Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública

**Dieta e fatores de risco metabólicos para doença
cardiovascular em adultos e idosos residentes no
município de São Paulo: uma análise por modelos de
equações estruturais**

Michelle Alessandra de Castro

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Assoc. Regina Mara Fisberg

São Paulo

2015

**Dieta e fatores de risco metabólicos para doença
cardiovascular em adultos e idosos residentes no
município de São Paulo: uma análise por modelos de
equações estruturais**

Michelle Alessandra de Castro

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Assoc. Regina Mara Fisberg

Versão Original

São Paulo

2015

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.

*À Deus, pelas oportunidades e
por seu infinito amor e bondade...*

*À minha família, por todo apoio e
amor incondicional!*

Agradecimentos

À Profa. Assoc. Regina Mara Fisberg, minha querida e estimada orientadora, com sua competência, carisma e seu inquestionável bom-humor. Agradeço pela confiança e pelo apoio, carinho e respeito nesses quase nove anos de trabalho, amizade e convivência.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade, leitura da tese e, sobretudo, pelas valiosas considerações.

À Profa. Assoc. Dirce Maria Lobo Marchioni, pelo carinho, incentivo e pela sugestão do tema de pesquisa.

À querida Valéria Troncoso Baltar, pela amizade, parceira, contribuições e pelas constantes tentativas de levar-me para a “cidade maravilhosa”!

Ao Professor Marcelo Bulgarelli, meu querido mestre de língua portuguesa, jamais poderia deixar de agradecê-lo pelo aprendizado e incentivo!

Ao Professor Michael Zellner, pelos ensinamentos de língua inglesa, pelas divertidas aulas e pelas revisões dos manuscritos. *Thank you very much!*

À minha querida amiga Soraya Sant’Anna de Castro Selem, que mesmo distante, fez-se muito presente!

À Bartira Mendes Gorgulho, pela grande e duradoura amizade, incentivo, companheirismo e pelos momentos de descontração nas viagens e passeios!

À minha divertidíssima amiga Diva Aliete, por tonar o trabalho na ‘salinha’ muito mais alegre!

À Jaqueline Lopes Pereira, exemplo fiel de doçura e serenidade que conquista e contagia a todos!

Às queridas Aline Martins de Carvalho e Josiane Steluti, pela amizade, carinho, bondade e exemplo de determinação na busca de seus objetivos!

Aos atuais e ex-alunos do Grupo de Avaliação do Consumo Alimentar (GAC), por toda colaboração, amizade, união, brilhantismo e destaque acadêmico.

Aos atuais e ex-membros da Liga de Distúrbios do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em especial à Natália Koren Simoni, por ajudar-me no exercício da alteridade e a mostrar-me a grandiosidade do trabalho voluntário!

À Adriana Sabino Sotolani, Fernanda Serra Granado, Isy Faria, Soraya Ponciano Mauro, Juliana Tamashiro, Mariana Aoki e Fernanda Nascimento, pela amizade e companheirismo que se iniciaram na graduação.

Ao Departamento de Alimentação Escolar (DAE) do município de São Paulo, pelo acolhimento, apoio e, acima de tudo, pelo empenho e profissionalismo de sua equipe!

Às nutricionistas do DAE, Silvia Irene Graf e Andressa Franzói Machado, pela amizade, convivência harmoniosa e pelo trabalho conjunto.

À Márcia Basler Belloto e à Adriana Freitas, do Setor de Alimentação Escolar da Diretoria Regional de Educação Capela do Socorro, sempre engajadas e muito comprometidas. Agradeço por toda colaboração, carinho e apoio!

Às estagiárias de nutrição do Setor de Alimentação Escolar, Denízia e Estela e pela convivência, colaboração e aprendizado!

Aos meus pais, Adelina e Marcelo, às minhas irmãs, Letícia e Viviane e ao meu cunhado, Marcos, pelo carinho, paciência e amor, deixo os meus mais sinceros agradecimentos.

À minha amada sobrinha, Marina, meu presente mais valioso, uma felicidade indescritível...

Ao Conselho Nacional de Pesquisa Científica e Tecnológica (CNPQ) pela concessão da bolsa de Doutorado que muito contribuiu para a realização deste estudo.

E a todos àqueles que, de alguma forma, participaram de momentos importantes em toda minha trajetória de vida.

*De tudo ficam três coisas:
a certeza de que estamos sempre começando,
a certeza de que é preciso continuar
e a certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminarmos.*

*Devemos fazer da interrupção
um caminho novo, da queda uma dança,
do medo uma escada, do sonho uma ponte,
da procura um encontro.*

Fernando Sabino

RESUMO

Castro MA de. Dieta e fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular em adultos e idosos residentes no município de São Paulo: uma análise por modelos de equações estruturais. [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo e apresentam importante contribuição para a carga global de doenças. A dieta tem sido considerada um dos determinantes primários do estado de saúde dos indivíduos, atuando na modulação dos fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular. **Objetivos:** Desenvolver um modelo conceitual para a relação entre fatores de risco metabólicos e investigar sua associação com padrões de dieta de adultos e idosos residentes no município de São Paulo. **Métodos:** Estudo transversal de base populacional com amostra probabilística de adultos e idosos, residentes em área urbana do município de São Paulo, que participaram do Inquérito de Saúde do Município de São Paulo, realizado em duas fases entre os anos de 2008 e 2011 (estudo ISA Capital – 2008). Na primeira fase do estudo, 1.102 adultos e idosos, de ambos os sexos, foram entrevistados no domicílio, por meio da aplicação de questionário estruturado e do recordatório alimentar de 24 horas. Na segunda fase, 642 indivíduos adultos e idosos foram reavaliados quanto ao consumo alimentar por meio da aplicação, por telefone, do segundo recordatório alimentar, e, destes, 592 participaram da coleta domiciliar de amostras de sangue venoso, da medição antropométrica e da aferição da pressão arterial por técnico de enfermagem. Os alimentos relatados em ambos os recordatórios foram agrupados segundo a similaridade do valor nutricional e hábitos alimentares da população, e corrigidos pela variância intrapessoal da ingestão por procedimentos estatísticos da plataforma online *Multiple Source Method*. Os grupos de alimentos foram analisados por meio de análise fatorial exploratória e confirmatória (manuscrito 1) e por modelos de equações estruturais exploratórios (manuscrito 3), a fim de obter os padrões de dieta. O modelo conceitual da relação entre os fatores de risco metabólicos (leptina sérica, proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica, pressão arterial sistólica e diastólica,

razão colesterol total/lipoproteína de alta densidade, razão triacilglicerol/lipoproteína de alta densidade, glicemia de jejum plasmática, circunferência da cintura e peso corporal) foi obtido por modelos de equações estruturais estratificados por sexo (manuscrito 2). Por fim, a associação dos padrões de dieta com o modelo conceitual proposto (manuscrito 3) foi investigada por modelos de equações estruturais exploratórios. Índices de qualidade de ajuste foram estimados para avaliar a adequação de todos os modelos. As análises foram realizadas no programa Mplus versão 6.12. **Resultados:** No manuscrito 1, a análise fatorial exploratória revelou a existência de dois padrões de dieta, os quais apresentaram boa qualidade de ajuste na análise fatorial confirmatória quando aplicados os pontos de corte de cargas fatoriais $\geq |0,25|$ na rotação oblíqua Promax. No manuscrito 2, a relação entre os fatores de risco metabólicos foi diferente entre os sexos. Nas mulheres, a leptina sérica apresentou efeitos indiretos e positivos, mediados pelo peso corporal e pela circunferência da cintura, em todos os fatores de risco avaliados. Já nos homens, a leptina sérica apresentou efeitos diretos e positivos sobre a proteína C-reativa de alta sensibilidade e efeitos indiretos e positivos (mediados pelo peso corporal e pela circunferência da cintura) sobre a razão triacilglicerol/lipoproteína de alta densidade, colesterol total/lipoproteína de alta densidade e glicemia de jejum plasmática. No manuscrito 3, foram obtidos três padrões de dieta, dos quais o ‘Tradicional’ apresentou relação direta e negativa com a leptina sérica e relação indireta e negativa com o peso corporal e a circunferência da cintura, bem como com os demais fatores de risco metabólicos. Já o padrão ‘Prudente’ apresentou relação direta e negativa com a pressão arterial sistólica, enquanto o padrão ‘Moderno’ não se associou aos fatores de risco metabólicos investigados. **Conclusão:** Diferenças nos padrões de dieta de acordo com o tipo de rotação fatorial empregada foram observadas. A relação entre os fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular foi distinta entre homens e mulheres, sendo a leptina um dos possíveis hormônios envolvidos. Os padrões de dieta ‘Tradicional’ e ‘Prudente’ associaram-se inversamente com os fatores de risco metabólicos, desempenhando uma importante estratégia de prevenção e controle às doenças cardiovasculares no país.

Descritores: Consumo alimentar; Fator de Risco; Doença Cardiovascular; Adultos; Idosos; Inquérito de Saúde.

ABSTRACT

Castro MA de. Diet and metabolic cardiovascular disease risk factors in adults and elderly residents in the city of São Paulo: a structural equation model analysis. [thesis] São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: The cardiovascular diseases are the main causes of death in Brazil and worldwide, presenting an important contribution to the global burden of diseases. The diet has been considered one of the primary determinants of the population health, by modulating metabolic risk factors for cardiovascular diseases. **Objectives:** To develop a conceptual model for the relationship between metabolic cardiovascular disease risk factors and investigate its association with dietary patterns of adults and elderly residents in the city of São Paulo. **Methods:** This is a population-based cross-sectional study with a probabilistic sample of adults and elderly living in the city of São Paulo, Brazil, whom participated in the Health Survey of São Paulo (HS-SP): a study performed in two stages between 2008 and 2011. In the first stage, a total of 1,102 adults and elderly, both sexes, were interviewed at home by trained interviewers, who applied a structured questionnaire and collected a 24-hour dietary recall. In the second stage, a total of 642 adults and elderly were re-evaluated by the application of the second 24-hour dietary recall by telephone. Of these individuals, a total of 592 underwent a household collection of blood samples, anthropometric measurements, and blood pressure assessment by a nurse assistant. The foods reported in both 24-hour recalls were collapsed into food groups according to nutritional composition and dietary habits of the population, and adjusted for the within-person variation of intake by statistical procedures of the web-based platform Multiple Source Method. The food groups were analyzed by exploratory and confirmatory factorial analysis (manuscript 1) and by exploratory structural equation model (manuscript 3) in order to extract the dietary patterns. The conceptual model for the relationship of the metabolic cardiovascular disease risk factors (serum leptin, serum high-sensitivity C-reactive protein, systolic blood

pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, triacylglycerol/HDL-cholesterol ratio, fasting plasma glucose, waist circumference and body weight) was obtained by a structural equation model stratified by sex (manuscript 2). Finally, the association of dietary patterns with the proposed model (manuscript 3) was investigated by exploratory structural equation model. Goodness-of-fit indexes were estimated to evaluate model fit. All analyzes were executed in Mplus software, version 6.12. **Results:** In manuscript 1, the exploratory factor analysis extracted two dietary patterns. These patterns exhibited a good model fit in the confirmatory factor analysis with the oblique Promax rotation and the factor loading cut-off $\geq |0,25|$. In manuscript 2, sex differences in the relationship between metabolic cardiovascular disease risk factors were observed. Among women, serum leptin showed positive and indirect effects by mediation of body weight and waist circumference on all metabolic risk factors evaluated. Differently, among men, serum leptin showed positive and direct effects on high-sensitivity C-reactive protein and positive indirect effects (mediated by body weight and waist circumference) on triacylglycerol/HDL-cholesterol ratio, total cholesterol/HDL-cholesterol ratio and fasting plasma glucose. In manuscript 3, three dietary patterns were extracted, with the 'Traditional' one showing negative and direct association with serum leptin and negative indirect effects on the other metabolic risk factors. The 'Prudent' pattern showed a negative and direct association with systolic blood pressure, while the 'Modern' pattern was not associated with any metabolic risk factors investigated. **Conclusion:** Differences in dietary patterns were observed according to the factor rotation method applied. The relationship between metabolic cardiovascular disease risk factors was distinct between men and women, with leptin emerging as one of the possible hormones involved. The dietary patterns labeled 'Traditional' and 'Prudent' were inversely associated with metabolic risk factors, playing an important strategy for prevention and control of cardiovascular diseases in this country.

Descriptors: Food intake; Risk Factor; Cardiovascular Disease; Adults; Elderly; Health Survey

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	23
1.2	FATORES DE RISCO METABÓLICOS PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR	26
1.3	DIETA E DOENÇA CARDIOVASCULAR	31
1.4	MODELO DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS	38
2	JUSTIFICATIVA	43
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4	MATERIAL E MÉTODOS	45
4.1	ANTECEDENTES	45
4.2	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	46
4.3	AMOSTRAGEM	46
4.4	TAMANHO DA AMOSTRA	48
4.4.1	Primeiro Manuscrito	49
4.4.2	Segundo Manuscrito	50
4.4.3	Terceiro Manuscrito	50
4.5	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	51
4.5.1	Dados antropométricos, pressão arterial e uso de medicamentos	52
4.5.2	Dados bioquímicos	54

4.5.3	Dados dietéticos	55
5	VARIÁVEIS DE ESTUDO	58
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
7	ASPECTOS ÉTICOS	61
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
8.1	PRIMEIRO MANUSCRITO	63
8.2	SEGUNDO MANUSCRITO	87
8.3	TERCEIRO MANUSCRITO	117
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	156
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	158
	ANEXOS	170
	ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente à Fase I do estudo ISA Capital – 2008	170
	ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente à Fase II do estudo ISA Capital – 2008	171
	ANEXO 3– Manual de procedimentos para coleta de dados antropométricos e aferição da pressão arterial – Fase II estudo ISA Capital - 2008	174
	ANEXO 4– Manual de procedimentos para coleta de sangue no domicílio – Fase II do estudo ISA Capital – 2008	179
	ANEXO 5 – Procedimentos padronizados para recebimento e processamento de amostras sangue – Fase II do estudo ISA Capital – 2008	182

ANEXO 6 – Modelo de formulário para preenchimento do primeiro recordatório alimentar de 24 horas – Fase I do estudo ISA Capital - 2008	187
ANEXO 7 – Roteiro para coleta do segundo recordatório alimentar de 24 horas utilizando o sistema de entrevistas do NDS-R 2007 – Fase II do estudo ISA Capital - 2008	188
ANEXO 8 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (COEP/FSP) referente ao projeto de pesquisa de Doutorado	192
ANEXO 9 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde (CEP/SMS) referente à Fase I do estudo ISA-Capital 2008	193
ANEXO 10 - Parecer do comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (COEP/FSP) referente à Fase II do estudo ISA Capital - 2008	195
ANEXO 11 – Folha de rosto referente ao aceite para publicação do manuscrito 1 em periódico internacional	196
ANEXO 12 – Carta de aceite para publicação do manuscrito 2 em periódico nacional	197
CURRICULUM LATTES	198

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do papel da obesidade na elevação do risco cardiovascular	28
Figura 2 – Exemplo de diagrama de caminhos com três variáveis latentes	39
Figura 3 – Fluxograma da distribuição da amostra no estudo ISA Capital - 2008	49
Quadro 1 - Relação das variáveis de estudo por manuscrito	59

Manuscrito 1

Table 1. Description of the Food Groups Used in the Dietary Pattern Analysis, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011	77
Table 2. Factor-loading matrix for dietary patterns derived according to different rotation methods, HS-SP, Brazil, 2008-2011	78
Table 3. Confirmatory Factor Analysis of Dietary Patterns Derived According to Factor Loadings $\geq 0.20 ^a$ and Rotation Criteria, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011	79
Table 4. Confirmatory Factor Analysis of Dietary Patterns Derived According to Factor Loadings $\geq 0.25 ^a$ and Rotation Criteria, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011	80
Figure 1. Scree Plot of the eigenvalues of unrotated factors, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011	81

Manuscrito 2

Table 1. Summary of anthropometric and metabolic characteristics of studied population according to sex, Brazil, 2008-2011	105
---	-----

Table 2. Parameter estimates and model Goodness-of-fit of the structural equation model on the relationship of serum leptin, obesity and cardiometabolic risk factors in men (n=178) and women (n=284), Brazil, 2008-2011	107
--	-----

Table 3. Standardized indirect effects of serum leptin on cardiometabolic risk factors according to sex, Brazil, 2008-2011	109
---	-----

Figure 1. Biological pathway for the relationship between serum leptin, obesity indicators and cardiometabolic risk factors through a Structural Equation Model	110
--	-----

Manuscrito 3

Table 1. Factor-loading matrix of the ESEM analysis for association between dietary patterns and metabolic CVD risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011	141
--	-----

Table 2. Parameter estimates and model fitness of the ESEM analysis of dietary patterns and cardiometabolic disease risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011	143
---	-----

Table 3. Standardized indirect effects of dietary patterns on body weight and cardiometabolic disease risk factors, Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008	145
---	-----

Figure 1. Diagram of the ESEM with three factors (dietary patterns) and their indicator variables (food groups), Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008-2011	146
---	-----

Figure 2 - Conceptual model for the relationship between dietary patterns and the metabolic CVD risk factors, Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008-2011	147
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS, Organização Mundial da Saúde

DALY, *Disability Adjusted Life Years*

YLL, *Years of Life Lost*

YLD, *Years of Life with Disability*

LDL-colesterol, lipoproteínas de baixa densidade

HDL-colesterol lipoproteínas de alta densidade

TNF- α , fator de necrose tumoral alfa

IL-6, interleucina 6

PAI-1, inibidor de ativação de plasminogênio 1

VLDL-colesterol, lipoproteínas de densidade muito baixa

NPY, neuropeptídeo Y

MCH, hormônio concentrador de melanina

AgRP, peptídeo relacionado ao Agouti

α -MSH, hormônio estimulante de α -melanócitos

CRH, hormônio liberador de corticotrofina

IL-2, interleucina 2

IFN- γ , interferon gama

IQD, Índice de Qualidade da Dieta

IAS, Índice de Alimentação Saudável

AFE, Análise Fatorial Exploratória

ACP, Análise de Componentes Principais

AC, Análise de Cluster

RRR, *Reduced-Rank Regression*

PLR, *Partial Least Regression*

Q5, quintil 5 (quintil superior)

RR, risco relativo

IC95%, intervalo de confiança de 95%

Q1, quintil 1 (quintil inferior)

IMC, índice de massa corporal

RCQ, razão cintura-quadril

RP, razão de prevalências

MEE, modelos de equações estruturais

AFC, análise fatorial confirmatória

RMSEA, Raiz do Erro Quadrático Médio de Aproximação

SRMR, Raiz Padronizada do Resíduo Médio

Estatística χ^2 , estatística Qui-Quadrado

CFI, Índice de Ajuste Comparativo

TLI, Índice de Tucker-Lewis

$\chi^2/g.l.$, estatística Qui-Quadrado/graus de liberdade

ISA-Capital, Inquérito de Saúde do Município de São Paulo

SMS-SP, Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo

Fapesp, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

PNAD, Pesquisa Nacional por Amostragem Domiciliar

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

TCLE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia

PAS, pressão arterial sistólica

PAD, pressão arterial diastólica

EDTA, ácido etileno-diamino-tetracético

R24h, recordatório alimentar de 24 horas

MPM, Multiple Pass Method

USDA, *United States Department of Agriculture*

NDS-R, *Nutrition Data System for Research*

APRESENTAÇÃO

Esta tese está estruturada em formato de artigo científico, conforme as diretrizes estabelecidas pela Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em sua sessão 9ª/2008 de 05/06/2008, e atende às normas de apresentação de teses contidas no Guia de Apresentação de Teses da instituição.

A tese está organizada nas seguintes seções: (1) *Introdução*, que aborda os aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular, os principais fatores de risco metabólicos para a doença, a relação entre dieta e doença cardiovascular e uma breve descrição sobre os modelos de equações estruturais (2) *Objetivos e Justificativa*, em que são descritos os propósitos do estudo e destacada a relevância da investigação; (3) *Métodos*, que contempla todos os procedimentos e técnicas empregados na coleta, processamento e análise dos dados; (4) *Resultados e Discussão*, que inclui os manuscritos desenvolvidos e (5) *Considerações Finais*, que sumariza os principais achados do estudo.

Os dois primeiros manuscritos intitulados “*Empirically derived dietary patterns: interpretability and construct validity according to different factor rotation methods*” e “*Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults – evidences from a population-based study*”, foram submetidos e aprovados para publicação nos periódicos *Cadernos de Saúde Pública* e *Nutrition*, respectivamente.

Já o terceiro manuscrito intitulado “*Examining associations between dietary patterns and metabolic cardiovascular disease risk factors: a novel use of exploratory structural equation modeling*”, será submetido em periódico indexado após avaliação e aprovação da tese pela banca examinadora.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares compreendem um conjunto de doenças que acometem o aparelho circulatório, tais como as doenças hipertensivas, as doenças isquêmicas do coração e as doenças cerebrovasculares (WHO, 2007; ARKING e CHAKRAVARTI, 2009) e são produto da complexa interação de múltiplas exposições genéticas e ambientais (ARNETT et al., 2007) que podem ter início na vida intrauterina (GILLMAN, 2002; GLUCKMAN et al., 2008) ou desenvolverem-se ao longo dos diferentes estágios de vida (BEN-SHLOMO e KUH, 2002; LYNCH et al., 2005; GODFREY et al; 2010).

São vários os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na etiologia das doenças cardiovasculares, sendo os mais comuns os distúrbios da coagulação (MARUTSUKA et al., 2005) e as lesões ateroscleróticas provocadas pelo estresse oxidativo, pela inflamação crônica e pela disfunção endotelial (HANSSON e HERMANSSON, 2011).

Semelhante às demais doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares caracterizam-se pela história natural prolongada, pelo longo curso assintomático, pelas manifestações clínicas com períodos de remissão e exacerbação, pela evolução para incapacidades e pela maior ocorrência nas fases adulta e idosa (LESSA, 1998; MALTA et al., 2013).

1.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são responsáveis por 48% das mortes por doenças crônicas não transmissíveis e por cerca de 30% do total de óbitos no mundo, representando 17,3 milhões das mortes ocorridas em 2008 (WHO, 2011). Projeções da OMS sugerem aumento alarmante no número absoluto de óbitos por doenças cardiovasculares em todo o mundo, alcançando a cifra de 23,4 milhões no ano de 2030 (WHO, 2008). Tais projeções acompanham as tendências de crescimento populacional e de mudanças na distribuição etária da população, com incremento substancial no número de idosos esperado para os países de baixa e média renda (WHO, 2008).

Estimativas globais e regionais de mortalidade por diferentes causas em populações de 187 países avaliados no estudo *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors 2010*, indicam que as doenças isquêmicas do coração e as cerebrovasculares (acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico) são as causas de mortalidade cardiovascular mais prevalentes, levando a 12,9 milhões de óbitos num total de 15,6 milhões de mortes por doença cardiovascular no mundo. Dentre todas as causas de mortalidade investigadas, as doenças isquêmicas do coração e as cerebrovasculares lideram, mundialmente, com 24,9% das mortes (LOZANO et al., 2012).

Além da elevada participação na mortalidade, as doenças cardiovasculares apresentam importante contribuição para a carga global de doenças, medida pelo indicador DALY - *Disability Adjusted Life Years*, que integra o número de anos de vida perdidos por morte prematura (YLL – *Years of Life Lost*) e o número de anos de vida

vividos com incapacidade (YLD – *Years of Life with Disability*). Em 2010, um total de 361 anos perdidos de vida saudável (DALY) foi computado no mundo, dos quais 5,2% foram atribuídos às doenças isquêmicas do coração e 4,1% às doenças cerebrovasculares (MURRAY et al., 2012). Para essas doenças, aproximadamente 90% dos anos perdidos de vida decorreram da mortalidade prematura (YLL) (MURRAY et al., 2012).

Em consonância com o cenário epidemiológico mundial, a mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil é a mais elevada dentre todos os tipos de morte, somando 210 óbitos por 100 mil habitantes, o equivalente a quase um terço das mortes registradas em 2010 (31,2%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). As doenças cerebrovasculares e as isquêmicas do coração são as que lideram as causas específicas de óbito por doenças cardiovasculares no Brasil, totalizando 52,3 e 52,6 óbitos por 100 mil habitantes, respectivamente, no ano de 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

No Brasil, a mortalidade por doenças cardiovasculares vêm apresentando tendência de declínio nas duas últimas décadas. Dados publicados no periódico inglês *The Lancet*, revelam queda de 31% na mortalidade por doenças cardiovasculares entre os anos de 1996 e 2007, com redução anual de 1,8%, após padronização das estimativas por idade, correção para sub-registro e redistribuição das causas mal definidas de morte (SCHIMIDT et al., 2011). Segundo os autores, a redução deveu-se, em grande parte, à implementação bem-sucedida de políticas públicas de combate ao fumo e à expansão do acesso à atenção básica em saúde.

Ratificando a tendência de declínio na mortalidade por doença cardiovascular no Brasil, dados do Ministério da Saúde revelam diminuição de 46% nas taxas de mortalidade por 100 mil habitantes entre os anos de 1991 e 2010, após correção para sub-registro e redistribuição proporcional das causas mal definidas de morte

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Tal declínio foi considerado o principal responsável pela queda substancial nas taxas de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis padronizadas por idade no país no mesmo período (-31%).

No tocante à carga de doenças no Brasil, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 24% dos anos de vida perdidos por morte prematura (YLL), 2,7% dos anos de vida vividos com incapacidade (YLD) e 13,3% dos anos perdidos de vida saudável (DALY) nos indivíduos diagnosticados com doença crônica não transmissível em 1998. O maior impacto dessas doenças sobre os anos de vida perdidos por morte prematura em comparação com os vividos com incapacidade revela a maior importância que as doenças cardiovasculares assumem sobre a mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis em relação à morbidade da população brasileira (SCHRAMM et al., 2004).

Além das consequências sobre o perfil de morbi-mortalidade da população, as doenças cardiovasculares trazem importantes repercussões econômicas para a saúde. Numa avaliação do impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave em 2004, definidos com base nas taxas de letalidade e mortalidade de indivíduos com 35 anos ou mais hospitalizados pela doença no Brasil, AZAMBUJA et al. (2008) estimaram em 30,8 bilhões de reais os gastos anuais com as doenças cardiovasculares no país. Destes, 11,2 bilhões foram decorrentes dos atendimentos ambulatoriais e internações no sistema de saúde pública e suplementar; enquanto 2,57 bilhões foram decorrentes do seguro social. Esses valores representaram, respectivamente, 1,74%, 0,64% e 0,16% do Produto Interno Bruto (PIB) do ano de 2004.

Mais recentemente, BAHIA et al. (2012) avaliaram os custos diretos ao sistema público de saúde brasileiro com tratamentos médicos das doenças relacionadas ao sobrepeso e à obesidade e constataram que os maiores gastos anuais com internação e

atendimento ambulatorial recaem sobre as doenças cardiovasculares, as quais consomem 747 milhões de dólares anualmente, o correspondente a 36% dos gastos totais. Do valor despendido com as doenças cardiovasculares, a doença arterial coronariana foi responsável por cerca de 452 milhões de dólares (60,5%).

Diante da expressiva prevalência e das repercussões negativas à saúde e à economia brasileiras, estratégias de monitoramento e intervenção sobre os fatores de risco para a doença cardiovascular se tornam imperativas tanto para a prevenção quanto para o enfrentamento e controle da doença em nosso meio (PERACINO e PAOLETTI, 2009; MANSUR et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

1.2 FATORES DE RISCO METABÓLICOS PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Envolvidos na etiologia e progressão da doença cardiovascular, os fatores de risco metabólicos têm sido extensivamente investigados por sua prevalência cada vez mais precoce na população (MAY et al., 2012; PÉREZ et al., 2014), por serem comuns a outras doenças crônicas não transmissíveis, tais como o câncer (BJØRGE et al., 2011; FRIEDENREICH et al., 2011; BORENA et al., 2012), e por serem passíveis de controle por meio de modificações no estilo de vida (e.g., dieta, tabagismo, atividade física e consumo de álcool) (RIBEIRO et al., 2012), e de intervenções nos determinantes sociais da saúde (LIBURD et al., 2005; KREATSOULAS e ANAND, 2010, MENDIS e BANERJEE, 2010).

O estudo longitudinal *Framingham Heart Study*, iniciado nos Estados Unidos em 1948 com amostra de 5.209 participantes, foi um dos primeiros a evidenciar o aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), a pressão arterial elevada, a hiperglicemia e a hipertrigliceridemia, como fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular (LEVY e KANNEL et al., 1988; WILSON, 1999), e a sugerir o envolvimento subjacente do excesso de peso (sobrepeso e obesidade) na coexistência desses fatores (KANNEL et al., 1967; HUBERT et al., 1983; MENDIS, 2010).

As disfunções plurimetabólicas e hemodinâmicas, decorrentes do acúmulo excessivo de gordura e de sua distribuição no organismo, são as principais responsáveis pela relação entre excesso de peso e doença cardiovascular (MARINOUE et al., 2010; BASTIEN et al., 2014). A obesidade central ou abdominal expressa um padrão fenotípico de depósito de tecido adiposo intra-abdominal, com predomínio de gordura visceral, a qual está metabolicamente envolvida: na elevação do *pool* hepático, muscular e pancreático de ácidos graxos livres (não esterificados); no aumento dos triacilgliceróis circulantes; na síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e inibidor de ativação de plasminogênio 1 (PAI-1); na inflamação subclínica e na resistência hepática à insulina; no aumento da síntese e secreção hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-colesterol); na formação de partículas pequenas e densas de LDL-colesterol e na diminuição das concentrações sanguíneas de HDL-colesterol (GUTIERREZ et al., 2009; BALISTRERI et al., 2010; MARINOUE et al., 2010; TCHERNOF e DESPRÉS, 2013; VAN BAAK, 2013).

Acredita-se que, na obesidade central, a incapacidade do tecido adiposo subcutâneo expandir-se e armazenar o excedente de energia nos adipócitos seja um dos

mecanismos pelo qual ocorre acúmulo de gordura visceral e depósito ectópico de gordura em órgãos como fígado, músculo esquelético, coração, rins e pâncreas (TCHERNOF e DESPRÉS, 2013). A Figura-1 ilustra, esquematicamente, um modelo fisiopatológico da obesidade na elevação do risco cardiovascular.

Figura 1- Representação esquemática do papel da obesidade na elevação do risco cardiovascular.

Fonte: Extraído de TCHERNOF e DESPRÉS (2013).

Além das alterações no metabolismo decorrentes dos depósitos de gordura visceral e ectópica *per se*, o aumento do tecido adiposo traz importantes implicações à saúde cardiovascular, mediante modificações na secreção de hormônios e citocinas pelos adipócitos e em suas ações nos diferentes órgãos e sistemas (TCHERNOF e DESPRÉS, 2013; BASTIEN et al., 2014).

A leptina, um hormônio peptídico codificado pelo gene *ob* e produzido majoritariamente pelos adipócitos do tecido subcutâneo (VAN HARMELEN et al., 2002; AL-SUHAIMI e SHEHZAD, 2013), tem como principal sítio de ação os receptores longos (Ob-Rb) presentes nas células hipotalâmicas envolvidas no controle do apetite e do gasto energético (AL-SUHAIMI e SHEHZAD, 2013; HARRIS, 2014). As concentrações de leptina circulante correlacionam-se com o total de gordura corporal do indivíduo e elevam-se nos períodos prandiais, em resposta ao aumento da glicemia e, possivelmente, da secreção insulínica (REN, 2004; MARTIN et al., 2008), sinalizando os estoques corporais de energia ao sistema nervoso central mediante mecanismo de *feedback* negativo (FRÜHBECK e SALVADOR, 2000; FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Uma vez ligada aos receptores no hipotálamo, a leptina promove inibição da ingestão alimentar (efeito anorexígeno) e aumento do gasto energético (efeito catabólico) (BALTACI et al., 2007), atuando numa cascata de sinalização intracelular que culmina na supressão de neuropeptídeos orexígenos como neuropeptídeo Y (NPY), hormônio concentrador de melanina (MCH) e peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP); e na estimulação de neuropeptídeos anorexígenos, como hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (JÉQUIER, 2002; MYERS et al., 2008).

Além de atuar no controle hipotalâmico do metabolismo energético, a leptina tem sido associada, nos estudos *in vivo*, a efeitos pleiotrópicos diversos, ao inibir a secreção de insulina pelas células β pancreáticas por meio da ativação (abertura) dos canais de potássio e da depleção das concentrações intracelulares de cálcio (SEUFERT et al., 1999; FRÜHBECK e SALVADOR, 2000; DENROCHE et al., 2012; HARRIS, 2014), facilitar a internalização e a oxidação muscular da glicose em ratos (CEDDIA et al., 1999; FRÜHBECK e SALVADOR, 2000; MARTIN et al., 2008); suprimir a síntese hepática de glicose (MARTIN et al., 2008); induzir a captação e a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético (STEINBERG et al., 2002; AKASAKA et al., 2010); regular a contração cardíaca e vascular por meio da modulação da produção local de óxido nítrico (NICKOLA et al., 2000; REN, 2004; MARTIN et al., 2008); controlar a pressão arterial, por meio da ativação do sistema nervoso simpático e do estímulo à secreção de catecolaminas pelas glândulas adrenais (EIKELIS et al., 2003; REN, 2004); regular a ativação e a diferenciação de células do sistema imunológico, como linfócitos T e monócitos, e estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (LAM e LU, 2007; FERNANDEZ-RIEJOS et al., 2010; AL-SUHAIMI e SHEHZAD, 2013; JUNG e CHOI, 2014).

Em concentrações sanguíneas elevadas, tais como na obesidade, a leptina circulante pode desencadear distúrbios metabólicos, os quais estão essencialmente relacionados à superativação do sistema nervoso autônomo simpático (SIMONDS et al., 2012; SIMONDS e COWLEY 2013) e a alterações nas vias de sinalização intracelular do metabolismo de ácidos graxos e glicose bem como da inflamação (KÖNNER e BRÜNING, 2012). Sugere-se que, na obesidade, o aumento do tecido adiposo ocasione uma elevação crônica na síntese e secreção de leptina (hiperleptinemia), que, por sua

vez, levaria ao aumento da atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SIMONDS e COWLEY 2013). Têm-se observado, ainda, que a elevação da atividade simpática evocada pela hiperleptinemia crônica não é acompanhada do aumento da ação da leptina nos centros hipotalâmicos relacionados ao controle da ingestão alimentar e do gasto energético, condição essa denominada resistência seletiva à leptina (SIMONDS et al., 2012).

