UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Inflamação e consumo de lácteos em indivíduos adultos residentes no município de São Paulo.

Tábata Natal Gadotti

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

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Araújo Martini

São Paulo
2016

Inflamação e consumo de lácteos em indivíduos adultos residentes no município de São Paulo.

Tábata Natal Gadotti

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Araújo Martini

Versão Original

São Paulo

2016

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 sua reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

RESUMO

Gadotti, TG. **Inflamação e consumo de lácteos em indivíduos adultos residentes no município de São Paulo** [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2016

Introdução - Evidências recentes de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem uma relação inversa entre o consumo de alimentos lácteos e inflamação, demonstrando a relevância do tema para Saúde Pública diante de sua possível atuação na redução do risco cardiovascular. **Objetivo -** Avaliar a associação entre consumo de alimentos lácteos e marcadores inflamatórios em uma amostra representativa de adultos residentes no município de São Paulo. **Métodos -** Trata-se de um estudo com delineamento transversal, de base populacional, que utilizará dados bioquímicos (coleta de sangue) e de consumo alimentar (Recordatório Alimentar de 24 horas e Questionário de Frequência Alimentar) provenientes de 269 individuos de ambos os sexos e idade entre 19 e 59 anos participantes do ISA Capital - 2008/2009. **Resultados -** Após ajustes de idade e sexo, o consumo total de lácteos demonstrou correlação inversa com as concentrações séricas de homocisteína e interleucina-8. O tercil de maior consumo de iogurte esteve significativamente associado com menores níveis de interleucina-8, fator de necrose tumoral-α, homocisteína, triglicérides e VLDL-colesterol e maiores da leptina quando comparado ao tercil de menor consumo ($p<0,005$). Os queijos com menor teor de gordura apresentaram seu consumo inversamente associado às concentrações de interleucina-8, proteína quimiotática de monócitos-1 e triglicérides e positivamente com HDL-colesterol e leptina, apesar de também correlacionados ao fator de necrose tumoral-α e adiponectina ($p<0,005$). Os grupos do leite e queijos em geral também estiveram associados com alguns marcadores inflamatórios. **Conclusões -** O maior consumo de iogurte e queijo *light* parece modular o sistema imune em favor à um menor estado inflamatório, demonstrando-se independentemente associado à reduzidas concentrações de diversos marcadores anti-inflamatórios. Futuros estudos de suplementação poderão confirmar estes achados, caracterizando o benefício do consumo de lácteos.

Descritores: lácteos; inflamação; risco cardiovascular; iogurte; queijo; Saúde Pública.

ABSTRACT

Gadotti, TN. **Inflammation and dairy consumption in Brazilian adults from São Paulo City** [dissertation]. Sao Paulo: Public Health School of Sao Paulo University; 2016

Introduction - Recent evidence from clinical and epidemiological studies suggest an inverse relationship between dairy consumption and inflammation, which demonstrates the relevance of the subject to Public Health considering its possible role on reducing cardiovascular risk. **Objective -** To investigate the association between dairy products consumption and circulating levels of inflammatory biomarkers among a representative sample of Brazilian adults from São Paulo City. **Methods -** The data come from a cross-sectional population-based study, *Health Survey for São Paulo* (HS-SP). All individuals aged 20 to 59 included in this research gave out completed food consumption information (24-hour dietary recall and Food Frequency Questionnaire) and blood sampling analysis totalizing a 269 subjects sample. **Results -** After age and gender adjustments, total dairy consumption exhibited an inverse relation with both homocysteine and interleunkin-8. A higher consumption of yogurt was significantly associated with lower levels of interleukin-8, tumor necrosis factor-α, homocysteine, triglycerides and VLDL-cholesterol and higher of leptin (p for trend 0.005). Light cheese consumption was inversely associated with concentrations of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and triglycerides and positively with HDL-cholesterol and leptin, despite of being also correlated with tumor necrosis factor-α and adiponectin. Milk and cheese also presented significant associations with some inflammatory biomarkers. **Conclusions -** A higher consumption of yogurt and light cheese seems to modulate immune system in favor of a lower inflammatory status, being independently associated with reduced concentrations of various anti-inflammatory biomarkers. Further research is required to attests these findings, featuring the benefits of dairy consumption.

Descriptors: dairy; inflammation; cardiovascular risk; yogurt; cheese; Public Health.

