carne vermelha, fonte de proteína animal, estaria relacionado com o aumento em 42 % no risco de desenvolver DCV e 19 % no risco de desenvolver o diabetes. E constatou que 75 % dos indivíduos consomem em média 73,4 gramas de carne por dia, excedendo a recomendação do *American Institute of Cancer Research* (2007), que é de 500 gramas por semana. Foram observados dados na população americana, que constatou que o consumo de carne vermelha na população seria em torno de 50 gramas por dia. PALLOTTINI *et al.*, 2017, verificaram que a carne vermelha não processada é o alimento de maior contribuição no consumo de ACR.

Figura 3. Hipótese da associação entre o consumo de aminoácidos de cadeia ramificada e os fatores de risco cardiometabólicos. Extraída e modificada de NEWGARD (2009).

2. JUSTIFICATIVA

O aumento das DCV na população possibilita a ocorrência de inúmeras mortes no Brasil e no mundo, propiciando aumentos significativos de gastos em saúde pública. E ainda que muitos estudos invistam em soluções para as comorbidades envolvidas, existe escassez na publicação de estudos que investigam os ACR na dieta como fator de risco modificável.

Até o momento, não há estudo de base populacional no Brasil, que permita estimar dados sobre a temática. Portanto, investigar essa relação por meio de coleta de sangue, dados de consumo alimentar, aferição antropométrica e de pressão arterial em estudo com amostra representativa da população do município de São Paulo, uma das maiores cidades do mundo e destino de migrantes de diversas partes do Brasil e de outros países, se faz importante.

Com este estudo espera-se avançar em pesquisas no âmbito de consumo alimentar, assegurando a importância do esclarecimento deste tema em questão, para que possam auxiliar em futuras políticas públicas e delinear orientações e intervenções em nutrição em saúde.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar associação entre o consumo de aminoácidos de cadeia ramificada total e individualmente (leucina, isoleucina e valina) com fatores de risco cardiometabólicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a ingestão de ACR e identificar os alimentos que contribuem para sua ingestão (Manuscrito 1);
- Investigar a associação da ingestão de ACR com fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida (Manuscrito 1);
- Investigar a associação da ingestão dos ACR com as alterações nos parâmetros de normalidade dos fatores de risco associados: glicemia de jejum, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triacilgliceróis (TG), proteína C reativa ultrasensível (PCRu), circunferência de cintura (CC), homocisteína e leptina sérica (LEP) (Manuscrito 2).

4. METODOLOGIA

4.1 ANTECEDENTES

Esta dissertação utilizou dados secundários do estudo transversal intitulado “*Inquérito de Saúde do Município de São Paulo – ISA Capital 2008*”, coordenado pelos professores Doutores Chester Luiz Galvão César e Móises Goldbaum da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. O ISA-Capital é um estudo realizado com periodicidade estimada de cinco anos, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, com o objetivo de avaliar as condições de vida, situação de saúde e uso de serviços de saúde em amostra representativa de moradores do município de São Paulo.

4.2 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de estudo com delineamento transversal, de base populacional, com amostra probabilística de indivíduos residentes em domicílios permanentes localizados na área urbana do município de São Paulo.

4.3 AMOSTRAGEM

A amostra do projeto ISA-Capital 2008 foi calculada por meio de amostragem probabilística complexa, por conglomerados, em dois estágios: setores censitários urbanos (unidades primárias de amostragem) e domicílios (unidade secundária) (dados provenientes da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2005, IBGE).

A amostra foi dividida em domínios menor que 1 ano; 1 a 11 anos; 12 a 19 anos (adolescentes masculino e feminino); 20 a 59 anos (adultos masculino e feminino); 60 anos e mais (idosos masculino e feminino). O tamanho da amostra estimado foi de 4024, com um mínimo de 300 entrevistas para cada domínio da amostra prevendo-se uma taxa de não resposta de 20 % e o encontro de 5 % de domicílios fechados. Essa amostra populacional permite estimar uma prevalência de 0,5 com erro de 0,07, níveis de confiança de 95 % e um efeito de delineamento de 1,5.

O número total de indivíduos que foram entrevistados, aplicado o questionário demográfico/socioeconômico, foi de 3271 (580 crianças, 605 adolescentes, 1162 adultos e 924 idosos). Para a análise do consumo alimentar foi estimada uma subamostra da amostra inicialmente planejada. Deste modo, totalizamos 1662 indivíduos (560 adolescentes, 585 adultos e 517 idosos) com a coleta do primeiro recordatório de 24 horas (R24h). Durante a segunda fase da pesquisa, 750 indivíduos (158 adolescentes, 302 adultos e 290 idosos) tiveram a segunda medida dietética coletada e foram aferidas as medidas antropométricas, de pressão arterial e coleta de sangue.

Os pesos amostrais para a estimativa populacional foram recalculados para que os resultados desta amostra menor pudessem ser representativos da população paulistana, tendo como base o cálculo original da amostra do estudo ISA- Capital 2008.

4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

As etapas para obtenção do número amostral diferem de acordo com os objetivos de cada manuscrito. Os respectivos fluxogramas estão representados nas figuras 4 e 5.

Figura. 4 – Fluxograma da amostra elegível dos manuscritos, baseado no estudo ISA-Capital 2008. São Paulo, 2017.

Manuscrito 1: Amostra selecionada para o primeiro manuscrito (n = 1662)

Manuscrito 2: Amostra selecionada para o segundo manuscrito (n = 591)

4.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados utilizados são provenientes do questionário estruturado, dois recordatório de 24 horas (R24h), dados bioquímicos, e medidas antropométricas, coletados por meio de duas visitas domiciliares e uma entrevista via telefone. Para o presente estudo serão avaliados os domínios de adolescentes, adultos e idosos, de ambos os sexos.

4.5.1 Primeira visita domiciliar

A primeira fase (ISA-Capital 2008) ocorreu a partir do mês de setembro de 2008 com a visita domiciliar. Durante a primeira visita foram coletadas as informações do questionário estruturado e o primeiro R24h.

Os dados do questionário contemplam informações sobre nível socioeconômico, estilo de vida, morbidade referida, histórico familiar de morbidade, uso de medicamentos, entre outras informações.

A renda familiar *per capita* do domicílio foi calculada pela soma dos rendimentos monetários reportados e divididas pelo número dos membros da família. A raça foi considerada auto-declarada e classificada como "branca" e "não branco" (preto, marrom, amarelo e indígena). A escolaridade do chefe de família foi medida em anos de estudo. O tabagismo foi avaliado por questões sobre fumo atual ou pregresso, número de cigarros fumados por dia, tempo de exposição à fumaça do cigarro, motivos da cessação do fumo, entre outros e, os participantes

foram classificados em não fumantes, ex-fumante e fumantes. O consumo de álcool foi investigado por questionário específico para a avaliação de dependência alcoólica denominado CAGE – *Cutdown, Annoyed by criticism, Guilty and Eye opener* (EWING, 1984) classificando os indivíduos em não consumidores e consumidores. Dados sobre atividade física dos participantes foram coletados por meio do *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*, versão longa e em português, no qual perguntas sobre duração, frequência e intensidade de atividades físicas ocupacional, de lazer, domésticas e de transporte foram respondidas. Utilizou-se o domínio de lazer para classificar os indivíduos em insuficientemente ativos (prática de atividade vigorosa < 3 dias/semana e menos de vinte minutos por sessão ou atividade moderada < 5 dias/semana e menos de trinta minutos por sessão) e suficientemente ativos (prática de atividade vigorosa $\geq$ 3 dias/semana e vinte minutos ou mais por sessão ou atividade moderada $\geq$ 5 dias/semana e trinta minutos ou mais por sessão).

4.5.2 Segunda visita domiciliar

A segunda fase do ISA-Capital 2008 iniciou em janeiro de 2010, e nesta fase realizaram-se as medidas antropométricas, pressão arterial, os exames bioquímicos e a investigação do uso de medicamentos.

As medidas antropométricas incluídas nesta pesquisa serão a circunferência de cintura (CC), peso (kg), índice de massa corporal (IMC) e estatura (cm). As aferições das medidas foram feitas segundo o protocolo proposto pelo Guia Para Realização do Exame de Antropometria do Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações (LANPOP, 2006) e pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). As medições foram

realizadas por técnico de enfermagem previamente treinado. Para a aferição do peso, em quilogramas, utilizou-se balança digital calibrada, do tipo plataforma (Tanita®, modelo HD-313, capacidade máxima de 150 quilogramas, precisão de 100 gramas) e para a medição da estatura, em centímetros, utilizou-se estadiômetro portátil afixado em parede lisa e sem rodapé (Seca®, modelo 208, medição máxima 200 centímetros, precisão de 0,1 centímetros). O IMC foi calculado por meio da equação de Quetelet ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$) e para a diagnóstico do estado nutricional dos indivíduos, foram utilizadas pontos de corte de acordo com a faixa etária (WHO, 1995) (LEBRÃO ML, 2003). A CC foi aferida utilizando-se fita métrica inextensível, a qual é posicionada no plano horizontal, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a mensuração realizada após a expiração. As aferições de peso, estatura e CC foram realizadas segundo a metodologia proposta pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2004).

A pressão arterial (PA) foi aferida por meio de aparelho automático calibrado (Omron model HEM-712C, Omron Health Care, Inc, USA) e seguiu o protocolo proposto pela V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007a). Os valores finais de pressão sistólica e diastólica (em mmHg) foram considerados a média aritmética das duas últimas medidas.

O uso regular de medicamentos foi investigado pelo técnico de enfermagem, solicitando-se aos indivíduos que relatassem o nome comercial ou o princípio ativo do medicamento, bem como a dosagem em uso. Para medicamentos descritos apenas pelo nome comercial, fez-se a identificação do princípio ativo para posterior classificação do medicamento segundo a finalidade ou indicação. Os dados sobre medicamentos foram digitados em formulário eletrônico desenvolvido no EPI INFO e a classificação realizada em Excel® (Microsoft, Pacote Office, versão 2007).

4.5.3 Dados de consumo alimentar

As medidas dos R24h, coletados em dias não consecutivos, foram realizadas utilizando-se os métodos *Multiple Pass* (GUENTHER et al., 1995) e *Automated Multiple Pass* (BLANTON et al., 2006), no qual o respondente é guiado por meio de cinco passos (listagem rápida, revisão da listagem rápida, nomeação das refeições, ciclo de detalhamento e revisão geral), em um processo padronizado, que visa manter o indivíduo interessado e engajado na entrevista, ajudando-o a recordar de todos os itens consumidos. O manual de treinamento do entrevistador para a aplicação do R24h encontra-se no Manual de Avaliação do Consumo Alimentar em estudos populacionais (MARCHIONI E FISBERG, 2012).

Anteriormente à digitação dos dados de consumo alimentar, foi realizada a análise de consistência dos R24h com objetivo de identificar falhas do entrevistador na obtenção da informação e padronização das quantidades e receitas, estas estimadas em medidas caseiras, utilizando os livros elaborados por PINHEIRO et al., 2000 e FISBERG E VILLAR 2002.

A ingestão habitual de nutrientes dos indivíduos foi estimada por meio de técnicas de modelagem estatística incorporadas no software Multiple Source Method (MSM). Essa plataforma online foi desenvolvida para estimar a ingestão habitual de nutrientes e alimentos de indivíduos e grupos populacionais com base nos dados provenientes de dois ou mais inquéritos alimentares de curto prazo (como o R24h) coletados em cada indivíduo da amostra ou em uma parte dela (HAUBROCK et al., 2011). As informações geradas a partir dos R24h foram utilizadas para estimar a ingestão de energia, leucina, isoleucina, valina e ACR total na população. O software Nutrition Data System Research (NDSR, versão 2014, Nutrition Coordinating Center [NCC], University of Minnesota, Minneapolis) (RAPER et al., 2004) foi utilizado para estimar a ingestão de energia e nutrientes. O NDSR utiliza como dados principais

a tabela americana de composição de alimentos desenvolvido pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). A Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) foi utilizada para verificar os valores nutricionais dos alimentos, bem como para as correções dos valores de leucina, isoleucina e valina. O percentual de *misreporting* (implausibilidade do relato da energia) foi estimado por meio da equação $(\text{Energia total} - \text{NEE (necessidade energética estimada)}) / \text{NEE} \times 100$ (KELLY et al., 2009), sendo as necessidades energéticas individuais determinadas a partir das equações do Institute of Medicine of the National Academies (IOM, 2002)

4.5.4 Dados bioquímicos

As instruções sobre o pré-preparo dos exames bioquímicos foram dadas por telefone no momento da confirmação da visita domiciliar. As orientações seguiram um roteiro padronizado, inserido no EPI INFO (versão 6.04d, 2001, *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, EUA) (DEAN, 1996), para esclarecimentos quanto ao procedimento. As recomendações eram: jejum de 12 horas para alimentos e bebidas, com exceção de bebidas alcoólicas, cujo jejum mínimo exigido era de 36 horas e não realização de atividade física ou esforços físicos até realização exame.

Aproximadamente 20 mL de sangue venoso foram coletados de cada indivíduo em dois tubos, seco e de EDTA (ácido etileno-diamino-tetracético), previamente etiquetados, contendo o número de identificação do indivíduo. Os tubos foram acondicionados em caixas de isopor

contendo gelo reciclável e transportados ao Laboratório de Nutrição Humana da Faculdade de Saúde Pública da USP, segundo normas de temperatura de manutenção e armazenamento (MARCHIONI E FISBERG, 2012). Os dados bioquímicos que foram utilizados nesse estudo são colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triacilgliceróis (TG), estes determinados em amostras de plasma por métodos enzimáticos colorimétrico (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), proteína C-reativa ultrasensível (PCRu) determinada por ensaio imunoturbidimétrico automatizado (IMMAGE Immunochemistry System, Beckman Coulter) com limite mínimo detectável de 0,6 mg/L. , glicemia de jejum determinada por método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (Glucose Liquiform, Labtest, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brazil), homocisteína determinada pelo método de imunoensaio de micropartículas de quimioluminescência utilizando o ARCHITECT homocysteine reagent kit (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Lake Forest, IL, EUA) e leptina sérica (LEP) determinada utilizando kit de radioimunoensaio humano (h-leptin RIA, HL-81 K, Millipore, Saint Charles, MO, USA), com limite mínimo detectável de 0,437 ng/mL.

4.5.5 Avaliação dos fatores de risco cardiometabólicos

No presente estudo, os fatores de risco cardiometabólicos considerados seguiram os seguintes pontos de corte: CC de acordo com o critério do National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2002), que propõe risco de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres.

A hipertensão arterial foi classificada como (sistólica ≥ 130 mmHg e / ou diastólica ≥ 85 mmHg) e ou uso de anti-hipertensivos.

As dislipidemias foram consideradas CT plasmático ≥ 240 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante, LDL plasmático ≥ 160 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante (V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose, 2013), TG plasmático ≥ 150 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante, HDL < 40 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante para o sexo masculino e < 50 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante para o sexo feminino (Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society, 2014).

Para os marcadores inflamatórios considerou-se risco PCRu de concentrações detectadas ≥ 3 mg/L (Santos *et al.*, 2003). E a concentrações de LEP sérica $\geq 23,75$ ng/mL para o sexo feminino e $\geq 6,45$ ng/mL para o sexo masculino (Gijón., *et.al* 2015).