Embora a atuação da leptina como um fator de risco metabólico e independente para as doenças cardiovasculares seja questionável (TCHERNOF e DESPRÉS, 2013) e os mecanismos moleculares da resistência à leptina ainda não estejam completamente elucidados, é possível que a hiperleptinemia e a resistência à leptina sejam importantes interfaces da desregulação metabólica e inflamação observadas na fisiopatologia da doença cardiovascular.

1.3 DIETA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A dieta é um dos principais determinantes ambientais do estado de saúde do indivíduo e sua atuação como fator de risco e proteção para as doenças cardiovasculares tem sido extensivamente investigada (REDDY e KATAN, 2004; OLINTO et al., 2012).

O estudo ecológico *Seven Countries*, conduzido por Ancial Keys e colaboradores em meados das décadas de 1950 e 1960 foi um dos primeiros estudos observacionais a reunir evidências acerca da relação entre dieta e doença cardiovascular e tornou-se um referencial no que tange a investigação da *diet-heart hypothesis*, isto é,

da hipótese de que o consumo excessivo de gorduras saturadas e colesterol aliado ao baixo consumo de gorduras poli e monoinsaturadas produziria efeitos aterogênicos por meio da elevação do colesterol total e da fração LDL-colesterol (HU, 2007; ERKKILÄ et al., 2008; SKEAF e MILLER., 2009).

Nesse estudo, os autores analisaram dados provenientes de 12.763 homens adultos acompanhados por 16 cortes em sete países e constataram que a mortalidade por doença cardíaca coronariana após quinze anos de seguimento esteve associada positivamente com a ingestão de energia proveniente das gorduras saturadas e negativamente com a energia obtida das gorduras monoinsaturadas (KEYS et al., 1986).

Os achados do estudo *Seven Countries* suscitaram discussões na comunidade científica acerca da substituição das gorduras saturadas por outras fontes de energia da dieta como medida de prevenção às doenças cardiovasculares. Posteriormente, verificou-se que a substituição de 5% da energia proveniente das gorduras saturadas pela energia proveniente das gorduras poliinsaturadas mostrou-se favorável à saúde cardiovascular ao diminuir o LDL-colesterol em 10 mg/dL, manter inalterada as concentrações de HDL-colesterol, diminuir a razão colesterol total/HDL-colesterol em 0,16 (MENSINK et al., 2003) e reduzir o risco de eventos coronarianos em 10% (MOZAFFARIAN et al., 2010). Sugere-se, ainda, que tais efeitos se devam ao ácido linoleico, principal ácido graxo poliinsaturado da série ômega-6 que se associou à redução do risco de doença arterial coronariana em 9% e à mortalidade pela doença em 13%, quando consumido em substituição às gorduras saturadas (FARVID et al., 2014).

Com o avanço das pesquisas sobre os mecanismos moleculares que atuam na gênese da aterosclerose, outras hipóteses a respeito da relação entre dieta e doença cardiovascular passaram a ser investigadas (HU e WILLETT, 2002), voltando-se para o envolvimento de outros nutrientes e componentes da dieta, tais como os carboidratos

(SACKS e KATAN, 2002; SIRI-TARINO et al., 2010; MACDONALD, 2014), o índice glicêmico e a carga glicêmica (BRAND-MILLER e CELERMAJER, 2007; LEVITAN et al., 2008; ZHANG et al., 2010), as fibras solúveis e insolúveis (THEUWISSEN e MENSINK, 2008; ESTRUCH et al., 2009; NING et al., 2014) e os micronutrientes vitamina E, selênio e folato (TRUSWELL, 2002; CARNICER et al., 2007; BHUPATHIRAJU e TUCKER, 2011; TURAN e VASSORT, 2011; TANGUY et al., 2012) em uma ou mais vias relacionadas ao metabolismo lipídico, ao estresse oxidativo, à inflamação, à disfunção endotelial, ao controle da pressão arterial, à sensibilidade à insulina e aos distúrbios da coagulação (GIUGLIANO et al., 2006; CARPENTIER e KOMSA-PENKOVA, 2011).

Embora a investigação de nutrientes isolados seja útil para identificar componentes da dieta relacionados aos mecanismos causais das doenças (MENTE et al., 2009), tal investigação tem sido considerada reducionista por não abranger os efeitos globais da dieta no contexto das doenças crônicas (HU, 2002). Superando as limitações da análise de nutrientes isolados, o estudo dos padrões da dieta tem se difundido com a prerrogativa de ser uma abordagem de investigação multidimensional que considera as possíveis interações entre nutrientes e componentes dietéticos, viabilizando a análise simultânea de diferentes alimentos e de seus efeitos sobre a ocorrência de eventos de interesse (FUNG et al., 2001a).

Nos estudos observacionais em epidemiologia nutricional, os padrões de dieta podem ser obtidos por métodos teóricos baseados em hipóteses (*hypotesis-driven methods*), que incluem os índices dietéticos, tais como o Índice de Qualidade da Dieta (IQD), o Índice de Alimentação Saudável (IAS), o escore de Dieta Mediterrânea e o escore de aderência ao Guia Alimentar (OCKÉ, 2013), por métodos empíricos baseados em dados (*data-driven methods*), que incluem a Análise Fatorial Exploratória (AFE),

Análise de Componentes Principais (ACP) e a Análise de Cluster (AC), e por métodos teórico-empíricos (*hybrid methods*) representados pelas técnicas multivariadas, *Reduced-Rank Regression* (RRR) e *Partial Least Regression* (PLR) (OCKÉ et al., 2013).

Quando obtidos por AFE e ACP, os padrões de dieta expressam a combinação de diferentes alimentos e grupos de alimentos consumidos por indivíduos, num determinado período de tempo e espaço. Dentre esses, o padrão denominado ‘Prudente’, composto por frutas, legumes, hortaliças, peixes, aves e grãos integrais esteve inversamente associado ao risco de doença cardíaca coronariana em homens e mulheres norte-americanos acompanhados em diferentes coortes internacionais (HU et al., 2000; FUNG et al., 2001a). Homens no quintil superior (Q5) do escore da dieta ‘Prudente’ apresentaram risco relativo (RR) 30% menor da doença (RR=0,70; IC95% [0,56-0,86]) em relação àqueles situados no quintil inferior (Q1), após ajuste para energia, IMC, fumo e demais fatores de risco cardiovascular (HU et al., 2000). Nas mulheres, o risco ajustado foi 24% menor (RR=0,76; IC95% [0,60-0,98]) naquelas situadas no quintil superior do escore quando comparado ao risco das mulheres no quintil inferior (FUNG et al., 2001a).

De maneira oposta, o padrão de dieta ‘Ocidental’ caracterizado pelo consumo de carnes vermelhas e processadas, cereais refinados, açúcares e doces e laticínios com alto teor de gorduras esteve diretamente associado ao risco de doença cardíaca coronariana. O risco relativo da doença chegou a ser 64% superior nos homens (RR=1,64; IC95% [1,24-2,17]) e a 46% maior nas mulheres (RR=1,46; IC95% [1,07-1,99]) no último quintil de escore da dieta ‘Ocidental’ (HU et al., 2000; FUNG et al., 2001a). Observou-se também aumento das concentrações plasmáticas de apolipoproteína A-I, lipoproteína(a), proteína C-reativa, leptina e homocisteína, nas mulheres, com o

incremento dos escores da dieta ‘Ocidental’ (p de tendência $< 0,05$) (FUNG et al., 2001b).

Além desses, outros padrões de dieta obtidos por métodos empíricos e identificados em populações norte-americana e brasileira apresentaram associação com o perfil lipídico, a pressão arterial e os indicadores do estado nutricional (NEWBY et al., 2004; NEUMMAN et al., 2007; GIMENO et al., 2011; OLINTO et al., 2012). Nos norte-americanos, o padrão de dieta composto por laticínios com baixo teor de gorduras, frutas e alimentos ricos em fibras associou-se inversamente com as concentrações plasmáticas de triacilglicerol (p de tendência = 0,02), após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). Em contrapartida, o padrão composto por aves, frutos do mar, álcool e hortaliças associou-se diretamente com colesterol total e inversamente com HDL-colesterol (p de tendência $< 0,05$) (NEWBY et al., 2004).

No Brasil, NEUMMAN et al. (2007), em estudo transversal com 700 indivíduos de 15 a 59 anos de idade residentes no município de São Paulo, identificaram, por análise fatorial exploratória, quatro padrões de dieta, dos quais três associaram-se positivamente a fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular. O padrão de dieta ‘Cafeteria’, composto por produtos de pastelaria e salgados, pães, doces, laticínios integrais, refrigerantes, presunto e mortadela, massas, óleos e gorduras, associou-se positivamente com a pressão arterial, IMC e a razão cintura-quadril (RCQ) e negativamente com o HDL-colesterol. Já os padrões de dieta ‘Tradicional’ e ‘Aterogênico’, compostos, respectivamente, por vegetais folhosos, legumes, arroz, cereais e raízes, cafés e maionese; e, por carne bovina e miúdos, bebidas alcoólicas, carne suína, feijoadada, linguiça e salsicha, ovos, sal de adição e frango, associaram-se positivamente à glicemia de jejum plasmática e ao IMC.

Similarmente, GIMENO et al. (2011), em estudo transversal de base populacional, denominado OBEDIARP, envolvendo 930 adultos com idade igual ou superior a 30 anos residentes no município de Ribeirão Preto, encontraram associação entre os padrões de dieta ‘Saudável’, ‘Misto’ e ‘Popular’ e a presença de fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular. A adesão ao padrão ‘Saudável’, composto majoritariamente, por hortaliças, frutas e laticínios desnatados e o padrão ‘Misto’ composto por frituras, pescados e raízes, foram 41 e 32% menos frequentes, respectivamente (razão de prevalências (RP) = 0,59 e 0,68, respectivamente), entre indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), quando comparados aos indivíduos sem excesso de peso ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$). Já a adesão ao padrão ‘Popular’, composto por feijão, cereais e gordura vegetal, foi 34% menos frequente (RP = 0,66) nos indivíduos com hipercolesterolemia (colesterol total $> 200 \text{ mg/dL}$) em comparação com os indivíduos normocolesterolêmicos.

OLINTO et al. (2012), ao realizarem uma análise transversal da coorte de 4.202 indivíduos adultos do município de Pelotas, constataram que o padrão de dieta denominado ‘*Common Brazilian*’ composto por café, açúcar, manteiga/margarina, arroz e feijão preto esteve inversamente associado com colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, pressão arterial, IMC e circunferência da cintura, após ajuste para energia, renda familiar e atividade física. Em contrapartida, o padrão denominado ‘*Processed Food*’ composto por carnes vermelhas e processadas, salgadinhos, batatas fritas, cervejas e refrigerantes associou-se positivamente com colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, IMC e circunferência da cintura somente no sexo masculino.

Mais recentemente, uma série de revisões sistemáticas sobre a relação entre padrões de dieta e desfechos em saúde foi elaborada pela Divisão de Análise de Evidências do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*Evidence Analysis*

Library Division, United States Department of Agriculture – USDA). Com os propósitos de examinar e sumarizar o rol de evidências científicas acerca da relação entre padrões de dieta e risco de doença cardiovascular, obesidade e/ou diabetes *mellitus* tipo 2, e de nortear o desenvolvimento de políticas e programas em nutrição e saúde pública norte-americanos (USDA, 2014), a revisão sistemática incluiu 176 artigos originais de língua inglesa publicados nas últimas três décadas e meia, com populações predominantemente adultas dos Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália. Os estudos que avaliaram a relação entre padrões de dieta e risco de doença cardiovascular foram os que apresentaram evidências mais robustas de associação, em comparação com os outros desfechos investigados. A adesão a padrões de dieta com o predomínio de frutas, vegetais, grãos integrais, castanhas, leguminosas, óleos, laticínios de baixo teor de gorduras, aves e peixes; com quantidades moderadas de bebidas alcoólicas; e baixa quantidade de carnes vermelhas e processadas, laticínios de elevado teor de gorduras, açúcares e doces e bebidas adoçadas, foi consistentemente associada à redução do risco de doença arterial coronariana, de acidente vascular cerebral e/ou de hipertensão arterial sistêmica. O baixo teor de gorduras saturadas, colesterol e sódio aliado ao alto teor de fibras e potássio desses padrões de dieta têm sido apontados como responsáveis por seu efeito cardioprotetor.

1.4 MODELO DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS

O modelo de equações estruturais (MEE) é uma técnica de análise de dados multivariada que combina procedimentos estatísticos de análise fatorial e de regressão múltipla para modelar, simultaneamente, uma série de equações que expressam as relações entre variáveis dependentes e independentes teorizadas num modelo conceitual (HAIR et al., 2009; BERAN e VIOLATO, 2010). Para tal, o MEE baseia-se na matriz de covariância ou de correlação das variáveis observadas (HOX e BECHGER, 1998; HAIR et al., 2009).

O modelo conceitual é fundamentado nos elementos teóricos e nas evidências empíricas de estudos anteriores acerca do fenômeno investigado e expressam a hipótese investigativa do pesquisador. Tal modelo pode ser representado graficamente pelo diagrama de caminhos, que propõe as relações de determinação e de correlação especificadas para as variáveis de interesse (HOX e BECHGER, 1998).

A Figura-2 ilustra um diagrama de caminhos, composto por dez variáveis observadas ou medidas (representadas por retângulos) e por três variáveis latentes (representadas por elipses). A variável latente pode ser entendida como àquela que não é medida diretamente, mas que pode ser representada por um conjunto de variáveis observadas, tais como os fatores em análise fatorial. As variáveis latentes podem ser exógenas, quando formam variáveis independentes e que, portanto, não são explicadas por quaisquer outras variáveis latentes ou observadas no modelo, tais como as variáveis F1, F2 e F3; ou podem ser endógenas, quando formam variáveis dependentes (HAIR et al., 2009). Os termos de erro de medida (erro aleatório) de cada variável observada são

apresentados em círculos com a letra ‘e’. As retas com setas unidirecionais partindo das variáveis latentes, F1, F2 e F3, em direção à variável observada ‘Fator de risco metabólico’, representam as relações de determinação (ou explicativas), que, matematicamente, podem ser descritas como retas de regressão. Já as retas com setas unidirecionais partindo das variáveis latentes em direção às variáveis observadas A, B, C, D, E, F, G, H e I, expressam as correlações entre essas e as variáveis latentes, ou seja, as cargas fatoriais. As linhas curvilíneas com setas bidirecionais representam as relações de correlação entre as variáveis latentes (F1 e F2; F2 e F3) e entre os termos de erro de medida (e1 e e2; e8 e e9).

Figura 2 – Exemplo de diagrama de caminhos com três variáveis latentes

A modelagem em equações estruturais é realizada em duas partes: a primeira, denominada *modelo de mensuração* e a segunda, denominada *modelo estrutural*. Em ambas as partes, um método de estimação dos parâmetros deve ser escolhido conforme os pressupostos para seu uso e a distribuição e natureza das variáveis investigadas.

No modelo de mensuração, verifica-se a identificabilidade do modelo e realiza-se a estimação das cargas fatoriais e a validação das variáveis latentes. A identificabilidade do modelo de mensuração pode ser verificada contabilizando-se o número de parâmetros livres a serem estimados e o número de termos únicos de variância e covariância da matriz, esse último definido pela equação $v(v+1)/2$, em que v é o número de variáveis observadas. Modelos com número de parâmetros livres menor ou igual ao número de termos únicos de variância e covariância são considerados identificáveis, pois possuem graus de liberdade suficientes para sua estimação. Já modelos com número excessivo de parâmetros livres em relação ao número de termos únicos de variância e covariância são considerados não identificados, sendo impossíveis de serem estimados matematicamente (BERAN e VIOLATO, 2010). Como regra geral, recomenda-se que a variável latente possua, no mínimo, três variáveis observadas a fim de que o número de parâmetros livres do modelo não exceda o número de termos únicos de variância e covariância (KLINE, 2005; HAIR et al., 2009). É possível também, fixar valores à variância da variável latente ou à carga fatorial de uma das variáveis observadas, com o objetivo de padronizar a métrica da variável latente e diminuir o número de parâmetros livres do modelo (HAIR et al., 2009).

A estimação das cargas fatoriais e a validação das variáveis latentes do modelo de mensuração são realizadas por meio da análise fatorial confirmatória (AFC). Com este método, as cargas fatoriais são testadas e a validade das variáveis latentes avaliada por um conjunto de índices de qualidade de ajuste, tais como os índices de ajuste

absoluto, RMSEA (Raiz do Erro Quadrático Médio de Aproximação), SRMR (Raiz Padronizada do Resíduo Médio) e estatística Qui-Quadrado (χ^2), e os índices de ajuste incremental, CFI (Índice de Ajuste Comparativo) e TLI (Índice de Tucker-Lewis). A qualidade de ajuste de um modelo expressa o grau com que esse é capaz de produzir uma matriz de covariância estimada similar à matriz de covariância observada na amostra (BERAN e VIOLATO, 2010). Advoga-se a aplicação de, no mínimo, um índice de ajuste absoluto (além da estatística χ^2) e um índice de ajuste incremental, por fornecerem diferentes informações sobre a qualidade do modelo (HAIR et al., 2009).

A estatística χ^2 , por exemplo, permite inferir sobre a diferença entre as matrizes de covariância observada e estimada. Por vezes, valores elevados de χ^2 sugerem diferença significativa entre as matrizes (p -valor < 0,05) e, conseqüentemente, pior qualidade de ajuste do modelo. No entanto, visto que a estatística χ^2 é diretamente influenciada pelo tamanho amostral e pelo número de variáveis observadas (IACOBUCCI, 2010), tem sido proposto o ajuste de χ^2 pelo número de graus de liberdade (g.l.) ($\chi^2/\text{g.l.}$) e a proporção limite de 3:1 como critério de qualidade de ajuste aceitável (KLINE, 2005; IACOBUCCI, 2010). Já os índices RMSEA e SRMR baseiam-se nos resíduos do modelo, isto é, nos erros de predição dos termos de covariância e variância, sendo desejáveis valores próximos de zero, tais como $\text{RMSEA} < 0,06$ e $\text{SRMR} \leq 0,08$ (HU e BENTLER, 1999; HOOPER et al., 2008). Os índices CFI e TLI avaliam a qualidade de ajuste do modelo especificado tendo como referência um modelo nulo (*baseline*), ou seja, um modelo para o qual são assumidas covariâncias iguais a zero para as variáveis observadas (KLINE, 2005). Valores elevados de CFI e TLI (e.g., > 0,90) são indicativos de qualidade de ajuste aceitável do modelo (HU e BENTLER, 1999).

Considerado válido o modelo de mensuração, procede-se ao modelo estrutural, no qual as relações de determinação e de correlação previstas no modelo conceitual são especificadas e testadas, juntamente com o modelo de mensuração (HAIR et al., 2009). No modelo estrutural, restrições a parâmetros podem também ser realizadas, tais como a fixação de valor zero a relações não previstas no modelo conceitual. Além disso, é possível testar tanto relações diretas quanto indiretas entre variáveis. As relações indiretas expressam uma sequência de caminhos com, pelo menos, uma variável intermediária, também chamada de variável mediadora ou interveniente (HAIR et al., 2009; BERAN e VIOLATO, 2010).

A validade do modelo estrutural é avaliada por meio dos índices de qualidade de ajuste, adotando-se os mesmos critérios utilizados para avaliar a adequação do modelo de mensuração. Cabe ressaltar que, em MEE o pesquisador pode optar por uma estratégia de modelagem que lhe permita reespecificar os modelos de mensuração e estrutural por meio de mudanças nas relações entre as variáveis e a imposição de restrições a parâmetros, a fim de obter modelos com melhor qualidade de ajuste. No entanto, a reespecificação dos modelos deve ser realizada com cautela, sendo pautada em fundamentos teóricos e não em aspectos puramente estatísticos (HAIR et al., 2009).

2 JUSTIFICATIVA

O crescente aumento dos casos de doença cardiovascular e sua importância relativa para a mortalidade precoce e incapacidades no Brasil exigem a adoção de estratégias de prevenção à doença por meio do combate aos fatores de risco modificáveis. Dentre estes, a dieta destaca-se por influenciar a ocorrência dos fatores de risco metabólicos como a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, inflamação e hiperglicemia.

No Brasil, as evidências sobre a relação entre dieta e fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular são escassas e comprometidas pelas dificuldades metodológicas de coleta e análise de dados de consumo alimentar, as quais podem produzir resultados controversos e induzir a conclusões errôneas que prejudicam o delineamento de orientações e intervenções em nutrição em saúde.

Com este estudo, espera-se avançar no conhecimento atual acerca da relação entre dieta e fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular mediante o emprego de técnicas de análise multivariada de dados, que permitirão investigar o papel da dieta num modelo de risco cardiovascular.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre dieta e fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular em adultos e idosos residentes no município de São Paulo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar padrões da dieta de adultos e idosos residentes no município de São Paulo;
- Investigar os efeitos das rotações fatoriais na composição, interpretabilidade e validade de construto dos padrões de dieta;
- Desenvolver um modelo conceitual para a relação entre os fatores de risco metabólicos à doença cardiovascular;
- Investigar a relação entre padrões da dieta e o modelo conceitual de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos por meio de modelos de equações estruturais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANTECEDENTES

O presente estudo utilizou dados provenientes da pesquisa domiciliar “*Inquérito de Saúde do município de São Paulo*” (ISA-Capital) iniciada no ano de 2008 e concluída em 2011 sob a coordenação geral do Professor Doutor Chester Luiz Galvão César e do Professor Doutor Moisés Goldbaum.

O ISA-Capital é um estudo de base populacional realizado quinquenalmente, sendo sua primeira edição datada do ano de 2003. O objetivo primário do inquérito é coletar dados referentes às condições de vida, à situação de saúde, ao uso dos serviços de saúde e ao estilo de vida dos munícipes de São Paulo, a fim de contribuir para o monitoramento e a avaliação do impacto das políticas públicas de saúde no município.

Na segunda edição do inquérito, realizada em 2008, tem-se, pela primeira vez, a coleta de dados bioquímicos, antropométricos e de pressão arterial, o que permitiu avaliar, dentre outros aspectos, o perfil metabólico e de saúde cardiovascular dos participantes, bem como gerar novas hipóteses a serem investigadas.

O estudo ISA Capital – 2008 foi financiado pela Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (SMS-SP), pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – protocolo nº 2009/15831-0) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – protocolos nº 473100/2009-6 e nº 503128/2010-4).

4.2 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo ISA-Capital – 2008 possui delineamento transversal, com amostra probabilística de indivíduos residentes em domicílios particulares localizados na área urbana do município de São Paulo.

4.3 AMOSTRAGEM

O estudo ISA Capital – 2008 utilizou amostragem complexa, por conglomerados em dois estágios: setor censitário e domicílio. No primeiro estágio, 70 setores censitários (unidades primárias de amostragem) foram sorteados dentre os 267 setores de área urbana do município de São Paulo que constavam no cadastro da Pesquisa Nacional por Amostragem Domiciliar 2005 (PNAD) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

No segundo estágio, domicílios particulares (unidades secundárias de amostragem) foram sorteados em cada setor, prevendo-se uma taxa de não resposta de 20% e o encontro de 5% dos domicílios fechados. O número de domicílios amostrados por setor variou de 13 a 90 em virtude das diferentes razões esperadas de indivíduos por domicílio para os grupos de faixa etária e sexo que compõem a amostra (domínios).

Os domínios amostrais fixados para o estudo foram: crianças menores de um ano; crianças de 1 a 11 anos; adolescentes de 12 a 19 anos do sexo masculino;

adolescentes de 12 a 19 anos do sexo feminino; adultos de 20 a 59 anos do sexo masculino; adultos de 20 a 59 anos do sexo feminino; idosos de 60 anos ou mais do sexo masculino, e idosos de 60 anos ou mais do sexo feminino.

O tamanho da amostra foi estimado para cada um dos oito domínios, por meio da equação:

$$N_0 = \frac{P(1-P)}{(d/z)^2} \times deff \quad (1)$$

Em que:

P = proporção de indivíduos a ser estimada

z = valor da curva Normal reduzida correspondente ao nível de confiança utilizado na estimação de P

d = erro de amostragem

$deff$ = efeito do delineamento

Considerando a proporção de 0,50 no parâmetro estimado (situação de variabilidade máxima), erro de amostragem de sete pontos percentuais (0,07), nível de confiança de 95% ($z=1,96$) e efeito de delineamento de 1,5, estimou-se em 300 o número mínimo de indivíduos a serem entrevistados por domínio de idade e sexo.

Com o objetivo de preservar a representatividade de cada domínio, diferentes frações de amostragem foram aplicadas em virtude das diferenças na participação relativa dos grupos etários na população da área urbana do município de São Paulo registradas no Censo do ano 2000. Assim, para o domínio de crianças menores de 1 ano (grupo de menor participação relativa na população), utilizou-se a fração de amostragem 1/1; para os domínios de idosos de 60 anos ou mais (segundo grupo de menor participação relativa na população), adotou-se a fração de amostragem 1/2; para os

domínios de crianças de 1 a 11 anos e de adolescentes de 12 a 19 anos utilizou-se a fração de amostragem 1/3 e, por fim, para o domínio de adultos de 20 a 59 anos (grupo de maior representatividade na população) adotou-se a fração de amostragem 1/7. Ao final, a amostra planejada totalizou 4.024 indivíduos.

Devido a perdas por domicílios fechados, recusa, falecimento e mudanças de endereço, a amostra entrevistada totalizou 3.271 indivíduos (580 crianças, 605 adolescentes, 1162 adultos e 924 idosos), dos quais 1.662 (560 adolescentes, 585 adultos e 517 idosos) foram também avaliados quanto ao consumo alimentar.

4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra utilizada neste estudo diferiu-se em atendimento aos objetivos propostos em cada manuscrito. O fluxograma da distribuição das amostras elegíveis para cada manuscrito é apresentado na Figura-3.

Figura 3– Fluxograma da distribuição da amostra no estudo ISA Capital - 2008

4.4.1 Primeiro Manuscrito

Para o primeiro manuscrito, que teve como objetivo investigar os efeitos de diferentes métodos de rotação fatorial na composição, interpretabilidade e validade de construto dos padrões de dieta, foram utilizados dados de 1.102 indivíduos adultos e idosos que foram submetidos à primeira avaliação do consumo alimentar.

4.4.2 Segundo Manuscrito

A amostra selecionada para o segundo manuscrito, que teve como objetivo desenvolver um modelo conceitual a fim de expressar a relação entre os fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular, foi composta por 592 indivíduos adultos e idosos avaliados quanto aos dados bioquímicos, antropométricos e de pressão arterial. Desses, 130 foram excluídos por apresentarem dados faltantes e/ou extremos em uma ou mais variáveis (e.g., proteína C-reativa de alta sensibilidade > 100 mg/dL) e/ou por não estarem em jejum no momento da coleta de sangue. Desta forma, a amostra final totalizou 462 indivíduos adultos e idosos com dados completos de todas as variáveis investigadas.

4.4.3 Terceiro Manuscrito

Para o terceiro manuscrito, que teve como objetivo investigar a relação entre padrões de dieta e o modelo conceitual de risco para doença cardiovascular, foi selecionada a amostra com 548 indivíduos adultos e idosos avaliados quanto aos dados dietéticos (primeira e segunda coletas), bioquímicos, antropométricos e de pressão arterial. Desses, 86 foram excluídos por apresentarem dados faltantes e/ou extremos para uma ou mais variáveis antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial e/ou por não estarem em jejum no momento da coleta de sangue, e 45 removidos da análise por

apresentarem consumo energético diário implausível (sub e super-relato da ingestão energética). Assim, para o terceiro manuscrito, a amostra final totalizou 417 indivíduos adultos e idosos de ambos os sexos.

4.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

No estudo ISA Capital - 2008, a coleta de dados foi realizada em duas fases. Na primeira fase (Fase I), ocorrida entre 2008 e 2009, dados demográficos (sexo, idade, cor da pele autorreferida), socioeconômicos (escolaridade, situação conjugal, renda familiar *per capita*), de estilo de vida (primeira coleta de dados dietéticos, atividade física, tabagismo e etilismo), morbidade referida, uso de serviços de saúde, hospitalização, dentre outros, foram coletados no domicílio por meio de questionário estruturado aplicado por entrevistadores treinados, o qual encontra-se disponível em FISBERG e MARCHIONI (2012).

Para a Fase II, realizada entre os anos de 2010 e 2011, cada participante da Fase I foi contatado. Realizaram-se até seis contatos telefônicos e uma visita domiciliar, a fim de localizar o indivíduo e convidá-lo a participar da nova fase do estudo. Nessa fase, dados antropométricos (peso, estatura, circunferência da cintura), bioquímicos e de pressão arterial, bem como o uso de medicamentos, foram coletados no domicílio por técnico de enfermagem, enquanto os dados dietéticos foram coletados por telefone por estudantes do curso de Nutrição (segunda coleta). Com o intuito de organizar a coleta de dados no domicílio, realizou-se o agendamento do dia e horário para a visita domiciliar mediante contato telefônico com o indivíduo ou familiar.

Em ambos os estudos, a coleta de dados esteve condicionada à assinatura pelo participante ou responsável legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os quais se encontram nos ANEXOS 1 e 2.

4.5.1 Dados antropométricos, pressão arterial e uso de medicamentos

Os dados antropométricos e a pressão arterial dos indivíduos foram obtidos no domicílio por técnico de enfermagem capacitado de acordo com os procedimentos de aferição de peso e estatura recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995) e de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (SBC, 2006). Todos os procedimentos foram sistematizados em um manual para treinamento e consulta do técnico de enfermagem (ANEXO 3).

O peso e a estatura foram aferidos em duplicata com o indivíduo descalço e vestindo roupas leves. 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).

Na medição do peso, posicionou-se o indivíduo no centro da plataforma da balança, em postura ereta, os pés paralelos e unidos, e com os braços ao longo do corpo. Na medição da estatura, o indivíduo em postura ereta foi posicionado segundo o plano

de Frankfurt de modo a encostar calcanhares, panturrilhas, nádegas, ombros e a parte posterior da cabeça na superfície vertical do estadiômetro.

Já a pressão arterial foi medida por monitor digital automático com braçadeira, calibrado, (Omron®, modelo HEM-712C, Omron Health Care, Inc, USA) que registra as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) por meio de método oscilométrico. Esse aparelho possui validação internacional (GRAVES, 2005). A aferição da pressão foi executada com o indivíduo sentado, após cinco minutos em repouso, com o braço direito levemente flexionado, livre de roupas, com a palma da mão voltada para cima, estando apoiado sobre superfície plana e firme. Decorrido um minuto após a medida da pressão no braço direito, realizou-se a aferição no braço esquerdo seguindo os procedimentos anteriores. Repetiu-se por duas vezes a medida no braço em que se registrou maior pressão, respeitando-se o intervalo de um minuto entre as medidas.

Tanto as medidas de peso e estatura quanto às de pressão arterial foram digitadas em formulário eletrônico desenvolvido no programa Epi-Info (versão 6.04, 2001, *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, EUA), a partir do qual foi possível a construção de um banco de dados para análises posteriores. Para as análises, foram utilizadas as médias aritméticas simples do peso e da estatura bem como das duas últimas medidas de PAS e PAD.

O uso de medicamentos foi verificado e registrado pelo técnico de enfermagem durante a visita domiciliar. Posteriormente, os medicamentos utilizados pelos entrevistados foram classificados segundo sua indicação terapêutica.

4.5.2 Dados bioquímicos

Os dados bioquímicos foram obtidos por meio da coleta de sangue realizada no domicílio por técnico de enfermagem, instruído a seguir os procedimentos padronizados de coleta de amostras biológicas do estudo ISA Capital - 2010 (ANEXO 4).

As amostras de sangue foram coletadas por meio de punção venosa com o indivíduo em jejum. As orientações para o pré-preparo do exame foram dadas por telefone, dias antes da visita domiciliar, seguindo um roteiro padronizado, e incluíram: jejum de 12 horas de alimentos e bebidas não alcoólicas, jejum de 72 horas para bebidas alcoólicas e a não realização de atividades físicas ou esforços físicos no dia agendado para a coleta.

Aproximadamente, 20 ml de sangue venoso foram coletados de cada indivíduo em tubos secos e em tubos com 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 imediatamente ao Laboratório de Nutrição Humana da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para centrifugação e retirada das alíquotas de soro e plasma (ANEXO 5). As alíquotas foram armazenadas em congelador a -80°C para permitir a dosagem posterior em laboratório externo e credenciado.

No presente estudo, os dados bioquímicos analisados foram: colesterol total sérico, lipoproteínas de alta e de baixa densidade séricas (HDL e LDL-colesterol, respectivamente), triacilglicerol sérico, proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica, leptina sérica e glicemia de jejum plasmática.

As concentrações séricas de colesterol total e frações (LDL-colesterol e HDL-colesterol) bem como de triacilglicerol foram determinados mediante testes colorimétrico-enzimáticos (kits Roche®). Para a análise de colesterol total, adotou-se o método CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase Phenol Ampyrone*), cujos limites inferiores e superiores de detecção são de 3 mg/dL e 800 mg/dL. Para as frações LDL-colesterol e HDL-colesterol, utilizou-se o método automático de determinação direta mediante a solubilização das lipoproteínas, aplicação de enzimas catalíticas e reagentes específicos para cada uma delas, com limite inferior de detecção de 3 mg/dL e limite superior de 550 mg/dL (LDL-colesterol) e de 120 mg/dL (HDL-colesterol). Para os triacilgliceróis, aplicou-se o método GPO-PAP (*Glycerol Phosphate Oxidase*), com limite inferior de detecção de 4 mg/dL e limite superior de 1000 mg/dL.

A proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica foi determinada por meio de imunoturbidimetria automatizada (sistema de imunoquímica IMAGE®), com sensibilidade analítica de 0,006 mg/dL. A leptina sérica foi determinada mediante kit de radioimunoensaio humano (Millipore®) com limite inferior de detecção de 0,437 ng/mL. A glicemia de jejum plasmática foi determinada por procedimento enzimático-colorimétrico com a enzima glicose oxidase (GOD-Trinder, Labtest Diagnóstica®) com limite inferior de detecção de 2 mg/dL.