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO** 10
1.1. OS LÁCTEOS NO CONSUMO ALIMENTAR DO BRASILEIRO 10
1.2. LEITE, QUEIJO E IOGURTE 12
1.3. CONSUMO DE LÁCTEOS E SUA RELAÇÃO COM DCNTs 15
1.4. RISCO CARDIOVASCULAR, SÍNDROME METABÓLICA E INFLAMAÇÃO 17
1.5. PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO DE BAIXO GRAU 18
1.6. CONSUMO DE LÁCTEOS E INFLAMAÇÃO 20
2. JUSTIFICATIVA 23
3. OBJETIVOS 24
3.1. OBJETIVO GERAL 24
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 24
4. MATERIAL E MÉTODOS 25
4.1. ANTECEDENTES 25
4.2. CASUÍSTICA 25
4.3. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS 29
4.3.1. Dados demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida 29
4.3.2. Dados de consumo alimentar 30
4.3.3. Dados antropométricos 33
4.3.4. Dados bioquímicos 34
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA 35
4.5. ASPECTOS ÉTICOS 36
5. RESULTADOS 37
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57
ANEXOS 68
ANEXO 1 - Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - "Inquérito de Saúde do município de São Paulo – ISA Capital – 2008/2009" 69
ANEXO 2 – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa – "Fatores dietéticos, homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR e risco cardiovascular: estudo de base populacional – ISA Capital" 70

ANEXO 3 – Parecer Comitê de Ética referente ao presente estudo 71
CURRÍCULO LATTES 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição majoritária dos ácidos graxos da gordura láctea 14

Tabela 2 – Plano de amostragem ISA Capital 2008 26

Artigo

Table 1 – Characteristics of studied population..... 51

Table 2 – Biochemical variables associated with dairy consumption according to Spearman correlation coefficients 52

Table 3 – Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of total dairy consumption..... 53

Table 4 – Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of light cheese consumption 53

Table 5 – Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of yogurt consumption..... 54

LISTA DE SIGLAS

AMPM – *Automated Multiple Pass Method*

CT – Colesterol total

DCNTs – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM2 – Diabetes Mellitus do tipo 2

EDTA - Ácido etileno-diamino-tetraacético

FAO – Food and Agriculture Organization of the United States

FIESP – Federação das Indústrias do Estado de São Paulo

GAC – Grupo de Pesquisa de Avaliação do Consumo Alimentar

HDL-c – Lipoproteína de Alta Densidade/ High Density Lipoprotein

HOMA-IR – Modelo de Avaliação de Homeostase para Resistências à Insulina

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

sICAM-1 – Molécula Solúvel de Adesão Intrercelular-1/ Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

IL – Interleucina / Interleukin

IMC/BMI – Índice de massa corporal/ Body mass Index

ISA – Inquérito de Sáude de São Paulo

ITAL – Instituto de tecnologia de Alimentos

LDL-c – Lipoproteína de Baixa Densidade/ Low Density Lipoprotein

MCP-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos-1/ Monocyte Chemoattractant Protein-1

MPM - Multiple Pass Method

MSM – Multiple Source Method

NDS-R - Nutrition Data System for Research

NFkß - Fator Nuclear-kß/ Nuclear Factor-kß

OMS/WHO – Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization

PCR/CPR – Proteína C Reativa/ C-Reactive Protein

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

RI – Resistência à insulina

R24h - Recordatório Alimentar de 24 horas

SM – Síndrome metabólica

SMPC – Salários mínimos *per capita*/ Minimum wage per capita

TA - Tecido adiposo

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - Unicamp

TBCA – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

TG – Triglicerídeos/ Triglycerides

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa/ Tumor Necrosis Factor Alpha

sVCAM-1 – Molécula Solúvel de Adesão Vasocelular-1/ Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VLDL- c – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade/ Very Low Density Lopoprotein

USDA – United States Departament of Agriculture

1. INTRODUÇÃO

Uma alimentação equilibrada constitui o requisito básico para a promoção e proteção da saúde (BRASIL, 2013). Preconiza-se que deve contemplar alimentos de grupos variados combinados de forma harmônica a fim de fornecer os nutrientes necessários - tanto em quantidade, quanto em qualidade - para o adequado crescimento e desenvolvimento do organismo e manutenção da saúde, atendendo aos princípios do equilíbrio, moderação e prazer, além de considerar dimensões culturais e sociais individuais (BRASIL, 2014).

Porém de fato o que se observa no Brasil é uma população que apesar de consumir proporcionalmente a quantidade adequada de macronutrientes (LEVY et al. 2012), apresenta um desequilíbrio nutricional quanto à qualidade de suas escolhas alimentares, resultando num padrão de dieta composto pelo consumo excessivo de sódio, açúcares adicionados, gorduras saturadas e reduzido de cálcio e vitaminas, o que aliado à prática insuficiente de atividade física por mais de 60% dos adultos (BRASIL, 2015), tornam-se fatores de risco chave para o enfrentamento das DCNTs no país (BRASIL, 2011).

1.1. OS LÁCTEOS NO CONSUMO ALIMENTAR DO BRASILEIRO

Os lácteos se destacam como um dos principais grupos alimentares que apresentam um reconhecido déficit de consumo pelo brasileiro. Apesar de comporem a dieta de cerca de 62% da população, exibem um consumo médio *per capita* conjunto de leite, queijo e iogurte de 142g/dia (MURPHY et al., 2015), ou seja, aproximadamente 1 das 3 porções diárias recomendadas pela Pirâmide Alimentar Adapatda para a população brasileira (PHILIPPI et al., 1999).