A hiperhomocisteinemia considerou o valor de homocisteína plasmática > 16 mol / L para os idosos e > 12 mol/ L para adultos (Refsum H *et al.*, 2004). E o valor para hiperglicemia foi ≥ 100 mg/dL e /ou quando faziam uso de hipoglicemiante (Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society, 2014).

4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas em cada manuscrito, estão descritas nos quadros 4 e 5.

Quadro 4. Variáveis do primeiro manuscrito, São Paulo, 2017

1º Manuscrito	Variável	Descrição
	ACR total	mg/dia
	Leucina	mg/dia
	Isoleucina	mg/dia
	Valina	mg/dia
	Alimentos	gramas/dia
	Sexo	masculino, feminino
	Raça	branco, não branco
	Tabagismo	não, sim
	Consumo de álcool	não, sim
	Atividade física	insuficientemente ativo, suficientemente ativo
	<i>Misreporting</i>	percentual autorreferido
	Renda Familiar <i>per capita</i>	dólar (mensal)
	IMC	adolescentes [baixo peso, IMC < percentil 3; eutrófico, IMC > percentil 3 e < percentil 85; sobrepeso, IMC > percentil 85 e < percentil 97; obesidade, IMC > percentil 97] Adultos [eutrófico, IMC 18,5-24,9 kg/m ² , sobrepeso, IMC 25,0-29,9 kg/m ² , obesos, IMC ≥ 30 kg/m ²]. Idosos [baixo peso, IMC < 23 kg/m ² , eutrófico IMC 23,0-27,9 kg/m ² , sobrepeso IMC 28-29,9 kg/m ² , obesos, IMC ≥ 30 kg/m ²]
	Escolaridade do chefe da família	anos de estudo

Quadro 5. Variáveis de estudo segundo manuscrito, São Paulo, 2017

2º Manuscrito	ACR total	tercil de consumo
	Leucina	tercil de consumo
	Isoleucina	tercil de consumo
	Valina	tercil de consumo
	Circunferência da cintura elevada	não [CC < 102 cm para homens e CC < 88 cm para mulheres], sim [CC ≥ 102 cm para homens e CC ≥ 88 cm para mulheres]
	Elevadas concentrações de triacilgliceróis	não [triglicerídeos < 150 mg/d L], sim [triglicerídeos ≥ 150 mg/d L ou uso de hipolipemiante]
	Baixas concentrações de HDL-c	não [HDL-c ≥ 40 mg/dL para homens e HDL-c ≥ 50 mg/dL para mulheres], sim [HDL-c < 40 mg/dL para homens e HDL-c < 50 mg/dL para mulheres ou uso de hipolipemiante]
	Elevadas concentrações de LDL-c	não [LDL-c < 160 mg/d L], sim [LDL-c ≥ 160 mg/d L ou uso de hipolipemiante]
	Elevadas concentrações de Colesterol	não [CT < 240 mg/d L], sim [CT ≥ 240 mg/d L ou uso de hipolipemiante]
	Pressão arterial elevada	não [pressão arterial sistólica < 130 mmHg e/ou pressão diastólica < 85 mmHg], sim [pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivo]
	Glicemia de jejum elevada	não [< 100 mg/dL], sim [≥ 100 mg/dL ou uso de hipoglicemiante]
	Proteína C reativa ultrasensível	não [PCRu < 3 mg/ L], sim [PCRu ≥ 3 mg/ L]
	Leptina sérica elevada	não [LEP < 6,45 ng/mL para homens e LEP < 23,75 ng/mL para mulheres], sim [LEP ≥ 6,45 ng/mL para homens e LEP ≥ 23,75 ng/mL para mulheres]
	Sexo	masculino, feminino
	Idade	Anos completos
	Raça	branco, não branco
	Consumo de álcool	não, sim
	Tabagismo	nunca, ex-fumante, fumante
	Atividade física	insuficientemente ativo, suficientemente ativo
	<i>Misreporting</i>	percentual de misreporting
	Renda familiar <i>per capita</i>	Reais
	IMC	Adultos [sem excesso de peso <25 kg/m ² ; com excesso de peso ≥25 kg/m ²]. Idosos [sem excesso de peso <28 kg/m ² ; com excesso de peso ≥28 kg/m ²]
	Gordura saturada	g/dia
	Colesterol	mg/dia
	Fibras totais	g/dia

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises consideraram a complexidade do desenho da amostra e foram realizadas com STATA (Statistics / Data Analysis, versão 13.0, Texas, EUA 115), considerando valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significativos. A análise descritiva e as medidas de tendência central (médias ou medianas), proporção e dispersão (desvio-padrão ou percentil) foram calculadas e apresentadas nos manuscritos.

O consumo de ACR total (considerado a soma dos três aminoácidos), leucina, isoleucina e valina foram ajustados pela energia total pelo método de resíduos (WILLETT et al., 1997) e a ingestão habitual dos nutrientes foram estimadas por técnicas de modelagem estatística incorporadas na plataforma online *Multiple Source Method* (MSM) (DIFÉ, 2012). Este método permite remover a variabilidade intrapessoal diminuindo erro aleatório da avaliação dietética (HARTTIG et al., 2011).

O presente estudo utiliza-se de diferentes modelagens estatísticas, portanto as descrições detalhadas das análises podem ser encontradas em cada manuscrito.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública – número CAAE 56958316.1.0000.5421. Cabe reiterar que o estudo garantiu a confidencialidade dos dados, sendo voluntária a participação dos indivíduos, após consentimento

livre e esclarecido. Ademais, o estudo principal atendeu às exigências da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PRIMEIRO MANUSCRITO

Ingestão de ACR está associado a fatores, socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida em residentes de São Paulo, Brasil.

Artigo publicado na Nutrients

nutrients

Article

Dietary BCAA Intake Is Associated with Demographic, Socioeconomic and Lifestyle Factors in Residents of São Paulo, Brazil

Ana Carolina Pallottini¹

Cristiane Herme Sales¹

Diva Aliete dos Santos Vieira¹

Dirce Maria Marchioni¹

Regina Mara Fisberg¹

¹ Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, CEP 01246-904, São Paulo, SP – Brasil.

Resumo

Objetivos: Identificar quais grupos de risco têm maior consumo de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) é importante para o planejamento de políticas públicas. Este estudo foi realizado para investigar o consumo de ACR, os alimentos que contribuem para esse consumo e sua associação com fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida. **Métodos:** Utilizaram-se dados do Inquérito de Saúde de São Paulo, um estudo transversal de base populacional (n = 1662, faixa etária de 12 a 97 anos). A ingestão dietética foi mensurada utilizando-se recordatórios de 24 h. As associações entre a ingestão de ACR e fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida foram determinadas usando regressão linear. **Resultados:** O consumo total de ACR foi de 217,14 mg / kg × dia (Leu: 97,16 mg / kg x dia; Ile: 56,44 mg / kg x dia; Val: 63,54 mg / kg x dia). Em adolescentes a ingestão de ACR foi negativamente associada ao sexo feminino e a raça auto-declarada não branca. Nos adultos a ingestão de ACR foi negativamente associada ao sexo feminino e fumantes. A renda familiar *per capita* foi positivamente associada nos adolescentes e adultos. E não foram observadas associações no grupo de idosos. Os principais alimentos contribuintes para a ingestão de ACR foram carne vermelha não processada, aves não processadas, pão e torrada, feijão e arroz. **Conclusões:** Adolescentes e adultos foram os grupos mais vulneráveis a ter a ingestão de ACR influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida.

Palavras-chave: dieta; pesquisa epidemiológica; avaliação nutricional; proteína

Introdução

Os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) leucina (Leu), isoleucina (Ile) e valina (Val) são uma classe importante de aminoácidos essenciais. Estes aminoácidos desempenham um papel importante no corpo humano, como síntese de proteínas, produção de energia e síntese de muitos neurotransmissores [1, 2]. Além disso, os ACR contribuem com a ingestão de proteínas na dieta [3], em que as proteínas animais são a fonte predominante. Vários estudos têm demonstrado que níveis elevados de ACR no sangue, incluindo Leu, Ile e Val, podem estar relacionados ao risco de desenvolver diabetes tipo 2, resistência à insulina e doenças cardiovasculares [4-7]. Estas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de morte em todo o mundo.

A Organização Mundial de Saúde prevê um aumento da mortalidade por DCNT de 38 milhões em 2012 para 52 milhões em 2030 [8]. Estudos que avaliam a ingestão dietética de ACR são escassos. Além disso, apesar da literatura demonstrar a importância de se identificar a relação da ingestão dietética com o nível socioeconômico para os avanços da saúde pública [9], há uma lacuna no conhecimento quanto à associação entre macronutrientes e status socioeconômico [10].

Para nosso conhecimento, não houve um estudo populacional que investigou a associação da ingestão dietética de ACR com fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida no Brasil. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar o consumo de ACR e sua associação com fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida e identificar os principais alimentos contribuintes para o consumo de ACR.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Certificado de Apresentação de Valor Ético - CAAE nº

26800414.1.0000.5421). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes de qualquer procedimento.

Os dados foram extraídos do Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital 2008). Trata-se de um estudo transversal de base populacional, que utilizou uma amostra probabilística complexa, estratificada de indivíduos residentes em domicílios permanentes da área urbana de São Paulo, sudeste do Brasil. Nesta pesquisa foram coletadas informações sobre saúde, nutrição e estilo de vida. A amostra foi obtida em duas fases.

Nas unidades primárias de amostragem (UPAs), 70 setores censitários foram selecionados aleatoriamente de todos os setores censitários urbanos da cidade de São Paulo. Na segunda etapa, 16607 famílias foram selecionadas aleatoriamente dentro destes setores censitários e estratificadas. Oito domínios foram fixados de acordo com a idade e o sexo: lactentes (<um ano, ambos os sexos); crianças (1-11 anos, ambos os sexos); adolescentes do sexo masculino (12-19 anos); adolescentes do sexo feminino (12-19 anos); adultos do sexo masculino (20-59 anos); adultos do sexo feminino (20-59 anos); idosos do sexo masculino (60 anos ou mais) e idosos do sexo feminino (60 anos ou mais). Para preservar a representatividade de cada domínio e corrigir as diferenças na participação relativa dos grupos etários na população da cidade de São Paulo, foram utilizadas diferentes frações de amostragem. O tamanho da amostra foi calculado para estimar proporções de 0,5 com um erro amostral de 0,07 a um nível de significância de 5% e efeito de delineamento de 1,5.

ISA-Capital incluiu 2691 indivíduos com idade superior ou igual a 12 anos para ambos os sexos (605 adolescentes, 1162 adultos e 924 idosos). No presente estudo, foram incluídos apenas os dados obtidos de adolescentes (n 560), adultos (n 585) e idosos (n 517) de ambos os sexos, que responderam a um questionário estruturado e pelo menos uma recordatório alimentar de 24 horas (Rec 24h). A taxa de resposta da pesquisa foi de 77%.

Coleta e processamento de dados

O peso, a estatura, o nível de atividade física, o sexo, a idade, o nível de escolaridade do chefe de família, a renda familiar *per capita*, a raça auto relatada, o consumo de álcool e o tabagismo foram coletados por entrevistadores treinados usando um questionário estruturado formulado para este estudo.

A idade foi calculada pela diferença entre a data da entrevista e a data de nascimento. A raça auto relatada foi classificada como "branco" e "não branco" (preto, marrom, amarelo e indígena). O nível de instrução do chefe de família foi medido em anos de estudo. A renda *per capita* do domicílio foi calculada somando a renda monetária reportada por todos os membros da família e dividida pelo número de membros da família (1 salário mínimo = US\$ 260,00 e R\$ 415,00). O tabagismo foi obtido a partir de perguntas sobre o *status* do fumo atual e pregresso, bem como o número de cigarros fumados por dia e foram classificados como nunca, atualmente e ex-fumante. A ingestão de bebidas alcoólicas foi obtida por meio de perguntas sobre a quantidade, frequência e preferência do consumo de álcool, e os indivíduos foram classificados como consumidores ou não consumidores de bebidas alcoólicas [11].

A atividade física foi coletada pela versão do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [12]. A atividade física de lazer foi classificada como insuficientemente ativa ou suficientemente ativa (atividade física praticada pelo menos 30 minutos diariamente, cinco dias por semana, com intensidade moderada ou pelo menos 20 minutos diários, três dias por semana, com intensidade vigorosa).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado utilizando a equação de Quetelet ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{altura [m]}^2$), dos dados de peso e altura auto relatados e classificados de acordo com o ponto de corte para adolescentes (baixo peso, $IMC < \text{percentil } 3$, eutrófico, $IMC > \text{percentil } 3$ e $< \text{percentil } 85$, sobrepeso, $IMC > \text{percentil } 85$ e $< \text{percentil } 97$, obesos, $IMC > \text{percentil } 97$) [13], adultos (eutrófico, $IMC \text{ } 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso, $IMC \text{ } 25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$, obesos, $IMC \geq 30$

kg/m²) [14] e idosos (baixo peso, IMC < 23 kg/m², eutrófico IMC 23,0-27,9 kg/m², sobrepeso IMC 28-29,9 kg/m², obesos, IMC ≥ 30 kg/m²) [15]. Esta informação foi validada por Carvalho et al. [16] em estudo prévio com a mesma população, que encontrou alta sensibilidade (> 91%) e especificidade (> 83%) em todas as idades e grupos sexuais.

Avaliação da ingestão dietética

A ingestão dietética foi avaliada com base em dois recordatórios de 24 horas (Rec 24h). Ambos foram coletados em dias não consecutivos, durante todas as estações do ano por entrevistadores treinados. O primeiro Rec 24h foi coletado no domicílio e o segundo por telefone. Estes Rec 24h foram coletados utilizando, respectivamente, *the Multiple-Pass Method* and *the Automated Multiple Pass Method*, que foi descrito em detalhe por Guenther et al. e Blanton et al. [17-18]. Utilizou-se o software Nutrition Data System for Research (NDSR), versão 2014 para análise de dados de ingestão alimentar. Este software foi criado na Universidade de Minnesota pelo Centro de Coordenação de Nutrição (Minneapolis, MN, EUA) [19]. O software NDSR usa a base de dados americana de composição de alimentos desenvolvida pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) [20]. As composições dos alimentos brasileiros foram comparadas com a tabela do USDA e, quando necessário, os valores dos ACR dos alimentos foram corrigidos [21].

A prevalência de inadequação da ingestão dietética de ACR foi determinada utilizando-se a abordagem do ponto de corte da necessidade média estimada (EAR), uma simplificação do método de probabilidade, que estima a proporção de indivíduos com ingestão habitual abaixo da EAR. Os alimentos contribuintes para a ingestão dos ACR foram investigados utilizando o método proposto por Block et al. [22] considerando o desenho amostral. Este método estima a percentagem correspondente de alimentos ou grupos de alimentos consumidos pela população a partir da ingestão total do nutriente avaliado. Um total de 45 grupos foram agrupados por similaridade na composição nutricional dos ACR. O *misreporting* foi estimado utilizando a

equação: $\text{Total de energia consumida} - \text{EER (necessidade estimada de energia)} / \text{EER} \times 100$) [23]. As equações usadas para calcular o EER em base individual foram oriundas do IOM [24].