4.5.3 Dados dietéticos

A primeira coleta de dados dietéticos ocorreu no domicílio mediante a aplicação do recordatório alimentar de 24 horas (R24h), método que consiste no registro de todos

os alimentos e bebidas consumidos pelo indivíduo no dia anterior à entrevista. Os entrevistadores foram orientados, com o auxílio de manual explicativo, a registrar o consumo alimentar em formulário impresso (ANEXO 6) na forma de medidas caseiras e a questionar sobre os horários e nomes das refeições, o modo de preparo, os ingredientes e as marcas comerciais de produtos industrializados.

Para estruturar a primeira coleta dos dados dietéticos e minimizar os erros em sua obtenção (RAPER et al., 2004), foram seguidos os procedimentos descritos no *Multiple Pass Method* (MPM) desenvolvido pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). Esse método propõe a coleta dos dados dietéticos em cinco ‘passos’ ou etapas sucessivas (MOSHFEGH et al., 2008):

Passo 1 – Preenchimento da listagem rápida de alimentos (*Quick List*)

Passo 2 – Listagem dos alimentos comumente esquecidos (*Forgotten List*)

Passo 3 – Definição do horário e local da refeição (*Time and Occasion*)

Passo 4 – Ciclo de Detalhamento e Revisão (*Detail and Review*)

Passo 5 – Revisão final do recordatório (*Final Review*)

A segunda coleta de dados dietéticos foi realizada por telefone, com a aplicação do R24h por estudantes do curso de Nutrição, cerca de sete dias antes da coleta de sangue. As entrevistas foram gravadas, com a ciência do indivíduo, para arquivamento e consulta posterior. Para estruturar a coleta do segundo recordatório, utilizou-se o sistema de entrevistas incorporado no programa *Nutrition Data System for Research 2007* (NDS-R 2007). O NDS-R foi desenvolvido pelo Centro de Coordenação em Nutrição da Universidade de Minnesota dos Estados Unidos, tem como principal base de dados a tabela norte-americana de composição de alimentos desenvolvida pelo

USDA e contempla mais de 150 nutrientes e 18.000 tipos de alimentos (NCC, 2011). O sistema de entrevistas do programa NDS-R 2007 assemelha-se à versão computadorizada do MPM, denominada *Automated Multiple Pass Method* (AMPM) ao habilitar, automaticamente, a mesma estrutura para a coleta dos dados dietéticos em cinco ‘passos’.

Assim como na primeira coleta, os entrevistadores foram treinados a obter as quantidades de consumo em medidas caseiras e a questionar sobre os horários e nomes das refeições, o modo de preparo, os ingredientes e as marcas comerciais de produtos industrializados.

Os procedimentos contidos no sistema de entrevistas foram adaptados para o português a fim de capacitar os entrevistadores e de viabilizar seu uso em nosso meio (ANEXO 7). Tal sistema apresenta a vantagem de otimizar o tempo no processamento de dados ao permitir a coleta e a digitação simultâneas do R24h. Além disso, contribui para minimizar os erros na coleta de dados por orientar o entrevistador e auxiliar o indivíduo a recordar-se dos alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à entrevista.

Ao término da coleta do primeiro e do segundo R24h, realizou-se a conversão das medidas caseiras em unidades de peso e volume conforme padronizações descritas em PINHEIRO et al. (2000) e FISBERG et al. (2002) e sistematizadas no “Manual de críticas para inquéritos alimentares” disponível em FISBERG e MARCHIONI (2012). Realizou-se também a revisão das informações de consumo para a identificação e correção de eventuais falhas do entrevistador na coleta e digitação dos R24h.

Para a digitação de ambos os R24h no programa NDS-R 2007, os alimentos relatados em cada inquérito foram comparados, em termos de valor nutricional de energia e macronutrientes (i.e., carboidratos totais, proteínas e lipídios), com os alimentos contidos na base de dados do programa. Alimentos com similaridade entre 80

e 120% do valor nutricional de energia e macronutrientes foram selecionados para integrar uma listagem de padronização de digitação dos R24h. No caso de preparações culinárias não constantes na base de dados do programa, essas foram consultadas nas publicações de PINHEIRO et al. (2000) e FISBERG et al. (2002), bem como em livros e *sites* de culinária nacionais, para então, integrarem à listagem de padronização de digitação.

A descrição detalhada sobre esses e outros procedimentos de coleta, digitação e revisão dos recordatórios alimentares assim como de análise de consistência dos dados dietéticos encontra para consulta em FISBERG e MARCHIONI (2012).

5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Diferentes variáveis de estudo foram investigadas em atendimento às análises estatísticas e aos objetivos de cada manuscrito, sendo essas sumarizadas no Quadro 1. As variáveis metabólicas de risco cardiovascular avaliadas nos manuscritos 2 e 3 foram: peso corporal, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, razão colesterol total/HDL-colesterol, razão triacilglicerol/HDL-colesterol, glicemia de jejum, leptina e proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Quadro 1 – Relação das variáveis de estudo por manuscrito

	Variável	Tipo	Descrição
MANUSCRITO 1	Padrão de dieta*	variável latente	formada por alimentos e grupos de alimentos relatadas nos recordatórios alimentares de 24 horas
	Sexo	variável qualitativa dicotômica	masculino (0), feminino (1)
	Faixa etária	variável qualitativa dicotômica	adultos (20 a 59 anos) (0), idosos (60 anos ou mais) (1)
	Cor da pele	variável qualitativa dicotômica	branca (0); não branca (1)
	Estado nutricional	variável qualitativa ordinal	formada com base nos valores de índice de massa corporal (IMC): baixo peso (0); eutrófico (1); sobrepeso e obeso (2)
	Escolaridade do indivíduo	variável qualitativa ordinal	até 8 anos de estudo (0); 9 anos ou mais (1)
	Renda familiar <i>per capita</i>	variável qualitativa ordinal	até R\$ 1.000,00/mês (0); mais de R\$ 1.000,00/mês (1)
	Tabagismo	variável qualitativa nominal	fumante (0), ex-fumante(1), não fumante (2)
	Alcoolismo	variável qualitativa dicotômica	não consumidor de bebidas alcoólicas (0); consumidor de bebidas alcoólicas (1)
	Atividade física	variável qualitativa nominal	sedentário/insuficientemente ativo (0); moderadamente ativo (1); muito ativo (2)
	Variável	Tipo	Descrição
MANUSCRITO 2	Leptina*	variável quantitativa contínua	em ng/mL
	Proteína C-reativa*	variável quantitativa contínua	em mg/dL
	Pressão Arterial Sistólica*	variável quantitativa contínua	em mmHg
	Pressão Arterial Diastólica*	variável quantitativa contínua	em mmHg
	Glicemia de Jejum*	variável quantitativa contínua	em mg/dL
	Razão Triacilglicerol/HDL-colesterol*	variável quantitativa contínua	formada pela razão da concentração sérica de triacilglicerol e da concentração sérica de HDL-colesterol
	Razão Colesterol total/HDL-colesterol*	variável quantitativa contínua	formada pela razão da concentração sérica de colesterol total e da concentração sérica de HDL-colesterol
	Peso corporal*	variável quantitativa contínua	em kg
	Circunferência da Cintura*	variável quantitativa contínua	em centímetros
	Sexo	variável qualitativa dicotômica	masculino (0), feminino (1)
	Idade	variável quantitativa contínua	em anos completos
	Cor da pele	variável qualitativa dicotômica	branca (0); não branca (1)
	Uso de medicamentos antihipertensivos	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)
	Uso de medicamentos hipoglicemiantes	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)
	Uso de medicamentos hipocolesterolêmicos	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)
	Variável	Tipo	Descrição
MANUSCRITO 3	Padrão de dieta*	variável latente	formada por alimentos e grupos de alimentos relatadas nos recordatórios alimentares de 24 horas
	Energia habitual	variável quantitativa contínua	em kcal
	Leptina*	variável quantitativa contínua	em ng/mL
	Proteína C-reativa*	variável quantitativa contínua	em mg/dL
	Pressão Arterial Sistólica*	variável quantitativa contínua	em mmHg
	Pressão Arterial Diastólica*	variável quantitativa contínua	em mmHg
	Glicemia de Jejum*	variável quantitativa contínua	em mg/dL
	Razão Triacilglicerol/HDL-colesterol*	variável quantitativa contínua	formada pela razão da concentração sérica de triacilglicerol e da concentração sérica de HDL-colesterol
	Razão Colesterol total/HDL-colesterol*	variável quantitativa contínua	formada pela razão da concentração sérica de colesterol total e da concentração sérica de HDL-colesterol
	Peso corporal*	variável quantitativa contínua	em kg
	Circunferência da Cintura*	variável quantitativa contínua	em centímetros
	Sexo	variável qualitativa dicotômica	masculino (0), feminino (1)
	Idade	variável quantitativa contínua	em anos completos
	Uso de medicamentos antihipertensivos	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)
	Uso de medicamentos hipoglicemiantes	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)
	Uso de medicamentos hipocolesterolêmicos	variável qualitativa dicotômica	não (0); sim (1)

* variáveis principais de cada manuscrito

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O presente estudo faz uso de quatro métodos estatísticos de análise multivariada de dados. O manuscrito 1 emprega a análise fatorial exploratória (AFE) e a análise fatorial confirmatória (AFC) com o propósito de derivar os padrões de dieta na amostra com 1.102 indivíduos e investigar os efeitos das rotações fatoriais (ortogonal e oblíqua), na composição, interpretabilidade e validade de construto dos fatores extraídos.

Já o manuscrito 2, utiliza o modelo de equações estruturais (MEE) apenas com variáveis observadas para testar um modelo conceitual da relação entre fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular estratificado por sexo na amostra com 462 indivíduos adultos e idosos.

E o manuscrito 3 aplica o modelo de equações estruturais exploratório para investigar a relação entre padrões da dieta e o modelo conceitual de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos na amostra com 417 indivíduos adultos e idosos.

A análise estatística foi descrita detalhadamente em cada manuscrito e realizada no programa Mplus versão 6.1.2. Em todos os testes, adotou-se nível de significância estatística de 5%.

7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CAAE nº 00847712.8.0000.5421) (ANEXO 8). Cabe reiterar que ambas as fases do estudo principal ISA-Capital 2008 cumpriram as exigências da Resolução nº 196 de 10 de Outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos e receberam aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas (ANEXOS 9 e 10).

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à apresentação da tese em formato de artigo científico, os resultados e a discussão da mesma estão descritos em três manuscritos, dos quais dois foram formatados segundo as normas das revistas às quais foram submetidos:

- **Manuscrito 1:** “*Empirically derived dietary patterns: interpretability and construct validity according to different factor rotation methods*”, aceito para publicação em 12/09/2014 no periódico Cadernos de Saúde Pública [fator de impacto: 0,888 - JCR 2013; Estrato B1 (Área de Concentração: Nutrição); Estrato A2 (Área de Concentração: Saúde Coletiva - Qualis-Capes)].

- **Manuscrito 2:** “*Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults – evidences from a population-based study*”, aceito para publicação em 07/09/2014 no periódico Nutrition [fator de impacto: 3,046 - JCR 2013; Estrato A1 (Áreas de Concentração: Nutrição; Saúde Coletiva) - Qualis-Capes].

- **Manuscrito 3:** “*Examining associations between dietary patterns and metabolic cardiovascular disease risk factors: a novel use of exploratory structural equation modeling*” – a submissão será realizada após avaliação e aprovação da tese pela banca examinadora.

8.1 PRIMEIRO MANUSCRITO

Empirically derived dietary patterns: interpretability and construct validity according to different factor rotation methods

*Michelle Alessandra de Castro*¹

*Valéria Troncoso Baltar*²

*Soraya Sant'Anna de Castro Selem*¹

*Dirce Maria Lobo Marchioni*¹

*Regina Mara Fisberg*¹

¹Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 São Paulo, Brazil. P.O.Box: 01246-904. Phone: +55 11 3061
7869. Fax: +55 11 3061 7705.

²Department of Epidemiology and Biostatistics. Federal Fluminense University
Travessa Marquês de Paraná, 303, Niteroi-RJ, Brasil. P.O.Box: 24030-210. Phone: +55
21 2629 9342.

Keywords: Food Consumption; Statistical Factor Analysis; Public Health Nutrition;
Diet Surveys; Cross-Sectional Studies

RESUMO

Objetivou-se investigar os efeitos dos métodos de rotação fatorial na interpretabilidade e validade de construto de padrões alimentares de uma amostra representativa de 1.102 adultos brasileiros. Os padrões foram derivados por análise fatorial exploratória. As rotações ortogonal (Varimax) e oblíqua (Promax e Oblimin Direta) foram utilizadas. Avaliou-se a validade de construto dos padrões segundo os pontos de corte de cargas fatoriais: ($\geq|0,20|$ e $\geq|0,25|$) por meio de análise fatorial confirmatória. Índices de qualidade de ajuste do modelo foram analisados. Observaram-se diferenças na composição e interpretabilidade do primeiro padrão obtido pelas rotações Varimax e Promax/Oblimin no ponto de corte $\geq|0,20|$. No ponto de corte $\geq|0,25|$, não se observaram diferenças. Nenhum dos padrões derivados no ponto de corte $\geq|0,20|$ apresentou qualidade de ajuste aceitável. No ponto de corte $\geq|0,25|$, a rotação Promax obteve o melhor ajuste. Os efeitos das rotações nos padrões alimentares diferiram segundo o ponto de corte de carga fatorial utilizado na análise fatorial exploratória.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the effects of factor rotation methods on interpretability and construct validity of dietary patterns derived in a representative sample of 1,102 Brazilian adults. Dietary patterns were derived from exploratory factor analysis. Orthogonal (Varimax) and oblique rotations (Promax, Direct Oblimin) were applied. Confirmatory factor analysis assessed construct validity of the dietary patterns derived according to two factor loading cut-offs ($\geq|0.20|$ and $\geq|0.25|$). Goodness-of-fit indexes assessed the model fit. Differences in composition and in interpretability of the first pattern were observed between Varimax and Promax/Oblimin at cut-off $\geq|0.20|$. At cut-off $\geq|0.25|$, these differences were no longer observed. None of the patterns derived at cut-off $\geq|0.20|$ showed acceptable model fit. At cut-off $\geq|0.25|$, the Promax rotation produced the best model fit. The effects of factor rotation on dietary patterns differed according to the factor loading cut-off used in exploratory factor analysis.

RESUMEN

Se objetivó investigar los efectos de los métodos de rotación en la interpretabilidad y validez de constructo de patrones alimentarios derivados de una muestra representativa de 1102 adultos brasileños. Los patrones se derivaron de un análisis factorial

exploratorio. Se aplicaron las rotaciones ortogonal (Varimax) y oblicua (Promax, Oblimin Directa). La validez de constructo de los patrones fue evaluado por análisis factorial confirmatorio según los puntos de corte de cargas factoriales: ($\geq|0,20|$ y $\geq|0,25|$). Índices de ajuste del modelo fueron analizados. Se observaron diferencias en la composición e interpretación del primer factor entre Varimax y Promax/Oblimin al punto de corte $\geq|0,20|$. Al punto de corte $\geq|0,25|$, ya no se fueron observadas diferencias. Ninguno de los patrones derivados al punto de corte $\geq|0,20|$ tuvieron ajuste del modelo aceptable. Al punto de corte $\geq|0,25|$, la rotación Promax produjo el mejor ajuste. Los efectos de las rotaciones factoriales en los patrones fueron variables según el punto de corte de carga factorial utilizado en análisis factorial exploratorio.

INTRODUCTION

Exploratory factor analysis (EFA) is a multivariate statistical method that has been used in nutritional epidemiology as a data-driven approach to derive dietary patterns. Dietary pattern analysis is of growing interest because it provides valuable and comprehensive information about the overall diet¹, accounting for the synergistic relation of a myriad of foods and nutrients consumed.^{2,3}

From a statistical standpoint, EFA is concerned with modeling the covariance among observed variables in order to identify the latent constructs or factors underlying these variables⁴. In dietary pattern analysis, EFA combines, into a factor, food variables that are correlated to each other, but are independent of the other subset of variables⁵. The strength in which an observed variable correlates to a factor is measured by its factor loading⁶.

In order to simplify the factor structure (i.e., matrix of factor loadings) and improve the interpretability of the factor, a rotation method is usually applied after the extraction of a subset of factors⁵. A simple factor structure is achieved when the variable loads highly on as few factors as possible and the loadings of the variables across the factors (cross-loadings) are approximately zero^{7,8}.

In dietary pattern analysis, the orthogonal Varimax rotation has been the most used rotation method^{9,10}. Orthogonal rotation leads to uncorrelated factors that are considered simpler and easier to interpret,^{8,10} whereas non-orthogonal (oblique) rotation, such as Promax and Oblimin, allow producing correlated factors which is considered more difficult to interpret and, for this reason, have been less used in studies concerning dietary pattern analysis¹¹⁻¹⁷.

Once estimated, the factor structure can be evaluated by confirmatory factor analysis (CFA). CFA is a powerful statistical method allowing for testing specific hypotheses about the factor structure by providing an indication of overall fit and precise criteria for assessing construct validity, i.e., the degree of correspondence between constructs and their measures¹⁸⁻²⁰. This method evaluates whether a prespecified factor structure provides a good fit to the data⁷.

Considering that the effects of rotation methods on the factor structure, its interpretability and construct validity remain unclear in the field of nutritional epidemiology, the present study aimed to investigate the effects of both orthogonal and oblique rotation methods on composition, interpretability and construct validity of empirically derived dietary patterns. With this study it is expected to advance the

current knowledge on procedures of factor analysis and to improve guidance for researchers interested in dietary pattern investigation.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Data came from the Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), a cross-sectional population-based survey using a complex multistage sampling design to collect health and nutrition information as well as life conditions on a representative sample of residents of the city of São Paulo, Southeastern Brazil, between March 2008 and August 2011.

A two-stage cluster sampling of census tracts and households was performed. In the first stage, a total of 70 census tracts were randomly selected from the 267 urban census tracts in the city of São Paulo as the primary sampling units (PSU). In the second stage, 16,607 households were randomly selected within census tracts.

This sampling was drawn in order to interview infants (< 1 year-old); children (1-11 years); male adolescents (12-19 years); female adolescents (12-19 years); male adults (20-59 years); female adults (20-59 years); male elderly (60 years and over) and female elderly (60 years and over). For the present analysis, only individuals aged 20 years or more of both genders with complete food consumption data were selected (n=1,102).

The main study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the Human Research Ethics Committee of the School of Public Health at University of São Paulo. Written informed consent was obtained from all participants who agreed to participate.

Socioeconomic, anthropometric and lifestyle data collection

A structured questionnaire with information about socioeconomic (*per capita* family income; educational level), anthropometric (body weight and height), demographic (skin color, age) and lifestyle characteristics (smoking status; alcohol use; physical activity - IPAQ) was applied at individual's home by trained interviewers.

Dietary data collection

Dietary data were collected by both face-to-face and telephone interviews. In the face-to-face interview, the first 24-hour dietary recall (24HR) was collected according to procedures described in the USDA Five-Step Multiple Pass Method²¹. This method guides the individual through a 24 hour reference period of food intake (more commonly, the day before interview) and provides different opportunities for individual to remember and describe all foods and beverages he has consumed²¹. During the telephone interview, the second 24HR was collected according to the interviewing system incorporated into the University of Minnesota's Nutrition Data System for Research (NDS-R). This interviewing system enhances data quality since it standardizes the probes about foods and portions consumed²². All individuals were advised to report food consumption in household measures as well as to mention the eating occasions, meal time, cooking methods, seasonings and brand names. Quality control of the 24HR was conducted during data collection in order to identify and correct reporting errors. Dietary data collection occurred in non-consecutive days throughout all seasons and days-of-the-week.

After dietary data collection, all household measures reported in each 24HR were converted into grams and milliliters according to Brazilian publications, which were also used to provide standard recipes of regional food preparations^{23,24}. The Nutrition Data System for Research, version 2007, was also used to determine the nutrient content of each food and beverage consumed. This program was developed by the Nutrition Coordinating Center at the University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA and has the USDA Food Composition Table as the primary database source.

Foods grouping

A total of 1,169 different foods were reported in both 24HR and were collapsed into 38 food groups for factor analysis. Foods consumed by at least 5% of the sample evaluated (948 foods) were combined according to the previously used criteria: similarity of the nutrient profile²⁵⁻²⁷ (e.g., all types of coffees were combined into the 'Coffee' group) and the particular dietary habits and culinary usage of the Southeastern Brazilian population²⁸ (e.g., 'Beans' group includes brown and black beans because are cooked pulses usually eaten with rice, whereas 'Other pulses' group include soybeans, lentils, chickpeas and snow peas because are usually consumed in different preparations, such as soups, creams and salads).

The correlation matrix of food groups was analyzed to identify how the food groups were correlated to each other. The correlation matrix revealed that four food groups (Cereals, Flours, Roots and Tubers, and Seafood) did not show a significant correlation ($P > 0.05$) with any other food group, and then were excluded from further analysis. A detailed description about the 34 food groups and its composition is provided in **Table 1**.

The food group intakes, in grams, were adjusted for the within-person variation through the web-based statistical modeling technique Multiple Source Method (MSM) before factor analysis. This is a statistical method developed within the European Food Consumption and Validation (EFCOVAL) Project which is suitable for estimating the usual nutrient and food intakes (including those episodically consumed) based on two or more short-term dietary methods such as 24HR²⁹.

Statistical analysis

Sociodemographic, anthropometric and lifestyle characteristics of participants were described by sex and compared through a χ^2 test. All descriptive analyses were conducted using Stata (Statistics/Data Analysis, version 12.0, Texas, USA), considering the sampling design effect (*svy* command for proportion analysis) and significance level of 5%.

Dietary patterns were derived from EFA using the robust maximum likelihood parameter estimation (MLR) available in Mplus software (version 6.12, Muthén & Muthén, Los Angeles, CA). MLR was chosen because it is an estimation procedure appropriate to non-normally distributed data allowing for complex sampling designs and is also available for use in CFA³⁰. It leads to more appropriate estimates than the conventional maximum likelihood estimation when the assumption of multivariate normal distribution does not hold³¹.

The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test and Bartlett's sphericity test were used to measure the sample adequacy before deriving dietary patterns. KMO values above 0.50 and $P < 0.05$ for Bartlett's sphericity test were considered acceptable³². The communalities of the food groups were calculated, representing the variance of each observed variable explained by the factor solution. Also, the percentage of variance explained by the factors was estimated for each rotation method.

In order to identify the number of factors to retain, the Kaiser criterion (eigenvalue > 1.0) was used in the first step. This criterion is one of the most used in

EFA with the rationale that the minimum variance explained by the factor should be equal to or greater than the variance of one single observed variable³³. In this study, the Kaiser criterion would lead to fourteen factors retained which is an excessive number of factors for further analysis. Hence, a plot of the eigenvalues (the Cattell's scree test) was investigated in the second step and suggested two break points in the data that afforded two and four factor solutions (see **Figure 1**). In the third step, the interpretability of two and four factor solutions was investigated. The two factor solution was more interpretable than the four factor solution and then was retained to investigate the effects of the factor rotations on the composition, interpretability and construct validity of each factor. For interpretation of the factor solution, food groups with a positive factor loading were considered as contributing directly to the factor, while food groups with negative loadings were considered to be inversely correlated with the factor. Considering the methodological purposes of this study, the factors were presented in alphanumeric labels rather than descriptive names, in order to facilitate results reporting.

The factor rotation selected for this study were those reported in previous ones on dietary patterns analysis that used factor analysis or principal component analysis: the orthogonal Varimax³⁴⁻⁴⁰ and the oblique Promax¹¹⁻¹⁵ and Direct Oblimin^{16,17}. In brief, the Varimax is a type of orthogonal rotation that attempts to maximize the variance of squared loadings on a factor, i.e., to reduce the cross-loadings of the variables, leading to uncorrelated simple factor structures⁴¹. The Promax is an oblique rotation that is performed in two stages. In the first one, the target matrix of loadings is first defined through a Varimax rotation. This matrix of loadings is raised to some power (*kappa*) - usually ranging from 2 to 4 - aiming to produce a simple factor structure. The second stage is obtained by computing a least square fit from the target matrix⁴². In this study, the Mplus default Promax rotation power (*kappa*=4) was used. Direct Oblimin is another type of oblique rotation that aims to produce factors with perfect simple structure, i.e., factors with cross-loadings near zero or equal to zero. For this, a *delta* parameter ranging from 0 to 1 should be set. In this study, it was chosen a *delta* equal to zero in attempt to produce a simple factor structure^{8,43}.

After rotation, two factor loading cut-offs were applied to select the food items to CFA: $\geq |0.20|$ and $\geq |0.25|$. These cut-offs were chosen because they represent two factor loading cut-offs applied in dietary pattern studies^{34-40,44-49}, that would lead, in this study, to a less restrictive number of food items than the most commonly applied cut-off

(i.e., $\geq |0,30|$). The CFA was executed in Mplus software 6.12 to assess the construct validity of each dietary pattern derived using the MLR estimation method.

The Goodness-of-fit of the model was assessed by different indexes namely the adjusted chi-squared test ($\chi^2/\text{degrees of freedom}$)³⁰, the comparative fit index (CFI)⁵⁰, the Tucker-Lewis index (TLI)⁵¹, the residual mean square error of approximation (RMSEA)⁵² and its 90% confidence interval (90% CI), and the standardized root mean square residual (SRMR)^{53,54}. They provide different information about model fit, such as absolute fit, fit adjusting for model parsimony and fit relative to a null model, allowing for a more conservative and reliable evaluation of the model⁵³. Acceptable model fit was defined according to following criteria: $\chi^2/\text{degrees of freedom} < 3.0$ ³⁰, CFI (>0.90)⁵⁰, TLI (>0.90)⁵¹, RMSEA (≤ 0.06 , 90% CI < 0.08)⁵², and SRMR (≤ 0.08)^{53,54}. A p-value < 0.05 was considered as significant in two-sided tests. Both EFA and CFA were performed following the complex survey design.

RESULTS

Participant characteristics

Participants included 424 men and 678 women. Men and women had the same distribution of age, with about 46% of them aged 60 years and more ($P=0,669$). Also, around 50% of men and 46% of women were normal weight ($P=0,433$); 60% of men and 64% of women had low educational level (up to 8 years of study) ($P=0,069$) and 83% of men and 84% of women had a maximum *per capita* income of R\$ 1,000 per month ($P=0,599$). A significant higher proportion of women compared with men were of white skin color (63% vs. 57%, $P=0,040$), non-smokers (85% vs. 76%, $P<0,001$), non-alcoholic drinkers (62% vs. 41%, $P<0,001$) and with insufficient/sedentary physical activity level (55% vs. 40%, $P<0,001$) (data not shown).

Dietary patterns composition and interpretability

Table 2 shows the communalities of the dietary variables as well as the factor-loading matrix of the dietary patterns derived from EFA according to different rotation methods. The KMO test and Bartlett's sphericity test confirmed the sample adequacy for factor analysis (KMO=0.59 and $p<0.001$, respectively). The percentage of variance explained by each factor was quite similar across rotation methods, ranging from 5.15 to

5.21 to the Factor 1 and from 4.43 to 4.52 to the Factor 2. Considering factor loadings $\geq |0.20|$, the composition of the first dietary pattern (Factor 1) extracted by Varimax rotation was slightly different from that extracted by both oblique rotations, Promax and Oblimin. The Factor 1 extracted by Varimax rotation is composed of the traditional foods consumed by Brazilian population namely rice, beans, sugar, white breads, butter and margarine, beef (positive loadings) and low-fat milk (negative loading). The Factor 1 extracted by Promax and Oblimin rotation was identical to each other and included the aforementioned foods plus whole breads and white cheese, both with negative loadings. The second dietary pattern (Factor 2) was similar across factor rotations and was composed of salad dressing, leafy vegetables, non-leafy vegetables, spices, whole breads, white cheese, fruits and fruit juices. Among the food groups evaluated, salad dressing, rice, beans, leafy and non-leafy-vegetables were those with the highest percentage of variance explained by the factors, i.e., with the highest communalities.

Increasing the factor loading cut-off from $\geq |0.20|$ to $\geq |0.25|$, the differences in Factor 1 across rotation methods were no longer observed. This factor was composed of only four food items which characterize Brazilian staple foods, i.e., rice, beans, sugar and white breads. The Factor 2 extracted by Varimax and Promax rotations had a similar composition including foods consumed in a typical vegetable-based diet: salad dressing, leafy vegetables, non-leafy vegetables and spices. With respect to Oblimin rotation, the Factor 2 comprised all the aforementioned vegetable foods plus whole breads.

Construct validity of dietary patterns

Table 3 presents the CFA results according to the factor loading cut-off $\geq |0.20|$ and different rotation methods. Regardless rotation, the factor loadings were statistically significant for all dietary patterns ($P < 0.05$) and similar to the factor loadings obtained in EFA. Since Promax and Oblimin are oblique rotations and produced identical dietary patterns at cut-off $\geq |0.20|$, the results of the CFA for these rotations were also identical. It should be pointed out that Promax and Oblimin produced dietary patterns with small but significant correlations ($r = 0.17$, $P < 0.01$) (data not shown). Irrespective of the factor rotation applied, none of the dietary patterns derived showed an acceptable model fit based on the fit indexes evaluated other than SRMR (whose values were < 0.08).

The factor loadings of all food items showed statistical significance at cut-off $\geq |0.25|$ for both orthogonal and oblique rotations (**Table 4**). The Promax rotation,

however, showed a better model fit than either Varimax or Oblimin. Although no differences were observed in the composition of the dietary patterns derived by Varimax and Promax rotations, the CFI, TLI, RMSEA and SRMR indicated a better fit for Promax than for Varimax. The Oblimin rotation produced the worst result, with the CFI and TLI values being <0.90 . The interfactor correlation was small but significant with both Promax ($r = 0.19$, $P < 0.01$) and Oblimin rotations ($r = 0.18$, $P < 0.01$) (data not shown).

DISCUSSION

This study was the first to provide evidence about the effects of different rotation methods in EFA on composition, interpretability and construct validity of empirically derived dietary patterns and contributed to outline important issues as regards to this analysis. The only other study concerning factor rotation methods in nutritional epidemiology was published by Bountziouka and Panagiotakos⁵ who evaluated these effects on short-term repeatability of four dietary patterns derived through principal component analysis (PCA). The authors observed that, irrespective of rotation type used, i.e., orthogonal (Varimax; Quartimax) or oblique (Promax; Direct Oblimin), the short-term repeatability of the dietary patterns extracted was low.

The most noticeable findings of this study were the effects of rotation criteria on the composition and interpretability of dietary patterns that may be influenced by the factor loading cut-off selected during EFA. Considering the factor loading cut-off $\geq |0.20|$, differences in composition and in interpretability of the first dietary pattern (Factor 1) but not of the second pattern (Factor 2) were observed between orthogonal and oblique rotations, i.e., between Varimax and Promax/Oblimin rotations. These differences may be explained by the cross-loadings $\geq |0.20|$ of two food groups - white cheeses and whole breads - that occurred with oblique rotations. However, increasing the factor loading cut-off from $\geq |0.20|$ to $\geq |0.25|$ eliminated the cross-loadings and also the differences in the composition of the Factor 1 across rotation methods. Despite the differences produced on dietary patterns composition, the rotation methods produced similar results concerning the percentage of variance explained for Factors 1 and 2.

Differences in composition and interpretability of the dietary patterns across rotation methods may be less remarkable at higher factor loading cut-offs because this can contribute to reduce the occurrence of cross-loadings in the factor structure. It

should be emphasized that although all rotations selected for this study aimed to reduce the cross-loadings toward zero,^{8,41-43} only the orthogonal Varimax attained this purpose in both factor loading cut-offs. Therefore, researchers must also consider whether cross-loadings are interesting or not when selecting the rotation method and the factor loading cut-off for EFA in dietary pattern studies.

Another noticeable finding concerns the construct validity of the dietary patterns derived with different rotation methods and factor loading cut-offs. Regardless rotation, the factors derived with the factor loading cut-off $\geq |0.20|$ did not show acceptable construct validity. Even if it was adequate to produce meaningful dietary patterns, this cut-off was quite low to select food items that could be valid to depict the dietary patterns of the population evaluated.

In fact, only the factors derived by Promax rotation with a factor loading cut-off $\geq |0.25|$ in EFA showed an acceptable construct validity as indicated by all goodness-of-fit indexes except the adjusted Chi-squared test. Differently from the other indexes evaluated in this study, the adjusted Chi-squared test is directly influenced by the sample size and the number of variables observed. Hence, as larger as sample size and the number of variables, higher is Chi-squared value. Also, the higher the number of free parameters of the model, lower is the number of degrees of freedom of the test³². Considering the limitations of the adjusted Chi-squared test, experts recommend evaluating model fit by different goodness-of-fit indexes including those analyzed in this study, because they reflect different aspects of the model adjustment⁵⁴.

It should also be mentioned that the orthogonal Varimax rotation extracted factors with the same variables as the Promax rotation, but without construct validity. It means that the assumption of independence of the factor structure was inappropriate for these data. Actually, the correlation between factors derived by oblique Promax rotation was significant different to zero ($r = 0.19$). Thereby, researchers must also be cognizant that the choice of an orthogonal rotation solely based on their independence assumption of the factors may fail to extract valid factors. Hence, it is important to verify whether this assumption is appropriate before deriving and interpreting the dietary patterns. If so, both orthogonal and oblique rotations will probably lead to similar factors at high factor loading cut-offs (e.g., $\geq |0.25|$).

Moreover, it must be considered that the correlation between dietary patterns may produce factor scores that are also correlated, and thus, caution is needed when planning to use these scores as dependent variables in regression models. Since the

independency assumption of the observations is required for traditional regression models, a methodological alternative is to apply the exploratory structural equation modeling (ESEM). This method has emerged as a suitable multivariate statistical modeling technique to examine associations between latent (e.g., dietary patterns) and observed variables, allowing for multiple dependent and independent variables in a single equation³⁰. The ESEM relies on the covariance structure of the observed variables and can be interpreted as a combination of EFA, CFA and regression analysis, and is indicated when the researcher has a weak hypothesis about how multiple-observed variables load on the factors³⁰. Another advantage of the ESEM to dietary pattern analysis includes the possibility to test the significance of factor loadings in lieu of applying predetermined factor loading cut-offs, and this reduces the subjectivity during modeling. More details about this method can be found in Asparouhov and Muthén⁵⁵.