Há um substancial efeito da renda familiar a ser considerado sobre a disponibilidade domiciliar dos lácteos, onde é possível observar sua maior presença conforme aumento da renda (LEVY et al. 2012). Porém ressalta-se que tal insuficiência no consumo também vai de encontro com hábitos hoje presentes no comportamento alimentar do brasileiro, como o aumento da realização de refeições fora de casa, onde comumente a

oferta de lácteos é baixa, bem como a própria refrigeração necessária à conservação adequada da maioria dos produtos lácteos que também acaba se tornando um complicador para o incentivo de seu consumo em uma sociedade que cada vez mais requer produtos práticos, versáteis e estáveis à temperatura ambiente - os chamados *on-the-go*, hoje consolidados como uma forte tendência no mercado alimentício (FIEP/ITAL, 2010). Não o bastante, modismos sustentados por conceitos errôneos sobre uma alimentação equilibrada, aliada à descaracterização de uma dieta para indivíduos com condições especiais de saúde e sua transferência à população saudável como algo benéfico – à exemplo da "dieta sem lactose" - acabam recaindo sobre as escolhas alimentares individuais e consolidando-se como uma barreira adicional ao consumo de lácteos.

O leite é o principal produto lácteo consumido pela população brasileira (56%), sendo o tradicional café com leite sua forma predominante (36%), mais que o dobro do observado para o leite fluído puro (14%). Já os queijos e iogurtes apresentam uma participação pequena na mesa do brasileiro, de 14% e 4% respectivamente (MURPHY et al., 2015), dados que também refletem a baixa variedade no consumo dentro deste grupo alimentar.

Consolida-se assim um cenário caracterizado pela baixa frequência, penetração e variedade no consumo de lácteos, o que gera implicações importantes em termos de adequação na ingestão de micronutrientes pela população brasileira. O cálcio se destaca como o mineral que apresenta a maior prevalência de inadequação por insuficiência de consumo em ambos os sexos e todas as faixas etárias avaliadas pela última Pesquisa de Orçamentos Familiares (IBGE, 2011). Em especial nos adolescentes, a inadequação da ingestão de cálcio supera a prevalência de 95% (da VEIGA et al., 2013), enquanto nos adultos e idosos mais de 80% dos homens e 90% das mulheres apresentam um consumo insuficiente (ARAÚJO et al., 2013; FISBERG et al., 2013).

Além do cálcio, o consumo adequado de lácteos pode contribuir significativamente para a melhor qualidade da dieta (RANGAN et al., 2012; RANGANATHAN et al., 2005; ZHU et al., 2015), estando relacionado à adequação da ingestão de outros micronutrientes, como é o caso do magnésio (FULGONI et al., 2011; NICKLAS; O'NEIL; FULGONI, 2009), mineral que também apresenta elevada prevalência de inadequação de consumo (> 70%) no Brasil (ARAÚJO et al., 2013; FISBERG et al., 2013).

Nesse sentido, ressalta-se que a qualidade da dieta tem implicações importantes na saúde dos indivíduos, sendo fundamental não somente para a manutenção de um peso

saudável e adequado aporte de nutrientes, mas também na prevenção de DCNTs. Desde 1990, a OMS já reconhecia a Nutrição como um dos principais determinantes modificáveis no desenvolvimento das DCNTs (WHO, 1990), atribuindo-a um papel que se desdobra por meio de uma série de pesquisas que hoje permitem associar o consumo de nutrientes específicos à efeitos benéficos à saúde (HU, 2002).

No entanto, mais recentemente discute-se que tais efeitos advêm do alimento como um todo e das combinações de nutrientes e outros compostos químicos que fazem parte de sua matriz, mais do que de nutrientes isolados (BRASIL, 2014a), o que torna o estudo do grupo dos lácteos especialmente atrativo por apresentarem uma composição nutricional altamente complexa diante da presença de um vasto número de ácidos graxos, peptídeos bioativos, aporte variado de micronutrientes, além de outros componentes que não atuam de forma isolada, mas sim interagem uns com os outros de modo a exercer benefícios à saúde humana (FAO, 2013).

1.2. LEITE, QUEIJO E IOGURTE

Os lácteos, grupo alimentar essencialmente composto pelos leites, queijos e iogurtes (PHILIPPI et al., 1999), são reconhecidos por serem a melhor fonte de cálcio da dieta com base na combinação do conteúdo deste mineral em uma porção e sua biodisponibilidade aproximada de 32,1% (RIZZOLI, 2014; WEAVER; PROULX; HEANEY, 1999). Em adição, apresentam elevada densidade nutricional, ou seja, fornecem quantidade significativa de vitaminas e minerais frente à um conteúdo calórico relativamente baixo (FULGONI; KEAST; DREWNOWVSKI, 2009), sendo possível encontrar não somente cálcio e magnésio, mas também fósforo, potássio, vitaminas do complexo B e nas versões integrais complementarmente a vitamina A (FAO, 2013).