Análise estatística

As características dos participantes foram apresentadas em medianas e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas, e porcentagens para variáveis categóricas. O ACR total foi definido como a soma de Leu, Ile e Val ajustados à energia. A ingestão habitual de ACR foi estimada usando o *Multiple Source Method* (MSM) [25]. Esta ferramenta fornece distribuições usuais de ingestão de alimentos, ligando a probabilidade e a quantidade de consumo com a integração de covariáveis no modelo [26]. Modelos de regressão linear múltipla foram utilizados para avaliar as associações entre o consumo de ACR total e individual (leucina, isoleucina e valina) com variáveis demográficas, socioeconômicas e de estilo de vida em todas as faixas etárias (adolescentes, adultos e idosos). Para estes modelos de regressão, os ACR total e individual foram ajustados pela ingestão total de energia usando o modelo residual de nutrientes [27]. Além disso, todos os modelos foram ajustados por *misreporting* e aceitos após a análise de resíduo. Todas as análises consideraram a complexidade do desenho da amostra e foram realizadas com STATA (Statistics / Data, versão 13.0, Texas, EUA 115), considerando valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significativos.

Resultados

A amostra (n 1662) foi predominantemente composta pelo sexo feminino (56,8%), adultos (35,2%), ex- fumante (69,5%), brancos (58,0%) e não consumidores de bebidas alcoólicas (58,3%). A mediana da escolaridade dos chefes da família foi de oito anos (IIQ 4 - 11) e a renda familiar per capita foi de US\$ 275,0 (IIQ 164,0 - 476,0). O excesso de peso corporal foi observado em 35,7% dos indivíduos e 84,7% são insuficientemente ativos.

A média de ingestão total de ACR foi de 217,14 mg/kg $\times$ d, com 97,16 mg/kg $\times$ d de Leu; 56,44 mg/kg $\times$ d de Ile; e 63,54 mg/kg $\times$ d de Val. Na Figura 1 é possível observar que a

prevalência de inadequação de ACR é baixa em moradores de São Paulo. Quanto aos grupos etários, a média de proteína total foi de 85,64 g/d para adolescentes, 80,01 g/d para adultos e 69,81 g/d para idosos. Considerando o total de ACR por grupos, as médias para adolescentes, adultos e idosos foram, respectivamente, 268,04 mg/kg × d, 203,13 mg/kg × d, 178,37 mg/kg × d.

A associação entre os ACR individuais (Leu, Ile e Val) e o ACR total com as condições socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida são mostrados nas tabelas 1,2 e 3. Após ajuste por potenciais fatores de confusão, em adolescentes a Leu, Ile, Val e o ACR total foi negativamente associada ao sexo feminino e a raça auto relatada não branca. Nos adultos a ingestão de ACR foi negativamente associada ao sexo feminino e fumantes. A renda familiar *per capita* foi positivamente associada nos adolescentes e adultos. E não foram observadas associações no grupo de idosos. Os principais alimentos contribuintes para a ingestão de Leu, Ile, Val e ACR total foram carne vermelha não processada, aves não processadas, pão e torradas, feijão e arroz (Tabelas 4, 5 e 6).

Discussão

Neste estudo, observamos associações consistentes de consumo de ACR, incluindo Leu, Ile e Val com fatores socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida em adolescentes e adultos. Em relação ao *Dietary Reference Intake* (DRI), os residentes de São Paulo apresentam baixa prevalência de inadequação. É importante enfatizar que alguns autores têm levantado questões sobre os valores das DRI para a ingestão de ACR e sugeriram valores maiores de recomendação. Riazi et al. [28], por exemplo, sugeriram uma recomendação de ACR total para adultos de 144 mg/kg × d, valor superior ao estimado pelo Comitê DRI em mais de duas vezes (68 mg / kg × d). Um grupo da Universidade de Toronto havia sugerido valores 48% maiores que o valor DRI para crianças pequenas [29]. Alguns fatores podem ser responsáveis pela exigência de aminoácidos distintos, como nível de energia, nível de proteína (ou nitrogênio) e

tipo de fibra [30]. Estes fatores prejudicam a determinação da necessidade de aminoácidos em humanos e em modelos animais [31, 32]. Em adultos, a estimação das necessidades de proteína foi descrita na literatura e depende de dois métodos principais, a saber, o método fatorial e o balanço de nitrogenado. Os métodos que estimam as necessidades de ACR têm limitações e são inconclusivos. A comunidade DRI usa a média dos valores encontrados pelos métodos [24]. Além disso, considerando todos os valores de ingestão de ACR aqui observados, é importante investigar o nível de ingestão tolerável (UL) destes aminoácidos para cada idade, principalmente em idosos, uma vez que o consumo de ACR pode estar relacionado com DCNT. Independentemente da idade, as mulheres tiveram uma associação inversa com o consumo desses aminoácidos quando comparados com os homens. Micha et al. [33] observaram resultados similares quando quantificaram a ingestão global de alimentos-chave relacionados a DCNT em adultos de 187 países e propuseram que as mulheres consumiam menos carne vermelha não processada (-4,2 g / d) na região tropical da América Latina. A carne vermelha não processada é uma das principais fontes de ACR. O menor consumo de proteína no sexo feminino, pode ser explicado pelo menor consumo do alimento fonte [34], provavelmente porque as mulheres necessitam de uma menor ingestão de energia comparada aos homens, devido ao menor peso corporal médio e menor taxa metabólica de repouso [35]. Apesar destas diferenças entre os sexos, a EAR não considera valores diferentes nos indivíduos adultos, para ambos os sexos, o que destaca esta diferença. O ex-fumante foi associado com maior ingestão de ACR individual e total em adultos. E essa associação parece estar relacionada com sobrepeso, maior consumo de energia, colesterol, ácidos graxos saturados e álcool [36]. Além do que, o excesso de peso ou obesidade pode contribuir para o maior consumo de proteínas animais, hábitos alimentares ocidentais, menor consumo de frutas, legumes, grãos integrais e alto consumo de doces [37, 38].

Os resultados obtidos no presente estudo apontaram uma associação entre a raça auto relatada, renda familiar *per capita* e maior ingestão de todos esses aminoácidos. Esta associação corrobora com Carvalho et al. [39], que mostrou que as pessoas brasileiras têm maior ingestão de carne vermelha, para todas as faixas etárias e estes resultados estão associados com maior renda domiciliar *per capita*. O alto consumo de carne vermelha tem sido descrito na literatura. Souza et al. [40], observou no Inquérito Nacional de Alimentação, que utilizou a base de dados da Pesquisa Nacional de Orçamentos Familiares, que a porcentagem do consumo de carne vermelha varia de 43% a 50%. É importante destacar que a carne, o arroz, o feijão, o café e o pão são alimentos que integram o padrão alimentar da população brasileira.

Nossos resultados demonstram que a carne vermelha não processada é a principal fonte de Leu, Ile, Val e ingestão total de ACR para todos os grupos etários, contribuindo com 22% da ingestão de alimentos. Os nossos resultados foram semelhantes à população de adultos dos EUA, sendo que os principais contribuintes foram a carne vermelha (~ 37%), o leite (~ 12%) e o peixe (~ 8%) [6]. No entanto, esses resultados são diferentes dos observados no Japão, cujo menor contribuinte alimentar com a ingestão total de ACR na população adulta foi a carne vermelha, com aproximadamente 14,9% de consumo nos homens e 13,7% nas mulheres [5].

Nos idosos, não foram encontrados resultados significativos. Este grupo etário geralmente consome menos proteínas e um dos principais perigos é a perda de massa muscular, força levando à sarcopenia, o qual ocorre progressivamente com o envelhecimento. Vários estudos têm identificado a proteína animal, a qual contém aminoácidos essenciais, como uma nutriente chave para a saúde muscular em idosos. Esta população é menos responsiva ao estímulo anabólico em comparação aos indivíduos mais jovens [41]. Portanto, as recomendações nutricionais para os idosos precisam ser maiores para melhor resposta anabólica, e o consumo de proteínas de alta qualidade deve ser proposto.

Em um estudo de coorte recente, Zheng et al. [6] mostraram que altos níveis circulantes de ACR podem ser um biomarcador de diabetes tipo 2 e de outras DCNT. Neste contexto, o excesso no consumo, afeta o surgimento de ACR circulante no plasma levando a um aumento do fluxo desses aminoácidos através de suas vias catabólicas [6]. Em humanos, estes aminoácidos desempenham papéis regulatórios na insulina e no metabolismo da glicose. Assim como a dieta é fonte desses aminoácidos e a carne um alimento importante para a nutrição humana vale ressaltar que, de qualquer forma a ingestão excessiva de carne, especialmente carne vermelha e processada, tem sido associada ao risco de câncer e substância potencialmente carcinogênica[42].

Nosso estudo tem limitações. Primeiramente este é um estudo transversal, consequentemente é impossível determinar a causalidade entre os fatores avaliados e ingestão de ACR. Além disso, para a avaliação de consumo alimentar foi utilizado o recordatório de 24h, o qual é um método que dificulta a recordação dos alimentos consumidos, pode conter omissões, e possíveis erros no cálculo do tamanho da porção. No entanto, procuramos minimizar a influência das variáveis potencialmente confundidoras. Mensuramos os dados de consumo através de dois Rec 24h, utilizamos o método do Multiple Pass e, finalmente, utilizamos o MSM para estimar a ingestão habitual.

Conclusão

Os indivíduos com maior renda domiciliar per capita, sexo masculino, raça auto relatada branca, ex-fumante são grupos que são vulneráveis ao aumento de Leu, Ile, Val e o consumo total de ACR. Essas características podem ser usadas para melhor direcionar o planejamento de políticas pública em saúde. Ressaltando que, novas recomendações devem ser sugeridas no total de consumo diário de proteína contribuindo para menor incidência de doenças crônicas.

Referências

1. Conway, M.E.; Hutson, S.M. ACR metabolism and NH₃ homeostasis. *Adv. Neurobiol.* 2016, 13, 99–132. [PubMed]
2. Fernstrom, J.D. Branched-chain amino acids and brain function. *J. Nutr.* 2005, 135, 1539S–1546S. [PubMed]
3. Ferguson, J.F.; Wang, T.J. Branched-chain amino acids and cardiovascular disease: Does diet matter? *Clin. Chem.* 2016, 62, 545–547. [CrossRef] [PubMed]
4. Mangge, H.; Zelzer, S.; Pruller, F.; Schnedl, W.J.; Weghuber, D.; Enko, D.; Bergsten, P.; Haybaeck, J.; Meinitzer, A. Branched-chain amino acids are associated with cardiometabolic risk profiles found already in lean, overweight and obese young. *J. Nutr. Biochem.* 2016, 32, 123–127. [CrossRef] [PubMed]
5. Nagata, C.; Nakamura, K.; Wada, K.; Tsuji, M.; Tamai, Y.; Kawachi, T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: The Takayama study. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 178, 1226–1232. [CrossRef] [PubMed]
6. Zheng, Y.; Li, Y.; Qi, Q.; Hruby, A.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Wolpin, B.M.; Hu, F.B.; Qi, L. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int. J. Epidemiol.* 2016, 45, 1482–1492. [CrossRef] [PubMed]
- Nutrients 2017, 9, 449 12 of 13
7. Zhao, X.; Han, Q.; Liu, Y.; Sun, C.; Gang, X.; Wang, G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: A systematic review. *J. Diabetes Res.* 2016, 2016, 1–12. [CrossRef] [PubMed]
8. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Noncommunicable Diseases; WHO: Geneva, Switzerland, 2014.
9. Vlismas, K.; Stavrinou, V.; Panagiotakos, D.B. Socio-economic status, dietary habits and health-related outcomes in various parts of the world: A review. *Cent. Eur. J. Public Health* 2009, 17, 55–63. [PubMed]
10. Hulshof, K.; Brussaard, J.H.; Kruizinga, A.; Telman, J.; Wik, M. Socio-economic status, dietary intake and 10 y trends: The Dutch National Food Consumption Survey. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003, 57, 128–137. [CrossRef] [PubMed]
11. Masur, J.; Monteiro, M.G. Validation of the “cage” alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1983, 16, 215–218. [PubMed]
12. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjöström, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003, 35, 1381–1395. [CrossRef] [PubMed]
13. de Onis, M.; Onyango, A.W.; Borghi, E.; Siyam, A.; Nishida, C.; Siekmann, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* 2007, 85, 660–667. [CrossRef] [PubMed]

14. World Health Organization. Consultation on Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; WHO-Technical Report Series, 894; WHO: Geneva, Switzerland, 1998.
15. Lebrão, M.L.; Duarte, Y.A.O. SABE—Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento—O Projeto Sabe no Município de São Paulo: Uma Abordagem Inicial; Organização Pan-Americana da Saúde: Brasília, Brazil, 2003.
16. Carvalho, A.M.; Piovezan, L.G.; Selem, S.S.C.; Fisberg, R.M.; Marchioni, D.M.L. Validação e calibração de medidas de peso e altura autorreferidas por indivíduos da cidade de São Paulo. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2014, 17, 735–746. [CrossRef] [PubMed]
17. Guenther, P.M.; DeMaio, T.J.; Ingwersen, L.A.; Berlin, M. The multiple-pass approach for the 24-hour recall in the continuing survey of food intakes by individuals (CSFII) 1994–96. In *Proceedings of the International Conference on Dietary Assessment Methods*, Boston, MA, USA, 22–24 January 1995.
18. Blanton, C.A.; Moshfegh, A.J.; Baer, D.J.; Kretsch, M.J. The USDA automated multiple-pass method accurately estimates group total energy and nutrient intake. *J. Nutr.* 2006, 136, 2594–2599. [PubMed]
19. NCC Food and Nutrient Center. Regents of the University of Minnesota—NDSR Manual; University of Minnesota: Minneapolis, MN, USA, 2014.
20. Raper, N.; Perloff, B.; Ingwersen, L.; Steinfeldt, L.; Armand, J. An overview of USDA's dietary intake data system. *J. Food Compos. Anal.* 2004, 17, 545–555. [CrossRef]
21. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 4rd ed.; NEPA-UNICAMP: Campinas, Brazil, 2011.
22. Block, G.; Dresser, C.M.; Hartman, A.M.; Carroll, M.D. Nutrient sources in the American diet: Quantitative data from the NHANES II survey. II. Macronutrients and fats. *Am. J. Epidemiol.* 1985, 122, 27–40. [CrossRef] [PubMed]
23. Kelly, M.T.; Rennie, K.L.; Wallace, J.M.; Robson, P.J.; Welch, R.W.; Hannon-Fletcher, M.P.; Livingstone, M.B. Associations between the portion sizes of food groups consumed and measures of adiposity in the British National Diet and Nutrition Survey. *Br. J. Nutr.* 2009, 101, 1413–1420. [CrossRef] [PubMed]
24. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients): Preliminary Report; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2002.
25. Haubrock, J.; Nöthlings, U.; Volatier, J.; Dekkers, A.; Ocké, M.; Harttig, U.; Illner, A.K.; Knüppel, S.; Andersen, L.F.; Boeing, H.; et al. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J. Nutr.* 2011, 141, 914–920. [CrossRef] [PubMed]
26. Willett, W.C.; Howe, G.R.; Kushi, L.W. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 65, 1220S–1228S. [PubMed]
27. German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke—DIfE, Department of Epidemiology. The Multiple Source Method (MSM) Version 1.0.1. Available online: <https://nugo.dife.de/msm> (accessed on October 2016). *Nutrients* 2017, 9, 449 13 of 13