This study has some methodological features that should be addressed. First, the dietary patterns derived were based on data collected by a short-term dietary assessment method, i.e., by two non-consecutive 24-hour dietary recalls. It is known that, although the short-term dietary assessment methods provide detailed data about types and amounts of foods consumed⁵⁶, they lead to a large within-person variation of the dietary estimates. This variation could attenuate the correlation matrix of the foods and thus, the factor loadings observed in each dietary pattern. To overcome this, the food groups were adjusted for the within-person variation through the Multiple Source Method (MSM) before proceeding to factor analysis as performed by Selem and colleagues⁴⁹. It is worth mentioning that this adjustment may be considered a methodological advance in dietary pattern analysis and may have contributed to enhance the reliability of the results.

Second, the estimation method used in EFA to derive dietary patterns in this study differed from the frequently used method in other dietary pattern studies. The robust maximum likelihood parameter estimation (MLR) was chosen in EFA in lieu of the principal component factor method (PCF) because it was also available for use in CFA as an appropriate estimator to non-normally distributed data³¹. The use of MLR in both EFA and CFA aimed to avoid a misinterpretation of the results that might occur if different estimation procedures were applied for deriving dietary patterns and for assessing their construct validity.

Finally, this study could not evaluate the effects of rotation methods on composition, interpretability and construct validity of dietary patterns derived at the most applied factor loading cut-off, i.e., $\geq |0.30|$, because it would lead to a very restrictive number of food items for factor's interpretability and CFA purposes. Nonetheless, the authors ensured methodological strictness by selecting two other cut-offs ($\geq |0.20|$ and $\geq |0.25|$) that are also commonly applied in dietary pattern studies ^{34-40,44-49}.

In summary, the effects of rotation methods on composition, interpretability and construct validity of dietary patterns differed according to the factor loading cut-off used in EFA. Less remarkable differences in composition and interpretability of the dietary patterns according to rotation method may occur at higher cut-offs such as $\geq |0.25|$ compared with lower ones ($\geq |0.20|$). Irrespective of rotation method, dietary patterns derived at factor loading cut-off $\geq |0.20|$ did not show acceptable construct validity. At factor loading cut-offs $\geq |0.25|$, however, the Promax rotation showed a better model fit than either Varimax or Oblimin. Hence, the authors recommend performing at least one orthogonal and one oblique rotation in EFA, applying the factor loading cut-off and then comparing the factor solutions. Moreover, the CFA should be conducted to test the construct validity of the dietary patterns derived and to verify whether the factor loading cut-off chosen during the EFA is adequate or not to select the food items that truly depict dietary patterns of the population. Further studies are needed to investigate the effects of other rotation methods on the dietary patterns derived in different populations.

Table 1. Description of the Food Groups Used in the Dietary Pattern Analysis, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011.

Food groups	Food items
Rice	Cooked White Rice
Pasta	Cooked Noodles, gnocchi, lasagna, cannelloni
Breads, Toasts and Crackers	French bread, Italian bread, loaf bread, buns, French toast, cookies, crackers
Whole Breads	Whole wheat bread, Light whole bread
Fruits	Fresh fruits
Leafy vegetables	Lettuce, kale, escarole, spinach, cabbage, watercress, chard, arugula
Canned vegetables	Corn, peas, olives, hearts of palm, mushrooms, pickles
Non-leafy vegetables	Tomato, carrot, beet, chayote, cucumber, eggplant, okra, pumpkin, zucchini
Beef	Steak beef, ground beef, beef ribs (all cooking methods)
Pork	Pork chop, pork ribs, pork loin (all cooking methods)
Processed meat	Hamburger, sausages, frankfurters, nuggets, bacon, canned sardines, canned tuna
Poultry	Chicken, turkey (all cooking methods)
Chocolate powder	Cocoa powder, chocolate powder
Yellow cheese	Mozzarella cheese, Parmesan cheese, Cheddar cheese, Provolone cheese
White cheese	White cheese, Cottage cheese, Ricotta cheese, Cream cheese
Whole Milk	Fluid whole milk (3% fat), whole milk powder
Low-fat and skim milk	Reduced fat milk (2% fat), Skim milk, skim milk powder
Other dairy products	Yogurt, fermented Milk
Eggs	Fried eggs, scrambled eggs, omelet, boiled eggs, egg white, egg yolk
Other pulses	Cooked soybeans, lentils, chickpeas, white beans, Adzuki beans, snow peas
Beans	Cooked brown beans, black beans
Butter and margarine	Salted butter, unsalted butter, salted margarine, unsalted margarine, light margarine
Cakes and pastries	White cake, sweet pies, milk candy, chocolate pudding, peanut brittle, ice cream
Salty snacks	French fries
Sandwiches	Hot dog, hamburger sandwich, pizza, kebab, croquette, croissant, Italian focaccia
Coffee and Tea	Coffee, instant coffee, herbal tea
Soda pop	Coke, Diet Coke, Orange soda, Lemon soda, Guaraná soda
Fruit juices	Natural fruit juices, Industrialized fruit juices
Alcoholic beverages	Beer, wine, spirits, cognac, champagne
Cold cuts	Ham, mortadella, salami, roast beef
Salad dressing	Soybean oil, sunflower oil, olive oil, salt, vinegar
Table Sugar	White sugar
Fatty Sauces and mayonnaise	White sauce, soy sauce, Worcestershire sauce, mustard sauce, ketchup, mayonnaise
Spices	Garlic, oregano, scallions, parsley, coriander, ground pepper

Table 2. Factor-loading matrix for dietary patterns derived according to different rotation methods, HS-SP, Brazil, 2008-2011.

Food groups	Varimax rotation		Promax rotation		Oblimin Rotation		
	Factor 1	Factor2	Factor 1	Factor2	Factor 1	Factor2	Communality
Rice	<u>0.72</u>	0.06	<u>0.72</u>	0.13	<u>0.71</u>	0.06	0.52
Beans	<u>0.67</u>	-0.03	<u>0.67</u>	0.03	<u>0.67</u>	-0.03	0.45
Table Sugar	<u>0.28</u>	-0.02	<u>0.28</u>	0.01	<u>0.29</u>	-0.02	0.08
Breads, Toasts and Crackers	<u>0.25</u>	-0.01	<u>0.25</u>	0.02	<u>0.25</u>	-0.01	0.06
Butter and margarine	0.24	0.06	0.23	0.09	0.23	0.06	0.06
Beef	0.20	0.10	0.19	0.12	0.18	0.10	0.05
Low-fat and skim milk	-0.21	0.15	-0.22	0.13	-0.23	0.15	0.07
Salad dressing	0.19	<u>0.73</u>	0.16	<u>0.75</u>	0.08	<u>0.74</u>	0.57
Leafy vegetables	0.10	<u>0.62</u>	0.07	<u>0.63</u>	0.00	<u>0.63</u>	0.39
Non-leafy vegetables*	0.00	<u>0.58</u>	-0.03	<u>0.58</u>	-0.09	<u>0.59</u>	0.34
Spices	0.05	<u>0.32</u>	0.03	<u>0.32</u>	0.00	<u>0.32</u>	0.10
Whole Breads	-0.19	0.24	-0.20	0.22	-0.23	<u>0.25</u>	0.10
White cheese	-0.18	0.24	-0.20	0.22	-0.22	0.24	0.09
Fruits	-0.14	0.23	-0.16	0.22	-0.18	0.23	0.07
Fruit juices	-0.01	0.22	-0.02	0.22	-0.05	0.23	0.05
Eggs	0.17	0.11	0.16	0.13	0.15	0.11	0.04
Whole milk	0.15	0.00	0.15	0.02	0.15	0.00	0.02
Processed meat	0.14	0.09	0.14	0.10	0.13	0.09	0.03
Coffee and Tea	0.14	-0.01	0.14	0.00	0.14	-0.01	0.02
Poultry	0.10	0.14	0.09	0.14	0.08	0.14	0.03
Soda pop	0.08	-0.02	0.08	-0.01	0.09	-0.02	0.01
Pork	0.05	0.00	0.05	0.01	0.05	0.00	0.00
Alcoholic beverages	0.02	0.05	0.02	0.05	0.01	0.05	0.00
Salty snacks	0.02	0.07	0.01	0.07	0.01	0.07	0.01
Chocolate powder	0.01	0.05	0.01	0.05	0.00	0.05	0.00
Cold cuts	0.01	0.07	0.01	0.07	0.00	0.07	0.01
Other dairy products	-0.01	0.15	-0.02	0.14	-0.04	0.15	0.02
Canned vegetables	-0.01	0.14	-0.02	0.14	-0.04	0.15	0.02
Yellow cheese	-0.03	0.09	-0.04	0.09	-0.05	0.09	0.01
Cakes/Confectionery products	-0.07	0.09	-0.07	0.09	-0.08	0.09	0.01
Pulses	-0.07	0.08	-0.07	0.07	-0.08	0.08	0.01
Sandwiches/Salty baked goods	-0.09	-0.04	-0.09	-0.05	-0.09	-0.04	0.01
Fatty							
Sauces/Creams/Mayonnaise	-0.11	0.06	-0.11	0.05	-0.12	0.06	0.02
Pasta	-0.12	0.01	-0.12	0.00	-0.12	0.01	0.01
<i>Eigenvalues</i>	1.76	1.51	1.75	1.51	1.77	1.54	-
<i>% variance explained</i>	5.17	4.46	5.15	4.43	5.21	4.52	-

* excluding roots and tubers

Values in bold: factor loadings $\geq |0.20|$

Values in bold and underlined: factor loadings $\geq |0.25|$

KMO = 0.59; Bartlett's sphericity test ($p < 0.001$)

Table 3. Confirmatory Factor Analysis of Dietary Patterns Derived According to Factor Loadings $\geq |0.20|^a$ and Rotation Criteria, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011.

Varimax Rotation		Promax Rotation		Oblimin Rotation	
Food Groups	Factor Loading (SE)	Food Groups	Factor Loading (SE)	Food Groups	Factor Loading (SE)
Factor 1		Factor 1		Factor 1	
Rice	0.79 (0.04)*	Rice	0.73 (0.04)*	Rice	0.73 (0.04)*
Beans	0.66 (0.04)*	Beans	0.68 (0.04)*	Beans	0.68 (0.04)*
Beef	0.23 (0.04)*	Table Sugar	0.26 (0.04)*	Table Sugar	0.26 (0.04)*
Table Sugar	0.23 (0.04)*	Breads, Toasts and Crackers	0.23 (0.05)*	Breads, Toasts and Crackers	0.23 (0.05)*
Butter and margarine	0.21 (0.05)*	Butter and margarine	0.22 (0.05)*	Butter and margarine	0.22 (0.05)*
Breads, Toasts and Crackers	0.19 (0.05)*	White cheese	-0.22 (0.04)*	White cheese	-0.22 (0.04)*
Low-fat and skim milk	-0.15 (0.04)*	Whole Breads	-0.21 (0.04)*	Whole Breads	-0.21 (0.04)*
		Low-fat and skim milk	-0.17 (0.03)*	Low-fat and skim milk	-0.17 (0.03)*
Factor 2		Factor 2		Factor 2	
Salad dressing	0.76 (0.03)*	Salad dressing	0.78 (0.03)*	Salad dressing	0.78 (0.03)*
Leafy vegetables	0.64 (0.03)*	Leafy vegetables	0.63 (0.03)*	Leafy vegetables	0.63 (0.03)*
Non-leafy vegetables	0.57 (0.03)*	Non-leafy vegetables	0.56 (0.03)*	Non-leafy vegetables	0.56 (0.03)*
Spices	0.33 (0.04)*	Spices	0.32 (0.04)*	Spices	0.32 (0.04)*
White cheese	0.20 (0.04)*	White cheese	0.23 (0.04)*	White cheese	0.23 (0.04)*
Fruit juices	0.20 (0.04)*	Whole Breads	0.22 (0.04)*	Whole Breads	0.22 (0.04)*
Whole Breads	0.19 (0.04)*	Fruit juices	0.20 (0.04)*	Fruit juices	0.20 (0.04)*
Fruits	0.19 (0.04)*	Fruits	0.18 (0.04)*	Fruits	0.18 (0.04)*
Goodness-of-fit indexes		Goodness-of-fit indexes		Goodness-of-fit indexes	
χ^2 (90 d.f.)*	634.14	χ^2 (74 d.f.)*	538.39	χ^2 (74 d.f.)*	538.39
χ^2 /d.f.	7.05	χ^2 /d.f.	7.28	χ^2 /d.f.	7.28
RMSEA (90% CI)	0.07 (0.06, 0.08)	RMSEA (90% CI)	0.08 (0.07, 0.08)	RMSEA (90% CI)	0.08 (0.07, 0.08)
CFI	0.66	CFI	0.70	CFI	0.70
TLI	0.60	TLI	0.63	TLI	0.63
SRMR	0.07	SRMR	0.07	SRMR	0.07

Abbreviations: χ^2 /d.f., adjusted Chi-Squared test; CFI, comparative fit index; RMSEA, residual mean square error of approximation; SRMR, standardized root mean square residual; TLI, Tucker-Lewis index; * $P < 0.01$; ^a Factor loadings $\geq |0.20|$ from Exploratory Factor Analysis.

Table 4 - Confirmatory Factor Analysis of Dietary Patterns Derived According to Factor Loadings $\geq |0.25|^a$ and Rotation Criteria, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011.

Varimax Rotation		Promax Rotation		Oblimin Rotation	
Food Groups	Factor Loading (SE)	Food Groups	Factor Loading (SE)	Food Groups	Factor Loading (SE)
Factor 1		Factor 1		Factor 1	
Rice	0.75 (0.05)*	Rice	0.79 (0.06)*	Rice	0.79 (0.06)*
Beans	0.71 (0.06)*	Beans	0.67 (0.06)*	Beans	0.67 (0.06)*
Table Sugar	0.22 (0.04)*	Table Sugar	0.21 (0.04)*	Table Sugar	0.21 (0.04)*
Breads, Toasts and Crackers	0.16 (0.04)*	Breads, Toasts and Crackers	0.16 (0.04)*	Breads, Toasts and Crackers	0.16 (0.04)*
Factor 2		Factor 2		Factor 2	
Salad dressing	0.82 (0.03)*	Salad dressing	0.84 (0.03)*	Salad dressing	0.82 (0.03)*
Leafy vegetables	0.61 (0.03)*	Leafy vegetables	0.61 (0.03)*	Leafy vegetables	0.61 (0.03)*
Non-leafy vegetables	0.54 (0.03)*	Non-leafy vegetables	0.53 (0.03)*	Non-leafy vegetables	0.54 (0.03)*
Spices	0.32 (0.04)*	Spices	0.32 (0.04)*	Spices	0.32 (0.04)*
				Whole Breads	0.15 (0.04)*
Goodness-of-fit indexes		Goodness-of-fit indexes		Goodness-of-fit indexes	
χ^2 (20 d.f.)*	88.27	χ^2 (19 d.f.)*	69.68	χ^2 (26 d.f.)*	147.63
χ^2 /d.f.	4.41	χ^2 /d.f.	3.67	χ^2 /d.f.	5.68
RMSEA (90% CI)	0.06 (0.04, 0.07)	RMSEA (90% CI)	0.05 (0.04, 0.06)	RMSEA (90% CI)	0.07 (0.06, 0.08)
CFI	0.92	CFI	0.94	CFI	0.87
TLI	0.89	TLI	0.91	TLI	0.82
SRMR	0.05	SRMR	0.04	SRMR	0.05

Abbreviations: χ^2 /d.f., adjusted chi-squared test; CFI, comparative fit index; RMSEA, residual mean square error of approximation; SRMR, standardized root mean square residual; TLI, Tucker-Lewis index

* $P < 0.01$

^a Factor loadings $\geq |0.25|$ from Exploratory Factor Analysis.

Figure 1. Scree Plot of the eigenvalues of unrotated factors, Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), Brazil, 2008-2011.

REFERENCES

1. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):3-9.
2. Messina M, Lampe JW, Birt DF, et al. Reductionism and the narrowing nutrition perspective: time for reevaluation and emphasis on food synergy. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(12):1416–1419.
3. Jacob DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(suppl):508S-513S.
4. Bandalos DL, Boehm-Kaufman MR. Four Common Misconceptions in Exploratory Factor Analysis. In: Lance CE, Vandenberg RJ. *Statistical and Methodological Myths and Urban Legends: Doctrine, Verity and Fable in the Organizational and Social Sciences*. New York: Routledge; 2009. p.61-87.
5. Bountziouka V, Panagiotakos DB. The role of rotation type used to extract dietary patterns through principal component analysis, on their short-term repeatability. *Journal of Data Science*. 2012;10(1): 19-36.
6. Rietveld T, Van Hout R. *Statistical Techniques for the Study of Language and Language Behaviour*. Berlin/New York: Mouton de Gruyter; 1993.
7. Floyd FJ, Widaman KF. Factor analysis in the development and refinement of clinical assessment instruments. *Psychol Assess*. 1995; 7(3):286-299.
8. Saas DA. Factor loading estimation error and stability using exploratory factor analysis. *Education Psychology Measurement*. 2010; 70(4):557-577.
9. Newby PK, Muller D, Tucker KL. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):759-767.
10. Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, et al. Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1079-1092.
11. Bell RA, Quandt SA, Vitolins MZ, et al. Dietary patterns of older adults in a rural, tri-ethnic community: a factor analysis approach. *Nutr Res*. 2003;23(10):1379-1390.

12. Frémeaux AE, Hosking J, Metcalf BS, et al. Consistency of children's dietary choices: annual repeat measures from 5 to 13 years (EarlyBird 49). *Brit J Nutr.* 2011;106(5):725-731.
13. Gittelsohn J, Wolever TMS, Harris SB, et al. Specific patterns of food consumption and preparation are associated with diabetes and obesity in a native Canadian community. *J Nutr.* 1998; 128(3): 541-547.
14. Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, et al. Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: does vegetable- and fish-rich diet improve mortality? An exploratory study. *Geriatrics and Gerontology International.* 2012;12(suppl.1):59-67.
15. Togo P, Heitmann BL, Sorensen TIA, et al. Consistency of food intake factors by different dietary assessment methods and population groups. *Brit J Nutr.* 2003;90(3):667-678.
16. Stefani E de, Boffetta P, Fagundes RB, et al. Nutrient patterns and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a factor analysis in Uruguay. *Anticancer Res.* 2008; 28(4C): 2499-2506.
17. Stefani E de, Aune D, Deneo-Pellegrini H, et al. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a factor analysis in Uruguay. *Medical Hypotheses and Research.* 2009; 5(1/2):37-46.
18. Peter JP. Construct validity: a review of basic issues and marketing practices. *J Marketing Research.* 1981;18:133-145.
19. Fabrigar LR, MacCallum RC, Weneger DT, Strahan EJ. Evaluating the use of exploratory factor analysis in psychological research. *Psychological Methods.* 1999;4(3):272-299.
20. Rahim MA, Magner NR. Confirmatory factor analysis of the styles of handling interpersonal conflict: first-order factor model and its invariance across groups. *J Applied Psychology.* 1995;80(1):122-132.
21. Raper N, Perloff B, Ingwersen L, et al. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Comp and Anal.* 2004; 17(3-4): 545-55.
22. Thompson FE, Subar AF, Loria CM, Reedy JL, Baranowski T. Need for technological innovation in dietary assessment. *J Am Diet Assoc.* 2011;110(1): 48-51.
23. Pinheiro AVB, Lacerda EM de A, Benzecry EH, et al. Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2001.

24. 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.
25. de Souza R de LV, Madruga SW, Gigante DP, Santos IS, Barros AJD, Assunção MCF. Dietary patterns and associated factors among children one to six years of age in a city in Southern Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2013; 29(12):2416-2426.
26. Vilela AM de F, Sichieri R, Pereira RA, Cunha DB, Rodrigues PRM, Gonçalves-Silva RM, Ferreira MG. Dietary patterns associated with anthropometric indicators of abdominal fat in adults. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30(3):502-510.
27. Cunha DB, de Almeida RMVR, Sichieri R, Pereira RA. Association of dietary patterns with BMI and waist circumference in a low-income neighbourhood in Brazil. *Brit J Nutr*. 2010; 104:908-913.
28. Sichieri R, Castro JFG, Moura AS. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população urbana brasileira. *Cad. Saúde Pública*. 2003; 19(Sup. 1):S47-S53.
29. Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, et al. The MSM program: Web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(suppl. 1):S87-S91.
30. Kline RB. Principles and practice of Structural Equation Modelling. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2005.
31. Mplus user's guide. Mplus Statistical Analysis With Latent Variables. 6th ed. Los Angeles: Muthén & Muthén; 2010.
32. Hair JF, Black WC, Babin BJ, et al. Multivariate data analysis. 6th ed. New Jersey: Prentice Hall; 2005.
33. Hayton JC, Allen DG, Scarpello V. Factor retention decisions in exploratory factor analysis: a tutorial on parallel analysis. *Organizational Research Methods*. 2004; 7(2):191-205.
34. Velie EM, Schairer C, FloodA, et al. Empirically derived dietary patterns and risk of postmenopausal breast cancer in a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(6):1308-1319.
35. Newby PK, Weismayer C, Akesson A, et al. Long-term stability of food patterns identified by use of factor analysis among Swedish women. *J Nutr*. 2006; 136(3):626-633.

36. Harriss LR, English DR, Powles J, et al. Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):221-229.
37. Marchioni DML, Fisberg RM, Filho JF de G, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil. *J Pub Health.* 2007;41(1):19-26.
38. McNaughton SA, Mishra GD, Stephen AM, et al. Dietary patterns throughout adult life are associated with body mass index, waist circumference, blood pressure, and red cell folate. *J Nutr.* 2007; 137:99-105.
39. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2008; 117(6):754-761.
40. Safari A, Shariff ZM, Kandiah M, Rashidkhani B, Fereidooni F. Dietary patterns and risk of colorectal cancer in Tehran Providence: a case-control study. *BMC Public Health.* 2013;13:222.
41. Kaiser HF. The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika.* 1958; 23(3): 187–200.
42. Abdi H. Factor rotations in factor analyses. In: Lewis-Beck M, Bryman A, Futing T, eds. *Encyclopedia for Research Methods for the Social Sciences.* California: Sage; 2003.792-795.
43. Browne MW. An overview of analytic rotation in exploratory factor analysis. *Multivariate Behavior Research.* 2001;36(1):111-150.
44. Hong S, Song YJ, Lee KH, Lee HS, Lee M, Jee SH, Joung H. A fruit and dairy dietary pattern is associated with a reduced risk of metabolic syndrome. *Metab Clin Exper.* 2012; 61(2012):883-890.
45. Shin J-Y, Kim J-M, Kim Y. Associations between dietary patterns and hypertension among Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2010). *Nutr Res Pract.* 2013;7(3):224-232.
46. Stricker MD, Onland-Moret NC, Boer JMA, van der Schouw YT, Verschuren WMM, May AM, Peeters PHM, Beulens JWJ. Dietary patterns derived from principal component- and k-means cluster analysis: long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23:250-256.
47. Kim JH, Lee JE, Jung JK. Dietary pattern classifications and the association with general obesity and abdominal obesity in Korean women. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(10):1550-1559.

48. Miller PE, Morey MC, Hartman TJ, Snyder DC, Sloane R, Cohen HJ, Demark-Wahnefried W. Dietary patterns differ between urban and rural older, long-term survivors of breast, prostate, and colorectal cancer and are associated with body mass index. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(6):824-831.
49. Selem SS de C, Castro MA, César CLG, Marchioni DML, Fisberg RM. Associations between dietary patterns and self-reported hypertension among Brazilian adults: a cross-sectional population-based study. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(8):1216-1222.
50. Bentler PM. Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull*. 1990;107(2):238– 246.
51. Bentler PM, Bonett DG. Significance tests and goodness of fit in the analysis of covariance structures. *Psychol Bull*. 1980;88(3):588– 606.
52. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. In: Bollen KA, Long JS, eds. *Testing Structural Equation Models*. California, CA: Sage; 1993: 136–162.
53. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*. 1999; 6(1):1-55.
54. Hooper D, Coughlan J, Mullen MR. Structural Equation Modelling: guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*. 2008; 6(1): 53-60.
55. Asparouhov T, Muthén BO. Exploratory structural equation modeling. *Structural Equation Modeling*. 2009;16:397–438.
56. Tucker KL. Assessment of usual dietary intake in population studies of gene-diet interaction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(2):74-81.

8.2 SEGUNDO MANUSCRITO

Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults – evidences from a population-based study

*Michelle Alessandra de Castro*¹

*Valéria Troncoso Baltar*²

*Dirce Maria Lobo Marchioni*¹

*Regina Mara Fisberg*¹

¹Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 São Paulo, Brazil. P.O.Box: 01246-904. Phone: +55 11 3061
7869. Fax: +55 11 3061 7705.

²Department of Epidemiology and Biostatistics. Federal Fluminense University
Travessa Marquês de Paraná, 303, Niteroi-RJ, Brasil. P.O.Box: 24030-210. Phone: +55
21 2629 9342.

Keywords: leptin; obesity; cardiometabolic risk factors; adults; structural equation
model; cross-sectional study

Abbreviations

LEP, leptin;

BW, body weight;

BMI, body mass index;

WC, waist circumference;

BP, blood pressure;

SBP, systolic blood pressure;

DBP, diastolic blood pressure;

TC, total cholesterol;

HDL, high-density lipoprotein;

LDL, low-density lipoprotein;

TG, triacylglycerol;

TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio;

TG/HDL, triacylglycerol/high-density lipoprotein ratio;

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein;

FPG, fasting plasma glucose;

SEM, structural equation model;

AIC, Akaike criterion;

BIC, Bayesian criterion;

χ^2 (d.f.), Chi-squared test (degrees of freedom);

χ^2 /d.f., Adjusted Chi-squared test;

RMSEA (90% CI), Residual Mean Square Error of Approximation (90% Confidence Interval);

CFI, Comparative Fit Index;

NNFI, Non-Normed Fit Index;

SRMR, Standardized Root Mean Square Residual;

MLR, robust maximum likelihood method;

NPY, neuropeptide Y;

MCH, melanin-concentrating hormone;

AGRP, agouti-related peptide;

α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone;

CRH, corticotrophin-releasing hormone;

CETP, cholesteryl ester transfer protein.

Abstract

Objective: At elevated concentrations, circulating leptin has been associated with metabolic disturbances namely insulin resistance, elevated blood pressure, inflammation and endothelial dysfunction. Since women have higher leptin concentrations than men, it is possible that effects of leptin on metabolic profile are different between sexes. This study aimed to investigate whether leptin is one of the key hormones to sex-differences in pathophysiology of cardiometabolic risk.

Methods: Participants were 178 men and 284 women (average age: 53.9y), evaluated in a cross-sectional population-based study performed in Brazil. A Structural Equation Model was used to test a theoretic pathway for the relationship between serum leptin, obesity indicators (body weight and waist circumference) and cardiometabolic risk factors (high-sensitivity C-reactive protein; blood pressure; atherogenic dyslipidemia - total cholesterol/HDL-cholesterol ratio and triacylglycerol/HDLcholesterol ratio; and fasting plasma glucose) stratified by sex.

Results: In men, increasing one standard deviation (s.d.) in serum leptin predicted an increase in 0.731 s.d. in body weight and in 0.123 s.d. in C-reactive protein. Serum leptin had positive and significant indirect effects on men's total cholesterol/HDL-cholesterol ratio ($\beta=0.215$), triacylglycerol/HDLcholesterol ratio ($\beta=0.209$), and fasting glucose ($\beta=0.173$). In women, serum leptin predicted an increase of 0.675 s.d. in body weight and had positive indirect effects on all cardiometabolic risk factors evaluated.

Conclusion: Serum leptin was indirectly related to cardiometabolic risk factors and its relation was modest and different between sexes. The effects of leptin through mediation of body weight and waist circumference highlight the importance of weight control to prevent cardiometabolic disorders in middle-aged adults.

Introduction

Leptin (LEP) is an adipocyte-derived hormone encoded by the *ob* gene that acts on receptors of the hypothalamic neurons for the control of appetite (anorexic effect) and energy expenditure (catabolic effect), playing an important role in regulating body weight [1-2]. In physiological circulating concentrations, LEP also regulates metabolic functions that facilitate glucose oxidation, improves insulin sensitivity, regulates cardiac and vascular contractility by modulating the local production of nitric oxide and controls the sympathetic tone and arterial blood pressure [2].

The adipocyte release of LEP into the bloodstream is affected by short-term changes in energy balance and is proportional to the size of the adipose tissue mass [3]. It is recognized that women have a higher body fat mass than men and this may contribute to the greater circulating LEP concentrations among females [4].

Elevated circulating LEP (hyperleptinemia), a common feature in obesity states, has been related to a worse metabolic profile, characterized by insulin resistance, elevated blood pressure, acute and chronic inflammation, endothelial dysfunction and other obesity-related cardiometabolic factors [1,2,5,6,7]. Considering that women have higher LEP concentrations than men [4] it is possible that the effects of LEP on metabolic profile are different between sexes [8] and this may contribute to discrepancies in prevalence of cardiometabolic disorders among these groups [9,10].

To simultaneously investigate the effects of LEP on the complex net of connections among obesity-related cardiometabolic factors, the aim of this study was to propose and test a biological pathway using the structural equation model approach (SEM) with the underlying hypothesis that LEP is one of the key hormones that contributes to sex-differences in the pathophysiology of cardiometabolic risk.

Methods

Study population

Data came from the Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), a cross-sectional population-based survey, designed to collect health and nutrition information as well as life conditions on a sample of residents of the city of São Paulo, Brazil, between March 2008 and August 2011.

A two-stage cluster sampling of census tracts and households was performed. In the first stage, 70 census tracts were randomly selected from the totality of urban census tracts in the city of São Paulo as the primary sampling units. In the second stage, households were randomly selected within census tracts, in order to allow data collection from about 600 adults (20-59 years) and 600 elderly (60 years and over) of both genders.

A total of 1,102 individuals aged 20 years and more were evaluated in the first stage of data collection which occurred in 2008 and 2009. In this stage, a sociodemographic questionnaire was applied by qualified interviewers in individuals' homes. In the second stage of the study, which occurred between 2010 and 2011, a total of six telephone contacts and one home visit per individual were performed in order to find and invite the same individuals to participate. Of the individuals who were found, a total of 592 accepted to participate and underwent a blood sample and a blood pressure (BP) collection as well as anthropometric measurements. For the present study, only individuals with complete anthropometric, biochemical and BP information were included in analysis (n=462).

This study was conducted according to the guidelines established in the Declaration of Helsinki. All procedures involving human subjects in this study were approved by the Research Ethics Committees at the School of Public Health, University

of São Paulo (USP). All participants provided informed written consent before data collection in each stage of the study.

Anthropometric measurements

Anthropometric measurements, BP and blood samples were collected in participant homes by a trained nursing assistant following standardized protocols developed for the study. Body weight (BW) (kg), height (cm) and WC (cm) were taken on each individual according to procedures recommended by the World Health Organization (WHO) [11,12]. BW, height and WC were measured in duplicate using a calibrated digital scale (Tanita®, HD-313, accuracy: 100 grams), a portable wall-mounted stadiometer (Seca®, model 208, accuracy: 1 millimeter) and a flexible anthropometric tape, respectively. The measurement of BW and height was performed with the individual standing firmly on a level surface, using light clothes and without shoes. WC was measured midway between the lowest rib and the iliac crest at the end of expiration [11]. The BW reading was recorded to the nearest 0.1 kg, while height and WC were recorded to the nearest 0.1 cm. Arithmetic means of BW, height and WC were calculated. The BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in square meters. The prevalence of overall obesity was determined according to BMI cut-off values proposed by WHO [11]. The prevalence of abdominal obesity was determined according to the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) criterion, that proposes the cut-offs of $WC \geq 102$ cm for men and $WC \geq 88$ cm for women as indicative of abdominal/central obesity [13].

Blood pressure

BP was measured according to the 5th Brazilian Guidelines for Hypertension [14] using a validated oscillometer (Omron®, model HEM-712C, Omron Health Care, Inc, USA). Participants rested five minutes while sitting before measurements, with arm supported at heart level. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were initially measured in the right arm. One minute after the first measurement, SBP and DBP were measured in the left arm. Two additional BP measurements were obtained in the arm with the largest values of SBP and DBP, taking one-minute interval between them. The arithmetic means of the two last measurements of SBP and DBP were calculated and considered for analysis.

Blood samples

Blood samples were collected by venipuncture in two 10-ml vacutainers after 12 hours of overnight fasting. Blood samples were kept in a polystyrene box with ice packs and transported for a maximum of 2 hours to the laboratory for immediate centrifugation at 1448g (3000 rpm) for 15 minutes at room temperature. After centrifugation, serum samples were stored at -80°C until analysis. Serum total cholesterol (TC) and fractions (very low-density lipoprotein [VLDL], low density lipoprotein [LDL], high-density lipoprotein [HDL]) as well as serum triacylglycerol (TG) were determined by enzymatic-colorimetric method. Total cholesterol/high-density lipoprotein ratio (TC/HDL) and triacylglycerol/high-density lipoprotein ratio (TG/HDL) were calculated. Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was determined by an automated immunoturbidimetric assay system (IMMAGE immunochemistry system) with a minimum detectable dose of 0.06 mg/L. Serum LEP concentrations were determined using a human radioimmunoassay kit (h-leptin RIA,

HL-81K, Millipore, Missouri, USA) with a minimum detectable dose of 0.437 ng/mL. Fasting plasma glucose (FPG) was measured by enzymatic-colorimetric glucose oxidase procedure (GOD-Trinder, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brazil) with a minimum detectable dose of 2 mg/dL.

Statistical analyses

The Mann-Whitney U-test was used to compare serum LEP concentrations and metabolic characteristics between sexes. The association of the prevalence of obesity, abdominal obesity, hypertension, diabetes, hypertriglyceridemia, low HDL, high LDL, and metabolic syndrome with sex was evaluated through a χ^2 test. All descriptive analyses were conducted using Stata (Statistics/Data Analysis, version 12.0, Texas, USA) and a significance level of 0.05 was considered.

Structural Equation Model (SEM)

The pathway for the relationship between serum LEP and cardiometabolic risk factors, i.e., inflammation (hs-CRP), BP (SBP and DBP), atherogenic dyslipidemia (TG/HDL and TC/HDL) and FPG (**Figure 1**) was tested through SEM. This method was previously applied to handle multifactorial conditions, such as atherosclerosis [15] and BP [16]. SEM allows investigators to test the validity of a model based on a set of measured variables in an attempt to explain their observed variances and covariances [16]. Furthermore, SEM enables multiple linear equations including direct and indirect effects, as well as latent variables (i.e., not directly observed variables), features not allowed by traditional regression methods.