O leite de vaca é composto de aproximadamente 87,8% de água, 4,7% de lactose, 3,3% de proteínas, 3,3% de gorduras totais e os 0,9% restantes são minerais e vitaminas. As proteínas encontradas em maior proporção no leite e seus derivados são a caseína (78%) e as chamadas *whey proteins* (17%), como as imunoglobulinas, β-lactoglobulinas e α-lactalbuminas. Tais grupos de proteínas apresentam diferentes taxas de absorção e respostas pós-absortidas, que frente à uma ação combinada na matriz láctea podem ser

responsáveis por induzir à sensação de saciedade reportado em alguns estudos (TREMBLAY; DOYON; SANCHEZ, 2015). Proteínas em menores quantidades incluem o IGF e a lactoferrina (FAO, 2013).

Destaca-se a alta disponibilidade biológica do conteúdo proteico desse grupo alimentar, uma vez que fornecem todos os aminoácidos essenciais, àqueles que o organismo humano não é capaz de produzir, portanto precisam ser obtidos por meio da dieta. Em adição, a alta qualidade proteica dos lácteos parece influenciar o gerenciamento do peso promovendo alterações favoráveis na composição corpórea em meio à um cenário de prática de atividades física regulares aliado à uma dieta reduzida em calorias resultando em maior perda de gordura visceral e menor de massa magra (JOSSE et al. 2011)

Ainda, as proteínas lácteas são reconhecidas por serem a principal fonte de peptídeos bioativos, definidos como fragmentos específicos de proteínas, que apresentam impacto positivo nas funções do organismo podendo exercer influência sobre a saúde (KORHONEN, 2009). Estes peptídeos permanecem inativos quando inseridos na sequência de proteínas, sendo liberados por enzimas digestivas durante o trânsito intestinal ou no processamento de alimentos, como por exemplo, durante a fermentação do iogurte e maturação dos queijos. Dentre as diversas bioatividades, o efeito hipotensivo a partir da inibição da enzima conversora de angiotensina parece ser o mais promissor, investigado especialmente através de duas sequencias de peptídeos provenientes da quebra da caseína dos lácteos, Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro (FITZGERALD; MURRAY; WALSH, 2004).

A gordura do leite é altamente complexa e composta por ácidos graxos de diferentes comprimentos e graus de saturação, conforme exposto na Tabela 1. Cerca de 70% dos ácidos graxos do leite são saturados, porém faz-se necessário analisá-los individualmente ao avaliar seus possíveis efeitos na saúde, uma vez apresentam diferentes impactos sobre os lipídeos do sangue. Por exemplo, os ácidos láurico (C12:0), mirístico (C14:0) e palmítico (C16:0) associam-se a níveis elevados de LDL-c, enquanto que o ácido esteárico (C18:0), que compõe de 9 a 14% dos ácidos graxos totais, não apresenta efeito pelo fato de ser pouco absorvido no intestino (FAO/WHO, 2008). Em contrapartida, dietas ricas em ácido oleico - ácido graxo monoinsaturado presente em quantidades consideráveis na gordura láctea - parecem estar associadas à redução dos níveis de colesterol total, LDL-c e TG sanguíneas (HAUG; HOSTMARK; HARSTAD, 2007).

Tabela 1 – Composição majoritária dos ácidos graxos da gordura láctea

Ácido graxo	Variação da média (%)
Palmítico (16:0)	22-35
Oleico (18:1[2])	20-30
Esteárico (18:0)	9-14
Mirístico (14:0)	8-14
Butírico (4:0)	2-5
Láurico (12:0)	2-5
Capróico (6:0)	1-5
Cáprico (10:0)	2-4
Caprílico (8:0)	1-3
Palmitoleico (16:1)	1-3
Linoleico (18:2)	1-3
Pentadecanoico (15:0)	1-2
Linolênico (18:3)	0,5-2
Margarico (17:0)	0,5-1,5

Fonte: Adaptado de JENSEN, 2002

Em revisão da literatura, Parodi (2009) conclui que não há estudos epidemiológicos que fornecem evidências convincentes a respeito da associação entre o consumo de gorduras saturadas e risco cardiovascular, ao considerar que os principais elementos que atuam na elevação dos níveis de colesterol são os ácidos graxos láurico, mirístico e palmítico, que por sua via elevam concomitantemente os níveis de HDL-c. Outra revisão recente (SOUZA et al., 2015) também aponta para a inexistência de evidências robustas que correlacionem o consumo de gorduras saturadas com doenças coronarianas, acidente vascular cerebral, DM2 e mortalidade associada à DCV.