28. Riazi, R.; Wykes, L.J.; Ball, R.O.; Pencharz, P.B. The total branched-chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-¹³C] phenylalanine. *J. Nutr.* 2003, 133, 1383–1389. [PubMed]
29. Mager, D.R.; Wykes, L.J.; Ball, R.O.; Pencharz, P.B. Branched-chain amino acid requirements in school-aged children determined by indicator amino acid oxidation (IAAO). *J. Nutr.* 2003, 133, 3540–3545. [PubMed]
30. Baker, D.H. Tolerance for branched-chain amino acids in experimental animals and humans. *J. Nutr.* 2005, 135, 1585S–1590S. [PubMed]
31. Baker, D.H. Problems and pitfalls in animal experiments designed to establish dietary requirements for essential nutrients. *J. Nutr.* 1986, 116, 2339–2349. [PubMed]
32. Fuller, M.F.; Garlick, P.J. Human amino acid requirements: Can the controversy be resolved? *Annu. Rev. Nutr.* 1994, 14, 217–241. [CrossRef] [PubMed]
33. Micha, R.; Khatibzadeh, S.; Shi, P.; Andrews, K.G.; Engell, R.E.; Mozaffarian, D.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: A systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open* 2015, 5, e008705. [CrossRef] [PubMed]
34. Rizk, M.T.; Treat, T.A. Perceptions of food healthiness among free-living women. *Appetite* 2015, 95, 390–398. [CrossRef] [PubMed]
35. Rolls, B.J.; Fedoroff, I.C.; Guthrie, J.F. Gender differences in eating behavior and body weight regulation. *Health Psychol.* 1991, 10, 133–142. [CrossRef] [PubMed]
36. Morimoto, A.; Ohno, Y.; Tatsumi, Y.; Nishigaki, Y.; Maejima, F.; Mizuno, S.; Watanabe, S. Impact of smoking cessation on incidence of diabetes mellitus among overweight or normal-weight Japanese men. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012, 96, 407–413. [CrossRef] [PubMed]
37. Song, M.; Fung, T.T.; Hu, F.B.; Willett, W.C.; Longo, V.D.; Chan, A.T.; Giovannucci, E.L. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern. Med.* 2016, 176, 1453–1463. [CrossRef] [PubMed]
38. Kouvari, M.; Tyrovolas, S.; Panagiotakos, D.B. Red meat consumption and healthy ageing: A review. *Maturitas* 2016, 84, 17–24. [CrossRef] [PubMed]
39. Carvalho, A.M.; Selem, S.S.C.; Miranda, A.M.; Marchioni, D.M. Excessive red and processed meat intake: Relations with health and environment in Brazil. *Br. J. Nutr.* 2016, 115, 2011–2016. [CrossRef] [PubMed]
40. Souza, A.M.; Pereira, R.A.; Yokoo, E.M.; Levy, R.B.; Sichieri, R. Most consumed foods in Brazil: National Dietary Survey 2008–2009. *Rev. Saúde Pública* 2013, 47, 190S–199S. [CrossRef]
41. Baum, J.I.; Kim, I.Y.; Wolfe, R.R. Protein consumption and the elderly: What is the optimal level of intake? *Nutrients* 2016, 8, 359. [CrossRef] [PubMed]

42. Carvalho, A.M.; Miranda, A.M.; Santos, F.A.; Loureiro, A.P.M.; Fisberg, R.M.; Marchioni, D.M. High intake of heterocyclic amines from meat is associated with oxidative stress. *Br. J. Nutr.* 2015, 113, 1301–1307. [CrossRef] [PubMed]

Figura 1. Distribuição da ingestão de leucina (A); isoleucina (B); e valina (C) de residentes da área urbana de São Paulo. ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Tabela 1. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adolescentes. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Variáveis	Leucina		Isoleucina		Valina		ACR total	
	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%
<i>Sexo (Ref. masculino)</i>								
Feminino	-0,43	-0,71; -0,16	-0,25	-0,42; -0,09	-0,28	-0,46; -0,11	-0,98	-1,59; -0,37
<i>Raça (Ref. branco)</i>								
Não branco	-0,24	-0,47; -0,02	-0,16	-0,29; -0,02	-0,17	-0,32; -0,03	-0,58	-1,09; -0,08
<i>Tabagismo (Ref. não fumante)</i>								
Ex-fumante	-0,29	-0,91; 0,31	-0,15	-0,56; 0,24	-0,19	-0,58; 0,20	-0,64	-2,05; 0,76
Fumante	-0,71	-1,50; 0,07	-0,44	-0,92; 0,04	-0,47	-1,00; 0,05	-1,62	-3,43; 0,17
<i>Consumo de álcool (Ref. não consumidor)</i>								
Consumidor	0,03	-0,20; 0,28	0,01	-0,13; 0,16	0,00	-0,14; 0,16	0,06	-0,49; 0,61
<i>Renda familiar per capita (US\$ por mês) *</i>	0,02	0,01; 0,04	0,01	0,01; 0,02	0,01	0,01; 0,02	0,06	0,02; 0,10
<i>Escolaridade do chefe de família</i>	-0,00	-0,04; 0,03	-0,00	-0,02; 0,01	-0,00	-0,03; 0,01	-0,01	-0,01; 0,00
<i>Índice de Massa Corporal (Ref. sem excesso de peso) ‡</i>								
Com excesso de peso	-0,22	-0,47; 0,02	-0,10	-0,26; 0,04	-0,12	-0,29; 0,04	-0,45	-1,03; 0,11
<i>Atividade física no lazer (Ref. insuficientemente ativo)</i>								
Suficientemente ativo †	-0,29	-0,61; 0,03	-0,16	-0,35; 0,01	-0,16	-0,38; 0,04	-0,63	-1,35; 0,08

Ref, referência. A ingestão dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) foram ajustadas de acordo com a ingestão energética individual [27] e variabilidade intrapessoal [25]. Todos os modelos foram ajustados por subrelato. * Os valores de renda familiar *per capita* foram divididos por 100 US\$. ‡ Classificação do IMC: baixo peso, IMC < percentil 3; eutrófico, IMC > percentil 3 e < percentil 85; sobrepeso, IMC > percentil 85 e < percentil 97; obesidade, IMC > percentil 97. † Suficientemente ativo: atividade física praticada pelo menos 30 min diariamente, cinco dias por semana, em uma intensidade moderada ou pelo menos 20 min diariamente, três dias por semana, em uma intensidade vigorosa; indivíduos que não atingiram os critérios anteriormente descritos foram classificados como insuficientemente ativo.

Tabela 2. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adultos. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Variáveis	Leucina		Isoleucina		Valina		ACR total	
	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%	β	95% CI
<i>Sexo (Ref. masculino)</i>								
Feminino	-0,35	-0,61; -0,10	-0,21	-0,36; -0,06	-0,24	-0,40; -0,07	-0,81	-1,38; -0,24
<i>Raça (Ref. branco)</i>								
Não branco	-0,02	-0,26; 0,22	-0,02	-0,17; 0,12	-0,02	-0,18; 0,13	-0,06	-0,61; 0,48
<i>Tabagismo (Ref. não fumante)</i>								
Ex-fumante	0,36	0,04; 0,67	0,24	0,04; 0,44	0,23	0,03; 0,43	0,83	0,12; 1,55
Fumante	-0,11	-0,46; 0,23	-0,07	-0,29; 0,13	-0,09	-0,32; 0,13	-0,29	-1,08; 0,50
<i>Consumo de álcool (Ref. não consumidor)</i>								
Consumidor	0,05	-0,18; 0,28	0,03	-0,11; 0,17	0,02	-0,12; 0,17	0,10	-0,41; 0,63
<i>Renda familiar per capita (US\$ por mês) *</i>	0,02	0,01; 0,04	0,01	0,01; 0,02	0,01	0,01; 0,03	0,64	0,02; 0,10
<i>Escolaridade do chefe de família</i>	-0,04	-0,08; 0,00	-0,02	-0,04; 0,00	-0,02	-0,05; 0,00	-0,09	-0,18; 0,00
<i>Índice de Massa Corporal (Ref. sem excesso de peso) ‡</i>								
Com excesso de peso	-0,12	-0,33; 0,09	-0,08	-0,21; 0,04	-0,07	-0,20; 0,06	-0,28	-0,76; 0,19
<i>Atividade física no lazer (Ref. insuficientemente ativo)</i>								
Suficientemente ativo †	0,01	-0,28; 0,30	0,01	-0,28	-0,00	-0,30; 0,30	0,00	-1,06; 1,08

Ref, referência. A ingestão dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) foram ajustadas de acordo com a ingestão energética individual [27] e variabilidade intrapessoal [25]. Todos os modelos foram ajustados por subrelato. * Os valores de renda familiar *per capita* foram divididos por 100 US\$. ‡ Classificação do IMC: baixo peso, IMC < percentil 3; eutrófico, IMC > percentil 3 e < percentil 85; sobrepeso, IMC > percentil 85 e < percentil 97; obesidade, IMC > percentil 97. † Suficientemente ativo: atividade física praticada pelo menos 30 min diariamente, cinco dias por semana, em uma intensidade moderada ou pelo menos 20 min diariamente, três dias por semana, em uma intensidade vigorosa; indivíduos que não atingiram os critérios anteriormente descritos foram classificados como insuficientemente ativo.

Tabela 3. Fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida associados à ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em idosos. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008

Variáveis	Leucina		Isoleucina		Valina		ACR total	
	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%
<i>Sexo (Ref. masculino)</i>								
Feminino	-0,14	-0,31; 0,01	-0,06	-0,16; 0,03	-0,08	-0,19; 0,02	-0,30	-0,67; 0,06
<i>Raça (Ref. branco)</i>								
Não branco	0,13	-0,11; 0,38	0,06	-0,08; 0,20	0,07	-0,96; 0,23	0,26	-0,29; 0,83
<i>Tabagismo (Ref. não fumante)</i>								
Ex-fumante	0,02	-0,19; 0,24	0,02	-0,10; 0,15	0,01	-0,12; 0,14	0,05	-0,43; 0,53
Fumante	0,19	-0,16; 0,55	0,13	-0,09; 0,36	0,13	-0,10; 0,36	0,46	-0,35; 1,28
<i>Consumo de álcool (Ref. não consumidor)</i>								
Consumidor	0,07	-0,15; 0,31	0,02	-0,10; 0,16	0,03	-0,11; 0,18	0,14	-0,37; 0,66
<i>Renda familiar per capita (US\$ por mês) *</i>	0,00	-0,02; 0,02	0,00	-0,01; 0,01	0,00	-0,01; 0,01	0,00	-0,05; 0,06
<i>Escolaridade do chefe de família</i>	-0,00	-0,04; 0,02	-0,00	-0,02; 0,01	-0,00	-0,02; 0,01	0,01	0,00; 0,03
<i>Índice de Massa Corporal (Ref. sem excesso de peso) ‡</i>								
Com excesso de peso	0,02	-0,22; 0,27	0,00	-0,13; 0,14	0,01	-0,14; 0,16	0,03	-0,50; 0,58
<i>Atividade física no lazer (Ref. insuficientemente ativo)</i>								
Suficientemente ativo †	0,19	-0,05; 0,43	0,13	-0,02; 0,29	0,14	-0,02; 0,31	0,46	-0,10; 1,04

Ref, referência. A ingestão dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) foram ajustadas de acordo com a ingestão energética individual [27] e variabilidade intrapessoal [25]. Todos os modelos foram ajustados por subrelato. * Os valores de renda familiar *per capita* foram divididos por 100 US\$. ‡ Classificação do IMC: baixo peso, IMC < percentil 3; eutrófico, IMC > percentil 3 e < percentil 85; sobrepeso, IMC > percentil 85 e < percentil 97; obesidade, IMC > percentil 97. † Suficientemente ativo: atividade física praticada pelo menos 30 min diariamente, cinco dias por semana, em uma intensidade moderada ou pelo menos 20 min diariamente, três dias por semana, em uma intensidade vigorosa; indivíduos que não atingiram os critérios anteriormente descritos foram classificados como insuficientemente ativo.

Tabela 4. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adolescentes. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Classificação	Leucina			Isoleucina			Valina			ACR total		
	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%
1	Carne bovina não processada	105,0	22,4	Carne bovina não processada	105,0	22,4	Carne bovina não processada	105,0	21,1	Carne bovina não processada	105,0	22,0
2	Aves não processadas	80,0	9,0	Aves não processadas	80,0	10,8	Aves não processadas	80,0	9,2	Aves não processadas	80,0	9,5
3	Salgados assados	113,1	7,8	Salgados assados	113,1	7,4	Salgados assados	113,1	7,5	Salgados assados	113,1	7,6
4	Pães e torradas	50,0	6,7	Pães e torradas	50,0	6,3	Pães e torradas	50,0	6,4	Pães e torradas	50,0	6,5
5	Feijões	43,0	6,0	Feijões	43,0	5,7	Arroz	150,0	6,1	Feijões	43,0	5,9
6	Arroz	150,0	5,4	Leite integral	180,4	5,4	Feijões	43,0	6,0	Arroz	150,0	5,5
7	Leite integral	180,4	5,0	Arroz	150,0	4,9	Leite integral	180,4	5,6	Leite integral	180,4	5,3
8	Carne bovina processada	56,0	4,2	Carne suína processada	47,5	4,2	Carne bovina processada	56,0	4,0	Carne bovina processada	56,0	4,1
9	Carne suína processada	47,5	3,9	Carne bovina processada	56,0	4,1	Carne suína processada	47,5	4,0	Carne suína processada	47,5	4,0
10	Carne suína não processada	100,0	3,2	Carne suína não processada	100,0	3,2	Carne suína não processada	100,0	3,3	Carne suína não processada	100,0	3,2
11	Sanduíches	124,3	3,1	Sanduíches	124,3	3,0	Sanduíches	124,3	3,0	Sanduíches	124,3	3,0
12	Queijo amarelo	30,0	2,4	Queijo amarelo	30,0	2,5	Queijo amarelo	30,0	2,8	Queijo amarelo	30,0	2,5
13	Massa fresca	220,0	2,2	Doces	50,0	2,2	Doces	50,0	2,3	Doces	50,0	2,2
14	Peixe não processado	120,0	2,2	Peixe não processado	120,0	2,2	Peixe não processado	120,0	2,1	Peixe não processado	120,0	2,2
15	Doces	50,0	2,2	Petiscos fritos	60,0	2,1	Massa fresca	220,0	2,1	Massa fresca	220,0	2,1
% total			85,7									