Based on evidence from literature [8,17], it was hypothesized that serum LEP, a surrogate marker of adipose tissue, may affect cardiometabolic risk factors differently

for men and women. Hence, the biological model was stratified by sex for a better controlling for its effect on the relationship between LEP and cardiometabolic risk. In our model, LEP could ultimately affect BW through regulating food intake and energy expenditure in both men and women [2], which in turn could affect WC, a proxy of abdominal obesity. FPG, SBP, DBP, TG/HDL, TC/HDL and hs-CRP are the cardiometabolic risk factors hypothesized to be directly affected by LEP and WC, in view of the several metabolic disorders that may be associated with excessive circulating LEP in obesity states [1]

Correlations between blood pressure variables (SBP and DBP) and indexes of atherogenic dyslipidemia (TG/HDL and TC/HDL) were estimated. Also, correlations of FPG with TG/HDL, TC/HDL and hs-CRP were expected, owing to previous reports toward the association of glucose metabolic disturbances with atherogenic dyslipidemia and inflammation [18].

Indirect effects of LEP through the mediation of BW and WC on the cardiometabolic risk factors were also hypothesized, considering the link between high circulating LEP with obesity and elevated cardiometabolic risk. Potential confounding variables, including age and race/ethnicity were adjusted by including their effects on LEP, BW, WC, hs-CRP, FPG, SBP, DBP, TG/HDL and TC/HDL. Antihypertensive, hypocholesterolemic and antidiabetic medications were also considered as potential confounding variables and had their respective effects on BP, atherogenic dyslipidemia, and FPG variables controlled in the model.

The adjusted chi-squared test ($\chi^2/\text{degrees of freedom}$), the comparative fit index (CFI), the Non-Normed Fit Index (NNFI), the residual mean square error of approximation (RMSEA) and its 90% confidence interval (90% CI), and the standardized root mean square residual (SRMR) were used to assess model fit.

Acceptable model fit was defined in accordance with: $\chi^2/\text{degrees of freedom} < 3.0$, CFI (> 0.90), NNFI (> 0.90), RMSEA (≤ 0.06 , 90% superior CI < 0.08) and SRMR (≤ 0.08) [19]. A significance level of 0.05 was considered.

Mplus software (version 6.12, Muthén & Muthén, Los Angeles, CA) was used to perform the SEM. The robust maximum likelihood method (MLR) was used for parameter estimation. The MLR was chosen because it is appropriate for non-normally distributed data [20]. Standardized estimates of regression coefficients, correlation coefficients and indirect effects were reported as well as model fitness.

Results

Participants' characteristics

Participants included 178 men and 284 women, mainly of white race. Women presented lower means of BW, height, DBP, TG, TC/HDL ratio and TG/HDL ratio and higher means of BMI, HDL, hs-CRP and LEP than men. On average, the LEP concentration among women was almost three-fold the LEP concentration among men. Hypertriglyceridemia was more frequent among men while the prevalence of low HDL, abdominal obesity and metabolic syndrome was more frequent among women. All other variables had similar distributions between sexes (**Table 1**).

SEM

Table 2 shows standardized coefficients and SEM goodness-of-fit for the model considering the relationship of LEP with cardiometabolic risk factors separately by sex. The goodness-of-fit indexes indicated an acceptable model fit. The standardized coefficients can be interpreted as the impact of the increase of one standard deviation (s.d.) unit in the exploratory variable on the response variable, which is also in s.d. unit.

In men, the increase of one s.d. in LEP was associated with an increase of 0.731 s.d. in BW ($p<0.001$) and a 0.123 s.d. in hs-CRP ($p=0.043$) after adjustment for age and race/ethnicity. The direct effects of LEP on SBP, DBP, indexes of atherogenic dyslipidemia and FPG were not statistically significant. For each one s.d. increase in men's BW, an increase in 0.886 s.d. of WC was observed. The direct effects of WC were statistically significant on TG/HDL and TC-HDL, as well as on FPG, but not on SBP, DBP and hs-CRP.

As expected, a significant positive correlation was found between SBP and DBP and between TG/HDL and TC/HDL among men. However, a non-significant correlation was observed for FPG with indexes of atherogenic dyslipidemia and inflammation.

In women, the increase of one s.d. in LEP was associated with an increase of 0.675 s.d. in BW ($p<0.001$), after adjustment for potential confounding factors. However, for all cardiometabolic risk factors evaluated, LEP had no significant direct effects. By contrast, the direct effects of women's WC were significant on TG/HDL, TC-HDL and FPG, as well as on blood pressure variables and hs-CRP.

Similar to men, a positive correlation was observed between SBP and DBP, and between TG/HDL and TC/HDL in women. In addition, a modest positive correlation was found for FPG with indexes of atherogenic dyslipidemia and inflammation.

The indirect effects of LEP on cardiometabolic risk factors among men and women are shown in **Table 3**. Among men, the indirect effects of LEP mediated by BW and WC were significant on TG/HDL, TC/HDL and on FPG. No indirect effect of LEP was statistically significant on blood pressure neither on inflammation. Conversely, among women, all cardiometabolic risk factors were statistically affected by LEP through mediating effects of BW and WC.

The adjustment for the potential confounding variables revealed no effects of age and race/ethnicity on LEP, but showed positive effects of age on the most cardiometabolic risk factors evaluated in both sexes (data not shown).

Discussion

Based on a SEM analysis, this study indicated that sex-differences in LEP concentration are associated with different indirect effects of this hormone on classical markers of cardiometabolic risk in adults. The findings of this study showed that an elevated concentration of LEP in women was indirectly associated with a larger number of obesity-related cardiometabolic disturbances when compared to the same-aged men.

In normal conditions, LEP acts as a hormonal signal, bridging the peripheral adipose tissue to the central nervous system (hypothalamus) for body weight regulation [21]. For this, LEP has to pass from the circulation to the blood-cerebrospinal fluid and/or the blood-brain barrier before reach the brain and then, the hypothalamus [22]. Once bound to the hypothalamic receptor, LEP inhibits food intake and increases energy expenditure, through a signaling cascade involving suppression of orexigenic neuropeptides, like NPY (neuropeptide Y), MCH (melanin-concentrating hormone), and AGRP (agouti-related peptide); and stimulation of anorexigenic neuropeptides, such as α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) and CRH (corticotrophin-releasing hormone) [23].

In obesity conditions, LEP concentrations are increased due to the over secretion of this hormone by the increased adipose tissue. It also has been suggested that an impairment of the LEP signaling to the hypothalamus, i.e., the LEP resistance, may contribute to increase the circulating LEP levels. The possible underlying mechanisms of LEP resistance are the limitation/saturation of the blood-cerebrospinal fluid and the

blood-brain barrier LEP transport system [22]; the mutation in the *ob* gene or in the hypothalamic receptor gene (*db* gene); the down-regulation of hypothalamic receptor expression, and the failure in intracellular signal transduction and translation of the hypothalamic receptor [1,2].

The higher LEP concentration among women might be explained by the size and distribution of abdominal fat tissue in this sex. It has been shown that women have more total and subcutaneous fat and lower abdominal visceral fat than men even with the same waist circumference [4,24]. Subcutaneous fat is the main fat tissue compartment to produce LEP, and its production is two to three-fold the one of visceral fat among women [25].

Additionally, LEP is linked to sex-steroid hormones, with higher estrogen and lower testosterone circulating levels being associated with higher LEP concentrations. [26,28]. In animal models, LEP suppression was observed in rats who underwent ovariectomy [29], which reinforces the evidences toward the stimulating effect of estrogen on LEP secretion [30]. Similarly, a lower concentration of LEP is expected in postmenopausal women owing to the decline in the ovarian estrogen synthesis, the increase of circulating testosterone and the redistribution of body fat mass (from subcutaneous to the visceral depot) [26,27,31]. Among Brazilian women, for example, a lower concentration of LEP may occur from 51.2 years onward, considering their average age of onset of menopause [32]. In this study, however, no differences were found in serum LEP concentration between women above and below this age (mean of LEP: 27.2 vs. 28.8 ng/mL, respectively; $p=0.728$) as well as in its effects on cardiometabolic risk factors (data not shown).

Besides the effects on LEP concentration, the redistribution of body fat mass may also contribute to increase women's cardiometabolic risk, since visceral fat mass

has elevated lipolytic activity induced by catecholamines that can lead to a mobilization of free-fatty acids to the bloodstream, and consequently, to a dysregulation in glucose and lipid metabolisms [26]. Further studies including sex-steroid hormones should be performed to better investigate their effects on leptin and the variables of cardiometabolic risk, especially among women.

In both sexes, LEP had positive indirect effects through mediation of BW and WC on indexes of atherogenic dyslipidemia and on FPG, after controlling for age, race/ethnicity and medication use. These findings are in agreement with the rationale that detrimental effects of LEP on lipoprotein and glucose metabolisms are obesity-dependent. The biological mechanisms toward the relation of LEP and dyslipidemia are not clearly understood. It has been suggested that LEP modulates HDL-c and TG metabolisms in type-2 diabetic humans via effects on plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration and/or on phospholipid transfer protein (PLTP) activity, leading to an atherogenic lipoprotein phenotype characterized by low HDL-cholesterol, high TG concentration and small-dense LDL-cholesterol particles [33].

The relation of LEP with fasting glucose was previously reported by Franks and colleagues [34] who demonstrated a significant prediction of glucose intolerance and insulin resistance by plasma LEP in a prospective population-based cohort study among Caucasian middle-aged subjects. In this study, one s.d. increase in baseline LEP predicted an increase in fasting insulin of 0.17 s.d. ($p<0.001$) and in 2-hour plasma glucose of 0.10 s.d. ($p=0.016$). Evidences suggest that elevated LEP concentrations may down-regulate insulin signaling and induce insulin resistance, features that impair glucose homeostasis and contribute to diabetes and atherosclerosis development [1,35].

A sex-specific relation of LEP was observed for blood pressure variables. In fact, a slight but significant indirect association of SBP and DBP with LEP was found

for women but not for men. Different from women, men's blood pressure was not obesity-related, which could explain the lack of indirect effects of LEP on SBP and DBP. Similarly, Samara and colleagues [8] haven't found a significant association between serum LEP and blood pressure using a multiple linear regression analysis in a sample of healthy middle-aged adults. Evidences have suggested that elevated circulating LEP increases arterial blood pressure by stimulating catecholamine neurotransmitters of the sympathetic nervous system, enhancing renal reabsorption of sodium and stimulating an overproduction of endothelin, a potent vasoconstrictor [36].

Furthermore, hs-CRP showed different patterns of relation with LEP between sexes. Among men, hs-CRP was directly affected by LEP, independent of the effects of BW and WC. By contrast, among women, hs-CRP was modestly affected by LEP through mediating effects of BW and WC. It has been argued that LEP can modulate CRP production by eliciting adipocyte interleukin-6 (IL-6) secretion, one of the main cytokines that stimulate hepatic cells to secrete CRP. Also, LEP can activate signals transducers and activators of transcription in intracellular pathways of pro-inflammatory cytokines that stimulate CRP production [2,37].

Another sex-specific finding was the positive correlation of FPG with hs-CRP and atherogenic dyslipidemia observed in women. One of the plausible mechanisms underlying these relationships in women is the insulin resistance induced by elevated concentrations of hs-CRP that leads to disorders on glucose and lipid metabolisms, and consequently, to elevated blood glucose and abnormalities in lipid profile [18].

This study has some methodological features that must be addressed. Applying SEM analysis allowed the estimation of indirect effects of LEP on cardiometabolic risk factors, which contributed to expand the current knowledge of the different roles of this hormone on pathways that lead to cardiometabolic diseases in men and women.

Moreover, SEM allows the simultaneous investigation of multiple dependent and independent variables in a single analysis, a feature not allowed by traditional regression models. Although the models of this study showed an acceptable model fit, they do not rule out other models with equally goodness-of-fit that underlies a different biological pathway for the relationship of LEP with cardiometabolic risk factors.

The cross-sectional design of the study only enabled a snapshot of the pathophysiological mechanism involving LEP, obesity and cardiometabolic risk factors at a single moment in time, which makes difficult to infer about causality. Thus, further studies in longitudinal settings are needed to confirm the present findings. Furthermore, it was not possible to evaluate body composition (e.g., body fat mass), encompass other hormones (e.g., adiponectin, insulin, estrogen, testosterone and thyroid hormones) and investigate additional cardiometabolic risk factors, such as insulin resistance indexes and pro-inflammatory variables. Also, genetic variations related to LEP, obesity and cardiometabolic risk factors could not be evaluated. It is recognized that a pool of genetic variations interact with environmental exposures in a complex fashion, accounting for 40-70% of the population variability in obesity-related indicators (i.e., BMI, sum of skinfold thickness, fat mass, and LEP) [38], 30% of variability in BP [39], 38% of variability in HDL and 26% of variability in the LDL [40].

In summary, this study was the first to show the sex-differences in the indirect association of serum LEP with classical cardiometabolic risk factors. The effects of LEP by mediation of body weight and waist circumference, especially in women, reinforces the importance of weight control as a strategy to prevent deleterious effects of excessive total and abdominal fat tissue and their byproducts on cardiometabolic disorders among middle-aged adults.

Acknowledgments

The Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP) was supported by public funding institutions namely: National Council of Scientific and Technological Development (CNPq; procedural number: 473100/2009-6), State of São Paulo Research Foundation (FAPESP; procedural number: 2009/15831-0) and Department of Health of São Paulo. All institutions supported data collection. CNPq also granted the scholarship to the first author (procedural number: 143115/2011-1).

All authors participated sufficiently in the manuscript preparation to take public responsibility for the article content. M.A.C designed the study's analytic strategy, performed all statistical analyses and drafted the manuscript. V.T.B provided statistical expertise throughout the manuscript and collaborated with manuscript preparation. D.M.L.M supervised statistical analysis and manuscript preparation as well as performed critical revision of the manuscript. R.M.F coordinated data collection, supervised statistical analysis and manuscript preparation and performed critical revision of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

The authors thank Michael Zellner for providing a comprehensive support with English language.

Table 1 - Summary of anthropometric and metabolic characteristics of studied population according to sex, Brazil, 2008-2011.

Variables	All (n=462)		Male (n=178)		Female (n=284)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	53.9	18.8	54.6	19.4	53.4	18.4	0.446
BW (kg)	71.3	15.9	75.9	16.4	68.3	14.9	<0.001
Height (m)	1.62	0.10	1.69	0.08	1.57	0.08	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.3	5.6	26.4	5.1	27.9	5.8	0.014
WC (cm)	96.0	14.7	97.2	14.7	95.2	14.6	0.293
SBP (mmHg)	128.5	20.8	129.6	17.9	127.8	22.5	0.080
DBP (mmHg)	77.2	11.6	78.7	11.8	76.2	11.3	0.003
TC (mg/dL)	197.9	43.9	194.8	43.4	199.8	44.1	0.236
HDL (mg/dL)	50.0	14.0	46.1	14.3	52.4	13.3	<0.001
LDL (mg/dL)	120.6	37.2	118.7	35.9	121.7	38.1	0.534
TG (mg/dL)	138.4	88.2	151.9	103.0	130.0	76.5	0.025
TC/HDL	4.2	1.3	4.5	1.3	4.0	1.2	<0.001
TG/HDL	3.1	2.4	3.6	2.6	2.8	2.1	<0.001
hs-CRP (mg/dL)	2.8	2.2	2.3	2.0	3.0	2.3	<0.001
FPG (mg/dL)	85.0	26.8	83.5	83.5	85.9	31.6	0.174
Serum LEP (ng/mL)	21.1	17.7	10.0	9.6	28.1	18.0	<0.001
White Race (%)	60.4	-	56.2	-	63.0	-	0.143
Hormone Replacement Therapy (%)	-	-	-	-	1.0	-	-
Antihypertensive treatment (%)	14.3	-	11.6	-	16.7	-	0.465
Oral antidiabetic treatment (%)	4.7	-	3.5	-	5.7	-	0.096

Hypocholesterolemic treatment (%)	4.9	-	4.4	-	5.4	-	0.742
Obesity (%) ^a	24.2	-	20.5	-	27.4	-	0.170
Abdominal obesity (%) ^b	46.7	-	25.7	-	65.2	-	<0.001
High LDL (%) ^c	30.5	-	29.6	-	31.3	-	0.455
Low HDL (%) ^d	38.0	-	28.3	-	46.5	-	<0.001
High TG (%) ^e	30.5	-	37.8	-	24.1	-	0.030
Elevated blood pressure (%) ^f	31.2	-	34.6	-	28.2	-	0.414
Elevated fasting plasma glucose (%) ^g	10.3	-	10.1	-	10.4	-	0.427
Metabolic Syndrome (%) ^b	22.1	-	17.5	-	26.2	-	0.020

BW, body weight; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TG, triacylglycerol; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio; TG/HDL, triacylglycerol/ high-density lipoprotein ratio; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; FPG, fasting plasma glucose; LEP, leptin.

^a according to BMI cut-off values WHO (1995)

^b according to NCEP/ATP III criteria (2001)

^c LDL-cholesterol ≥ 130 mg/dL;

^d HDL-cholesterol < 40 mg/dL (men); < 50 mg/dL (women)

^e Tryglycerides ≥ 150 mg/dL

^f SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg

^g Fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL

Table 2 –Parameter estimates and model Goodness-of-fit of the structural equation model on the relationship of serum leptin, obesity and cardiometabolic risk factors in men (n=178) and women (n=284), Brazil, 2008-2011.

Parameters	Interpretation	Men		Women	
		Estimates		Estimates	
		Standardized coefficient	<i>P</i> -value	Standardized coefficient	<i>P</i> -value
<i>Direct effects of Serum Leptin</i>					
β1	BW	0.731	<0.001	0.675	<0.001
β2	SBP	-0.068	0.336	-0.019	0.741
β3	DBP	-0.047	0.533	0.075	0.283
β4	TG/HDL	0.014	0.917	0.039	0.706
β5	TC/HDL	-0.098	0.262	-0.009	0.891
β6	FPG	-0.051	0.438	-0.007	0.945
β7	hs-CRP	0.123	0.043	0.233	0.081
<i>Direct effect of Body Weight</i>					
β8	WC	0.886	<0.001	0.777	<0.001
<i>Direct effects of Waist Circunference</i>					
β9	SBP	0.104	0.174	0.166	0.008
β10	DBP	0.085	0.314	0.157	0.033
β11	TG/HDL	0.322	0.004	0.283	0.004
β12	TC/HDL	0.332	<0.001	0.178	0.018
β13	FPG	0.268	0.002	0.267	0.006
β14	hs-CRP	0.033	0.501	0.128	0.005

Correlation coefficients

ρ_1	SBP and DBP	0.642	<0.001	0.660	<0.001
ρ_2	TG/HDL and TC/HDL	0.612	<0.001	0.646	<0.001
ρ_3	FPG and TC/HDL	0.089	0.243	0.115	0.040
ρ_4	FPG and TG/HDL	0.134	0.079	0.377	0.014
ρ_5	FPG and hs-CRP	-0.051	0.392	0.171	0.012

Model Goodness-of-fit

AIC	9584.31
BIC ^a	9686.26
χ^2 (d.f.)	96.405 (74)
χ^2 /d.f.	1.30
RMSEA [90% CI]	0.036 [0.008-0.055]
CFI	0.985
NNFI	0.970
SRMR	0.043

BW, body weight; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio; TG/HDL, triacylglycerol/ high-density lipoprotein ratio; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; FPG, fasting plasma glucose; AIC, Akaike criterion; BIC, Bayesian criterion; χ^2 (d.f.), chi-squared test (degrees of freedom); χ^2 /d.f., adjusted chi-squared test; RMSEA [90% CI], Residual Mean Square Error of Approximation (90% Confidence Interval); CFI, Comparative Fit Index; NNFI, Non-Normed Fit Index; SRMR, Standardized Root Mean Square Residual

^asample-size adjusted Bayesian criterion

Table 3 - Standardized indirect effects of serum leptin on cardiometabolic risk factors according to sex, Brazil, 2008-2011.

Indirect effects	Men		Women	
	Estimates		Estimates	
	Standardized coefficient	P-value	Standardized coefficient	P-value
<i>Serum Leptin → SBP</i>				
LEP→ BW → WC → SBP	0.068	0.173	0.087	0.011
<i>Serum Leptin → DBP</i>				
LEP→ BW → WC → DBP	0.055	0.310	0.082	0.041
<i>Serum Leptin → TG/HDL</i>				
LEP→ BW → WC → TG/HDL	0.209	0.005	0.148	0.005
<i>Serum Leptin → TC/HDL</i>				
LEP→ BW → WC → TC/HDL	0.215	<0.001	0.093	0.020
<i>Serum Leptin → FPG</i>				
LEP→ BW→WC→FPG	0.173	0.002	0.140	0.008
<i>Serum Leptin → hs-CRP</i>				
LEP→ BW → WC → hs-CRP	0.021	0.502	0.067	0.003

LEP, leptin; BW, body weight; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio; TG/HDL, triacylglycerol/ high-density lipoprotein ratio; FPG, fasting plasma glucose; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein;

Figure 1. Biological pathway for the relationship between serum leptin, obesity indicators and cardiometabolic risk factors through a Structural Equation Model. LEP, leptin; BW, body weight; WC, waist circumference; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG/HDL, triacylglycerol/high-density lipoprotein ratio; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio. Measurement errors were omitted for simplicity.

References

- [1] Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol.* 2004; **181**:1-10.
- [2] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance – a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;**52(5)**:1201-10.
- [3] Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science.* 1998; **280(5368)**:1378-83.
- [4] Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;**21(3)**:415-30.
- [5] Gormus ZI, Gormus N, Baltaci AK, Halifeoglu I, Mogulkoc R. Circulating leptin, zinc, and cooper levels after extracorporeal circulation. *Neuroendocrinology Letters.* 2005;**26(6)**:839-842.
- [6] Correia MLG, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diab Obes Metab.* 2006;**8**:603-10.
- [7] Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Hypert Rep.* 2008;**10**:131-7.
- [8] Samara A, Herbeth B, Aubert R, Berrahmoune H, Fumeron F, Siest G, et al. Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: the Stanislas study. *Obes.* 2009;**18**: 196-201.
- [9] Sugiyama MG, Agellon LB. Sex differences in lipid metabolism and metabolic disease risk. *Biochem Cell Biol.* 2012;**90**:124-141.
- [10] Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, Rabi D, Tremblay J, Alamian A, Barnett T, Cox J, Ghali WA, Grace S, Hamet P, Ho T,

- Kirkland S, Lambert M, Libersan D, O'Loughlin J, Paradis G, Petrovich M, Tagalakis V. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007;**176**(Suppl 6):S1-S44.
- [11] World Health Organization. WHO Report Technical Series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, 1995.
- [12] World Health Organization. Waist circumference and Waist-Hip ratio: report of a WHO Expert Consultation. Geneva, Switzerland, 2008. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf
- [13] 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. National Institutes of Health. 2002.
- [14] Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;**89**: e24-e79.
- [15] Lin JW, Hwang JJ, Dai DF, Tseng YZ. Using structural equation model to illustrate the relationship between risk factors for cardiovascular complications in Taiwan. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;**13**: 633-9.
- [16] Dahly DL, Adair LS, Bollen KA. A structural equation model of the developmental origins of blood pressure. *Int J Epidemiol*. 2009;**38**: 538-48.
- [17] Rossi IA, Bochud M, Bovet P, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, et al. Sex difference and the role of leptin in the association between high-sensitivity C-reactive protein and adiposity in two different populations. *Eur J Epidemiol*. 2012;**27**:379-84.

- [18] Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;**19**:972-8.
- [19] Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling.* 1999;**6**: 1-55.
- [20] Kline RB. Principles and practice of Structural Equation Modelling, 2nd edn., New York: The Guilford Press, 2005.
- [21] Baltaci AK, Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta Biologica Hungarica.* 2007;**58**(4):335-343.
- [22] Ziylan YZ, Baltaci AK, Mogulkoc R. Leptin transport in the central nervous system. *Cell Biochem Funct.* 2009;**27**:63-70.
- [23] Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;**967**:379-88.
- [24] Weeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obes.* 2013;**21**:E439-E447.
- [25] Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1998;**47**(6):913-17.

- [26] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;**21(6)**:697-738.
- [27] Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. *Maturitas*. 2011;**68(2011)**:331-6.
- [28] Baltaci AK, Mogulkoc R, Ozturk A. Testosterone and zinc supplementation in castrated rats: effects on plasma leptin levels and relation with LH, FSH and testosterone. *Life Sciences*. 2006;**78**:746-752.
- [29] Yazici Z, Kaya Y, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E. The effects of boron administration on plasma leptin and lactate levels in ovariectomized rats which had acute swimming exercise. *Neuroendocrinology Letters*. 2008;**29(1)**: 811-814.
- [30] Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biology of Sex Differences*. 2012;**3**:13.
- [31] Cignarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010;**31(4)**:183:189.
- [32] Pedro AO, Neto AMP, Paiva LHS de C, Osis MJ, Hardy E. Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey. *Cad Saúde Pública*. 2003;**19(1)**:17-25.
- [33] Dullaarte RPF, de Vries R, Dallinga-Thie GM, van Tol A, Sluiter WJ. Plasma cholesteryl ester transfer protein mass and phospholipid transfer protein activity

- are associated with leptin in type 2 diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007; **1771**(2007):113-18.
- [34] Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS, et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes Res*. 2005;**13**(8):1476-84.
- [35] Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;**99**(4A):15B-26B.
- [36] Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;**24**(5): 789-801.
- [37] Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davidson DE, et al. Independent association between plasma leptin and c-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. 2004;**109**:2181-5.
- [38] Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science*. 1998;**280**:1374-7.
- [39] Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circ*. 2007;**115**: 2878-901.
- [40] Knoblauch H, Bauerfeind A, Toliat MR, Becker C, Luganskaja T, Gunther UP, et al. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic

variance in high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol.

Hum Mol Genet. 2004;**13**: 993–1004.

8.3 TERCEIRO MANUSCRITO

Examining associations between dietary patterns and metabolic cardiovascular disease risk factors: a novel use of exploratory structural equation modeling

*Michelle Alessandra de Castro*¹

*Valéria Troncoso Baltar*²

*Dirce Maria Lobo Marchioni*¹

*Regina Mara Fisberg*¹

¹Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 São Paulo, Brazil. P.O.Box: 01246-904. Phone: +55 11 3061
7869. Fax: +55 11 3061 7705.

²Department of Epidemiology and Biostatistics. Federal Fluminense University
Travessa Marquês de Paraná, 303, Niteroi-RJ, Brasil. P.O.Box: 24030-210. Phone: +55
21 2629 9342.

Keywords: dietary patterns, exploratory structural equation modeling, cardiovascular disease, risk factors, cross-sectional analysis

Abbreviations

CVD, cardiovascular disease

ESEM, exploratory structural equation modeling

24HR, 24-hour dietary recall

rEI, reported energy intake

pTEE, predicted energy intake

DLW, double-labeled water

BP, blood pressure

BW, body weight

WC, waist circumference

SBP, systolic blood pressure

DBP, diastolic blood pressure

TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio

TG/HDL, triacylglycerol/high-density lipoprotein ratio

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein

LEP, leptin

FPG, fasting plasma glucose

MLR, maximum likelihood robust

EFA, exploratory factor analysis

CFA, confirmatory factor analysis

LRT, likelihood ratio test

LRT (d.f.), likelihood ratio test (degrees of freedom)

CFI, Comparative Fit Index

TLI, Tucker-Lewis Index

RMSEA (90% CI), Residual Mean Square Error of Approximation (90% Confidence Interval)

SRMR, Standardized Root Mean Square Residual

ISH, isolated systolic hypertension

AIC, Akaike criterion

BIC, Bayesian criterion

χ^2 (d.f.), Chi-squared test (degrees of freedom)

Abstract

Background: The association of dietary patterns with metabolic cardiovascular risk factors has long been addressed. However, no conceptual model for the complex net of biological interrelationships of the multitude of factors were considered, which makes difficult to understand the real role of dietary patterns on the physiopathology of the cardiovascular disease.

Objective: To develop a conceptual model using exploratory structural equation modeling for the association of dietary patterns with metabolic cardiovascular risk factors.

Methods: Participants were 417 adults and elderly, both sexes, evaluated in a cross-sectional population-based study performed in Brazil. The exploratory structural equation model was used to derive dietary patterns and examine their associations with a conceptual model for the metabolic cardiovascular disease risk factors (body weight, waist circumference, high-sensitivity C-reactive protein, blood pressure, total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, triacylglycerol/HDLcholesterol ratio, and fasting plasma glucose).

Results: In the exploratory structural equation model, three dietary patterns were derived: 'Traditional', 'Prudent' and 'Modern'. The 'Traditional' pattern had negative and direct effect on serum leptin, and negative indirect effects on body weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures, total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, triacylglycerol/HDLcholesterol ratio, and fasting plasma glucose. The 'Prudent' pattern had negative and direct effect on systolic blood pressure. No association was observed for the 'Modern' pattern and metabolic risk factors.

Conclusion: The 'Traditional' and 'Prudent' dietary patterns, derived by ESEM, were negatively associated with metabolic cardiovascular risk factors among middle-aged Brazilian adults. Their supposed protective effects on leptin, adiposity and blood pressure may be important non-pharmacological strategies for prevention of obesity-related metabolic disorders and controlling of CVD disease risk.

Introduction

Dietary pattern analysis has been of growing interest in nutritional epidemiology as a multidimensional approach that allows the investigation of the overall effects of diet on human health, by taking into account the complex interactions among foods and nutrients consumed [1-3]. Two major approaches have long been applied to investigate dietary patterns. In the hypothesis-driven approach, scientific evidence or dietary recommendations are used to construct dietary indexes or scores that evaluate the quality of the diet or the adherence to a particular predefined diet, as the Diet Quality Index, the Healthy Eating Index and the Mediterranean diet score [4]. In the data-driven approach, statistical methods such as exploratory factor analysis, principal component analysis and cluster analysis are used to empirically derive dietary patterns based on dietary data collected [4].

Over the past decades, a number of evidence has been emerged toward the association between empirically derived dietary patterns and cardiovascular disease (CVD) risk [5,6] and cardiovascular mortality [7]. The ‘Prudent pattern’, characterized by fruits, vegetables, legumes, fish, and whole grains has been associated with lower risk of coronary heart disease [5] and lower cardiovascular mortality among women [7]; while the ‘Western pattern’, characterized by red and processed meats, refined grains, sugar, sweets and dairy products has been associated with a greater risk of coronary heart disease and cardiovascular mortality [5,7].

The association of empirically derived dietary patterns with metabolic CVD risk factors has been also investigated, but no studies have followed a conceptual model for the complex net of biological interrelationships of a multitude of risk factors, which makes difficult to understand the real role of dietary patterns on the physiopathology of the cardiovascular disease.

To investigate this association under a conceptual model, the exploratory structural equation model (ESEM) is a suitable statistical method, allowing investigators to test the validity of the model based on a set of measured variables in an attempt to explain their observed variances and covariances [8]. Moreover, ESEM allows for multiple linear equations including direct and indirect effects, and latent variables, features not allowed by traditional regression methods.

Therefore, the aim of the study was to develop a conceptual model using exploratory structural equation modeling for the association of dietary patterns with metabolic cardiovascular risk factors.

Materials and Methods

Study population

Data came from the Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP), a cross-sectional population-based survey, designed to collect health and nutrition information as well as life conditions on a sample of residents of the city of São Paulo, Brazil, between September 2008 and August 2011.

A two-stage cluster sampling of census tracts and households was performed. In the first stage, 70 census tracts were randomly selected from the totality of urban census tracts in the city of São Paulo as the primary sampling units. In the second stage, households were randomly selected within census tracts, in order to allow data collection from about 600 adults (20-59 years) and 600 elderly (60 years and over) of both genders.

A total of 1,102 individuals aged 20 years and more were evaluated in the first stage of data collection which occurred between 2008 and 2009. In this stage, a structured questionnaire inquiring about socioeconomic (*per capita* family income;

educational level), demographic (skin color, age) and lifestyle characteristics (smoking status; alcohol use; physical activity), as well as food consumption (the first 24-hour dietary recall), was applied by qualified interviewers in individuals' homes. In the second stage of the study, which occurred between 2010 and 2011, a total of six telephone contacts and one home visit per individual were performed in order to find and invite the same individuals to participate. A total of 642 individuals accepted to participate, of those 548 underwent a second dietary assessment, a blood sample and a blood pressure (BP) collection as well as anthropometric measurements. For the present study, only individuals with no missing data for each variable evaluated were eligible for the study (n=462).

This study was conducted according to the guidelines established in the Declaration of Helsinki. All procedures involving human subjects in this study were approved by the Research Ethics Committees at the School of Public Health, University of São Paulo (USP). All participants provided informed written consent before data collection in each stage of the study.

Dietary data collection

The first 24-hour dietary recall (24HR) was collected by face-to-face interviews according to procedures described in the USDA Five-Step Multiple Pass Method [9]. This method guides the individual through a 24-hour reference period of food intake (more commonly, the day before interview) and provides different opportunities for individual to remember and describe all foods and beverages he has consumed [9].

The second 24HR was collected in the same individuals by telephone interviews according to the interviewing system incorporated into the University of Minnesota's Nutrition Data System for Research (NDS-R). This interviewing system enhances data

quality since it standardizes the probes about foods and portions consumed [10]. All individuals were advised to report food consumption in household measures as well as to mention the eating occasions, meal time, cooking methods, seasonings and brand names. Quality control of the 24HR was conducted during data collection in order to identify and correct reporting errors. Dietary data collection occurred in non-consecutive days throughout all seasons and days-of-the-week.

After dietary data collection, all household measures reported in each 24HR were converted into grams and milliliters according to Brazilian publications, which were also used to provide standard recipes of regional food preparations [11,12]. The NDS-R, version 2007, was also used to determine the nutrient content of each food and beverage consumed. This program was developed by the Nutrition Coordinating Center at the University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA and has the USDA Food Composition Table as the primary database source.