Da mesma forma, estudos de coorte, meta-análises e revisões sistemáticas colocam que não há evidências consistentes que relacionem o consumo de lácteos, independentemente do nível de gordura, e risco cardiovascular (HUTH; PARK, 2012; KRATZ; BAARS; GUYENET, 2013), e pelo contrário, demonstram efeito protetor (BONTHUIS et al., 2010; ELWOOD et al., 2010; FUMERON et al., 2011), o que indica a necessidade de novas pesquisas na área.

Ainda com relação a parcela de ácidos graxos saturados, vale destacar a presença do ácido butírico, um ácido graxo de cadeia curta que tem importante papel na saúde intestinal, sendo o substrato preferido pelas células epiteliais do cólon (SCHEPPACH, 1994). Estudos *in vitro* e *in vivo* atribuem ao ácido butírico uma importante atuação anti-inflamatória frente à redução nos níveis de citocinas como TNF-α e IL-8 (ZALESKI; BANASZKIEWICZ; WALKOWIAK, 2013) e supressão de moléculas de

adesão endotelial ICAM-1 e VCAM-1, efeitos que parecem decorrer de sua ação inibitória no fator de transcrição NFkß (MEIJER; de VOS; PRIEBE, 2010; SEGAIN et al., 2000). Outro resultado relevante seria o aumento da liberação da citocina anti-inflamatória IL-10 (VINOLO et al., 2011).

Apesar do mecanismo de ação pelo qual os lácteos podem atuar na prevenção de DCNTs não estar completamente elucidado na literatura, pesquisas recentes têm demonstrado uma associação inversa de seu consumo regular e fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão e DM2.

1.3. CONSUMO DE LÁCTEOS E SUA RELAÇÃO COM DCNTs

No Brasil, as DCNTs são responsáveis por 72% dos óbitos (BRASIL, 2011a). Apesar de entre 1996 e 2007 ter sido observado uma redução de cerca de 20% na mortalidade decorrente de DCNT e de 31% especificamente para as DCV, estas ainda permanecem como a principal causa de morte no país (SCHMIDT et al., 2011).

Nos últimos 5 anos, o volume de publicações relacionando o consumo de alimentos lácteos com reduzido risco de diversas morbidades cresceu de forma acentuada, em especial no que se refere aos fatores de risco associados com desfechos cardiovasculares.

Ao investigarem os dados de mais de 10.000 indivíduos do estudo nacional transversal ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), Drehmer et al. (2015) encontraram uma associação inversa entre consumo total de lácteos e os níveis sanguíneos de insulina pós-prandial e valores do índice HOMA-IR. Na análise segmentada dos diferentes grupos de alimentos lácteos, os autores destacam que as principais correlações inversas para glicemia foram observadas para queijos, *cream cheese* e iogurtes.

Slujis et al. (2012), ao analisarem uma amostra de 24.475 indivíduos de 8 países europeus participantes do coorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) concluíram que o consumo combinado de queijo, iogurte e leite fermentado esteve associado inversamente ao risco de DM2.

Em outro coorte prospectivo mais recente (DÍAZ-LÓPEZ et al., 2015) o consumo total de lácteos - o que além dos leites, queijos e iogurtes incluiu creme de leite, chantilly, manteiga e sorvete - esteve associado à redução do risco de DM2, porém após ajuste

somente os leites semidesnatado e desnatado, juntamente aos iogurtes, permaneceram com a associação inversa. Importante ressaltar que o mesmo estudo permitiu caracterizar a população de consumidores de lácteos como fisicamente ativa, com reduzida probabilidade de fumar e menores concentrações de glicemia de jejum e TG, além de maiores concentrações de HDL-c.

De forma similar, Chen et al. (2014) ao analisarem mais de 190.000 indivíduos de 3 coortes americanos demonstraram que o consumo total de lácteos esteve inversamente correlacionado ao fumo, hipertensão e hipercolesterolemia e positivamente com atividade física e consumo de frutas e vegetais. Adicionalmente, apenas o consumo de iogurte permaneceu inversamente relacionado com o risco de DM2 após ajustes.

Especificamente sobre iogurte, Wang et al. (2013) estudaram sua associação com a qualidade da dieta e perfil metabólico em 6.526 adultos americanos e observaram que ao comparar indivíduos não consumidores à consumidores do produto, estes apresentaram melhores índices de qualidade da dieta, associado à maior prevalência no consumo de frutas, vegetais, peixes e grãos integrais, além de melhor perfil metabólico, caracterizado por menores valores de IMC e circunferência da cintura, níveis de pressão arterial, TG, glicemia e insulina de jejum e maiores níveis de HDL-c. Em adição, os autores verificaram uma menor prevalência de tabagismo nos consumidores de iogurtes, resultados semelhantes aos achados de estudo nacional transversal, onde ser consumidor de iogurte também foi associado a indivíduos não fumantes (POSSA et al., 2015).