Tabela 5. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em adultos. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Classificação	Leucina			Isoleucina			Valina			ACR total		
	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%
1	Carne bovina não processada	100,0	22,4	Carne bovina não processada	100,0	22,1	Carne bovina não processada	100,0	21,2	Carne bovina não processada	100,0	22,0
2	Aves não processadas	80,0	14,8	Aves não processadas	80,0	17,5	Aves não processadas	80,0	15,0	Aves não processadas	80,0	15,5
3	Pães e torradas	50,0	6,3	Feijões	50,0	5,9	Arroz	124,0	7,0	Arroz	124,0	6,3
4	Feijões	43,0	6,3	Pães e torradas	43,0	5,9	Feijões	43,0	6,4	Feijões	43,0	6,2
5	Arroz	124,0	6,3	Arroz	124,0	5,6	Pães e torradas	50,0	6,0	Pães e torradas	50,0	6,1
6	Peixe não processado	162,5	5,0	Peixe não processado	162,5	4,9	Peixe não processado	162,5	4,9	Peixe não processado	162,5	4,9
7	Salgados assados	100,0	4,7	Salgados assados	100,0	4,4	Salgados assados	100,0	4,5	Salgados assados	100,0	4,5
8	Leite integral	123,7	3,9	Leite integral	123,7	4,2	Leite integral	123,7	4,4	Leite integral	123,7	4,1
9	Carne suína processada	30,0	3,7	Carne suína processada	30,0	3,7	Carne suína processada	30,0	3,6	Carne suína processada	30,0	3,6
10	Carne suína não processada	90,0	2,6	Carne suína não processada	90,0	2,6	Carne suína não processada	90,0	2,7	Carne suína não processada	90,0	2,6
11	Queijo amarelo	30,0	2,4	Queijo amarelo	30,0	2,3	Queijo amarelo	30,0	2,6	Queijo amarelo	30,0	2,4
12	Carne bovina processada	52,0	2,2	Carne bovina processada	52,0	2,2	Carne bovina processada	52,0	2,1	Carne bovina processada	52,0	2,2
13	Massas recheadas	190,0	2,2	Massas recheadas	190,0	2,0	Massas recheadas	190,0	2,1	Massas recheadas	190,0	2,1
14	Massas frescas	190,0	1,7	Ovos	190,0	1,6	Doces	50,0	1,6	Massas frescas	190,0	1,6
15	Sanduíches	82,0	1,6	Doces	82,0	1,6	Ovos	50,0	1,6	Doces	50,0	1,6
% total			86,1			86,5			85,7			85,7

Tabela 6. Alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em idosos. ISA Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Classificação	Leucina			Isoleucina			Valina			ACR total		
	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%	Alimentos	Mediana (g)	%
1	Carne bovina não processada	100,0	20,7	Carne bovina não processada	100,0	20,5	Carne bovina não processada	100,0	19,5	Carne bovina não processada	100,0	20,3
2	Aves não processadas	86,0	13,5	Aves não processadas	80,0	16,1	Aves não processadas	65,0	13,7	Aves não processadas	65,0	14,2
3	Pães e torradas	20,0	7,4	Feijões	43,0	6,9	Arroz	116,2	7,6	Pães e torradas	50,0	7,2
4	Arroz	45,0	6,8	Pães e torradas	50,0	6,6	Pães e torradas	50,0	7,0	Arroz	116,2	6,8
5	Feijões	91,3	6,5	Arroz	124,0	6,2	Leite integral	112,9	6,9	Leite integral	112,9	6,5
6	Leite integral	60,0	6,2	Peixe não processado	162,5	6,1	Feijões	43,0	6,5	Feijões	43,0	6,4
7	Carne bovina processada	150,0	3,5	Salgados assados	100,0	3,4	Carne suína processada	30,0	3,3	Carne bovina processada	50,0	3,4
8	Carne suína processada	25,0	3,4	Leite integral	123,7	3,4	Carne bovina processada	50,0	3,3	Carne suína processada	30,0	3,4
9	Leite desnatado	77,3	3,1	Carne suína processada	30,0	2,8	Carne suína não processada	75,0	2,9	Leite desnatado	133,3	2,9
10	Queijo branco	16,8	2,9	Carne suína não processada	90,0	2,7	Leite desnatado	133,3	2,8	Carne suína não processada	75,0	2,8
11	Carne suína não processada	15,0	2,8	Queijo amarelo	30,0	2,6	Queijo branco	30,0	2,6	Queijo branco	30,0	2,7
12	Queijo amarelo	10,8	2,2	Carne bovina processada	52,0	2,2	Queijo amarelo	20,0	2,4	Queijo amarelo	20,0	2,2
13	Sopas	30,0	2,1	Massas recheadas	190,0	2,1	Sopas	325,0	2,1	Sopas	325,0	2,2
14	Salgados assados	50,0	2,0	Ovos	50,0	2,0	Peixe não processado	106,1	1,9	Peixe não processado	106,1	2,0
15	Peixe não processado	1,7	2,0	Doces	50,0	1,9	Salgados assados	90,1	1,9	Salgados assados	90,1	2,0
% total			85,1			85,5			84,4			85,0

5.2 SEGUNDO MANUSCRITO

Ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada e sua associação com fatores de risco cardiometabólicos em residentes de São Paulo.

Artigo será submetido ao periódico European Journal of Clinical Nutrition

Ana Carolina Pallottini ¹

Diva Aliete dos Santos Vieira ¹

Cristiane Hermes Sales ¹

Dirce Maria Marchioni¹

Regina Mara Fisberg¹

¹Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César, CEP 01246-904 São Paulo, Brasil.

Resumo

Os fatores de risco cardiometabólicos estão associados às condições que levam ao aumento no risco de doenças cardiovasculares (DCV). Recentes estudos sugerem que os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) encontrados no plasma podem ser preditores destas doenças **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal de base populacional (ISA-Capital 2008) envolvendo 591 adultos e idosos residentes nas áreas urbanas de São Paulo, Brasil. A ingestão dietética foi medida por dois recordatórios de 24 horas. Os nutrientes foram ajustados para a ingestão total de energia e a ingestão usual foi estimada usando o Multiple Source Method. Foi utilizado modelo de regressão logística para avaliar a associação entre o consumo de ACR e os fatores de risco cardiometabólicos **Resultados:** Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o consumo de ACR total (OR = 1,89, 95% IC = 1,09 – 3,27), leucina (OR = 1,93, 95% IC = 1,11 – 3,35), isoleucina (OR = 2,09, 95% IC = 1,23 – 3,54) e valina (OR = 1,98, 95% IC = 1,17 – 3,32) esteve positivamente associado com hipertensão. E o mesmo foi observado para o modelo ajustado entre o maior consumo de ACR total (OR = 2,06, 95% IC = 1,18 – 3,59), leucina (OR = 2,08, 95% IC = 1,20 – 3,59), isoleucina (OR = 1,93, 95% IC = 1,10 – 3,39) e valina (OR = 1,98, 95% IC = 1,14 – 3,42) com hipertrigliceridemia. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o maior consumo de ACR total, leucina, isoleucina e valina apresentam associação positiva com hipertensão e hipertrigliceridemia.

Palavras-chave: dieta; hipertrigliceridemia; hipertensão; proteína; aminoácidos

Introdução

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que nas últimas décadas, 17 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares (DCV) [1,2]. Fatores de risco cardiometabólicos como idade, sexo, história familiar de doenças crônicas não transmissíveis, hipertensão arterial, diabetes, colesterol elevado e tabagismo há longa data têm sido associados ao aumento no risco de DCV. Alguns fatores de risco “emergentes” como a obesidade, síndrome metabólica, hipertrigliceridemia, homocisteína alterada, fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios têm sido incluídos também como fatores de risco para DCV [3].

Nessa mesma direção, estudos metabolômicos tem demonstrado que os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) no plasma podem estar associados a doenças cardiometabólicas como o diabetes e a alterações no perfil lipídico dos indivíduos [4,5]. Dados epidemiológicos e experimentais que envolvem o consumo destes aminoácidos no desenvolvimento de doenças DCV são escassos, e os mecanismos ainda não estão elucidados.

Os ACR são aminoácidos essenciais e, portanto, só podem ser obtidos mediante ingestão; porém, sabe-se que somente 80% desses aminoácidos presentes na dieta chegam na corrente sanguínea [6]. Por outro lado, os níveis circulantes de ACR também são afetados por seu catabolismo [7].

Dada a ausência de dados sobre ingestão de ACR em nível populacional, e os indícios de que podem estar associados com tais comorbidades, este estudo tem como objetivo investigar o consumo de ACR e sua associação com fatores de risco cardiometabólicos.

Materiais e métodos

Os dados utilizados nesse estudo foram obtidos do Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital 2008), estudo de delineamento transversal de base populacional, com amostra probabilística de indivíduos que residem em domicílios particulares da área urbana do município de São Paulo. A amostragem foi feita por conglomerados, sorteada em dois estágios: setor censitário e domicílio. No primeiro estágio 70 setores censitários, denominados unidades primárias de amostragem, foram sorteados aleatoriamente dentre os 267 setores da área urbana do município de São Paulo que constavam no cadastro da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (2005). No segundo estágio, dentro dos 70 setores censitários foram sorteadas aleatoriamente 16607 famílias de acordo com os domínios de sexo e idade. Oito domínios foram fixados de acordo com a idade e sexo: lactentes (< um ano); crianças (1-11 anos); adolescentes do sexo feminino (12-19 anos); adolescentes do sexo masculino (12-19 anos); adultos do sexo feminino (20-59 anos); adultos do sexo masculino (20-59 anos) e idosos do sexo feminino (60 anos ou mais) e idosos do sexo masculino (60 anos ou mais). Para preservar a representatividade de cada domínio e corrigir as diferenças na participação relativa dos grupos etários na população da cidade de São Paulo, foram utilizadas diferentes frações de amostragem. O tamanho da amostra foi calculado para estimar proporções de 0,5, com erro amostral de 0,07, a 5% de nível de significância e efeito de delineamento de 1,5.

A amostra do ISA-Capital 2008 foi composta por 2691 indivíduos com idade ≥ 12 anos (605 adolescentes, 1162 adultos e 924 idosos). A primeira etapa do ISA-Capital 2008, coletou informações socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida dos indivíduos nos domicílios. O primeiro recordatório alimentar de 24 horas (R24h) também foi coletado na primeira visita em 585 adultos e 517 idosos. Na segunda visita domiciliar, 591 adultos e idosos (301 adultos; 290 idosos) concordaram em participar das coletas de avaliação dietética (segundo R24h), sangue,

pressão arterial, bem como terem aferidos medidas antropométricas. Para este estudo será considerada a amostra de 591 indivíduos adultos e idosos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP) (CAAE 56958316.1.0000.5421). Todos os participantes forneceram consentimento por escrito antes da coleta de dados em cada etapa do estudo.

Dados socioeconômicos, de estilo de vida e de saúde

As informações demográficas, socioeconômicas e de estilo de vida, como sexo, raça, idade, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, tabagismo, consumo de álcool, atividade física e uso de medicamentos foram coletadas por entrevistadores treinados que usaram questionário estruturado.

A renda familiar *per capita* foi calculada pela soma dos rendimentos monetários reportados e divididos pelo número dos membros da família. O tabagismo foi investigado por meio de perguntas sobre o uso de cigarros no momento atual, anteriormente e a quantidade de cigarros fumados por dia, e assim a variável foi categorizada como não fumante, fumante e ex-fumante. O consumo de álcool foi avaliado a partir de informações sobre quantidade, frequência e preferências, e os indivíduos categorizados como consumidores e não consumidores. A atividade física foi avaliada por meio do questionário internacional de atividade física (IPAQ) versão longa validado no Brasil [8]. Utilizou-se o domínio de lazer para classificar os indivíduos em suficientemente ativos (atividade física praticada pelo menos 30 min diariamente, cinco dias por semana, em uma intensidade moderada ou pelo menos 20 min diariamente, três dias por semana, em uma intensidade vigorosa) e insuficientemente ativo (indivíduos que não atingiram os critérios anteriormente descritos).

Avaliação dietética

A coleta de dados dietéticos foi realizada por meio de dois R24h, o primeiro em domicílio e o segundo por telefone, aplicados em dias não consecutivos e ao longo das estações

do ano. A aplicação dos R24h seguiu a metodologia do *Multiple Pass Method* [9] e do *Automated Multiple Pass Method* [10], no qual o entrevistado é conduzido por meio de cinco passos (listagem rápida, revisão preliminar, nomeação das refeições e horários, ciclo de detalhamento e revisão geral) usando um processo padronizado que mantém os indivíduos interessados na entrevista, ajudando-os a lembrar todos os itens consumidos [9]. Todos os indivíduos foram orientados a relatar o consumo de alimentos e bebidas em medidas caseiras, além de descrever o método de preparo dos alimentos, temperos utilizados e marcas dos produtos.

As informações geradas a partir dos R24h foram utilizadas para estimar a ingestão de energia, leucina, isoleucina, valina, ACR total e gordura saturada na população. A energia e nutrientes foram estimados pelo *software Nutrition Data System Research* (NDSR, versão 2014, Nutrition Coordinating Center [NCC], University of Minnesota, Minneapolis) [11]. O NDSR utiliza dados nutricionais da tabela americana de composição de alimentos desenvolvido pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) [12]. A Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (2011) [13] foi utilizada para verificar os valores nutricionais dos alimentos, bem como para as correções dos valores de leucina, isoleucina e valina.

O *misreporting* foi calculado de acordo com equação sugerida por KELLY et al. (2009) [14]: $\text{Total de energia consumida} - \text{EER (necessidade estimada de energia)} / \text{EER} \times 100$. O resultado desta relação resulta na porcentagem do *misreporting* da necessidade de energia de cada indivíduo.

Dados antropométricos

Os dados de peso corporal (kg), altura (cm) e circunferência da cintura (CC) (cm) foram coletados de acordo com os procedimentos recomendados pela Organização Mundial de Saúde [15,16]. Peso, altura e CC foram mensurados duas vezes, usando, respectivamente, balança digital calibrada (Tanita, modelo HD-313, Arlington Heights, IL, EUA, precisão: 1 mm), estadiômetro portátil (Seca, modelo 208, Hammer Steindamm, Hamburgo, Alemanha, precisão:

100 g), e fita antropométrica flexível. A medição de peso e altura foi realizada com o indivíduo em pé em uma superfície plana, vestindo roupas leves, e não usando sapatos. A CC foi medida no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca ao final da expiração [17]. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da equação de Quetelet ($\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$) e classificado de acordo com a faixa etária [15,18]. A classificação da CC foi determinada de acordo com o critério do *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III, 2002) [19], que propõe pontos de corte classificados como risco, de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres.

Pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi aferida de acordo com a 5ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (2007) [20], utilizando aparelho automático calibrado (Omron®, Modelo HEM-712C; Omron Healthcare Inc.). Os participantes descansaram sentados durante cinco minutos antes das aferições, com o braço apoiado ao nível do coração. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram inicialmente aferidas no braço direito; um minuto após a primeira aferição, foram medidas PAS e PAD no braço esquerdo. Foram obtidas duas medidas de PA adicionais no braço com os maiores valores de PAS e PAD, com um intervalo de um minuto entre elas. A média aritmética das duas últimas medidas de PAS e PAD foram calculadas e consideradas para análise. A hipertensão arterial foi classificada como (≥ 130 mmHg e / ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg) e ou uso de anti-hipertensivos.

Dados bioquímicos

Os participantes foram orientados a antes da coleta permanecerem em jejum durante 12 h, não alterarem a sua alimentação habitual nos dias anteriores a coleta, evitarem fazer atividade física intensa no dia anterior e não ingerirem bebida alcoólica durante 72 horas. Essas orientações foram dadas por telefone, ao indivíduo ou familiar, dias antes da visita domiciliar. Para cada indivíduo coletou-se uma amostra de 20 mL de sangue venoso, a qual foi armazenada

em tubo seco e com EDTA (ácido etileno-diamino-tetracético). Após a coleta, as amostras foram encaminhadas para o laboratório de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública para centrifugação imediata a 3000 rpm, durante 15 min, à temperatura ambiente. Após a centrifugação, as amostras de plasma e soro foram armazenadas a -80°C até análise.