Implausible energy intake

In order to avoid biased estimates for the relationship between dietary patterns and metabolic CVD risk factors, individuals who reported implausible energy intakes (i.e., under- and over-reporters) were excluded from analysis. The misreporting of energy intake was defined following procedures described in McCrory et al. [13] and applied by Avelino et al. [14] in a sample of Brazilian adults. In brief, the agreement between the average reported energy intake (rEI) and the predicted total energy expenditure (pTEE) was evaluated for each individual. In this study, the pTEE was obtained by the equation proposed and validated by Vinken et al. [15]. This equation was developed based on data from free-living individuals aged 18 to 81 years whom were evaluated by the double-labeled water (DLW) method.

To identify the under- and over-reporters, a cut-off point of ± 2 standard deviations (SD) of the agreement between rEI and pTEE was applied based on principles proposed by Black [16]. This cut-off point takes into account: the within-person coefficient of variation of energy intake on the days of dietary assessment (in this case, 34.36%); the coefficient of variation of the technical measurement error of the DLW plus the biological variation in TEE (8.2%), and the coefficient of variation of prediction error of the TEE by Vinken's equation (17.7%) [13].

In the present study, the ± 2 SD cut-off was equal to $\pm 62\%$. Hence, individuals were considered under-reporters of energy intake if the agreement between rEI and pTEE was $< 38\%$ ($n=26$; 54.9% BMI < 30 kg/m²; 68.6% female), and individuals were considered over-reporters if the agreement between rEI and pTEE were $> 162\%$ ($n=19$; 66.7% BMI < 30 kg/m²; 70.4% female).

After misreporting exclusions of 45 individuals, the final sample comprised 417 adults and elderly.

Foods grouping

In both 24HR, a total of 758 different foods were reported. Of the foods reported, 547 foods were consumed by at least 5% of the sample and were collapsed into 34 food groups as performed by Selem and colleagues [17]. In the first step, the foods were combined according to the similarity of the nutrient profile [18-20] (e.g., all types of coffees were combined into the 'Coffee' group) and the particular dietary habits and culinary usage of the Southeastern Brazilian population [21] (e.g., 'Beans' group includes brown and black beans because are cooked legumes usually eaten with rice, whereas 'Legumes' group includes soybeans, lentils, chickpeas and snow peas

because they are usually consumed in different preparations, such as soups, creams and salads).

In the second step, the food groups were analyzed by the correlation matrix in order to verify how they were correlated to each other. Similar food groups with positive and significant correlations were aggregated into a single food group (e.g., leafy- and non-leafy vegetables) and similar food groups with negative and significant correlations were maintained in different groups (e.g., whole milk and reduced-fat/skim-milk). Finally, a number of 28 food groups were available for analysis (a detailed description of their composition is provided in **Table 1**).

Prior to dietary pattern analysis, the food group intakes (in grams) were adjusted for the within-person variation through the web-based statistical modeling technique Multiple Source Method (MSM). The MSM was developed within the European Food Consumption and Validation (EFCOVAL) Project as a suitable technique for estimating the usual nutrient and food intakes (including those episodically consumed) based on two or more short-term dietary methods such as 24HR [22].

Anthropometric measurements

Anthropometric measurements, blood pressure (BP) and blood samples were collected in participant homes by a trained nursing assistant following standardized protocols developed for the study. Body weight (BW) (kg), height (cm) and WC (cm) were taken on each individual according to procedures recommended by the World Health Organization (WHO) [23,24]. BW, height and WC were measured in duplicate using a calibrated digital scale (Tanita®, HD-313, accuracy: 100 grams), a portable wall-mounted stadiometer (Seca®, model 208, accuracy: 1 millimeter) and a flexible anthropometric tape, respectively. The measurement of BW and height was performed

with the individual standing firmly on a level surface, using light clothes and without shoes. WC was measured midway between the lowest rib and the iliac crest at the end of expiration [24]. The BW reading was recorded to the nearest 0.1 kg, while height and WC were recorded to the nearest 0.1 cm. Arithmetic means of BW, height and WC were calculated.

Blood pressure

BP was measured according to the 5th Brazilian Guidelines for Hypertension [25] using a validated oscillometer (Omron®, model HEM-712C, Omron Health Care, Inc, USA). Participants rested five minutes while sitting before measurements, with arm supported at heart level. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were initially measured in the right arm. One minute after the first measurement, SBP and DBP were measured in the left arm. Two additional BP measurements were obtained in the arm with the largest values of SBP and DBP, taking one-minute interval between them. The arithmetic means of the two last measurements of SBP and DBP were calculated and considered for analysis.

Blood samples

Blood samples were collected by venipuncture in two 10-ml vacutainers after 12 hours of overnight fasting. Blood samples were kept in a polystyrene box with ice packs and transported for a maximum of 2 hours to the laboratory for immediate centrifugation at 1448g (3000 rpm) for 15 minutes at room temperature. After centrifugation, serum samples were stored at -80°C until analysis. Serum total cholesterol (TC) and fractions (very low-density lipoprotein [VLDL], low density lipoprotein [LDL], high-density lipoprotein [HDL]) as well as serum triacylglycerol

(TG) were determined by enzymatic-colorimetric method. Total cholesterol/high-density lipoprotein ratio (TC/HDL) and triacylglycerol/high-density lipoprotein ratio (TG/HDL) were calculated. Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was determined by an automated immunoturbidimetric assay system (IMMAGE immunochemistry system) with a minimum detectable dose of 0.006 mg/dL. Serum leptin (LEP) concentrations were determined using a human radioimmunoassay kit (h-leptin RIA, HL-81K, Millipore, Missouri, USA) with a minimum detectable dose of 0.437 ng/mL. Fasting plasma glucose (FPG) was measured by enzymatic-colorimetric glucose oxidase procedure (GOD-Trinder, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brazil) with a minimum detectable dose of 2 mg/dL.

Statistical analysis

Dietary Patterns modeling

The ESEM using the robust maximum likelihood parameter estimation (MLR) and the oblique Geomin rotation was applied to food group variables in order to empirically derive dietary patterns. ESEM is a multivariate statistical technique that can be interpreted as a combination of exploratory factor analysis (EFA) and structural equation model (SEM). It relies on the covariance structure of the observed variables and is indicated when the researcher has a weak hypothesis about how multiple-observed variables load on the factors [26], a common situation in dietary pattern analysis. Also, ESEM allows investigators to test the significance of factor loadings [8], which contributes to reduce the subjectivity during modeling and interpreting dietary patterns. More details about this method can be found in Asparouhov and Muthén [8].

The MLR estimation method was chosen because it is an iterative estimation procedure that leads to more robust standard errors estimates for continuous data

following a non-normal multivariate distribution [26,27]. The oblique Geomin rotation was used to test the interfactor correlations and to obtain a simple factor structure (i.e., a structure with variables loading high on as few factors as possible and with a minimal number of cross-loadings) [28].

Similar to CFA, the ESEM requires the prior specification of the number of factors under investigation. For this, models with two, three and four factors were sequentially fitted and compared by the loglikelihood ratio test (LRT) and the Chi-square difference test, both adjusted by the Satorra-Bentler scaled correction. The number of factors in each model was based on the common number of previously reported dietary patterns derived through data-driven methods in national studies involving adults [17-21,29-37]. The Satorra-Bentler scaled correction was used in order to adjust the Chi-square and the loglikelihood estimates obtained by the MLR method [8,38]. The LRT and the Chi-square difference test provides a comparative evaluation of the Goodness-of-fit of two models with different number of factors and/or free parameters, guiding researchers to choose the model with the smallest number of factors that fits well the data [8]. Additional Goodness-of-fit indexes, namely comparative fit index (CFI), Tucker-Lewis index (TLI), residual mean square error of approximation (RMSEA) and its 90% confidence interval (90% CI), and standardized root mean square residual (SRMR) were also considered. They provide different information about model fit allowing for a more conservative and reliable evaluation of the model [26]. Acceptable model fit was defined according to following criteria: CFI (>0.90) [39], TLI (>0.90) [40], RMSEA (≤ 0.06 , 90% CI <0.08) [41], and SRMR (≤ 0.08) [42].

The interpretability of the factors was also evaluated and considered during comparison of the models. Food groups with positive and significant factor loadings can

be interpreted as contributing directly to the factor, while food groups with negative and significant factor loadings can be interpreted to be inversely correlated with the factor.

Modification index test was also evaluated in order to identify significant correlations between measurement error terms (i.e., residuals) of food group variables that would improve model fit. Only plausible correlations were allowed (e.g., correlation between error terms of breads and of butter and margarine), considering that reporting errors for two or more foods may be correlated. All analysis was executed in Mplus software (version 6.12, Muthén & Muthén, Los Angeles, CA).

Conceptual model for the association between Dietary patterns and Metabolic CVD risk factors

The conceptual model for the association between dietary patterns and metabolic CVD risk factors were fitted using the ESEM analysis. Dietary patterns were expected to be directly associated with each metabolic CVD risk factor, that is FPG, SBP, DBP, TG/HDL, TC/HDL, hs-CRP, as well as serum LEP, BW and WC.

Based on a previous model for metabolic CVD risk factors proposed by our research group (unpublished data), the CVD risk factors are directly affected by WC, a proxy of abdominal obesity, which in turn is affected by serum LEP through its effects on BW regulation [43]. Also, it is expected that serum LEP had positive and direct effects on hs-CRP via stimulus on proinflammatory cytokine secretion [43,44].

Correlations between blood pressure variables (SBP and DBP) and indexes of atherogenic dyslipidemia (TG/HDL and TC/HDL) were estimated. Also, correlations of FPG with TG/HDL, TC/HDL and hs-CRP were expected, owing to previous reports toward the association of glucose metabolic disturbances with atherogenic dyslipidemia and inflammation [45].

The indirect effects of dietary patterns on metabolic CVD risk factors through mediation of serum LEP, BW and WC were estimated, under the hypothesis that dietary patterns can affect the metabolic CVD risk factors by first leading to changes in adiposity and body weight status.

Potential confounding variables, including energy, sex, age and race/ethnicity were adjusted by including their effects on dietary patterns and metabolic CVD risk factors. Antihypertensive, hypocholesterolemic and antidiabetic medications were also considered as potential confounding variables and had their respective effects on BP, atherogenic dyslipidemia, and FPG variables controlled in the model.

The conceptual model were tested in Mplus software version 6.12, Muthén & Muthén, Los Angeles, CA) using the MLR estimation method and the oblique Geomin rotation. Standardized estimates of regression coefficients, correlation coefficients and indirect effects were reported. The acceptable Goodness-of-fit of the model were also evaluated by the indexes CFI (>0.90) [39], TLI (>0.90) [40], RMSEA (≤ 0.06 , 90% CI <0.08) [41], and SRMR (≤ 0.08) [42].

Results

Participant's characteristics

Participants comprised 164 men (39%) and 253 women (61%), with average age of 54 years (SD= 19 years). About 61% of participants were of white race. According to the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) criterion [46], 55% of the participants had abdominal obesity, 38% high LDL-cholesterol, 37% low HDL-cholesterol, 32% hypertriglyceridemia, 13% elevated fasting plasma glucose and 44% elevated blood pressure. The overall prevalence of metabolic syndrome was 26% (data not shown). The average usual energy intake of participants

was 1,734 kcal (SD = 457 kcal) with men exhibiting a higher average intake than women (1,937 kcal vs. 1,602 kcal, respectively, $p < 0.0001$) (data not shown).

Dietary Patterns modeling

The LRT and the Chi-square difference test adjusted by the Satorra-Bentler scaled correction were significant for comparison of models with two and three factors, suggesting a better fitting of the latter (LRT (d.f.)= 133.34 (26), $p < 0.001$; Chi-square (d.f.)= 123.01 (26), $p < 0.001$). Moreover, the Goodness-of-fit indexes of the model with two factors indicated an unacceptable fit (RMSEA (90% CI): 0.037 (0.031-0.044); CFI: 0.85; TLI: 0.80, SRMR: 0.05). Differently, the model with three factors attained the recommended criteria of an acceptable fit (RMSEA (90% CI): 0.022 (0.010-0.030); CFI: 0.95; TLI: 0.93, SRMR: 0.04).

Comparing the models with three and four factors, a better fitting was observed for the model with four factors based on the LRT and the Chi-square difference test (LRT (d.f.)= 53.14 (25), $p < 0.001$; Chi-square (d.f.)= 59.17 (25), $p < 0.001$). The Goodness-of-fit indexes confirmed the better fit of the model with four factors in comparison to the model with three factors (RMSEA (90% CI): 0.011 (0.000-0.023); CFI: 0.99; TLI: 0.98, SRMR: 0.03). However, only two food groups (red meats and alcoholic beverages) showed significant loadings on the fourth factor, resulting in a loss of information. For this reason, the model with three factors, that was parsimonious and with the best interpretation, was selected for the subsequent analysis for the relationship of dietary patterns and metabolic CVD risk factors.

The diagram of the ESEM with three factors is displayed in **Figure 1**, with circles representing the dietary patterns (i.e., the factors) and the rectangles denoting the food groups (i.e., the measured variables). The two-sided arrows indicate the allowed

correlation of dietary patterns (arrows between circles) and the estimated correlation of measurement errors of the food group variables (arrows between rectangles). The one-sided arrows from the circles represent the factor loadings, while the one-sided arrows directed to food groups represent the uncorrelated measurement errors of each variable.

Dietary Patterns composition and associations with Metabolic CVD risk factors

The factor-loading matrix of the ESEM analysis for dietary patterns association with metabolic CVD risk factors is available in **Table 1**. The first dietary pattern labeled ‘Traditional’, had high positive and significant loadings on rice and beans and low to moderate positive loadings on red meats, eggs, whole milk, butter and margarine, and sugar. Negative and significant loadings were observed for legumes, low-fat and skim-milk, cheese, whole breads, sweets, pasta, cold cuts, mayonnaise, sandwiches, and alcoholic beverages. The second dietary pattern labeled ‘Prudent’ was comprised by vegetables, fruits, juices, fish and poultry, low-fat and skim-milk, whole breads, olive oil, and seasonings, all with positive loadings. The third dietary pattern labeled ‘Modern’ included soda pop and alcoholic beverages with the highest positive loadings, followed by red meats, seasonings, cold cuts, mayonnaise, sandwiches, and salty snacks. No significant correlations were found among the three dietary patterns derived.

The conceptual model that specifies the relationship between dietary patterns and the metabolic CVD risk factors is illustrated in **Figure 2**. The one-sided arrows from dietary patterns to metabolic CVD risk factors express the standardized regression coefficients. Standardized coefficients reflect the degree of change in the outcome variable associated with a standard deviation change in the predictor variable [47].

Among the dietary patterns, the ‘Traditional’ and the ‘Prudent’ patterns were inversely associated with metabolic CVD risk factors (**Table 2**). The ‘Traditional’

pattern had negative and direct effect on serum LEP ($\beta = -0.161$; $p < 0.001$), while the ‘Prudent’ pattern had negative and direct effect on SBP ($\beta = -0.242$; $p < 0.001$). No association was observed for the ‘Modern’ pattern and metabolic CVD risk factors.

Furthermore, the ‘Traditional’ pattern had indirect effects on BW ($\beta = -0.117$; $p = 0.001$), WC ($\beta = -0.089$; $p = 0.001$), SBP ($\beta = -0.012$; $p = 0.024$), DBP ($\beta = -0.012$; $p = 0.025$), TG/HDL ($\beta = -0.003$; $p = 0.002$), TC/HDL ($\beta = -0.022$; $p = 0.002$), and FPG ($\beta = -0.021$; $p = 0.009$), through mediation effect of serum LEP (**Table 3**).

Confirming results observed in the previous study, WC had positive effects on BP variables, hs-CRP, FPG, TG/HDL, and TC/HDL. Positive correlations were found between BP variables, TG/HDL and TC/HDL, FPG and TG/HDL as well as between FPG and TC/HDL (**Table 2**).

The adjustment for the potential confounding variables revealed positive associations of age with ‘Prudent’ pattern ($\beta = 0.290$; $p = 0.008$), WC ($\beta = 0.391$; $p < 0.001$), SBP ($\beta = 0.506$; $p < 0.001$), and DBP ($\beta = 0.216$; $p = 0.019$), and negative association with ‘Modern’ dietary pattern ($\beta = -0.580$; $p = 0.014$). Female sex was negatively associated with ‘Modern’ dietary pattern ($\beta = -0.338$; $p < 0.001$), BW ($\beta = -0.568$; $p < 0.001$), TG/HDL cholesterol ($\beta = -0.168$; $p = 0.010$), and TC/HDL ($\beta = -0.182580$; $p = 0.014$), and positively associated with WC ($\beta = 0.168$; $p < 0.001$) and serum LEP ($\beta = 0.441$; $p < 0.001$). Antihypertensive, hypocholesterolemic and antidiabetic medications were positively associated with BP variables (SBP: $\beta = 0.192$; $p < 0.001$; DBP: $\beta = 0.131$; $p = 0.013$), TC/HDL ($\beta = 0.104$; $p = 0.008$), and FPG ($\beta = 0.403$; $p < 0.001$), respectively. No significant effects of race/ethnicity were observed. Usual energy intake was positively associated with ‘Modern’ dietary pattern ($\beta = 0.342$; $p = 0.016$) (data not shown).

Discussion

This is an original study that proposed the application of the ESEM to empirically derive dietary patterns and to test their associations with metabolic CVD risk factors under a conceptual model for middle-aged adults. Also, this was the first study to report an inverse association between ‘Traditional’ dietary pattern and serum LEP.

Prior evidences toward association between dietary patterns and LEP was published by Fung and colleagues [48] who observed a positive association between plasma LEP and the ‘Western’ dietary pattern in a prospective cohort with 51,529 US male health professionals. More recently, Zuo and colleagues [49] found similar positive association between ‘Western’ pattern and serum LEP in a sample with 1,061 Chinese adults.

In the present study, the ‘Traditional’ pattern, characterized by high loadings on typical Brazilian staple foods, namely rice and beans, and by low to moderate loadings on red meats, eggs, whole milk, butter and margarine, and sugar, showed a direct negative effect on serum LEP. The high-fiber content of the ‘Traditional’ pattern may contribute to the inverse association with LEP. In two population samples of Japanese adults, a high total fiber intake was associated with low circulating LEP [51,52]. In one of these samples, an independent negative association was also found for legumes intake, such as beans, and serum LEP among women [52]. In Brazil, despite the reduction in household availability of beans observed in the last decades [53], these foods are important dietary sources of total fiber [54], and the most consumed vegetable protein-rich food, with their average usual consumption of about 87 grams (equivalent to 1 serving) in the population evaluated (data not shown).

Although the biological mechanisms underlying the association between ‘Traditional’ pattern and LEP remain to be elucidated, it is possible that the amino acid composition of this dietary pattern could exert some effect. Proteins from grains, legumes and vegetables sources are recognized to have limited amounts of essential amino acids, like leucine [55]. It has been suggested that this amino acid, when consumed above the minimal amounts required for protein synthesis, stimulates adipocytes to secrete LEP into the bloodstream [56,57]. Therefore, the ‘Traditional’ dietary pattern, which is primarily based on rice and beans, may provide insufficient amount of leucine to cause an increase in serum LEP concentrations.

Our study also reveals a negative association of the ‘Traditional’ pattern with BW and WC, by mediation of serum LEP, which suggests a protective role of this pattern against weight gain and abdominal fat accumulation. This finding is in agreement with previous report of 13% to 14% lower risk of overweight and obesity in Brazilian subjects following a ‘Traditional’ diet [29].

Differently from previous studies that have not detected associations of ‘Traditional’ dietary pattern with metabolic CVD risk factors [33] or detected positive effects of this pattern in one or more CVD risk factors [19,30,58], the present study identified small, but significant negative effects of the ‘Traditional’ dietary pattern on all metabolic CVD risk factors evaluated, i.e., BP variables, TG/HDL, TC/HDL, FPG, and hs-CRP, through mediation of serum LEP, BW and WC. These results indicate the suitability of the Brazilian ‘Traditional’ dietary pattern described in this study as an adjuvant for body weight control and prevention of multiple metabolic CVD risk factors.

The second dietary pattern labeled ‘Prudent’, was quite similar to the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet, [59], and resembled other dietary patterns

labeled 'Healthy' [33,36,60], 'Healthy conscious' [61,62] and 'Health aware' [63], by including fruits, vegetables, juices, fish and poultry, low-fat and skim-milk, whole breads, olive oil, and seasonings. The 'Prudent' dietary pattern had significant negative association with SBP, but not with DBP, suggesting its effectiveness in lowering blood pressure of individuals with isolated systolic hypertension (ISH), an important risk factor for coronary events [64]. ISH is more frequent among middle-aged and elderly people owing to the rising in SBP accompanied by the falling in DBP with age [65], and was the most frequent subtype of uncontrolled hypertension among US middle-aged adults [66]. Other beneficial effects ascribed to the 'Prudent' dietary pattern include, reduction in risk of stroke (-32%) [67], coronary heart disease (up to -30%) [5,48,67] and cardiovascular mortality (-28%) [7]. The synergistic effect of multiple nutrients and phytochemicals found in fruits and vegetables (e.g., potassium, carotenoids, vitamin C, and flavonoids) [68], as well as in whole grains, (e.g., total fiber, resistant starch, oligosaccharides, B-vitamins, antioxidants) [69], in low-fat dairy products (e.g., calcium, vitamin D, and conjugated linolenic acid (CLA)) [70,71], and in olive oil (e.g., oleic acid and phenolic compounds) [72,73] may explain the cardioprotective role of the 'Prudent' pattern.

An unexpected finding was the lack of association between 'Modern' dietary pattern and metabolic CVD risk factors. This pattern, composed primarily by soda pop, alcoholic beverages and red meats, and by cold cuts, mayonnaise, sandwiches, seasonings, and salty snacks, resembles the 'Western' and the 'Processed Foods' dietary patterns identified in national [19,20,29,35] and international studies [5,6,48,49,67] as exerting harmful effects on cardiovascular health. Elevated insulin concentration [48], increased abdominal obesity [19,20,35], elevated BP, LDL- and total cholesterol [35], and hypertriglyceridemia [62], are the most frequently metabolic disturbances related to

the 'Western' dietary pattern. Also, a 28% higher risk of mortality from cardiovascular disease was identified in women at the upper quintile of adherence to the 'Western' pattern in comparison to those at the lowest quintile [7]. Considering that the 'Modern' dietary pattern was markedly related to lower age, it is possible that our study did not have statistical power enough to detect this association in a subgroup at lower risk of CVD disease.

The present study has some methodological features that must be outlined. Applying the ESEM analysis to empirically derive dietary patterns has the advantage of testing the significance of the factor loadings in lieu of applying predetermined cut-off points to the factor-loading matrix, as performed in exploratory factor analysis and principal component analysis. Taking the present data as example, a great number of significant food groups would not be considered if one of the two most used factor loading cut-offs $\geq |0.25|$ or $\geq |0.30|$ was applied. Hence, the ESEM analysis contributed to ensure methodological strictness to dietary patterns investigation by reducing the subjectivity during modeling. Also, the ESEM allowed the estimation of the indirect effects of the dietary patterns on metabolic CVD risk factors, which contributed to expand the current knowledge of the different roles of the dietary patterns on pathways of metabolic CVD risk (especially the indirect effect of the 'Traditional' dietary pattern not yet described in the literature). It should be mention, however, that although the conceptual model of this study showed an acceptable fit, it does not rule out other models with equally goodness-of-fit that underlies a different pathway for the relationship between dietary patterns and metabolic CVD risk factors.

Limitations of this study include the cross-sectional design that does not allow infer about causal relationships between dietary patterns and metabolic CVD risk factors owing to the chance of reverse causality. Moreover, even though the adjustment

for potential confounding variables (i.e., energy intake, sex, age, race/ethnicity and medication use) was performed, residual confounding may exist, because other variables not evaluated in the study may exert some effects on both dietary patterns and metabolic CVD risk factors (e.g., socioeconomic status, educational level, physical activity, smoking habits, genetic variations). Hence, further studies in longitudinal settings should be performed to confirm the present findings.

Furthermore, the dietary patterns derived were based on data collected by two non-consecutive 24HR, which are prone to measurement error, memory bias, and to a large within-person variation of the dietary estimates [74]. To overcome these aspects and to enhance data reliability, procedures were applied to structure data collection following the multiple-pass method, to control for the quality of the 24HR during data collection, to remove the under- and over-reporters of energy intake and to adjust for the within-person variation of the food group intakes.

In conclusion, the ‘Traditional’ and ‘Prudent’ dietary patterns, derived by ESEM, were negatively associated with metabolic CVD risk factors among middle-aged Brazilian adults. Their supposed protective effects on leptin, adiposity and blood pressure may be important non-pharmacological strategies for prevention of obesity-related metabolic disorders and controlling of CVD disease risk.

Acknowledgments

The Health Survey of the City of São Paulo (HS-SP) was supported by public funding institutions namely: National Council of Scientific and Technological Development (CNPq; procedural number: 473100/2009-6), State of São Paulo Research Foundation (FAPESP; procedural number: 2009/15831-0) and Department of Health of

São Paulo. All institutions supported data collection. CNPq also granted the scholarship to the first author (procedural number: 143115/2011-1).

All authors participated sufficiently in the manuscript preparation to take public responsibility for the article content. M.A.C designed the study's analytic strategy, performed all statistical analyses and drafted the manuscript. V.T.B provided statistical expertise throughout the manuscript and collaborated with manuscript preparation. D.M.L.M supervised statistical analysis and manuscript preparation as well as performed critical revision of the manuscript. R.M.F coordinated data collection, supervised statistical analysis and manuscript preparation and performed critical revision of the manuscript.

Conflict of Interest Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Table 1. Factor-loading matrix of the ESEM analysis for association between dietary patterns and metabolic CVD risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011.

Food groups	Traditional		Prudent		Modern	
	Factor Loading (SE)	p-value	Factor Loading (SE)	p-value	Factor Loading (SE)	p-value
Rice (white rice)	0.74 (0.04)	<0.001	0.03 (0.05)	0.531	0.08 (0.08)	0.332
Beans (brown beans, black beans)	0.84 (0.04)	<0.001	-0.03 (0.06)	0.622	-0.02 (0.05)	0.630
Vegetables (leafy and non-leafy vegetables)	0.01 (0.05)	0.767	0.61 (0.06)	<0.001	0.01 (0.06)	0.807
Legumes (soybeans, lentils, chickpeas)	-0.11 (0.04)	0.003	0.10 (0.06)	0.136	-0.07 (0.05)	0.123
Fruits (fresh fruits)	-0.06 (0.06)	0.377	0.32 (0.10)	0.001	-0.24 (0.06)	<0.001
Juices (natural fruit juices, industrialized fruit juices)	-0.11 (0.06)	0.091	0.14 (0.07)	0.042	0.13 (0.07)	0.066
Red meats (beef, pork, sausages)	0.20 (0.07)	0.004	0.03 (0.06)	0.640	0.34 (0.09)	<0.001
Fish and Poultry	0.08 (0.06)	0.231	0.14 (0.07)	0.039	0.03 (0.07)	0.626
Eggs (chicken eggs, quail eggs)	0.17 (0.06)	0.006	0.05 (0.08)	0.524	0.09 (0.06)	0.141
Whole milk (3% fat)	0.13 (0.06)	0.044	-0.11 (0.09)	0.215	-0.19 (0.07)	0.006
Low-fat and skim milk	-0.17 (0.05)	0.001	0.18 (0.08)	0.014	-0.08 (0.06)	0.206
Butter and margarine (salted and unsalted)	0.14 (0.06)	0.02	-0.03 (0.07)	0.701	0.05 (0.07)	0.545
Cheese (yellow cheese, white cheese)	-0.17 (0.06)	0.005	0.11 (0.07)	0.097	0.03 (0.06)	0.600
Coffee and Tea (coffee, instant coffee, herbal teas)	0.13 (0.07)	0.064	0.08 (0.10)	0.422	-0.31 (0.07)	<0.001
Breads, Toasts and Crackers (French bread, Italian bread, buns)	0.08 (0.06)	0.176	-0.12 (0.08)	0.116	0.02 (0.08)	0.796
Whole Breads, Toasts and Crackers (whole-grains)	-0.14 (0.05)	0.005	0.18 (0.07)	0.009	0.01 (0.05)	0.860
Cookies (filled cookies; not filled cookies)	0.12 (0.08)	0.147	-0.27 (0.07)	<0.001	-0.10 (0.07)	0.169
Sweets (cakes, sweet pies, puddings, ice creams, candies)	-0.13 (0.06)	0.033	0.01 (0.07)	0.890	0.08 (0.07)	0.244
Sugar (white sugar)	0.19 (0.06)	0.001	-0.04 (0.09)	0.614	-0.21 (0.06)	0.001
Pasta (cooked noodles, gnocchi, lasagna, cannelloni)	-0.14 (0.06)	0.009	0.01 (0.07)	0.889	0.02 (0.06)	0.715
Olive oil (extra virgin olive oil, virgin olive oil)	0.09 (0.06)	0.104	0.54 (0.08)	<0.001	-0.01 (0.03)	0.957
Seasonings (salt, garlic, scallions, parsley, oregano)	0.02 (0.03)	0.606	0.42 (0.07)	<0.001	0.17 (0.07)	0.016
Cold cuts (ham, mortadella, salami)	-0.12 (0.05)	0.010	-0.02 (0.06)	0.772	0.19 (0.06)	0.002

continues

Table 1. Factor-loading matrix of the ESEM analysis for association between dietary patterns and metabolic CVD risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011 (*continuation*).

Food groups	Traditional		Prudent		Modern	
	Factor Loading (SE)	p-value	Factor Loading (SE)	p-value	Factor Loading (SE)	p-value
Mayonnaise	-0.12 (0.04)	0.003	0.06 (0.06)	0.255	0.11 (0.05)	0.020
Sandwiches and Salty Baked goods (hot dogs, hamburger sandwich)	-0.17 (0.06)	0.005	-0.15 (0.09)	0.103	0.27 (0.07)	<0.001
Salty snacks (French fries, corn chips, potato chips)	0.01 (0.07)	0.962	-0.03 (0.06)	0.593	0.13 (0.06)	0.023
Soda pop (cola, fruit-flavored soda)	0.01 (0.01)	0.881	-0.25 (0.12)	0.034	0.57 (0.07)	<0.001
Alcoholic beverages (beer, wine, cognac, spirits)	-0.17 (0.06)	0.008	0.06 (0.11)	0.565	0.35 (0.10)	<0.001

Factor loadings in bold: significant at the critical value of 0.05

Interfactor correlations:

Factor 1 (Traditional pattern) x Factor 2 (Prudent pattern): 0.038; p=0.619

Factor 1 (Traditional pattern) x Factor 3 (Modern pattern): -0.130; p=0.195

Factor 2 (Prudent pattern) x Factor 3 (Modern pattern): -0.311; p= 0.069

Goodness-of-fit indexes: RMSEA (9% CI): 0.030 (0.026-0.035); CFI: 0.93; TLI: 0.91; SRMR: 0.044

Table 2. Parameter estimates and model fitness of the ESEM analysis of dietary patterns and cardiometabolic disease risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011.

Variables	Estimates	
	Standardized coefficient	p value
<i>Direct effects of Traditional Pattern</i>		
SBP	0.034	0.517
DBP	0.020	0.712
LEP	-0.161	<0.001
hs-CRP	-0.046	0.280
WC	0.030	0.249
FPG	-0.065	0.106
TG/HDL-c	0.092	0.202
TC/HDL-c	0.092	0.266
BW	-0.048	0.330
<i>Direct effects of Prudent Patten</i>		
SBP	-0.242	<0.001
DBP	-0.135	0.066
LEP	0.049	0.415
hs-CRP	-0.014	0.823
WC	-0.019	0.519
FPG	0.029	0.684
TG/HDL-c	0.089	0.260
TC/HDL-c	0.003	0.966
BW	0.028	0.680
<i>Direct effects of Modern Pattern</i>		
SBP	0.041	0.607
DBP	0.024	0.796
LEP	0.001	0.994
hs-CRP	-0.230	0.078
WC	0.049	0.374
FPG	-0.103	0.210
TG/HDL-c	-0.059	0.613
TC/HDL-c	-0.132	0.315
BW	0.120	0.269
<i>Direct effects of Leptin</i>		
BW	0.725	<0.001
hs-CRP	0.269	0.056
<i>Direct effects of Body Weight</i>		
WC	0.841	<0.001

continues

Table 2. Parameter estimates and model fitness of the ESEM analysis of dietary patterns and cardiometabolic disease risk factors, São Paulo, Brazil, 2008-2011 (continuation)

Variables	Estimates	
	Standardized coefficient	p value
<i>Direct effects of Waist Circumference</i>		
SBP	0.117	0.002
DBP	0.125	0.003
hs-CRP	0.095	0.019
FPG	0.210	<0.001
TG/HDL-c	0.303	<0.001
TC/HDL-c	0.228	<0.001
<i>Correlation coefficients</i>		
Traditional and Prudent	0.038	0.619
Traditional and Modern	-0.130	0.195
Prudent and Modern	-0.311	0.069
SBP and DBP	0.759	<0.001
FPG and hs-CRP	0.164	0.074
TG/HDL-c and TC/HDL-c	0.645	<0.001
FPG and TG/HDL-c	0.189	<0.001
FPG and TC/HDL-c	0.109	0.026
<i>Model fitness</i>		
Akaike criterion (AIC)	40822.12	
Bayesian criterion (BIC)*	41030.196	
χ^2 (d.f.)	896.390 (646)	<0.001
χ^2 /d.f.	1.39	
RMSEA (90% CI)	0.030 [0.026-0.035]	
CFI	0.93	
TLI	0.91	
SRMR	0.044	

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LEP, leptin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; WC, waist circumference; FPG, fasting plasma glucose; TG/HDL, triacylglycerol/ high-density lipoprotein ratio; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio; BW, body weight; AIC, Akaike criterion; BIC, Bayesian criterion; χ^2 (d.f.), chi-squared test (degrees of freedom); χ^2 /d.f., adjusted chi-squared test; RMSEA [90% CI], Residual Mean Square Error of Approximation (90% Confidence Interval); CFI, Comparative Fit Index; TLI, Tucker-Lewis Index; SRMR, Standardized Root Mean Square Residual

*sample-size adjusted BIC

Table 3. Standardized indirect effects of dietary patterns on body weight and cardiometabolic disease risk factors, Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008-2011.