Outro importante estudo conduzido por Mozaffarian et al. (2011) faz destaque ao iogurte em análise realizada em mais de 120.000 indivíduos participantes de 3 coortes americanos referente à mudanças no estilo de vida e sua relação com alterações no peso, onde o iogurte é apontado como o alimento que esteve associado ao menor ganho de peso a longo prazo.

Do mesmo modo, os resultados de Martinez-Gonzalez et al. (2014) demonstraram que as maiores frequências de consumo total de iogurte e isoladamente de sua versão integral estiveram associadas à menor incidência de sobrepeso/obesidade, sendo a força desta associação ainda maior dentre os participantes que relataram maior consumo de frutas.

Não somente os iogurtes, mas também o consumo total de lácteos tem demonstrado associação inversa com IMC. Segundo Pereira et al. (2002), a investigação de uma amostra de 3.157 adultos do estudo americano CARDIA (*The Coronary Artery Risk Development*

in Young Adults Study) verificou que consumo de lácteos esteve fortemente associado com reduzida incidência de obesidade e hipertensão, porém somente naqueles indivíduos que apresentavam IMC ≥ 25,0 kg/m².

Outro estudo, realizado por Mirmiran, Esmaillzadeh e Azizi (2005) ao classificar o consumo de lácteos de 462 indivíduos em quartis permitiu afirmar a existência de uma correlação significativa inversa entre número diário de porções de lácteos consumidas e IMC.

1.4. RISCO CARDIOVASCULAR, SÍNDROME METABÓLICA E INFLAMAÇÃO

Claramente o incentivo à estudos que busquem uma associação inversa entre o consumo de lácteos e os diversos fatores de risco convencionais para DCV (FOX, et al., 2007) são de extrema relevância para Saúde Pública. Porém em meio a um cenário onde é crescente a prevalência de indivíduos que apresentam não somente um, mas dois ou mais desses fatores de risco, faz-se necessário atentar-se à chamada Síndrome Metabólica - condição reconhecida como o conjunto de anormalidades decorrentes da RI que aumenta o risco cardiovascular – bem como aos componentes à ela ligados.

O diagnóstico da SM requer a presença ao menos 2 das seguintes condições: níveis aumentados de TG, baixo HDL-c, hipertensão e glicemia de jejum elevada, juantamente à obesidade visceral (VISIOLI; STRATA, 2014). A participação desta última demonstra o papel central que o tecido adiposo, ao atuar como um regulador chave do estado inflamatório crônico de baixo grau, pode desempenhar na determinação da RI e agravamento da SM e DCV (WISSE, 2004).

Nesse sentido, é possível afirmar que a RI seria o elo entre a SM e inflamação, ainda considerando que sua relação direta com o processo inflamatório crônico de baixo grau é bidirecional (VOLP; AFENAS; COSTA et al., 2008), ou seja, da mesma forma que a SM/RI podem elevar os níveis séricos de marcadores inflamatórios e aumentar o risco cardiovascular, um indíviduo que apresenta inflamação subclínica – seja devido à quaisquer anormalidades – tem também maiores chances de desenvolver a RI e portanto elevado risco cardiovascular.

A inflamação crônica de baixo grau é reconhecidamente um estado inerente ao precesso de obesidade, capaz de não só de causar a disfunção endotelial levando a um prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, mas também de provocar a produção de diversas citocinas pelo endotélio induzindo ao início do processo aterosclerótico (TEIXEIRA, 2014). Seu estudo fez com que novas discussões apontassem para marcadores de risco cardiovascular não convencionais, como por exemplo a homocisteína e PCR sérica, que conferem risco independente para DCV (GRAHAM et al., 1997; de FERRANTI; RIFAI, 2007) e proporcionou ao TA uma função endócrina que até então não lhe era atribuída ao revelar que nos indivíduos obesos as concentrações sistêmicas de citocinas pró-inflamatórias são ainda maiores e acabam por amplificar a cascata inflamatória durante processo aterosclerótico (ZICCARDI et al., 2002).

1.5. PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO DE BAIXO GRAU

Além dos adipócitos – células cuja principal função é armazenar gordura como fonte de energia na forma de triglicerídeos – o TA é composto por uma fração estroma vascular, onde são encontrados macrófagos (BERG; SCHERER, 2005). No indivíduo obeso, ocorre a progressiva infiltração de macrófagos para o TA, que juntamente à hipertrofia adipocitária resultam na produção exacerbada de uma série de moléculas pró-inflamatórias que acabam por modular o sistema imune em favor de uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau (WEISBERG et al., 2003; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003).