O perfil lipídico foi dosado em amostras de plasma por método enzimático colorimétrico. Utilizaram-se kits específicos, para a dosagem de colesterol total (CT) (CHOD-PAP (CHOL Roche/Hitachi 11489232; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (LDL-C plus 2nd generation (LDL Roche/Hitachi 04714423; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)), para a lipoproteína de alta densidade (HDL) (HDL-C plus 3rd generation (HDL Roche/Hitachi 04713109; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)), bem como para os triacilgliceróis (TG) (GPO-PAP (TAG Roche/Hitachi 2016648; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)). Para classificar os indivíduos segundo valores de colesterol plasmáticos foram considerados CT plasmático ≥ 240 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante, LDL plasmático ≥ 160 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante [21], TG plasmático ≥ 150 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante, HDL < 40 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante para o sexo masculino e < 50 mg/dL e/ou uso de hipolipemiante para o sexo feminino [22].

A proteína C-reativa ultrassensível (PCRu) foi determinada por ensaio imunoturbidimétrico automatizado (IMMAGE Immunochemistry System, Beckman Coulter) com limite mínimo detectável de 0,6 mg/L. Esta foi considerada alterada quando as concentrações detectadas foram ≥ 3 mg/L [23].

A leptina sérica (LEP) foi determinada utilizando kit de radioimunoensaio humano (h-leptin RIA, HL-81 K, Millipore, Saint Charles, MO, USA), com limite mínimo detectável de 0,437 ng/mL. A LEP foi considerada alterada quando os valores observados foram $\geq 23,75$ ng/mL para o sexo feminino e $\geq 6,45$ ng/mL para o sexo masculino [24].

A glicemia de jejum plasmática foi determinada por método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (Glucose Liquiform, Labtest, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brazil), utilizando sistema automatizado (LabMax 240, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brazil). Os indivíduos foram classificados com hiperglicemia quando a glicose foi ≥ 100 mg/dL e /ou quando faziam uso de hipoglicemiante [22].

A homocisteína plasmática foi determinada pelo método de imunoensaio de micropartículas de quimioluminescência utilizando o ARCHITECT homocysteine reagent kit (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Lake Forest, IL, EUA). Foi considerado como ponto de corte para categorização de hiperhomocisteinemia o valor de homocisteína plasmática > 16 mol/L para os idosos e >12 mol/L para adultos [25].

Análise estatística

As características dos participantes foram apresentadas em medianas e intervalos interquartis (IIQ) para variáveis contínuas, e em porcentagens para as variáveis categóricas. Os nutrientes analisados foram ajustados pela ingestão total de energia por meio do método de resíduos [26], e a ingestão usual foi estimada utilizando o método denominado *Multiple Source Method* [27]. O consumo de ACR total, leucina, isoleucina e valina foi classificado em tercís. A associação entre os tercís de consumo com os fatores de risco cardiometabólicos foi analisada por meio de modelos de regressão logística. Os modelos foram ajustados por atividade física, sexo, consumo de álcool, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, IMC, idade, tabagismo, raça, *misreporting*, gordura saturada, colesterol dietético e fibra. O teste de ajuste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar o nível de ajuste do modelo. Todas as análises consideraram a complexidade do desenho da amostra (modo survey) e foram realizadas com o Stata Statistical Software, Release 13 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

Resultados

Na tabela 1 são apresentadas as características dos participantes do estudo em medianas e intervalos interquartis (IIQ) para as variáveis contínuas e valores percentuais para as variáveis categóricas. Os modelos brutos mostraram associação positiva entre o maior consumo (último tercil) de ACR total (OR = 1,76; 95% IC = 1,02 – 3,03), leucina (OR = 1,79; 95% IC = 1,04 – 3,10), isoleucina (OR = 1,95; 95% IC = 1,16 – 3,26) e valina (OR = 1,86; 95% IC = 1,11 – 3,14) com hipertensão arterial, e entre o maior consumo ACR total (OR = 2,00; 95% IC = 1,19 – 3,38), leucina (OR = 2,09; 95% IC = 1,24 – 3,50), isoleucina (OR = 1,99; 95% IC = 1,18 – 3,35) e valina (OR = 1,90; 95% IC = 1,11 – 3,26) com hipertrigliceridemia. Os modelos brutos de leptina mostraram-se positivamente associados aos maiores tercís de isoleucina (OR = 1,75; 95% IC = 1,06 – 2,88) e valina (OR = 1,72; 95% IC = 1,05 – 2,82) (Tabela 2, 3 e 4). Após ajuste pelos potenciais fatores de confusão, o maior consumo de ACR total (OR = 1,89; 95% IC = 1,09 – 3,27), leucina (OR = 1,93; 95% IC = 1,11 – 3,35), isoleucina (OR = 2,09; 95% IC = 1,23 – 3,54) e valina (OR = 1,98; 95% IC = 1,17 – 3,32) foram positivamente associados com hipertensão arterial. O mesmo foi observado para o modelo ajustado entre o maior consumo de ACR total (OR = 2,06; 95% IC = 1,18 – 3,59), leucina (OR = 2,08; 95% IC = 1,20 – 3,59), isoleucina (OR = 1,93; 95% IC = 1,10 – 3,39) e valina (OR = 1,98; 95% IC = 1,14 – 3,42) com hipertrigliceridemia (Tabela 2, 3 e 4).

Discussão

Este é o primeiro estudo de base populacional brasileiro que investiga a relação da ingestão de ACR com fatores de risco cardiometabólicos. Os resultados do presente estudo apontam associações positivas entre a maior ingestão dos ACR totais, leucina, isoleucina e valina com hipertensão arterial e hipertrigliceridemia. Embora os estudos que investigam a associação da ingestão de ACR com as doenças cardiometabólicas sejam escassos, os achados do presente

estudo são consistentes com resultados de estudos metabolômicos, os quais mostram associação positiva entre os ACR plasmáticos com hipertensão e dislipidemias [28-30].

O maior consumo de ACR pode desencadear aumento de suas concentrações no plasma. Consequentemente, tem-se demonstrado aumento na atividade da proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), cuja sinalização descreve-se que pode ser alterada pela ingestão de proteínas e pelo peso corporal [31,32]. Dentre os ACR, a leucina tem sido diretamente relacionada com a ativação de mTOR celular, e quando aumentada induz alterações no turnover proteico e no metabolismo lipídico, glicolítico e a função cardiovascular [33].

O processo de lipogênese, envolve as vias de degradação do aminoácido leucina e isoleucina, que são precursores de acetil-CoA, sendo considerados aminoácidos cetogênicos, de fato podendo estar envolvidos com a produção de colesterol e triglicérides no fígado [34]. Neste sentido, alguns estudos sugerem que o aumento do ACR circulante no plasma, leva a um pool expandido de metabolitos conhecidos como, C3 e C5 acilcarnitinas, no músculo esquelético e fígado aumentando a produção de lipogênese no tecido adiposo, ocasionando maiores concentrações desses ácidos graxos no sangue [35-38]. Desta forma, o aumento de ACR plasmático pode estar envolvido com a presença de hipertrigliceridemia, como demonstrado por KANAMORI et al.,2013 [39], que avaliaram o papel das concentrações de aminoácidos no desenvolvimento de hipertrigliceridemia após sete anos de seguimento de 1125 adultos e idosos. Esse resultado corrobora com o achado do presente estudo de que o maior consumo de ACR está associado a hipertrigliceridemia, mesmo quando fatores de confusão são incluídos nos modelos.

Por outro lado, tem-se demonstrado que o aumento da degradação de ACR, desencadeada pelo aumento de sua concentração plasmática, induz a estresse oxidativo, desarranjo da síntese de óxido nítrico (NO), e assim contribui para a disfunção das células endoteliais [33][40-42]. Essa disfunção endotelial, contribui para o surgimento das DCV, podendo ainda ocasionar o surgimento da hipertensão arterial, que no presente estudo, também foi associada ao maior

consumo de ACR. Considerando a dieta do paulistano, o alimento que mais contribui com o consumo de ACR é a carne vermelha [43], cujo consumo, tanto na forma in natura ou processada, vem sendo relacionado em estudos epidemiológicos com estresse oxidativo [44], diabetes tipo 2 [45] e doenças cardiovasculares [46,47].

Apesar de existir relação entre as dislipidemias e a diabetes, no presente estudo não foram encontradas associações entre o consumo de ACR e hiperglicemia, porém ZHENG et al., 2016 [5] avaliaram a associação entre o excesso no consumo de ACR e o risco de desenvolver diabetes do tipo 2 de 192.140 participantes do Nurses' Health Study e do Health Professionals Study, estudos com pelo menos 20 anos de seguimento, e mostraram associação positiva entre o consumo e dados plasmáticos de ACR com a incidência de diabetes do tipo 2.

Algumas limitações no presente estudo devem ser levadas em consideração. A avaliação do consumo alimentar pode não refletir a ingestão habitual dos ACR, no entanto os autores utilizaram procedimentos de coleta de dados padronizados internacionalmente e métodos de ajustes com o intuito de minimizar os vieses inerentes ao método. O delineamento transversal do estudo não permite que a relação de causalidade seja estabelecida. Ademais, a ausência de dosagem de ACR plasmático não permite maior aprofundamento da avaliação da influência do consumo em sua concentração corpórea nem com os fatores de risco cardiometabólicos. Ressaltando que, alguns autores [5,48] encontraram correlação positiva e moderada entre o consumo dietético e os níveis plasmáticos de ACR. Em resumo, nossos resultados mostram que o maior consumo de ACR total, leucina, isoleucina e valina apresentam associação positiva com alguns fatores cardiometabólicos. Esses resultados reforçam a importância da investigação da ingestão de ACR nos diferentes desfechos em saúde, bem como demonstram a necessidade de novos estudos que possam investigar o limite tolerável de ingestão contribuindo na orientação da população.

Referências

1. Buttler D. Un targets top killers. *Nature*. 2011; 477:260-1.
2. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet*. 2008; 372(9654):1988-96
3. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010; 121:1768–1777.
4. Mangge H, Zelzer S, Pruller F, Schnedl WJ, Weghuber D, Enko D, Bergsten P, Haybaeck J, Meinitzer A. Branched-chain amino acids are associated with cardiometabolic risk profiles found already in lean, overweight and obese young. *J. Nutr. Biochem*. 2016; 32: 123–127.
5. Zheng Y, Li Y, Qi Q, Hruby A, Manson JE, Willett WC, Wolpin BM, Hu FB, Qi L. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int. J. Epidemiol*. 2016; 45: 1482–1492.
6. Rietman A, Schwarz J, Tome D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr*. 2014 68:973-79.
7. Newgard CB. Interplay between Lipids and Branched-Chain Amino Acids in Development of Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2012; 15(5):606-614.
8. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física & Saúde*. 2001;6: 5–18.
9. Guenther PM, DeMaio TJ, Ingwersen LA, Ingwersen LA, Berlin M. The multiple-pass approach for the 24-hour recall in the Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) 1994- 1996. Boston, Mass: International Conference on Dietary Assessment Methods, 1995.
10. Blanton CA, Moshfegh AJ, Baer DJ, Kretsch MJ. The USDA Automated Multiple-Pass Method accurately estimates group total energy and nutrient intake. *J Nutr* 2006; 136:2594–9.
11. NCC Food and Nutrient Center. Regents of the University of Minnesota—NDSR Manual; University of Minnesota: Minneapolis, MN, USA, 2014.
12. Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Compos Anal*. 2004; 17:545–55.
13. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) 4. Ed. Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011
14. Kelly MT, Rennie KL, Wallace JM, Robson PJ, Welch RW, Hannon-Fletcher MP, Livingstone M.B. Associations between the portion sizes of food groups consumed and measures of adiposity in the British. National Diet and Nutrition Survey. *Br. J. Nutr*. 2009; 101: 1413–1420.
15. World Health Organization WHO Report Technical Series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

16. World Health Organization. Consultation on Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; WHO-Technical Report Series, 894; WHO: Geneva, Switzerland, 1998.
17. World Health Organization Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
18. Lebrão ML, Duarte YAO. SABE—Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento—O Projeto Sabe no Município de São Paulo: Uma Abordagem Inicial; Organização Pan-Americana da Saúde: Brasília, Brazil, 2003.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. Detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). Final Report. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2002.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial (Brazilian Guidelines for Hypertension V). Arq Bras Cardiol 2007; 89: 24–79.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. vol.101 no.4 supl.1 São Paulo, Outubro, 2013.
22. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. J. Clin. Lipidol. 2014; 8: 29–60.
23. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica. Arq. Bras. Cardiol. 2003;80(4):452-6.
24. Gijón TG, Graciani A, Guallar PC. Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population. Rev Esp Cardiol. 2015; 68(8):672–679.
25. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. Clin. Chem. 2004; 50: 3–32.
26. Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 1997; 65: 1220S–1228S.
27. German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke (Dife) (2012). Department of Epidemiology. The Multiple Source Method (MSM). Version 1.0.1. Disponível em: <https://nugo.dife.de/msm>. (último acesso janeiro de 2016)
28. Yang R, Dong J, Zhao H, Li H, Guo H, Wang S, Zhang C, Wang S, Wang M, Yu S, Chen W. Association of Branched-Chain Amino Acids with Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Disease Risk Factors. Plos One. 2014; 9(6): e99598.
29. Yamakado M, Nagao K, Imaizumi A, Tani M, Toda A, Tanaka T, Jinzu H, Miyano H, Yamamoto H, Daimon T, Horimoto K, Ishizaka Y. Plasma Free Amino Acid Profiles Predict

Four-Year Risk of Developing Diabetes, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Hypertension in Japanese Population. *Scientific Reports*. 2015; 5:11918.

30. Yamaguchi N, Mahbub MH, Takahashi H, Hase R, Ishimaru Y, Sunagawa H, Amano H, Miura MK, Kanda H, Fujita YFH, Yamamoto H, Yamamoto M, Kikuchi S, Ikeda A, Takasu M, Kageyama N, Nakamura M, Tanabe T. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2017; 22:35.

31. Cota D, Proulx K, Smith K A. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*. 2006; 312: 927-930.

32. Blouet C, Jo Y H, Li X, and Schwartz G J. Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit. *J Neurosci*. 2009; 29: 8302-8311.

33. Sun H, Wang Y. Branched chain amino acids in heart failure. *Branched chain amino acids in clinical nutrition*. New York: 2015; 2: 81– 8.

34. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008; 44(10):4.

35. Newgard CB, An J, Bain JR, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WSJ, Eisenson H, Musante G, Musante G, Millington GS, Butler MD, Laura P. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2009; 9(8): 311–326.

36. Huffman, K.M., Shah, S.H., Stevens, R.D., Bain, J.R., Muehlbauer, M., Slentz, C.A., Tanner, C.J., Kuchibhatla, M., Houmard, J.A., Newgard, C.B., and Kraus, W.E. Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1678–1683.

37. Tai ES, Tan MLS, Stevens RD, Low YL, Muehlbauer MJ, Goh DLM, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Lee JJM. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*. 2010; 53: 757–767.

38. Laferrère B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, Gorroochurn P, Bawa B, Bose M, Teixeira J, Stevens RD, Wenner BR. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci. Transl*. 2011; 3:2.