Indirect effects	Standardized coefficient	p value
Dietary Patterns→ BW		
Traditional Pattern → LEP → BW	-0.117	0.001
Prudent Pattern → LEP → BW	0.036	0.417
Modern Pettern → LEP → BW	<0.001	0.994
Dietary Patterns→ WC		
Traditional Pattern → LEP → BW→ WC	-0.089	0.001
Prudent Pattern → LEP → BW→ WC	0.028	0.419
Modern Pettern → LEP → BW→ WC	-0.001	0.979
Dietary Patterns→ SBP		
Traditioal Pattern → LEP → BW → WC → SBP	-0.012	0.024
Prudent Pattern → LEP → BW→ WC → SBP	0.004	0.436
Modern Pattern → LEP → BW→ WC → SBP	<0.001	0.994
Dietary Patterns→ DBP		
Traditional Pattern → LEP → BW → WC → DBP	-0.012	0.025
Prudent Pattern → LEP → BW → WC → DBP	0.004	0.436
Modern Pattern → LEP → BW → WC → DBP	<0.001	0.994
Dietary Patterns→ TG/HDL-c		
Traditional Pattern → LEP → BW → WC → TG/HDL-c	-0.030	0.002
Prudent Pattern → LEP → BW → WC → TG/HDL-c	0.009	0.420
Modern Pattern → LEP → BW → WC → TG/HDL-c	<0.001	0.994
Dietary Patterns→ TC/HDL-c		
Traditional Pattern → LEP → BW → WC → TC/HDL-c	-0.022	0.002
Prudent Pattern → LEP → BW → WC → TC/HDL-c	0.007	0.430
Modern Pattern → LEP → BW → WC → TC/HDL-c	<0.001	0.994
Dietary Patterns→ FPG		
Traditioal Pattern → LEP → BW → WC → FPG	-0.021	0.009
Prudent Pattern → LEP → BW → WC → FPG	0.006	0.421
Modern Pattern → LEP → BW→ WC → FPG	<0.001	0.994
Dietary Patterns → hs-CRP		
Traditional Pattern → LEP → BW → WC → hs-CRP	-0.009	0.032
Prudent Pattern → LEP → BW → WC → hs-CRP	0.003	0.473
Modern Pattern → LEP → BW → WC → hs-CRP	<0.001	0.994

LEP, leptin; BW, body weight; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG/HDL, triacylglycerol/ high-density lipoprotein ratio; TC/HDL, total cholesterol/high-density lipoprotein ratio; FPG, fasting plasma glucose; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein

Figure 1. Diagram of the ESEM with three factors (dietary patterns) and their indicator variables (food groups), Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008-2011.

Figure 2. Conceptual model for the relationship between dietary patterns and the metabolic CVD risk factors, Health Survey of São Paulo, Brazil, 2008-2011.

References

- [1] Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
- [2] Messina M, Lampe JW, Birt DF, et al. Reductionism and the narrowing nutrition perspective: time for reevaluation and emphasis on food synergy. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(12):1416–1419.
- [3] Jacob DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(suppl):508S-513S.
- [4] Ocké MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc.* 2013;72:191-199.
- [5] Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:912-921.
- [6] Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2001;161:1857-1862.
- [7] Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation.* 2008;118:230-237.
- [8] Asparouhov T, Muthén BO. Exploratory structural equation modeling. *Structural Equation Modeling.* 2009;16:397–438.
- [9] Raper N, Perloff B, Ingwersen L, et al. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Comp and Anal.* 2004; 17(3-4): 545-55.
- [10] Thompson FE, Subar AF, Loria CM, Reedy JL, Baranowski T. Need for technological innovation in dietary assessment. *J Am Diet Assoc.* 2011;110(1): 48-51.

- [11] Pinheiro AVB, Lacerda EM de A, Benzecry EH, et al. Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
- [12] 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.
- [13] McCrory MA, Hajduk C, Roberts SB. Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. *Public Health Nutr.* 2002; 5:873-82.
- [14] Avelino GF, Previdelli AN, Castro MA de, Marchioni DML, Fisberg RM. Sub-relato da ingestão energética e fatores associados em estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública.* 2014;30(3):663-668.
- [15] Vinken AG, Bathalon GP, Sawaya AL, Dallal GE, Tucker KL, Roberts SB. Equations for predicting the energy requirements of healthy adults aged 18-81y. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:920-6.
- [16] Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int.J. Obes.* 2000;24:1119–30.
- [17] Selem SS de C, Castro MA, César CLG, Marchioni DML, Fisberg RM. Associations between dietary patterns and self-reported hypertension among Brazilian adults: a cross-sectional population-based study. *J Acad Nutr Diet.* 2014; 114(8):1216-1222.
- [18] de Souza R de LV, Madruga SW, Gigante DP, Santos IS, Barros AJD, Assunção MCF. Dietary patterns and associated factors among children one to six years of age in a city in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2013; 29(12):2416-2426.
- [19] Vilela AM de F, Sichieri R, Pereira RA, Cunha DB, Rodrigues PRM, Gonçalves-Silva RM, Ferreira MG. Dietary patterns associated with

- anthropometric indicators of abdominal fat in adults. *Cad Saúde Pública*. 2014; 30(3):502-510.
- [20] Cunha DB, de Almeida RMVR, Sichieri R, Pereira RA. Association of dietary patterns with BMI and waist circumference in a low-income neighbourhood in Brazil. *Brit J Nutr*. 2010; 104:908-913.
 - [21] Sichieri R, Castro JFG, Moura AS. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população urbana brasileira. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(Sup. 1):S47-S53.
 - [22] Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, et al. The MSM program: Web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(suppl. 1):S87-S91.
 - [23] World Health Organization. WHO Report Technical Series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, 1995.
 - [24] World Health Organization. Waist circumference and Waist-Hip ratio: report of a WHO Expert Consultation. Geneva, Switzerland, 2008. Available at:
 - [25] Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89: e24-e79.
 - [26] Kline RB. Principles and practice of Structural Equation Modelling, 2nd edn., New York: The Guilford Press, 2005.
 - [27] Mplus user's guide. Mplus Statistical Analysis With Latent Variables. 6th ed. Los Angeles: Muthén & Muthén; 2010.
 - [28] Saas DA, Schmitt TA. A comparative investigation of rotation criteria within exploratory factor analysis. *Multivariate Behavioral Research*. 2010; 45(1):73-103.

- [29] Sichieri R. Dietary patterns and their associations with obesity in the Brazilian city of Rio de Janeiro. *Obes Res.* 2002;10:42-48.
- [30] Neumann AICP, Martins IS, Marcopito LF, Araújo EAC. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(5):329-339.
- [31] Olinto MTA, Willett WC, Gigante DP, Victora CG. Sociodemographic and lifestyle characteristics in relation to dietary patterns among young Brazilian adults. *Pub Health Nutr.* 2012; 14(1):150-159.
- [32] Marchioni DM, Claro RM, Levy RB, Monteiro CA. Patterns of food acquisition in Brazilian households and associated factors: a population-based survey. *Pub Health Nutr.* 2011; 14(9): 1586-1592.
- [33] Marsola FC, Rinaldi AEM, Siqueira M, McLellan KCP, Corrente JE, Burini RC. Association of dietary patterns with metabolic syndrome components in low-income, free-living Brazilian adults. *Int J Nutr Metab.* 2011;3(2):31-38.
- [34] Nascimento S, Barbosa FS, Sichieri R, Pereira RA. Dietary availability patterns of the Brazilian macro-regions. *Nutr J.* 2011;10:79.
- [35] Olinto MTA, Gigante DP, Horta B, Silveira V, Oliveira I, Willett W. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors among young Brazilian adults. *Eur J Nutr.* 2012;51(3):281-291.
- [36] Arruda SPM, da Silva AAM, Kac G, Goldani MZ, Bettiol H, Barbieri MA. Socioeconomic and demographic factors are associated with dietary patterns in a cohort of young Brazilian adults. *BMC Public Health.* 2014;14:654.
- [37] da Silva BDP, Neutzling MB, Camey S, Olinto MTA. Dietary patterns and hypertension: a population-based study with from Southern Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2014; 30(5): 961-971.
- [38] Satorra A, Bentler PM. A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika.* 2001; 66: 507-514.

- [39] Bentler PM. Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull.* 1990; 107: 238– 246.
- [40] Bentler PM, Bonett DG. Significance tests and goodness of fit in the analysis of covariance structures. *Psychol Bull.* 1980 88: 588– 606.
- [41] Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. In: Bollen KA, Long JS (Eds.). *Testing Structural Equation Models*. California: Sage, 1993: 136–162.
- [42] Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling.* 1999; 6:1-55.
- [43] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance – a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):1201-10.
- [44] Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davidson DE, et al. Independent association between plasma leptin and c-reactive protein in healthy humans. *Circulation.* 2004;109:2181-5.
- [45] Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:972-8.
- [46] 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. National Institutes of Health. 2002.
- [47] Hendrie GA, Coveney J, Cox DN. Defining the complexity of childhood obesity and related behaviours within the family environment using structural equation modelling. *Pub Health Nutr.* 2012;15(1): 48-57.

- [48] Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):61-67.
- [49] Zuo H, Shi Z, Dai Y, Yuan B, Wu G, Luo Y, Hussain A. Serum leptin concentrations in relation to dietary patterns in Chinese men and women. *Pub Health Nutr*. 2014; 17(7): 1524-1530.
- [50] Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 1998; 280(5368):1378-83.
- [51] Kuroda M, Ohta M, Okufuji T, Takigami C, Eguchi M, Hayabuchi H, Ikeda M. Frequency of soup intake and amount of dietary fiber intake are inversely associated with plasma leptin concentration in Japanese adults. *Appetite*. 2010;54:538-543.
- [52] Murakami K, Satoshi S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Watanabe R, Sugiyama Y. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition*. 2007;23:461-468.
- [53] Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes N dos S, Monteiro CA. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saúde Pública*. 2005;39(4):530-540.
- [54] de Mattos LL, Martins IS. Consumo de fibras alimentares em população adulta. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(1): 50-55.
- [55] Gilbert JÁ, Bendsen NT, Tremblay A, Astrup A. Effect of protein from different sources on body composition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:B16-B31.
- [56] Lynch CJ, Gern B, Lloyd C, Hutson SM, Eicher R, Vary TC. Leucine in food mediates some of the postprandial rise in plasma leptin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291:E621-E630.

- [57] Li F, Yin Y, Tan B, Kong X, Wu G. Leucine nutrition in animals and humans: mTOR signaling and beyond. *Amino acids*. 2011;41:1185-1193.
- [58] Noel SE, Newby PK, Ordovas JM, Tucker KL. A traditional rice and beans pattern is associated with metabolic syndrome in Puerto Rican older adults. *J Nutr*. 2009; 139:1360-1367.
- [59] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; 336:1117–1124.
- [60] Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, Wolk A, Torén K, Rosengren A, Aires N, Thelle DS, Lissner L. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:289-297.
- [61] Mikkilä V, Räsänen L, Laaksonen MML, Juonala M, Viikari J, Pietinen P, Raitakari OT. Long-term dietary patterns and carotid artery intima media thickness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Brit J Nutr*. 2009;102:1507-1512.
- [62] Heidemann C, Scheidt-Nave C, Richter A, Mensink GBM. Dietary patterns are associated with cardiometabolic risk factors in a representative study population of German adults. *Brit J Nutr*. 2011;106:1253-1262.
- [63] Hamer M, Mishra GD. Dietary patterns and cardiovascular risk markers in the UK Low Income Diet and Nutrition Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20:491-497.
- [64] Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension*. 2000; 36: 801-7.
- [65] Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Eng J Med*. 2007; 357:789-796.

- [66] Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001;37:869-874.
- [67] Stricker MD, Onland-Moret NC, Boer JMA, van der Schouw YT, Verschuren WMM, May AM, Peeters PHM, Beulens JWJ. Dietary patterns derived from principal component- and k-means cluster analysis: long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:250-256.
- [68] Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chemica Acta*. 2011;412(2011):1493-1514.
- [69] Jacobs Jr DR, Gallaher DD. Whole grain intake and cardiovascular disease: a review. *Curr Atherosclerosis Rep*. 2004;6:415-423.
- [70] Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, Dallongeville J, Ducimetière P, Arvelier D, Amouyel P, Bingham A, Ferrières J. Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens*. 2006; 24:671-681.
- [71] Rice BH, Cifelli CJ, Pikosky MA, Miller GD. Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research. *Adv Nutr*. 2011;2:396-407.
- [72] Covas MI, Konstantinidou V. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54:477-482.
- [73] Terés S, Barceló-Coblijn G, Benet M, Álvarez R, Bressani R, Halver JE, Escribá PV. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *PNAS*. 2008;105(37):13811-13816.
- [74] Tucker KL. Assessment of usual dietary intake in population studies of gene-diet interaction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(2):74-81.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo contribui para o avanço do conhecimento atual acerca da relação entre padrões de dieta e fatores de risco metabólicos à doença cardiovascular, ao fornecer evidências quanto aos efeitos cardioprotetores dos padrões ‘Tradicional’ e ‘Prudente’. Documentou-se, pela primeira vez, a associação inversa entre o padrão de dieta ‘Tradicional’ e as concentrações séricas de leptina, hormônio envolvido nos distúrbios metabólicos e inflamatórios das doenças cardiovasculares.

Por meio do modelo conceitual testado neste estudo, foram identificadas diferenças de sexo na associação da leptina circulante com os fatores de risco metabólicos. Esses achados são relevantes para o embasamento de investigações futuras e o levantamento de novas hipóteses sobre os mecanismos hormonais envolvidos na etiologia e progressão da doença cardiovascular em homens e mulheres.

Além das associações e evidências supracitadas, ressaltam-se, ainda, os achados referentes aos procedimentos empregados na análise fatorial exploratória, mais precisamente, os achados quanto aos efeitos dos métodos de rotação. Os efeitos observados na composição, interpretabilidade e validade de construto dos fatores reforçam a importância de o pesquisador testar a aplicação de diferentes rotações ortogonais e oblíquas nos dados de consumo alimentar para a comparação dos resultados e melhor seleção do método.

Espera-se que os resultados deste estudo fomentem a realização de pesquisas futuras sobre a relação entre dieta e desfechos em saúde e que os procedimentos de

análise multivariada de dados sejam difundidos na área da Epidemiologia Nutricional.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akasaka Y, Tsunoda M, Ogata T, Ide T, Murakami K. Direct evidence for leptin-induced lipid oxidation independent of long-form leptin receptor. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(10):1115-1122.

Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res*. 2013;18(1):12.

Arking DE, Chakravarti A. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies. *Trends in Genetics*. 2009;25(9):387-394.

Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translation Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115:2878-2901.

Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF de C, Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):148-155.

Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu G de A, Malhão TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12: 440.

Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010.

Baltaci AK, Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta Biologica Hungarica*. 2007;58(4):335-343.

Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(2014):369-381.

Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary disciplines. *Int J Epidemiol.* 2002;31:285-293.

Beran TN, Violato C. Structural equation modeling in medical research: a primer. *BMC Research Notes.* 2010;3:267.

Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chimica Acta.* 2011;412(2011):1493-1514.

Bjørge T, Lukanova A, Tretli S, Manjer J, Ulmer H, Stocks T, et al. Metabolic risk factors and ovarian cancer in the Metabolic Syndrome and cancer Project. *Int J Epidemiol.* 2011;40(6): 1667-1677.

Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjørge T, Lindkvist B, Hallmans G, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer.* 2012;131(1): 193-200.

Brand-Miller J, Celermajor D. The glycemic index and cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:479-485.

Carnicer R, Navarro MA, Arbones-Mainar JM, Acin S, Guzman MA, Surra JC, et al. Folic acid supplementation delays atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *Life Sci.* 2007; 80:638-43.

Carpentier YA, Komsa-Penkova RS. Clinical Nutrition University. The place of nutrition in the prevention of cardiovascular diseases (CVDs). *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2011;6(6):e272-e282.

Ceddia RB, William WN Jr, Curi R. Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999, 23(1):75-82.

Denroche HC, Huynh FK, Kieffer TJ. The role of leptin on glucose metabolism. *J Diabetes Invest.* 2012;3(2):115-129.

Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension.* 2003; 41:1072–1079.

Erkkilä A, Mello VDF de, Risérus U, Laaksonen DE. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Progress Lip Res.* 2008;47(2008):172-187.

Estruch R, Martínez-González MA, Basora-Gallisá J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, et al. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63:582-588.

Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014;130:1568-578.

Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.

Fisberg RM, Marchioni DML. Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA). Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Grupo de Pesquisa de Avaliação do Consumo Alimentar. Disponível em: <http://www.bvs-sp.fsp.usp.br/tecom/docs/2012/fis001.pdf> acesso em [28 nov 2014].

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.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):216-229.

Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, Csizmadia I, Courneya KS, Magliocco AM, et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(11):2384-2395.

Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia.* 2000;43(1):3-12.

Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. The association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2001b;73(1):61-67.

Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2001a;161:1857-1862.

Gillman MW. Epidemiological challenges in studying the fetal origins of adult chronic disease. *Int J Epidemiol.* 2002;31:294-299.

Gimeno SGA, Mondini L, Moraes SA de, Freitas ICM de. Padrões de consumo de alimentos e fatores associados em adultos de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil: Projeto OBEDIARP. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(3):533-545.

Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation – emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677-685.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Eng J Med.* 2008;359(1):61-73.

Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trend Endocrinol Metab.* 2010; 21(4):199-205.

Graves JW. A survey of validated automated home blood pressure monitors available for the Internet shopper. *Blood Pressure Monitoring.* 2005;10:103-107.

Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of Increased Adipose Tissue Mass on Inflammation, Insulin Resistance and Dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2009;9(1):26-31.

Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. Análise multivariada de dados. 6ª ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.

Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunol.* 2011;12:204-212.

Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):414-423.

Hooper D, Coughlan J, Mullen M. Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. *J Business Res Methods.* 2008;6(1):53-60.

Hox JJ, Bechger TM. An introduction to structural equation modeling. *Family Science Review.* 1998; 11: 354-373.

Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:912-921.

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288(20):2569-2578.

Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr pin Lipidol.* 2002;13:3-9.

Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling.* 1999; 6:1-55.

Hu, FB. Diet and cardiovascular disease prevention: the need for a paradigm shift. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):22-24.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67(5):968-977.

Iacobucci D. Structural equations modeling: fit indices, sample size, and advanced topics. *J Consumer Psychology.* 2010;20(2010): 90-98.

Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:379-88.

Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications - the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-6223.

Kannel WB, LeBaver EJ, Dawmber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease: Framingham Study. *Circulation.* 1967; 35: 734-44

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.*1986;124(6):903-915.

Kline RB. Principles and practice of Structural Equation Modeling, 2nd ed., New York: The Guilford Press, 2005.

Könner AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab.* 2012; 16(2): 144-152.

Kreatsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2010;26(Suppl C):8C-13C.

Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol.* 2007;4(1):1-13.

Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. São Paulo (SP): Hucitec/Abrasco; 1998.

Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, et al. Dietary glyceic index, dietary glyceic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metab Clin Exper.*2008;57(2008):437-443.

Levy D, Kannel WB. Cardiovascular risks: new insights from Framingham. *Am Heart J.* 1988;116(1):266-272.

- Liburd LC, Jack L Jr, Williams S, Tucker P. Intervening on the social determinants of cardiovascular disease and diabetes. *Am J Prev Med*. 2005;29(5 Suppl 1):18-24.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death. *The Lancet*. 2012; 380: 2095-2128.
- Lynch J, Smitt GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:1-35
- Macdonald IA. Dietary strategies for the management of cardiovascular risk: roles of dietary carbohydrates. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(2):167-171.
- Malta DC, Moura L de, Silva Jr JB. Epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil In: Rouquayrol MZ, Gurgel M. Epidemiologia e Saúde. 7^a Ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2013. p. 273-296.
- Mansur A de P, Favarato D, Avakian DS, Ramires JAF. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in Brazilian men and women. *Clinics*. 2010;65(11):1143-1147.
- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol*. 138(2010):3-8.
- Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance – a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):1201-10.
- Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, Asada Y. Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(1):1-8.
- May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics*. 2012;129(6): 1035-1041.
- Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In: WHO. World Health Organization. Equity, social determinants and public health

programmes. Geneva; 2010. Disponível em: http://www.who.int/social_determinants/en/ acesso em [28 nov 2014]

Mendis S. The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):10-14.

Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:1146-55.

Mente A, Koning L de, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Ach Intern Med*. 2009;169(7):659-669.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília (DF); 2012.

Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 324-32.

Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled-trials. *PLoS Medicine*. 2010;7(3):e1000252.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380: 2197-2223.

Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-556.

NCC. Nutrition Coordinating Center. Nutrition Data System For Research – NDS-R. Features. [acesso em 26 jan 2012]. Disponível em: <http://www.ncc.umn.edu/products/ndsrfeatures.html>

Neumann AICP, Martins IS, Marcopito LF, Araújo EAC. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(5):329-339.

Newby PK, Muller D, Tucker KL. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:759-767.

Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J. Leptin Attenuates Cardiac Contraction in Rat Ventricular Myocytes: Role of NO. *Hypertension*. 2000;36(4):501-505.

Ning H, Van Horn L, Shay CM, Lloyd-Jones DM. Associations of dietary fiber intake with long-term predicted cardiovascular disease risk and c-reactive protein levels (from the National Health and Nutrition Examination Survey Data [2005-2010]). *Am J Cardiol*. 2014;113(2):287-291.

Ocké MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:191-199.

Olinto MTA, Gigante DP, Horta B, Silveira V, Oliveira I, Willett W. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors among young Brazilian adults. *Eur J Nutr*. 2012;50(1):1-10.

Peracino A, Paoletti R. Barriers to multiple risk factor management in cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2009; 10(2009):1-2.

Pérez CM, Ortiz AP, Fuentes-Mattei E, Velázquez-Torres G, Santiago D, Giovanetti K, et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in hispanic adolescents: correlations with adipocytokines and markers of inflammation. *J Immigr Minot Health*. 2014;16(5):865-873.

- Pinheiro AVB, Lacerda EM de A, Benzecry EH, Gomes MC da S, Costa VM da. Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
- Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Comp Analysis*. 2004; 17: 545-55.
- Reddy KS, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular disease. *Pub Health Nutr*. 2004;7(1A):167-186.
- Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol*. 2004; 181:1-10.
- Ribeiro AG, Cotta RMM, Ribeiro SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2012; 17(1):7-17.
- Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2002;113(9B):13S-24S.
- SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007; 89(3): e24-e79.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. Saúde no Brasil 4. *Lancet*. 2011;6736(11):60135-60139.
- Schramm JA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo da carga de doença no Brasil. *Cienc Saúde Col*. 2004;9(4):897-908.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):670-676.

Simonds SE, Cowley MA, Enriori PJ. Leptin increasing sympathetic nerve outflow in obesity: a cure for obesity or a potential contributor to metabolic syndrome? *Adipocyte*. 2012;1(3):177-181.

Simonds SE, Cowley MA. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends Neurosci*. 2013;36(2):121-132.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91, 502–509.

Skeaff MC, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab*. 2009;55:173-201.

Steinberg GR, Parolin ML, Heigehauser GJ, Dyck DJ. Leptin increases fatty acid oxidation in lean but not obese human skeletal muscle: evidence of peripheral leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283:E187eE192.

Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56(7):1106-1021.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013; 93:359-404.

Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol & Behav*. 2008;94(2008):285-292.

Truswell AS. Cereal grains and coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:1-14.

Turan B, Vassort G. Vitamin E in oxidant stress-related cardiovascular pathologies: focus on experimental studies. *Curr Pharm Des*. 17(21): 2155-2169.

USDA. United States Department of Agriculture. A series of systematic reviews on the relationship between dietary patterns and health outcomes. 2014. Disponível em:

<http://www.nel.gov/vault/2440/web/files/DietaryPatterns/DPRptFullFinal.pdf> acesso em [28 nov 2014]

Van Baak M. Nutrition as a link between obesity and cardiovascular disease: how can we stop the obesity epidemic. *Thromb Haemost.* 2013;110:689-696.

Van Harmelen V, Dicker A, Ryden M, Hauner H, Lonnqvist F, Naslund E, et al. Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadypocytes. *Diabetes.* 2002; 51:2029-2036.

WHO. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva; 2011. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ acesso em [28 nov 2014]

WHO. World Health Organization. Physical status: the use e interpretation of anthropometry. Geneva; 1995.

WHO. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva; 2008.

WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems: ICD-10.10th Revision, version 2007. Geneva.2007. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> acesso em [21 set 2011].

Wilson PW. Metabolic risk factors for coronary heart disease: current and future prospects. *Curr Opin Cardiol.* 1999; 14(2):176-185.

Zhang Z, Lanza E, Kris-Etherton PM, Colburn NH, Bagshaw D, Rovine MJ et al. A high legume low glycemic index diet improves serum lipid profiles in men. *Lipids.* 2010;45:765–75.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente à Fase I do estudo ISA Capital – 2008

Termo de consentimento livre e esclarecido

O Senhor (Sra.) está sendo convidado para participar da pesquisa: “Inquérito de Saúde no Município de São Paulo – 2008”. O objetivo deste estudo é conhecer melhor as condições de vida e saúde dos moradores do Município de São Paulo. Estas informações poderão ajudar na elaboração de propostas para melhorar o atendimento de saúde da cidade de São Paulo. Esta pesquisa é um estudo conjunto da Universidade de São Paulo e Secretaria Municipal de Saúde São Paulo.

Numa entrevista, serão coletadas informações sobre sua saúde, seus comportamentos relacionados à saúde, o uso de serviços de saúde, bem como sobre suas condições sócio-econômicas.

Na divulgação dos dados não haverá identificação dos entrevistados e ninguém, além dos pesquisadores, terá acesso aos nomes dos entrevistados nesta pesquisa.

A sua decisão pela participação ou não da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar. Sua recusa não implicará nenhuma alteração no atendimento na unidade de saúde habitual.

Os pesquisadores responsáveis por este trabalho estarão à disposição para qualquer esclarecimento e informações adicionais relativos a esta pesquisa.

Caso tenha alguma reclamação sobre esta pesquisa também poderá entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde à Rua General Jardim, 36, 2º andar, fone 3218-4043.

Eu, _____
residente à Rua _____ nº _____ bairro _____
_____ aceito o convite e afirmo meu consentimento
para participar na pesquisa “Inquérito de Saúde no Município de São Paulo – 2008”.

São Paulo, ____ de _____ de 2008.

Assinatura do(a) entrevistado _____

Assinatura do(a) entrevistador(a) _____

Contactos com os responsáveis pela pesquisa:

Prof. Dr. Moisés Goldbaum

Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP – Tel 3061-7084/7444

Prof. Dr. Chester Luiz Galvão Cesar

Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP – Tel 3061-7739

Dr^a Margarida Lira

Coordenação de Epidemiologia e Informação/ Secretaria Municipal de Saúde- Tel 3218-4090

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente à Fase II do estudo ISA Capital – 2008

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Dados de Identificação

Nome do Indivíduo:.....

Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone:.....

Responsável Legal:.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa: Homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR, fatores dietéticos e risco cardiovascular: estudo de base populacional – ISA-Capital

Pesquisador: XXXX, portador(a) do documento de Identidade Nº XX-X, sexo X, exercendo a função de Professor Doutor do Departamento X da Faculdade X.

Avaliação de Risco da Pesquisa

Nenhum risco () risco mínimo (x) risco moderado () risco alto ()

Duração da Pesquisa: vinte e quatro meses.

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

As doenças cardiovasculares estão entre as doenças que mais afetam os brasileiros e se relacionam com a alimentação. Poucos estudos têm sido realizados no Brasil para investigar os fatores da dieta relacionados com o risco de doenças cardiovasculares. Um destes fatores é a homocisteína, um composto encontrado naturalmente no sangue. É reconhecido que indivíduos que apresentam elevada concentração de homocisteína no sangue possuem mais chance de desenvolver doenças cardiovasculares. A concentração de homocisteína é modificada tanto pela dieta quanto por características genéticas. Assim, este estudo tem como objetivo investigar, nos indivíduos que participaram do inquérito em saúde ISA-SP, a relação entre o consumo alimentar e marcadores de risco de doenças cardiovasculares, bem como as características genéticas envolvidas nesta relação da dieta com os marcadores de risco cardiovascular, em especial a homocisteína. Vimos convidá-lo a participar deste estudo.

Sua participação nesta pesquisa inclui os seguintes procedimentos: a) responder um questionário sobre hábitos de vida e uma entrevista sobre o consumo de alimentos; b) permitir fazer as suas medidas de peso, altura e da cintura; c) permitir a coleta de uma amostra de 20 ml de sangue para análise de homocisteína, vitaminas B6, B12, ácido fólico, lípidos e marcadores de inflamação, e para extração do DNA. O DNA coletado será usado unicamente para investigar as variações do gene que produz a enzima que participa da regulação das funções das vitaminas e da homocisteína, chamada enzima MTHFR. Na coleta de sangue pode haver pequeno desconforto. Raramente, a punção venosa pode provocar pequeno hematoma (manchas roxas) no local da punção, que, em geral, desaparecem depois de 3 a 5 dias. Esta coleta será feita por um profissional de enfermagem.

Os resultados obtidos nesta pesquisa poderão colaborar no entendimento dos fatores que influenciam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a Profa. XXXX pelo telefone: XXXX-XXXX, ou com o Comitê de Ética X (XXXX-XXXX).

Todas as informações prestadas nesta entrevista são de caráter confidencial e serão utilizadas somente para fins científicos, sem qualquer identificação pessoal. Esclarecemos que seu consentimento está sendo pedido para este estudo, não sendo extensível a nenhum outro projeto de pesquisa. É garantida e respeitada a privacidade na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá, de forma alguma, sua identificação.

Qualquer provável benefício para o bem estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o Sr(a) não entender alguma das questões, por favor, solicite os esclarecimentos que julgar necessários. Também estaremos a disposição para informá-lo(a) sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer dúvida sobre o estudo.

É garantido o direito de desistir a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem prejuízo algum para você. O(a) Sr(a) tem a liberdade de não participar do estudo, ou retirar

seu consentimento a qualquer momento. O(A) Sr(a) pode se recusar a responder a qualquer pergunta do questionário ou participar de qualquer procedimento. Os resultados dos exames serão encaminhados pelo correio para sua residência.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Você poderá entrar em contato com a Profa. XXXX pelo telefone: (XX) XXXX-XXXX, ou email XXXX@usp.br, sobre a pesquisa, ou no endereço: X, CEP: XXXXX-XXX. Também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da X, no mesmo endereço, telefone (XX) XXXX-XXXX, email: XXXX@XXXX.XX.X.

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Inquérito de Saúde no Município de São Paulo

ORIENTAÇÕES PARA AFERIÇÃO DE PESO, ESTATURA E PRESSÃO ARTERIAL

I – PESO

LEMBRETE:

- **EQUIPAMENTO:** a balança digital portátil deve estar apoiada sobre uma superfície plana, firme e lisa; e afastada da parede. Evite colocar o equipamento sobre tapetes, carpetes etc.
- **INDIVÍDUO:** solicite ao entrevistado que retire sapatos, roupas “pesadas” (casacos, jaquetas, blusas grossas), acessórios (óculos, cinto, colares, brincos grandes) e objetos dos bolsos das roupas (celular, caneta, dinheiro, moedas, carteira, lenço, papéis).

PROCEDIMENTOS:

1º Passo	Ligar o equipamento (apertar com o pé o centro da plataforma da balança) e aguardar o visor mostrar “0.0”;
2º Passo	Posicionar no centro da balança, o entrevistado descalço e com o mínimo de roupa possível, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao lado do corpo. Mantê-lo parado nesta posição durante a execução da medida;
3º Passo	Realizar a leitura após o valor do peso estar fixado no visor;
4º Passo	Anotar o valor obtido no campo destinado ao peso 1 da “Folha de controle – coleta domiciliar”;
5º Passo	Repetir os procedimentos de 1 até 4 e anotar o segundo valor encontrado no campo destinado ao peso 2 da “Folha de controle – coleta domiciliar”.

II – ESTATURA

LEMBRETE:

- **EQUIPAMENTO:** o estadiômetro portátil deve estar fixado numa parede lisa e sem rodapé (parede, porta, batente de porta etc) na distância correta do chão, respeitando os números da régua, de modo a garantir a leitura correta da estatura.
- **INDIVÍDUO:** solicite ao entrevistado que retire sapatos, roupas “pesadas” (casacos, jaquetas, blusas grossas), enfeites e prendedores de cabelo (fivelas, tiaras, lenços, presilhas, laço, faixa etc); e desfaça qualquer tipo de penteado (rabo-de-cavalo, coque, trança etc).

PROCEDIMENTOS:

1º Passo Verificar a fixação, alinhamento e deslize do cursor (parte móvel) do estadiômetro;

2º Passo Posicionar o entrevistado descalço (ou com meias) e vestindo roupas leves de modo que se possa observar o contorno do corpo. O indivíduo deve ficar em pé com:

- as pernas e pés paralelos, peso distribuído em ambos os pés, braços ao lado do corpo e palmas das mãos voltadas para o corpo;
- os calcanhares, panturrilhas, nádegas, ombros e a parte posterior da cabeça encostados na superfície vertical do estadiômetro – ver figura 1;
- a cabeça posicionada no plano de Frankfurt (alinhar horizontalmente a borda inferior da abertura do orbital com a margem superior do condutor auditivo externo – ver figura 2;

Observação: Quando não for possível encostar os cinco pontos (calcanhares, panturrilhas, nádegas, escápulas e parte posterior do occipital) na superfície posterior do estadiômetro, posicionar ao menos três deles e a manter a cabeça no plano de Frankfurt.

3º Passo	Deslizar o cursor delicadamente, fixando-o contra a cabeça do indivíduo, com pressão suficiente para comprimir o cabelo, caso necessário;
4º Passo	Solicite que o entrevistado se retire, quando tiver certeza de que o mesmo não se moveu;
5º Passo	Realizar a leitura da estatura sem mover o cursor do equipamento;
6º Passo	Anotar o valor obtido no campo destinado à estatura 1 da “Folha de controle – coleta domiciliar”;
7º Passo	Repetir os procedimentos de 1 até 6 e anotar o segundo valor encontrado no campo destinado à estatura 2 da “Folha de controle – coleta domiciliar”.

III – PRESSÃO ARTERIAL

LEMBRETE:

- **EQUIPAMENTO:** verifique as pilhas do aparelho de pressão arterial digital semi-automático, de modo a garantir a leitura correta da pressão arterial sistólica e diastólica.
- **INDIVÍDUO:** solicite ao entrevistado que retire roupas do braço no qual será colocado o aparelho.