Segundo Bulló et al. (2006), os macrófagos infiltrados parecem ser responsáveis por quase toda a produção de TNF- α, além de uma parte significativa da IL-6 produzida pelo TA, principal determinante de resposta de fase aguda.

O indivíduo com IMC adequado contem cerca de 1,4% de seu TA formado por macrófagos, enquanto que o obeso apresenta 22,6% (CANCELLO HENEGAR; VIGUERIE, 2005), sendo maior o acúmulo de macrófagos no TA abdominal quando comparado ao subcutâneo, o que poderia explicar a reconhecida associação entre risco cardiovascular e acúmulo de gordura abdominal (SOWERS, 2003).

O mecanismo pelo qual a infiltração aumentada de macrófagos ocorre ainda não é totalmente elucidado na literatura, porém discute-se que o estado de hipóxia celular no TA possa ter um papel importantíssimo ao estimular localmente a secreção de mediadores inflamatórios e consequentemente favorecer à atração e retenção de macrófagos, assim como observado em tumores sólidos e placas ateroscleróticas (GUERRE-MILLO; GROSFELD; ISSAD, 2002; TRAYHURN; WOOD, 2005). Ainda, Ramalho e Guimarães (2008) destacam que não somente os monócitos circulantes são recrutados pela secreção de fatores quimiotáticos pelo TA – como a MCP-1 – mas também há a conversão de pré-adipócitos residentes em macrófagos, considerando sua capacidade de aquisição da função fagocitária e propriedade antigênicas idênticas à dos macrófagos.

Dentre as diversas citocinas que participam do processo inflamatório, a IL-6 e TNF- α são as mais estudadas no escopo da obesidade (COTTAM et al., 2004). Ambas correlacionam-se positivamente ao aumento de massa corporal e inversamente à sensibilidade à insulina (GOMES, NETO e BISPO, 2009), além de estimularem a expressão das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e a quimiocina MCP-1, fatores chave no processo da aterogênese (GOMES et al., 2010).

O TNF- α é uma potente citocina que induz a produção de IL-6, podendo ser considerado o primeiro passo para o desencadeamento da cascata inflamatória por meio da ativação de células endoteliais e recrutamento de neutrófilos (BULLÓ et al., 2006). A IL-6 é o principal regulador da síntese de proteínas de fase aguda e atua no aumento da permeabilidade vascular, juntamente com a IL-1, na fase inicial da inflamação (FESTA et al., 2000).

A PCR, proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado e sobretudo regulada pelos níveis circulantes de IL-6, relaciona-se diretamente à quantidade de gordura corporal, apresentando-se elevada em obesos (MALIK et al., 2005). A elevação de seus níveis aumenta independentemente o risco cardiovascular, participando diretamente no processo da aterogênese e modulação da função endotelial ao estimularem a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM-1 por células endoteliais (RICKER et al., 2003).

Em adição, um grupo de citocinas fundamentais no recrutamento de células do sangue para o foco inflamatório são as quimiocinas, destacando-se a IL-8 e a MCP-1. A IL-8 é produzida por macrófagos e células endoteliais, e ao associar-se ao endotélio promove a adesão e ativação de neutrófilos, enquanto que a MCP-1 é responsável pela

atração de monócitos, ou seja, ambas atuam no recrutamento das células centrais da imunidade inata (CALICH; VAZ, 2009).

Ainda na família das interleucinas, a IL-12 e IL-18 recebem destaque por induzirem a produção de interferon-ɤ, um importante ativador das funções dos macrófagos pelas células *Natural Killer* (CALICH; VAZ, 2009).

Outras duas citocinas de extrema relevância para o entendimento do processo inflamatório crônico de baixo grau são a leptina e a adiponectina, sendo ambas produzidas pelo adipócito. A leptina apresenta seus níveis circulantes fortemente correlacionados ao IMC e tem como função primária o controle do apetite por meio de uma interação direta com o hipotálamo (GREENBERG; OBIN, 2006). Em contrapartida, a adiponectina conhecida por seu papel na regulação da sensibilidade à insulina, tende a estar reduzida na obesidade (BELTOWSKI, 2003). Esta adipocitocina parece ter efeito protetor ao endotélio vascular contra a maioria dos processos envolvidos na etiopatogenia da aterosclerose (FUNAHASHI; MATSUZAWA; KIHARA, 2004) devido a sua atividade anti-inflamatória que se estende à inibição da produção do TNF- α, IL-6 e IL-1 pelos macrófagos, indução da expressão das citocina também anti-inflamatória IL-10, além da redução da expressão de moléculas de adesão endotelial ICAM-1 e VCAM-1 (FANTUZZI, 2005).