39. Kanamori MDO, Margl RW, Kastenmüller G, Prehn C, Petersen AK, Illig T, Gieger C, Sattler RW, Meisinger C, Peters A, Adamski J, Suhre K. Increased amino acids levels and the risk of developing of hypertriglyceridemia in a 7-year follow-up. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37:369–374.

40. Yang Y, Wu Z, Meininger CJ. Leucine and NO mediated cardiovascular function. *Amino Acids*. 2015; 47:435– 47.

41. Yang RY, Wang SM, Sun L, Liu JM, Li HX, Sui XF, Wang M, Xiu HL, Wang S, He Q, Dong J, Chen WX. Association of branched-chain amino acids with coronary artery disease: A matched-pair case- control study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015; 25(10):937–942.
42. Ruiz MC, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas JS, Razquin C, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Gómez EG, Arós F, Fiol M, Lapetra J, Serra LM, Miguel A, Martínez MAG, Hu FB. Plasma Branched-Chain Amino Acids and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial. *Clinical Chemistry*. 2016; 62:4 582–592.
43. Pallottini AC, Sales CH, Vieira DAS, Marchioni DM, Fisberg R. Dietary ACR Intake Is Associated with Demographic, Socioeconomic and Lifestyle Factors in Residents of São Paulo, Brazil. *Nutrients*. 2017; 9(5), 449.
44. Carvalho AM, Miranda AM, Santos FA, Marchioni DM, Fisberg R. High intake of heterocyclic amines from meat is associated with oxidative stress. *Br J Nutr*. 2015; 113(8):1301-7.
45. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willet WC, Hu FB. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94:1088–96.
46. Micha R, Sarah K. Wallace BA. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010; 121(21): 2271–2283.
47. Lippi G, Mattiuzzi C, Gomar FS, Gomar FS. Red meat consumption and ischemic heart disease. A systematic literature review. *Meat Science*. 2015; 108:32–36.
48. Shah SH, Crosslin DR, Haynes CS. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. *Diabetologia*. 2012; 55:321-30.

Tabela 1. Características de adultos e idosos do Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital), São Paulo, Brasil, 2008.

Características (n=591)	Mediana ou n	IIQ ou %
Idade (anos)	59	(40, 70)
IMC (kg/m ²)	25,6	(22,8, 29,0)
Fumantes (sim; n %)	257	43,4
Atividade Física (sim; n %)	55	9,3
Marcadores Cardiometabólicos		
Excesso de peso (IMC ≥ 25)	279	49,4
Circunferência da cintura (≥ 88 sexo feminino; ≥ 102 sexo masculino) (sim; n %)	286	48,3
Hiperglicemia (Glicemia ≥ 100 ou uso de medicamento) (sim; n %)	95	16,7
PCR (PCR ≥ 3 mg/L) (sim; n %)	268	45,3
Homocisteína (> 16 mol/L idosos; >12 mol/L adultos) (sim; n %)	86	14,5
Leptina ($\geq 23,75$ ng/mL sexo feminino; $\geq 6,45$ ng/mL sexo masculino) (sim; n %)	284	48,0
Hipercolesterolemia (Colesterol ≥ 200 ou uso de medicamento) (sim; n %)	106	18,0
Hipertrigliceridemia (TG plasmático ≥ 150 mg/dL e/ou uso de medicamento) (sim; n %)	214	36,4
LDL-c (LDL-c plasmático ≥ 160 mg/dL e/ou uso de medicamento) (sim; n %)	81	13,7
HDL-c (HDL-c plasmático < 50 sexo feminino; < 40 sexo masculino e/ou uso de medicamento) (sim; n %)	253	43,1
Hipertensão arterial (sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85 ou uso de medicamento) (sim; n %)	340	57,7
Ingestão Dietética		
ACR (mg/d)	175,01	(133,3, 216,7)
Proteína (g/d)	69,9	(55,2, 86,2)
Energia (kcal/d)	1584,12	(1259,8, 1920,5)
Carboidrato (g/d)	200,1	(163,7, 237,6)
Gordura Saturada (g/d)	17,2	(13,1, 22,8)
Fibra (g/d)	12,2	(10,1, 14,8)

Tabela 2. Associação entre os tercís de ingestão de leucina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Variáveis	Tercil de ingestão de leucina, OR (IC 95%)			p for trend
	T1	T2	T3	
Hipertensão ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	1,22 (0,66 – 2,25)	1,79 (1,04 – 3,10)	0,037
Modelo ajustado*	1,00	1,30 (0,56 – 3,01)	1,93 (1,11 – 3,35)	0,019
Hiperglicemia ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	1,00 (0,53 – 1,89)	1,32 (0,65 – 2,66)	0,443
Modelo ajustado*	1,00	1,07 (0,48 – 2,37)	1,13 (0,56 – 2,28)	0,711
Hipertrigliceridemia ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	1,18 (0,79 – 1,77)	2,09 (1,24 – 3,50)	0,007
Modelo ajustado†	1,00	1,09 (0,63 – 1,89)	2,08 (1,20 – 3,59)	0,010
Reduzido HDL-c				
Modelo bruto	1,00	1,01 (0,62 – 1,66)	1,37 (0,83 – 2,26)	0,220
Modelo ajustado*	1,00	1,09 (0,62 – 1,92)	1,24 (0,72 – 2,12)	0,420
LDL-c alterado				
Modelo bruto	1,00	0,88 (0,45 – 1,73)	1,46 (0,75 – 2,85)	0,270
Modelo ajustado*	1,00	0,59 (0,28 – 1,27)	1,24 (0,57 – 2,68)	0,507
Hipercolesterolemia ou uso de medicação para o controle do colesterol				
Modelo bruto	1,00	1,37 (0,91 – 2,05)	1,95 (1,16 – 3,28)	0,013
Modelo ajustado‡	1,00	1,17 (0,66 – 2,07)	1,88 (1,06 – 3,31)	0,030
PCR alterada				
Modelo bruto	1,00	1,10 (0,67 – 1,80)	0,90 (0,55 – 1,47)	0,717
Modelo ajustado†	1,00	1,25 (0,66 – 2,38)	0,74 (0,43 – 1,28)	0,308
Homocisteína alterada				
Modelo bruto	1,00	1,04 (0,44 – 2,44)	0,65 (0,26 – 1,61)	0,380
Modelo ajustado†	1,00	0,78 (0,25 – 2,44)	0,98 (0,36 – 2,62)	0,964
Leptina alterada				

Modelo bruto	1,00	1,30 (0,88 – 1,90)	1,57 (0,93 – 2,64)	0,079
Modelo ajustado†	1,00	1,40 (0,75 – 2,63)	1,44 (0,68 – 3,02)	0,321
<i>Circunferência Abdominal Alterada</i>				
Modelo bruto	1,00	0,94 (0,61 – 1,44)	1,14 (0,67 – 1,96)	0,626
Modelo ajustado†	1,00	0,73 (0,40 – 1,33)	0,68 (0,36 – 1,26)	0,220

*Ajustado por gordura saturada, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

† Ajustado por gordura saturada, colesterol total, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

‡ Ajustado por gordura saturada, fibra, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC, misreporting.

Tabela 3. Associação entre os tercís de ingestão de isoleucina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

Variáveis	Tercil de ingestão de isoleucina, OR (IC 95%)			p for trend
	T1	T2	T3	
Hipertensão arterial ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	1,34 (0,75 – 2,39)	1,95 (1,16 – 3,26)	0,012
Modelo ajustado*	1,00	1,53 (0,68 – 3,41)	2,09 (1,23 – 3,54)	0,007
Hiperglicemia ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	1,15 (0,66 – 1,99)	1,38 (0,68 – 2,78)	0,362
Modelo ajustado*	1,00	1,21 (0,58 – 2,53)	1,13 (0,56 – 2,25)	0,721
Hipertrigliceridemia ou uso de medicação				
Modelo bruto	1,00	0,98 (0,65 – 1,46)	1,99 (1,18 – 3,35)	0,013
Modelo ajustado†	1,00	0,98 (0,59 – 1,63)	1,93 (1,10 – 3,39)	0,024
Reduzido HDL-c				
Modelo bruto	1,00	1,05 (0,64 – 1,71)	1,43 (0,86 – 2,37)	0,159
Modelo ajustado*	1,00	1,08 (0,60 – 1,94)	1,32 (0,77 – 2,24)	0,296
LDL-c alterado				
Modelo bruto	1,00	1,02 (0,51 – 2,01)	1,44 (0,73 – 2,82)	0,289
Modelo ajustado*	1,00	0,76 (0,35 – 1,63)	1,27 (0,58 – 2,76)	0,494
Hipercolesterolemia ou uso de medicação para o controle do colesterol				
Modelo bruto	1,00	1,24 (0,77 – 1,98)	1,81 (1,06 – 3,09)	0,029
Modelo ajustado‡	1,00	1,14 (0,64 – 2,04)	1,77 (1,01 – 3,11)	0,047
PCR alterada				
Modelo bruto	1,00	1,01 (0,63 – 1,63)	0,86 (0,53 – 1,40)	0,577
Modelo ajustado†	1,00	1,13 (0,60 – 2,11)	0,70 (0,41 – 1,19)	0,195
Homocisteína alterada				
Modelo bruto	1,00	0,87 (0,35 – 2,11)	0,69 (0,29 – 1,60)	0,400
Modelo ajustado†	1,00	0,72 (0,20 – 2,60)	0,98 (0,37 – 2,60)	0,975
Leptina alterada				

Modelo bruto	1,00	1,22 (0,84 – 1,75)	1,75 (1,06 – 2,88)	0,028
Modelo ajustado [†]	1,00	1,25 (0,70 – 2,22)	1,62 (0,80 – 3,28)	0,179
<i>Circunferência Abdominal Alterada</i>				
Modelo bruto	1,00	0,84 (0,56 – 1,25)	1,24 (0,70 – 1,25)	0,466
Modelo ajustado [†]	1,00	0,63 (0,35 – 1,11)	0,80 (0,42 – 1,52)	0,513

*Ajustado por gordura saturada, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

[†] Ajustado por gordura saturada, colesterol, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

[‡] Ajustado por gordura saturada, fibra, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC, misreporting.

Tabela 4. Associação entre os tercís de ingestão de valina e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

	Tercil de ingestão de valina, OR (IC 95%)			<i>p</i> for trend
	T1	T2	T3	
<i>Hipertensão ou uso de medicação</i>				
Modelo bruto	1,00	1,31 (0,73 – 2,36)	1,86 (1,11 – 3,14)	0,020
Modelo ajustado*	1,00	1,42 (0,64 – 3,13)	1,98 (1,17 – 3,32)	0,011
<i>Hiperglicemia ou uso de medicação</i>				
Modelo bruto	1,00	1,09 (0,61 – 1,95)	1,39 (0,68 – 2,82)	0,364
Modelo ajustado*	1,00	1,11 (0,52 – 2,39)	1,15 (0,55 - 2,37)	0,700
<i>Hipertrigliceridemia ou uso de medicação</i>				
Modelo bruto	1,00	1,01 (0,67 – 1,53)	1,90 (1,11 – 3,26)	0,023
Modelo ajustado†	1,00	0,95 (0,55 – 1,64)	1,98 (1,14 – 3,42)	0,018
<i>Reduzido HDL-c</i>				
Modelo bruto	1,00	1,17 (0,72 – 1,91)	1,32 (0,82 – 2,14)	0,234
Modelo ajustado*	1,00	1,22 (0,69 – 2,17)	1,21 (0,72 – 2,02)	0,445
<i>LDL-c alterado</i>				
Modelo bruto	1,00	0,81 (0,41 – 1,59)	1,60 (0,83 – 3,06)	0,165
Modelo ajustado*	1,00	0,62 (0,28 – 1,34)	1,44 (0,68 – 3,02)	0,302
<i>Hipercolesterolemia ou uso de medicação para o controle do colesterol</i>				
Modelo bruto	1,00	1,21 (0,77 – 1,91)	1,82 (1,05 – 3,17)	0,034
Modelo ajustado‡	1,00	1,08 (0,60 – 1,94)	1,84 (1,05 – 3,24)	0,037
<i>PCR alterada</i>				
Modelo bruto	1,00	0,98 (0,61 – 1,57)	0,85 (0,52 – 1,38)	0,522
Modelo ajustado†	1,00	1,04 (0,55 – 1,96)	0,69 (0,40 – 1,20)	0,203
<i>Homocisteína alterada</i>				
Modelo bruto	1,00	0,94 (0,41 – 2,16)	0,62 (0,25 – 1,51)	0,311
Modelo ajustado†	1,00	0,74 (0,22 – 2,49)	0,94 (0,34 – 2,58)	,910

Leptina alterada

Modelo bruto	1,00	1,29 (0,90 – 1,85)	1,72 (1,05 – 2,82)	0,029
Modelo ajustado [†]	1,00	1,24 (0,69 – 2,21)	1,73 (0,87 – 3,42)	0,113

Circunferência Abdominal Alterada

Modelo bruto	1,00	0,96 (0,63 – 1,45)	1,14 (0,64 – 2,03)	0,640
Modelo ajustado [†]	1,00	0,79 (0,45 – 1,37)	0,69 (0,35 – 1,36)	0,284

*Ajustado por gordura saturada, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

† Ajustado por gordura saturada, colesterol, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

‡ Ajustado por gordura saturada, fibra, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC, misreporting.

Tabela 5. Associação entre os tercís de ingestão de ACR total e os fatores de risco cardiometabólicos no ISA-Capital, São Paulo, Brasil, 2008.

		Tercil de ingestão de ACR total, OR (IC 95%)			<i>p</i> for trend
		T1	T2	T3	
<i>Hipertensão ou uso de medicação</i>					
Modelo bruto	1,00		1,29 (0,71 – 2,31)	1,76 (1,02 – 3,03)	0,041
Modelo ajustado*	1,00		1,42 (0,62 – 3,22)	1,89 (1,09 – 3,27)	0,022
<i>Hiperglicemia ou uso de medicação</i>					
Modelo bruto	1,00		1,03 (0,57 – 1,88)	1,33 (0,65 – 2,70)	0,435
Modelo ajustado*	1,00		1,08 (0,50 – 2,35)	1,14 (0,56 – 2,32)	0,707
<i>Hipertrigliceridemia ou uso de medicação</i>					
Modelo bruto	1,00		1,08 (0,73 – 1,61)	2,00 (1,19 – 3,38)	0,011
Modelo ajustado†	1,00		1,02 (0,60 – 1,74)	2,06 (1,18 – 3,59)	0,012
<i>Reduzido HDL-c</i>					
Modelo bruto	1,00		1,18 (0,72 – 1,92)	1,35 (0,82 – 2,22)	0,226
Modelo ajustado*	1,00		1,27 (0,71 – 2,26)	1,23 (0,72 – 2,11)	0,421
<i>LDL-c alterado</i>					
Modelo bruto	1,00		0,89 (0,45 – 1,73)	1,45 (0,74 – 2,85)	0,281
Modelo ajustado*	1,00		0,65 (0,30 – 1,40)	1,26 (0,58 – 2,73)	0,490
<i>Hipercolesterolemia ou uso de medicação para o controle do colesterol</i>					
Modelo bruto	1,00		1,34 (0,89 – 2,00)	1,93 (1,13 – 3,29)	0,016
Modelo ajustado‡	1,00		1,16 (0,65 – 2,06)	1,89 (1,05 – 3,40)	0,034
<i>PCR alterada</i>					
Modelo bruto	1,00		1,03 (0,63 – 1,67)	0,85 (0,52 – 1,39)	0,533
Modelo ajustado†	1,00		1,18 (0,62 – 2,25)	0,70 (0,40 – 1,21)	0,211
<i>Homocisteína alterada</i>					
Modelo bruto	1,00		0,95 (0,42 – 2,18)	0,60 (0,24 – 1,47)	0,286
Modelo ajustado†	1,00		0,72 (0,23 – 2,27)	0,83 (0,31 – 2,24)	0,725
<i>Leptina alterada</i>					

Modelo bruto	1,00	1,34 (0,92 – 1,95)	1,60 (0,96 – 2,66)	0,066
Modelo ajustado†	1,00	1,44 (0,80 – 2,58)	1,49 (0,72 – 3,10)	0,287
<i>Circunferência Abdominal Alterada</i>				
Modelo bruto	1,00	0,88 (0,57 – 1,35)	1,10 (0,64 – 1,92)	0,727
Modelo ajustado†	1,00	0,72 (0,41 – 1,26)	0,64 (0,33 – 1,26)	0,203

*Ajustado por gordura saturada, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

† Ajustado por gordura saturada, colesterol, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC e misreporting.