PROCEDIMENTOS:

- 1º Passo** Orientações antes do início da aferição:
- explicar o procedimento ao paciente;
 - deixar o paciente repousar pelo menos 5 minutos em ambiente calmo, com temperatura agradável;
 - certificar-se de que o paciente não está com a bexiga cheia, não praticou exercícios físicos 60 a 90 minutos antes e não ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos ou fumou até 30 minutos antes da aferição;
 - recomenda-se que o indivíduo esteja sentado com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso

	recostado na cadeira e com o braço repousado sobre uma superfície firme;
2º Passo	<p>Colocação do equipamento, primeiramente no braço direito:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Passe a extremidade da braçadeira pelo anel de metal de modo que ela dê uma volta. O fecho de velcro deverá ficar virado para fora; ▪ Envolver a braçadeira em torno do braço, próximo ao antebraço; ▪ Manter a margem inferior da braçadeira 2 a 3cm acima do cotovelo;
3º Passo	<p>Aferição da pressão arterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aperte o botão “liga/desliga”. Vários ícones irão aparecer no visor durante dois segundos (dois sinais sonoros curtos indicarão que o instrumento está pronto). O visor indicará “0”. ▪ A pera deve ser inflada pressionando, continuamente, até uma pressão de pelo menos 40mmHg acima da pressão sistólica esperada. Se você não souber o valor da pressão do entrevistado, infle até um valor aproximado de 160-180mmHg. ▪ Após ter terminado de inflar a pera, mantenha o entrevistado sentado numa posição quieta e relaxada. Nesse momento, a medição prossegue automaticamente. ▪ Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica medidos, bem como o da frequência cardíaca, serão mostrados no visor. Em seguida, a pressão da braçadeira poderá ser rapidamente liberada pressionando-se a válvula de deflação.
4º Passo	Anotar os valores obtidos no campo destinado à pressão arterial 1 (braço direito) da “Folha de controle – coleta domiciliar”;
5º Passo	Repetir, após o intervalo de 1 minuto da última aferição, os procedimentos 2 e 3 no braço esquerdo, e anotar os valores

	encontrados no campo destinado à pressão arterial 1 (braço esquerdo) da “Folha de controle – coleta domiciliar”.
6º Passo	Repetir pelo menos duas outras vezes, após o intervalo de 1 minuto entre as aferições, os procedimentos 2 e 3 no braço que apresentou o maior valor de pressão, e anotar os valores encontrados no campo destinado à pressão arterial 2 e 3 da “Folha de controle – coleta domiciliar”.

Figura 1: Colocação do aparelho e postura correta durante a aferição

Figura 2: Plano de Frankfurt (visão lateral)

Inquérito de Saúde no Município de São Paulo

PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE SANGUE

PROCEDIMENTOS ANTERIORES À COLETA DE SANGUE

- Apresentar-se ao indivíduo;
- Higienizar com papel toalha e solução de álcool a 70% as instalações necessárias à coleta de sangue;
- Pedir ao indivíduo que se sente confortavelmente em uma cadeira. Recomenda-se que a cadeira tenha apoio para os braços;
- Conferir o material a ser usado no indivíduo:
 1. luvas de procedimento.
 2. álcool a 70%.
 3. algodão.
 4. tubos a vácuo (tampa vermelha e roxa)
 5. papel toalha
 6. bandagem oclusiva
 7. gaze umedecida com solução de álcool isopropílico a 70%
 8. escalpe para coleta de sangue a vácuo
 9. manguito
 10. adaptador para tubos a vácuo
 11. seringa descartável de 10 ml
 12. agulha descartável para seringas.
 13. agulha descartável para vacutainer.
 14. folha de controle
 15. etiquetas para identificação dos tubos a vácuo
 16. avental
 17. óculos de proteção.
 18. recipiente rígido e próprio para desprezar material perfurocortante
 19. caixa de isopor (uso específico para coleta).
 20. gelo reciclável
 21. estantes para tubos (apoio coleta)
 22. estante para tubos (transporte)
 23. flocos de isopor para calço
 24. tesoura
- Identificar os tubos a vácuo (tampa vermelha – 2 unid. e tampa roxa – 2 unid.) e a folha de controle com as etiquetas, certificando a identidade do indivíduo;
- Confirmar se o indivíduo encontra-se com o preparo adequado, em jejum, para a coleta; e questionar o uso de medicamentos e/ou suplementos. Registrar na folha “Controle da coleta domiciliar”;

COLETA DE SANGUE A VÁCUO

- Paramentar-se com o avental;
- Manter o material necessário próximo do procedimento;
- Explicar o procedimento;
- Abrir o lacre da agulha de coleta múltipla de sangue a vácuo em frente ao indivíduo;
- Rosquear a agulha no adaptador do sistema a vácuo;
- Colocar os óculos de proteção;
- Higienizar as mãos com solução de álcool a 70% em gel;
- Calçar as luvas;
- Posicionar o braço do indivíduo, inclinando-o para baixo da altura do ombro;
- Verificar as condições de acesso venoso. Se o torniquete for usado para seleção preliminar da veia, pedir para que o indivíduo abra e feche a mão; em seguida, afrouxar o instrumento e esperar 2 minutos para utilizá-lo novamente.
Observação: Caso o indivíduo tenha acesso venoso difícil, recomenda-se o uso do escalpe para coleta de sangue a vácuo.
- Fazer movimento circular do centro para fora com a gaze umedecida em solução de álcool isopropílico a 70% para a antisepsia do local de venopunção;
- Permitir a secagem da área por 30 segundos para prevenir hemólise da amostra e reduzir a sensação de ardência;
- Garrotear o braço do indivíduo;
- Retirar a proteção que recobre a agulha de coleta múltipla de sangue a vácuo;
- Fazer a punção numa angulação oblíqua de 30°, com o bisel da agulha voltado para cima. Se necessário, para melhor visualizar a veia, esticar a pele com a outra mão (longe do local onde foi feita a antisepsia);
- Inserir o primeiro tubo a vácuo;

OBSERVAÇÃO

Ordem da coleta: 1º tubos de vidro para soro, siliconizados (tampa vermelha)

2º tubos com EDTA (tampa roxa)

- Quando o sangue começar a fluir para dentro do tubo, desgarrotear o braço do indivíduo e pedir para que abra a mão;
- Realizar a troca dos tubos sucessivamente;
- Homogeneizar imediatamente após a retirada de cada tubo, invertendo-o suavemente :

Observação: Uma inversão é contada após virar o tubo para baixo e retorná-lo à posição inicial.

Número de inversões: - de 5 a 8 vezes para tubo de tampa vermelha;

- de 8 a 10 vezes para tubo de tampa roxa.

- Após a retirada do último tubo, remover a agulha e fazer a compressão no local da punção, com algodão seco;
- Exercer pressão no local, em geral, de 1 a 2 minutos, evitando-se, assim, a formação de hematomas e sangramentos. Se o indivíduo estiver em condições de fazê-lo, orientá-lo adequadamente para que faça a pressão até que o orifício da punção pare de sangrar.
- Descartar a agulha imediatamente após sua remoção do braço do indivíduo, em recipiente para materiais perfurocortantes
- Fazer curativo oclusivo (bandagem) no local da punção.

CUIDADOS BÁSICOS APÓS A COLETA

- Orientar o indivíduo a não dobrar o braço, não carregar peso ou bolsa a tiracolo no mesmo lado da punção por, no mínimo, 1 hora, e não manter a manga dobrada, pois pode funcionar como torniquete.
- Certificar-se das condições gerais do indivíduo, perguntando se está em condições de se locomover sozinho e, em caso afirmativo, liberá-lo.
- Desinfetar com solução de álcool a 70% imediatamente as áreas utilizadas durante a coleta de sangue;
- Recolher e acondicionar todo o material utilizado na coleta de sangue;
- Fazer as anotações necessárias na folha “Controle da coleta domiciliar”.

CUIDADOS NO TRANSPORTE

- Armazenar amostras em refrigeração com temperatura no limite de 4 a 8°C. Assim, deve-se colocar as tubos nas estantes dentro da caixa de isopor já com os gelos recicláveis;
- Calce a estante com flocos de isopor ou papel jornal, quando necessário;
- Não deixar os tubos de sangue em contato direto com o gelo reciclável;
- Evitar de abrir, desnecessariamente, a tampa da caixa de isopor;
- Encaminhe as amostras imediatamente ao processamento.

Inquérito de Saúde no Município de São Paulo

PROTOCOLO DE RECEBIMENTO E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS DE SANGUE NO LABORATÓRIO

I – RECEBIMENTO

Ao chegar à FSP, as amostras de sangue serão encaminhadas ao laboratório localizado no subsolo da instituição. O responsável, escalado no dia, pelo processamento das amostras de sangue no laboratório deve preencher o formulário “Controle do recebimento do material da coleta domiciliar”. **Atenção:** A partir do preenchimento deste formulário, cada indivíduo receberá um novo número de identificação (ID), o qual será utilizado na identificação dos microtubos e no momento das análises bioquímicas.

II – PROCEDIMENTOS ANTERIORES A CENTRIFUGAÇÃO

- Marcar nos microtubos o número do ID na lateral, com etiqueta envolvida por fita adesiva transparente, e na tampa com caneta própria, a qual deve ser de tinta permanente.
- É necessário marcar para um único participante:
 - **2 microtubos translúcidos** com o número do ID seguido da **letra S** - abreviação de SORO; Ex: 1S
 - **7 microtubos translúcidos** com o número do ID seguido da **letra P** - abreviação de PLASMA; Ex: 1P
 - **2 microtubos cor âmbar** com o número do ID seguido da **letra S** - abreviação de SORO; Ex: 1S
 - **2 microtubos translúcidos apenas** com o número do ID;
 - caso seja necessário armazenar a “sobra” do soro ou plasma, identifique o microtubo **cor azul** com o número do ID e a respectiva letra, S ou P;
- Identificar com as seguintes informações a tampa e as laterais das caixas de papelão para microtubos:
 - Tampa da caixa

Projeto: ISA/2009 Profs. Responsáveis: Dirce Marchioni e Regina Fisberg Amostras: <u>Laboratório ou DNA ou Citocinas ou Reservas ou Vitamina D</u> Data: ____/____/____
--

- Laterais da caixa (**em todas as quatro laterais da tampa e em uma lateral da caixa**)

Caixa “NÚMERO XX” – seguido da informação das amostras (Laboratório ou DNA ou Citocinas ou Reserva) Ex: Caixa 1 – LAB “abreviação de laboratório” Caixa 101 – DNA Caixa 201 – CITOCINAS Caixa 301 – RESERVAS Caixa 401 – VITD “abreviação de vitamina D”

Observação: A informação a ser escrita no item AMOSTRAS e no número da caixa depende do destino das amostras. Assim, a identificação e a numeração seguem o padrão a seguir:

AMOSTRAS	NÚMERO DAS CAIXAS
LABORATÓRIO – LAB	1 até 100
DNA	101 até 200
CITOCINAS	201 até 300
RESERVAS	301 até 400
VITAMINA D	401 até 500

III – CENTRIFUGAÇÃO

Os procedimentos para a etapa de centrifugação são descritos a seguir:

PROCEDIMENTOS:	
1° Passo	Certifique-se de ligar o equipamento na tomada de 110volts;
2° Passo	Aperte o botão liga/desliga atrás do equipamento;
3° Passo	Acione a trava de abertura da tampa na parte inferior do painel de programação;
4° Passo	Coloque os tubos a vácuo de modo que esses estejam distribuídos uniformemente no rotor. Se necessário, coloque tubos com água para igualar a distribuição no rotor.
5° Passo	Feche e trave a tampa;
6° Passo	Programe a centrífuga (3.000 RPM por 15 minutos). Obs.: A programação automática P1 pode ser utilizada pois foi ajustada de acordo com a necessidade das análises. Apenas confirme a rotação e o tempo, antes de ligar o equipamento.
7° Passo	Retire os tubos da centrífuga e coloque-os no suporte apropriado para o diâmetro dos tubos. Obs.: Evite a movimentação desnecessária dos tubos.

- Após a aliquotagem, armazenar os microtubos nas caixas de papelão apropriadas, dispondo os microtubos da esquerda para direita conforme a Figura 1. **Atenção:** Antes de iniciar o armazenamento na caixa, faça marcações com caneta nos primeiros espaços, sinalizando onde será o início da caixa. Além disso, lembre-se de registrar as informações das alíquotas no “Anexo 11- Mapa da caixa de armazenamento dos microtubos” de acordo com o destino das amostras.

Figura 1 – Disposição dos microtubos nas caixas de papelão apropriadas.

Observação: todos os microtubos devem ser armazenados no freezer -80 °C. Inicialmente, se necessário, os microtubos podem ser colocados no freezer -20 °C, aguardando o horário de abertura do freezer -80 °C. Exceção feita aos microtubos da **caixa DNA**, que devem permanecer **no mínimo 2 dias (48 horas)** no freezer -20 °C e só depois armazenados no freezer -80 °C.

ANEXO 6 – Modelo de formulário para preenchimento do primeiro recordatório alimentar de 24 horas – Fase I do estudo ISA Capital - 2008

Horário	Nome da Refeição	Alimentos, bebidas e/ou preparações	Tipo / Forma de Preparo	Quantidades

O(A) ENTREVISTADO(A) CONSUMIU:

REFRIGERANTE ☐ SIM ☐ Light/ Diet ☐ Normal
 ☐ NÃO

LEITE ☐ SIM ☐ Integral ☐ Desnatado ☐ Semidesnat.
 ☐ NÃO

SALADA ☐ SIM ☐ NÃO Descrever o tempero utilizado.

BEBIDAS ☐ SIM ☐ NÃO Verificar se adicionou algo.

Observações _____

ANEXO 7 – Roteiro para coleta do segundo recordatório alimentar de 24 horas utilizando o sistema de entrevistas do NDS-R 2007 – Fase II do estudo ISA Capital - 2008

a) Preenchimento dos dados de identificação

Antes de ligar para o indivíduo, consulte o programa de cadastro na Internet (www.isa.steluti.com) e preencha os seguintes dados na tela *Header* do NDS:

- Identificação do Indivíduo (ID ou numquest) no campo “Participant ID”;
- Nome completo do entrevistado no campo “Participant Name”; - digitar com letras maiúsculas e sem acentuação, cedilha ou til.
- Data de nascimento (MM/DD/AAAA) no campo “Data of Intake”;
- Sexo no campo “Gender”
- Nome do entrevistador no campo “Interviewer ID”

b) Iniciando a coleta do R24h – listagem rápida dos alimentos e bebidas (Quick-List)

“Meu nome é _____, sou nutricionista da Faculdade de Saúde Pública da USP e gostaria de obter informações sobre todos os alimentos e bebidas consumidos pelo sr(sra) no dia de ontem.

Primeiramente, o sr(sra) me dirá quais os alimentos e bebidas e depois eu perguntarei ao(à) sr(sra) sobre o modo de preparo e as quantidades em medidas caseiras. O(A) sr(sra) tem alguma dúvida?

Em caso de resposta negativa, prosseguir com o roteiro:

“Assim, no dia de ontem, quais foram os alimentos e bebidas que o(a) sr(a) consumiu desde a hora que levantou até a hora que foi dormir?” – **iniciar o preenchimento do Quick-List.**

Ao final do relato, perguntar:

“O(A) sr(a) se recorda de ter consumido algum outro alimento ou bebida?”

Caso o indivíduo não relate os horários, locais e refeições, perguntar:

“O(A) sr(a) pode me dizer sobre os horários, locais e quais foram as refeições em que consumiu os alimentos?” – **reler os alimentos e registrar os horários e locais.**

c) Detalhamento dos alimentos e bebidas

Observação: quando o indivíduo não souber informar sobre o modo de preparo dos alimentos e/ou medidas caseiras, digitar no campo *Notes* do alimento a abreviação “NS prep” ou “NS quant”, indicando que o indivíduo não soube referir a preparação ou a quantidade consumida, respectivamente.

☞ Para obter informações quanto ao modo de preparo, perguntar:

“Como foi preparado o(a) _____ ?” ☞ Para carnes bovinas, suínas ou aves, preencher no campo “Notes” o modo de preparo e o grau de cocção do alimento (seguir abreviações e definições):

Abreviações:

- **Cozido** = coz
- **Assado** = ass
- **Grelhado** = gre
- **Microondas** = micr
- **Frito** = fr
- **Ensopado** = ensop

Definições

☞ Carne bovina

“A carne que o(a) sr(a) consumiu estava _____ ?”

- **Mal passada (mp):** apresenta sangue ao cortar;
- **Ao ponto (ap):** apresenta cor rosada ao cortar, sem sangue;
- **Bem passada (bp):** não apresenta cor rosada ao cortar, sem sangue e por fora apresenta coloração escura;
- **Muito bem passada (mbp):** não apresenta cor rosada ao cortar, sem sangue e por fora apresenta coloração bem escura (quase queimada) na maior parte da carne.

☞ Carne suína e Aves:

- **Passada (p):** não apresenta sangue ao cortar;
- **Bem passada (bp):** não apresenta sangue ao cortar, com coloração escura nas bordas;
- **Muito bem passada (mbp):** não apresenta sangue ao cortar, com coloração escura na maior parte da carne.

☞ Para obter informações quanto ao tipo do alimento, perguntar:

“Qual era o tipo de(a) (o) _____?”

☞ Para obter informações quanto à procedência, perguntar:

“O(A) _____ foi preparado em casa ou foi comprado?”

☞ Para obter informações quanto à característica do alimento, perguntar:

“O(A) _____ era fresco, enlatado ou congelado?”

c1) Adição de alimentos às bebidas e de temperos às saladas

☞ Para obter informações quanto à adição de açúcar, adoçante ou outro alimento às bebidas, perguntar:

“O(a) sr(a) adicionou algo à(ao) _____?”

Observação: incluir o alimento adicionado dentro da digitação da bebida no item Food/Additions.

☞ Para obter informações quanto à adição de condimentos ou molhos à salada, perguntar:

“O(a) sr(a) acrescentou algum tempero ou molho à salada?” - ☞ se a resposta for afirmativa, perguntar:

“Qual(quais) o(s) tempero(s) ou molho(s) utilizados?”

c2) Quantificação dos alimentos e bebidas

☞ Para obter informações quanto à medida caseira, perguntar:

“Qual o utensílio o(a) sr(a) utilizou o para se servir do(a) _____?” - ☞ **válido para todos os alimentos, exceto as bebidas.**

“Qual o utensílio o(a) sr(a) utilizou o para beber o(a) _____?” - ☞ **válido para as bebidas.**

☞ Para obter informações quanto ao tipo de utensílio, perguntar:

“Qual o tipo de _____ (utensílio em questão) foi utilizado(a)?

Observação: Informações referentes a pratos (com exceção de saladas), tigelas e cumbucas devem ser evitadas. Nestes casos, perguntar:
“O(A) sr(a) se recorda do utensílio utilizado para se servir deste alimento?”

☞ Para obter informações quanto ao tamanho da porção/alimento, perguntar:

“O tamanho do(a) _____ (alimento em questão/utensílio em questão) era pequeno, médio ou grande?”

“O(A) _____ (utensílio em questão) estava raso(a), normal ou cheio(a)?”

Observação: Digitar no campo *Quantity* o código numérico 999 e no campo *Notes* as medidas caseiras abreviadas, conforme lista abaixo:

Colheres

- Colher de servir = c servir
- Colher de pau = c pau
- Colher de sopa = c sopa
- Colher de chá = c cha
- Colher de café = c cafe
- Colher de sobremesa = c sob

Xícaras

- Xícara de café = xic cafe
- Xícara de chá = xic cha

Canecas = can

Conchas

- Concha pequena = conc peq
- Concha média = conc med
- Concha grande = conc grd

Copos

- Copo tipo americano = cp amer
- Copo tipo requeijão = cp req
- Copo descartável = cp desc

Pratos

- Prato raso = prt r
- Prato fundo = prt fd

Os tamanhos das porções pequeno, médio e grande seguirão às seguintes abreviações:

- Pequeno = peq
- Médio = med
- Grande = grd

Todas as informações deverão ser digitadas SEM ACENTOS.

d) Finalizando a coleta do R24h – preenchimento da tela Trailer

☞ Perguntar:

“A quantidade de alimentos que o(a) sr(a) consumiu ontem foi a quantidade habitual, foi mais que a habitual ou menos que a habitual?” – ☞ **caso o indivíduo responda mais ou menos que a habitual digitar no campo *Notes* as razões mencionadas pelo entrevistado.**

ANEXO 8 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (COEP/FSP) referente ao projeto de pesquisa de Doutorado

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

PROJETO DE PESQUISA

Título: Dieta e fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos do município de São Paulo: uma análise por modelos de equações estruturais

Pesquisador: Michelle Alessandra de Castro

Versão: 1

Instituição: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

CAAE: 00847712.8.0000.5421

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 8306

Data da Relatoria: 17/02/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de trabalho baseado em investigações já realizadas denominadas ISA-Capital 2008 e ISA-Capital 2010. O presente estudo trabalhará dados socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida, dados antropométricos, bioquímicos, pressão arterial e dados dietéticos obtidos por dois recordatórios alimentares de 24 horas coletados em dias não consecutivos. Por meio deles buscar-se-á a ocorrência de indivíduos cujo consumo habitual não atende às recomendações e sua relação com doenças cardiovasculares.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a relação entre dieta e fatores de risco cardiovascular em adultos e idosos do município de São Paulo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto refere que os riscos são mínimos e que os benefícios são maiores do que os possíveis riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pesquisas já foram realizadas e aprovadas por Comitês de Ética. Este trabalho é só de análise de parte dos resultados e que estava prevista nos projetos originais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE já foi aplicado e no caso desta pesquisa não há necessidade de um novo TCLE. Toda a documentação está em ordem.

Recomendações:

Recomendamos a aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho exequível. Sem inadequações.

, 26 de Março de 2012

Assinado por:
Claudio Leone

ANEXO 9 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde (CEP/SMS) referente à Fase I do estudo ISA-Capital 2008

009-05-12 11:20

>>

P 1/3

Secretaria Municipal da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/SMS

1

São Paulo, 01 de fevereiro de 2008.
PARECER Nº 027 /08 – CEP/SMS
CAAE: 003.0.162.000-08

Para
Prof Dr. Moisés Goldbaum
Sr(a) Pesquisador(a)

I - Identificação

- Título do projeto: **Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo**
- Instituição onde se realizará: Município de São Paulo
- Tipo de projeto: Inquérito de base populacional sobre Saúde Domiciliar.
- Pesquisador responsável: Prof Dr. **Moisés Goldbaum**

II - Objetivos.

- Oferecer um banco de dados com todas as informações colhidas que permitam:
- analisar a desigualdade social (de gênero, cor/raça e classe social) de morbidades (hipertensão e diabetes) e de uso de serviços de saúde (incluindo práticas preventivas) em adultos.
- Estudar a associação entre comportamentos, morbidades e uso de serviços de saúde.

III - Sumário do Projeto:

1. Desenho geral do projeto:

A desigualdade social de acesso ao uso de serviços de saúde e às práticas preventivas é diferenciada conforme o tipo de serviço demandado. Para alguns serviços, a estruturação do SUS permitiu amplo acesso com forte impacto na redução das iniquidades; para outros persiste ainda nítido gradiente favorecendo os estratos sociais de maior escolaridade e renda (César et al, 2005; Zaitune et al, 2006). Para algumas práticas, entretanto, como a vacinação de idosos, verifica-se maior utilização pelos segmentos de menor nível socioeconômico cobertos pelo SUS (Francisco et al, 2006).

É reconhecido que parte substancial das diferenças sociais em morbidade e mortalidade decorre das diferenças no padrão de comportamentos relacionados à saúde (Jarvis e Wardle, 1999; Huisman et al, 2004), o que enfatiza a necessidade de aprofundamento das investigações e do monitoramento das intervenções em relação a estes fatores de risco de doenças crônicas. Os comportamentos prejudiciais à saúde tendem a coexistir, tornando importante identificar as modalidades de associações para subsidiar o planejamento de melhores intervenções.

Considerando o impacto dos comportamentos não saudáveis no perfil atual e futuro da morbimortalidade e a tendência de concentração destes comportamentos nos segmentos socialmente mais desfavorecidos, **torna-se relevante identificar os subgrupos com maior vulnerabilidade, de forma a nortear políticas e programas de promoção da saúde e de controle de fatores de risco.**

O monitoramento do estado de saúde das populações é tarefa fundamental para a formulação e avaliação das políticas e dos programas de saúde (Viacava, 2002), sendo de interesse de todos os níveis e setores de governo e da sociedade, em geral, na busca de melhores patamares de saúde.

2. Adequação da metodologia:

Desenho e população de estudo

Os dados serão obtidos em inquérito domiciliar de base populacional a ser desenvolvido no município de São Paulo. Serão coletadas informações de pessoas não institucionalizadas residentes no município.

Rua General Jardim, 36 – 2º andar – Vila Buarque – São Paulo, SP – CEP 01223-010 Telefone: (11) 3215-4043
e-mail: smscap@prefeitura.sp.gov.br homepage: <http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/organizacao/cepems>

Secretaria Municipal da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/SMS

2

PARECER Nº 027 /08 -- CEP/SMS
CAAE: 003.0.162.000-08

Amostra

Para a realização do inquérito será utilizada amostragem em dois estágios: setores censitários e domicílios. Os setores censitários serão sorteados com probabilidade proporcional ao tamanho (número de domicílios) e, antes do sorteio, serão ordenados segundo indicadores de escolaridade, derivados de informações do censo demográfico de 2000. Nos setores sorteados, serão listados todos os endereços, com a informação sobre a existência de gestantes no último trimestre de gravidez e menores de um ano.

O sorteio será feito de forma a obter um mínimo de 400 entrevistas para cada um dos seguintes domínios de sexo e idade: menores de um ano, crianças de 1 a 11 anos de idade, homens e mulheres de 12 a 17 anos, de 18 a 59 anos e de 60 anos e mais.

O tamanho mínimo de 400 possibilita estimar uma prevalência de 0,5 com erro de 0,07 considerando um erro alfa de 0,05 e um efeito de delineamento de 2. Para compensar as possíveis perdas (máximo de 20%), serão sorteados 500 indivíduos de cada domínio.

Entrevistas

O questionário da pesquisa incluirá conjuntos temáticos sobre: condições socioeconômicas do entrevistado, características da família e domicílio, morbidade nos últimos quinze dias, utilização de serviços de saúde, materno-infantil, doenças crônicas, com ênfase em hipertensão e diabetes, deficiências físicas, práticas preventivas: câncer de mama, de colo de útero e de próstata e saúde mental do Inquérito ISA-2002 (disponível no site www.fsp.usp.br/isa-sp).

Elaboração do instrumento: a seleção dos instrumentos que compõe o questionário foi guiada pelos critérios de adoção, sempre que possível, de instrumentos e conteúdos utilizados em inquéritos nacionais como as PNADs, INCA – MS, e instrumentos previamente validados no Brasil, e avaliados quanto à qualidade e potencialidade dos indicadores e variáveis gerados.

Uma revisão deverá ser realizada visando a contemplar a necessidade definida pelos gestores locais, contratantes deste inquérito.

As entrevistas serão aplicadas nos domicílios, por entrevistadores treinados, diretamente à pessoa sorteada.

A pesquisa garantirá o anonimato do participante que assinará um termo de consentimento esclarecido antes de responder o questionário. O projeto será encaminhado ao Comitê de Ética da FMUSP e, se necessário, às das demais instituições envolvidas.

IV – Comentários

1. **Estrutura do protocolo:** adequada
2. **Análise de riscos e benefícios:** A pesquisa aparentemente não oferece riscos e seus resultados poderão contribuir para o planejamento das ações de saúde.
3. **Termo de consentimento e forma de obtê-lo:** adequado
4. **Financiamento:** adequado
5. **Cronograma:** adequado

V- Parecer do CEP: Projeto Aprovado

ANEXO 10 - Parecer do comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (COEP/FSP) referente à Fase II do estudo ISA Capital - 2008

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/275/09

São Paulo, 16 de setembro de 2009.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/FSP, **analisou** em sua **7ª/09 Sessão Ordinária** realizada em **11/09/2009**, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares o protocolo de pesquisa n.º **2001**, intitulado **"HOMOCISTEÍNA, POLIMORFISMOS DO GENE MTHFR, FATORES DIETÉTICOS E RISCO CARDIOVASCULAR: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL - ISA-CAPITAL"**, área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Dirce Maria Lobo Marchioni**, e considera o protocolo de pesquisa acima intitulado **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CN /196/96, são deveres do (a) pesquisador (a): **1. Comunicar**, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa; **2. Manter sob sua guarda e em local seguro**, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria; **3. Comunicar**, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto; **4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final**; **5. Justificar**, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Titular

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª Dr.ª Dirce Maria Lobo Marchioni
Departamento de Nutrição
Faculdade de Saúde Pública – USP

ANEXO 11 – Folha de rosto referente ao aceite para publicação do manuscrito 1 em periódico internacional

Accepted Manuscript

Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults – evidences from a population-based study

Michelle Alessandra de Castro, PhD student. MsC Valéria Troncoso Baltar, PhD Dirce Maria Lobo Marchioni, PhD Regina Mara Fisberg, PhD

PII: S0899-9007(14)00428-6

DOI: [10.1016/j.nut.2014.09.007](https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.09.007)

Reference: NUT 9372

To appear in: *Nutrition*

Received Date: 21 June 2014

Revised Date: 16 August 2014

Accepted Date: 7 September 2014

Please cite this article as: de Castro MA, Baltar VT, Marchioni DML, Fisberg RM, Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults – evidences from a population-based study, *Nutrition* (2014), doi: 10.1016/j.nut.2014.09.007.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ANEXO 12 – Carta de aceite para publicação do manuscrito 2 em periódico nacional

CSP

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Rua Leopoldo Bulhões 1480
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55-21) 2598-2511
Telefax: (+55-21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
http://www.enp.fiocruz.br/csp

Rio de Janeiro, 12 de setembro de 2014.

Ilma Sra.
Dra. Michelle Alessandra de Castro

Em nome do Conselho Editorial de **Cadernos de Saúde Pública**, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com *Valéria Troncoso Baltar, Soraya Sant'ana de Castro Selem, Dirce Maria Lobo Marchioni & Regina Mara Fisberg*, intitulado "*Empirically Derived Dietary Patterns: Interpretability and Construct Validity According to Different Factorial Rotation Methods*" foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,

EDITORAS
EDITORS
Marília Sá Carvalho
Claudia Travassos
Cláudia Medina Coeli

EDITORES ASSOCIADOS
ASSOCIATE EDITORS
Paulo Marchioni Buss
Maria Cristina Marino Calvo
Sueli F. Deslandes
Gilberto Kac
Ligia Regina Sansigolo Kerr
Claudia de Souza Lopes
Mônica Silva Martins
Enirtes Caetano Prates Melo
Jorge Mota
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
João Arriscado Nunes
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro
Iná S. Santos
Ricardo Ventura Santos
Mário Scheffer
Antônio Augusto Moura da Silva
Carlos Eduardo Siqueira
Reinaldo Souza-Santos
Ligia Maria Vieira da Silva
Wayner Vieira de Souza
Guilherme Loureiro Werneck

EDITOR DE ARTIGOS DE REVISÃO
REVIEW EDITOR
Edison Iglesias de Oliveira Vidal

EDITOR DE QUESTÕES METODOLÓGICAS
METHODOLOGICAL ISSUES EDITOR
Antonio Guilherme Pacheco
Michael Reichenheim

EDITORA DE RESENHAS
BOOK REVIEW EDITOR
Martha Cristina Nunes Moreira

EDITORES ASSISTENTES
ASSISTANT EDITORS
Leandro Carvalho
Marcia Pietrukowicz
Carolina Ribeiro

EDITORA ADMINISTRATIVA
ADMINISTRATIVE EDITOR
CARLA ALVES

Marília Sá Carvalho
Editora

Claudia Travassos
Editora

Cláudia Medina Coeli
Editora

Curriculum Lattes

Michelle Alessandra de Castro

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9604835417239629>

Última atualização do currículo em 17/11/2014

Doutoranda em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP e Nutricionista do Departamento de Alimentação Escolar (DAE) da Secretaria Municipal de Educação da Prefeitura do Município de São Paulo. Mestre em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sendo a área de concentração Nutrição em Saúde Pública. Possui graduação em Nutrição pela mesma instituição. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em Avaliação do consumo alimentar, atuando principalmente nos seguintes temas: consumo alimentar, recordatório de 24 horas, banco de dados, Nutrition Data System for Research (NDS-R), variabilidade da dieta, análise fatorial, modelos de equações estruturais, métodos estatísticos e fatores de risco cardiovascular. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Michelle Alessandra de Castro
Nome em citações bibliográficas	CASTRO, M. A.;Castro, Michelle Alessandra;de Castro, Michelle Alessandra;CASTRO, MICHELLE ALESSANDRA DE;Castro, Michele Alessandra

Endereço

Endereço Profissional	Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo, Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: () 30617804
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2011	Doutorado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo. Título: Dieta e fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos do município de São Paulo: uma análise por modelos de equações estruturais, Orientador: Regina Mara Fisberg. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: consumo alimentar; fator de risco; doença cardiovascular; adultos; idosos; inquérito de saúde. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Nutrição em Saúde Pública. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva.
2009 - 2011	Mestrado em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo. Título: Variabilidade intrapessoal e interpessoal da ingestão de nutrientes de crianças brasileiras, Ano de Obtenção: 2011. Orientador: Regina Mara Fisberg. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: crianças; avaliação nutricional; dieta; análise multinível. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Nutrição em Saúde Pública. Setores de atividade: Saúde e Serviços Sociais.
2004 - 2008	Graduação em Nutrição. FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA - UNIVERSIDADE DE SÃO, FSP, Brasil.

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 05/11/2014

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 13 mestres e 5 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 3 livros e 91 publicações de artigos científicos, com 77 indexados no SCOPUS e 550 citações (H índice: 14). 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 membro da Comissão de Coordenação do Programa de Nutrição e Saúde Pública. 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)

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). 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 / Área: Nutrição / Subárea: Bioquímica da Nutrição / Especialidade: Erros Inatos do Metabolismo.
1987 - 1989	Mestrado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Título: Avaliação antropométrica de crianças fenilcetonúricas submetidas a dieta de substituição, Ano de Obtenção: 1989. Orientador: Maria Eugênia da Silva Fernandes. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: fenilcetonúria; avaliação nutricional; aminoacidopatias. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Bioquímica da Nutrição. Setores de atividade: Nutrição e Alimentação.
1981 - 1984	Graduação em Nutrição. Universidade São Camilo.