‡ Ajustado por gordura saturada, fibra, renda familiar *per capita*, escolaridade do chefe da família, raça, tabagismo, consumo de álcool, sexo, idade, atividade física, IMC, misreporting.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ACR são componentes estruturais de proteínas, as quais desempenham papéis fundamentais no organismo. Independente das diferentes faixas etárias. Por esse motivo os alimentos contribuintes dos ACR, apresentados neste trabalho, possibilitaram nos atentar ao tipo de alimento que a população residente de São Paulo consome a despeito de suas condições sociais, econômicas e de estilo de vida.

Os resultados revelam que as quantidades consumidas desses aminoácidos, estão associadas com diferentes fatores de risco cardiometabólicos, tais como hipertensão e dislipidemia.

Os gastos em saúde pública no Brasil e no mundo direcionam-se para o tratamento das DCV, então nesse sentido, conhecer fatores preditores a essas doenças são de grande valia e possibilitam novos direcionamentos no âmbito de políticas públicas que envolvem as prescrições dietéticas, o reconhecimento das reais necessidades nutricionais e o aconselhamento, principalmente das fontes alimentares dos ACR.

Nessa perspectiva, acreditamos que este trabalho contribui para o conhecimento entre o papel da ingestão de ACR e os fatores de risco cardiometabólicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, vol. 37, no. 1, pp. 1–17, 2009.

Cole JT. Metabolism of ACRs. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition: Volume 1, Nutrition and Health*, New York 2015.

Marchini J.S, Moriguti J.C, Padovan G.J, Nonino C.B.; Vianna S.M.L.; Oliveira J.E.D. Métodos atuais de investigação do metabolismo proteico: Aspectos básicos e estudos experimentais e clínicos. *Medicina*, v.31, n.1, p.22-30, 1998.

WAGENMAKERS, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 1998; 26: 287-314.

Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, Sato J, Murakami T, Shimomura N, Kobayashi H, Mawatari K. Nutraceutical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *J. Nutr.* 2006; 2(136):529S-532S.

Tom A, Nair K S. Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers. *J Nutr.* 2006; 136: 324-330.

Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Yamamoto H, Kato Y, Tsugane S. Association of plasma concentrations of branched-chain amino acids with risk of colorectal adenoma in a large Japanese population. *Annals of Oncology* 2017; 28:818–823.

Milagres EAN, Loureiro MP, Silva AC, Matos AC, Gress CHT, Lima JMB, Ramalho A. Consumo de aminoácido de cadeia ramificada na esclerose lateral amiotrófica: suplemento proteico ou substância neurotóxica? *Revista Brasileira de Neurologia* 2014;50(4):77-82.

Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3:207–214.

Zheng Y, Li Y, Qi Q, Hruby A, Manson JE, Willett WC, Wolpin BM, Hu FB, Qi L. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45: 1482–1492.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients): Preliminary Report; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2002

Padovani RM, Farfán JA, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev. Nutr., Campinas.* 2006; 19(6):741-760.

Gelfand RA, Glickman MG, Jacob R, Sherwin RS, DeFronzo RA. Removal of infused amino acids by splanchnic and leg tissues in humans. *Am. J. Physiol*; 1986;250:E40713.

Abumrad N, Robinson R, Gooch B, Lacy W. The effect of leucine infusion on substrate flux across the human forearm. *J. Surg. Res.* 1982; 32: 453–63.

Platell C, Kong SE, Macauley R, Hall JC. Branched-chain amino acids *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 15: 706–717.

Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2008; 44 (4):563-575.

Darner D, Elsas L. Disorders of branched chain amino acid and branched chain keto acid metabolism. In: *Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1989; 678-9.

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1512-1524.

World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: WHO 2011. ISBN: 978 92 4156437 3

Buttler D. Un targets top killers. *Nature.* 2011; 477:260-1.

Lin Y, Mouratidou T, Vereecken C, Kersting M, Bolca S, and the HELENA study group. Dietary animal and plant protein intakes and their associations with obesity and cardio-metabolic indicators in European adolescents: the HELENA cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2015, doi:10.1186/1475-2891-14-10.

Lynch CJ, Adams S.H. Branched-chain amino acids in metabolic signaling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology.*2014; 10,723-736.

McCormack Se, Shaham O, McCarthy MA; *et al.* Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2013;8(1):52-61.

Yang R, Dong J, Zhao H, Li H, Guo H, Wang S, Zhang C, Wang S, Wang M, Yu S, Chen W. Association of Branched-Chain Amino Acids with Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Disease Risk Factors. *Plos One.* 2014; 9(6): e99598.

Yamakado M, Nagao K, Imaizumi A, Tani M, Toda A, Tanaka T, Jinzu H, Miyano H, Yamamoto H, Daimon T, Horimoto K, Ishizaka Y. Plasma Free Amino Acid Profiles Predict Four-Year Risk of Developing Diabetes, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Hypertension in Japanese Population. *Scientific Reports.* 2015; 5:11918.

Yamaguchi N, Mahbub MH, Takahashi H, Hase R, Ishimaru Y, Sunagawa H, Amano H, Miura MK, Kanda H, Fujita YFH, Yamamoto H, Yamamoto M, Kikuchi S, Ikeda A,

Takasu M, Kageyama N, Nakamura M, Tanabe T. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2017; 22:35.

Sun H, Wang Y. Branched chain amino acids in heart failure. *Branched chain amino acids in clinical nutrition*. New York: 2015; 2: 81– 8.

Yang RY, Wang SM, Sun L, Liu JM, Li HX, Sui XF, Wang M, Xiu HL, Wang S, He Q, Dong J, Chen WX. Association of branched-chain amino acids with coronary artery disease: A matched-pair case- control study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015; 25(10):937–942.

Ruiz MC, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas JS, Razquin C, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Gómez EG, Arós F, Fiol M, Lapetra J, Serra LM, Miguel A, Martínez MAG, Hu FB. Plasma Branched-Chain Amino Acids and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial. *Clinical Chemistry*. 2016; 62:4 582–592.

Newgard CB, An J, Bain JR, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WSJ, Eisenson H, Musante G, Musante G, Millington GS, Butler MD, Laura P. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2009; 9(8): 311–326.

De Carvalho AM, César CLG, Fisberg RM, Marchioni DM. Meat Consumption in Sao Paulo – Brazil: Trend in the Last Decade. *PLoS ONE* 2014; 9(5): e96667.

World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research
Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR (2007).

Pallottini AC, Sales CH, Vieira DAS, Marchioni DM, Fisberg R. Dietary ACR Intake Is Associated with Demographic, Socioeconomic and Lifestyle Factors in Residents of São Paulo, Brazil. *Nutrients*. 2017; 9(5), 449.

Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *Jama*. 1984; 252(14):1905–1907.

LANPOP - Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações. Departamento de Nutrição - Universidade de São Paulo. *Guia para Realização do Exame de Antropometria*. São Paulo: FSP/USP; 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 89, n. 3, p. e24-e79, 2007a.

Guenther PM, DeMaio TJ, Ingwersen LA, Ingwersen LA, Berlin M. The multiple-pass approach for the 24-hour recall in the Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) 1994- 1996. Boston, Mass: International Conference on Dietary Assessment Methods, 1995.

Blanton CA, Moshfegh AJ, Baer DJ, Kretsch MJ. The USDA Automated Multiple-Pass Method accurately estimates group total energy and nutrient intake. *J Nutr* 2006; 136:2594–9.

Marchioni DM, Fisberg RM. Manual de Avaliação do Consumo Alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2012.

Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. *Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras*. 4ª edição. São Paulo: Atheneu; 2000.

Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus; 2002.

Haubrock J, Nöthlings U, Volatier J, Dekkers A, Ocke M, Harttig U, Illner A, Knüppel S, Andersen LF, Boeing H. Estimating usual food intake distributions by using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J Nutr* 2011;141: 914-920.

Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Compos Anal* 2004; 17:545–555.

Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) 4. Ed. Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011

Kelly MT, Rennie KL, Wallace JM, Robson PJ, Welch RW, Hannon-Fletcher MP, Livingstone M.B. Associations between the portion sizes of food groups consumed and measures of adiposity in the British. National Diet and Nutrition Survey. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 1413–1420.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients): Preliminary Report; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2002.

Dean AG, Dean JA, Coloumbier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC. *Epi Info, version 6.04: a word processing, database, and statistics program for public health on microcomputers*. Centers for Disease Control and Prevention – World Health Organization; 1996.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. Detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III).

Final Report. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2002.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial (Brazilian Guidelines for Hypertension V). Arq Bras Cardiol 2007; 89: 24–79.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. vol.101 no.4 supl.1 São Paulo, Outubro, 2013.

Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. J. Clin. Lipidol. 2014; 8: 29–60.

Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica. Arq. Bras. Cardiol. 2003;80(4):452-6.

Gijón TG, Graciani A, Guallar PC. Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population. Rev Esp Cardiol. 2015; 68(8):672–679.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. Clin. Chem. 2004; 50: 3–32.

Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 1997; 65: 1220S–1228S.

German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke (Dife) (2012). Department of Epidemiology. The Multiple Source Method (MSM). Version 1.0.1. Disponível em: <https://nugo.dife.de/msm>.

Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, Boeing H. The MSM program: Web based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. Eur J Clin Nutr. In press 2011.

8. CURRICULO LATTES

Ana Carolina Pallottini

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7501560427629862>
Última atualização do currículo em 01/05/2017

Nutricionista graduada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP; Botucatu- SP), especialista em nutrição clínica pela Escola de Educação Permanente da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), mestranda de nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Nutrição clínica e Saúde Pública. Atua principalmente com avaliação de consumo alimentar, com ênfase em temas como: consumo de proteínas, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), recordatório de 24 horas, banco de dados, Nutrition Data System for Research (NDS-R), métodos estatísticos e fatores de risco cardiometabólicos. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Ana Carolina Pallottini
Nome em citações bibliográficas	PALLOTTINI, A. C.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2015	Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública -USP, FSPUSP, Brasil. Título: Ingestão de Aminoácidos de Cadeia Ramificada e sua associação com fatores de risco cardiometabólicos: estudo de base populacional, Orientador: Regina Mara Fisberg. Palavras-chave: Consumo Alimentar; Aminoácidos de Cadeia Ramificada; Adulto; Idoso; Inquérito de Saúde. Grande área: Ciências da Saúde
2014 - 2015	Especialização em Nutrição Clínica. (Carga Horária: 420h). Escola de Educação Permanente Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, EEPFMUSP, Brasil. Título: Perfil dos pacientes com síndrome metabólica, acompanhados no ambulatório de clínica médica do hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), após a intervenção nutricional individual..
2009 - 2013	Graduação em Nutrição. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

Atuação Profissional

Faculdade de Saúde Pública -USP, FSPUSP, Brasil.

Vínculo institucional

2016 - 2016

Outras informações

Vínculo: PAE, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 6
Participação no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino - PAE. Monitora da disciplina Inquéritos Alimentares, ofertada para alunos do curso de graduação em Nutrição da Universidade de São Paulo, sob a supervisão da Profª Drª Regina Mara Fisberg.

Vínculo institucional

2014 - 2014

Outras informações

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsa de Apoio Técnico - CNPQ, Carga horária: 20
Bolsa de apoio técnico na pesquisa "Inquérito de saúde no Município de São Paulo" - ISA-CAPITAL 2014.

Regina Mara Fisberg

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1D

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3405418847290218>
Última atualização do currículo em 31/05/2017

Graduada em Nutrição pela Universidade São Camilo (1984), mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (1989), doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (1994) e livre-docente em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (2005). Sua carreira de pesquisadora orientadora (já formou 17 mestres e 8 doutores) foi feita no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, com ênfase em Técnicas e Métodos na Avaliação Nutricional de População, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia nutricional, consumo alimentar, dieta e recomendações nutricionais. De vários projetos pesquisa, realizados com apoio das agências de fomento nacionais e internacionais e em colaboração com outros pesquisadores, resultaram 8 livros e 147 publicações de artigos científicos (índice H=18 ISI). É bolsista de produtividade em pesquisa nível 1D, do CNPq, desde 2003 e líder do diretório de grupos de pesquisa. É membro do corpo editorial da Revista Brasileira de Epidemiologia e da Revista de Nutrição e tem atuado como revisor regular em revistas nacionais e internacionais. Integra o Grupo de Trabalho sobre Nutrição e Alimentos para Fins Especiais (GTNFSDU) do Codex Alimentarius, da ANVISA, desde 2011. Participa ativamente em funções de gestão científica e acadêmica da Universidade, sendo representante da categoria professor Associado 3 no Departamento de Nutrição e na Congregação e chefe do Departamento de Nutrição. Foi presidente da Comissão de Graduação da Faculdade de Saúde Pública entre 2005 e 2011. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Regina Mara Fisberg
Nome em citações bibliográficas	FISBERG, R. M.; Fisberg, Regina Mara; FISBERG, R; Fisberg, Regina M.; Fisberg, R M; Mara Fisberg, Regina; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Disease Expert Group (NutriCoDE); FISBERG, REGINA; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Disease Expert Group (NUTRICODE); NutriCoDE; Global Burd Dis Nutr; GLOBAL BURDEN OF DISEASES, INJURIES, AND RISK FACTORS METABOLIC RISK FACTORS OF CHRONIC DISEASES EXPERT GROUP AND NUTRITION AND CHRONIC DISEASES EXPERT GROUP (NUTRICODE)

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. USP - Faculdade de Saúde Pública - Dpto. de Nutrição - Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617869 Fax: (11) 30626748 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

1991 - 1994	Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) (Conceito CAPES 7). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Título: Influência da ingestão alimentar nos níveis de zinco, cobre e superóxido dismutase de crianças normais e pacientes com fenilcetonúria, Ano de obtenção: 1994. Orientador: ☺ Maria Eugênia da Silva Fernandes. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: fenilcetonúria; micronutrientes; zinco e cobre. Grande área: Ciências da Saúde
1987 - 1989	Mestrado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) (Conceito CAPES 7). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Título: Avaliação antropométrica de crianças fenilcetonúricas submetidas a dieta de substituição, Ano de Obtenção: 1989.