1.6. CONSUMO DE LÁCTEOS E INFLAMAÇÃO

Tendo como base que uma alimentação equilibrada é capaz não somente de atuar na redução do volume adipocitário, mas também impactar na atividade das diversas citocinas inflamatórias por meio de grupos alimentares específicos ou seus compostos bioativos, a modulação da inflamação crônica de baixo grau parece ser um importante caminho pelo qual a Nutrição pode exercer significativo efeito na redução do risco cardiovascular (CALDER et al., 2011).

Apesar de escassos na literatura científica, uma série de estudos apresentam resultados consistentes da relação inversa entre a ingestão de alimentos lácteos, inseridos ou não em um padrão de dieta específico, e inflamação.

Ao avaliarem padrões dietéticos específicos e sua relação direta com marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial numa amostra do coorte *Nurses Health Study I*,

Lopez-Garcia et al. (2004) demonstraram que um padrão de dieta saudável caracterizado pelo consumo de vegetais, frutas, peixes, grãos integrais, o que também incluía alimentos lácteos com baixo teor de gordura – no caso leite desnatado, leite semi-desnatado, iogurte e *sorbet* – esteve inversamente associado aos marcadores inflamatórios PCR e E-selectina. Resultados similares foram obtidos por Nettleton et al. (2006) em análise de dados do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, sendo observado uma relação inversa entre o padrão alimentar nomeado "grãos integrais e frutas", o qual incluía leite e bebidas lácteas com até 2% de gordura, e os níveis circulantes de homocisteína, PCR e IL-6.

Mais especificamente, Salas-Salvadó et al. (2008) verificaram que o maior consumo de lácteos esteve associado a menores concentrações de PCR e ICAM-1 numa amostra de 772 adultos com alto risco cardiovascular. Em estudo transversal com 486 mulheres saudáveis, Esmaillzadeh e Azadbakht (2009) relatam significância estatística entre o quintil com maior consumo de lácteos com baixo teor de gordura – leites e iogurtes com menor de 2% de gordura – e níveis circulantes de VCAM-1. Ainda, Panagiotakos et al. (2010) ao avaliarem uma amostra de adultos do coorte *The ATTICA study* observaram associação inversa entre o consumo de lácteos e os marcadores inflamatórios PCR, IL-6 e TNF- α, sendo esta ainda mais significativa naqueles consumiam mais de 14 porções de lácteos por semana.

Em adição, estudos de intervenção como o de van Meijl e Mensink (2010) apresentam resultados que indicam que o consumo de leite e iogurte com teor de gordura igual ou inferior a 1,5% durante 8 semanas poderia modular a expressão de TNF-α em indivíduos com sobrepeso e obesos. Stancliffe, Thorpe e Zemel (2011) também puderam concluir que o aumento no consumo de alimentos lácteos na quantidade de 3,5 porções diárias em dieta para manutenção de peso poderia atenuar o stress inflamatório e oxidativo em indivíduos com excesso de peso e SM por meio de resultados que apontaram para aumento significativo da adiponectina sérica e redução do TNF-α sérico e pressão arterial sistólica. Em recente caso-controle publicado por Dugan et al. (2016) conduzido por 6 semanas em 37 individuos com SM que apresentavam baixo consumo de lácteos, foi possível observar uma redução de 46% e 63% na expressão dos genes da IL-1 e IL-6 respectivamente, no período caso (consumo de 3 porções de lácteos/dia) quando comparado ao período controle.

Por fim, Bordoni et al. (2015) ao avaliarem 52 estudos por meio de "escore inflamatório" em revisão sistemática da literatura concluíram os lácteos, em especial os

produtos fermentados, apresentaram propriedades anti-inflamatórias, sendo possível observar uma forte associação nos indivíduos com desordens metabólicas. Outra revisão sistemática (LABONTÉ et al., 2013) realizada com 8 estudos permitiu concluir que o consumo de lácteos não exerceu efeitos adversos nos biomarcadores da inflamação de indivíduos com sobrepeso e obesos, não sendo possível diferenciar o efeito benéfico do neutro por limitações metodológicas.

2. JUSTIFICATIVA

A associação entre o consumo de lácteos e inflamação ainda é pouco explorada na literatura em termos de Saúde Pública. Apesar dos resultados consistentes demonstrando uma relação inversa, os poucos estudos existentes apresentam limitações importantes no que se refere a quantidade de marcadores inflamatórios avaliados e abrangência das populações estudadas, ocorrendo comumente em regiões específicas e/ou grupos populacionais com condições especiais de saúde. No mais, ressalta-se a ausência de estudos à nível Brasil.

Diante disso, o presente trabalho tem o objetivo de entender a relação entre o consumo de lácteos e estado inflamatório por meio da análise de 18 marcadores sanguíneos numa amostra representativa da população de adultos do município de São Paulo de modo a fornecer subsídios adicionais para o desenvolvimento de políticas públicas direcionadas ao incentivo do consumo de leite e seus derivados, considerando não somente sua baixa participação na mesa dos brasileiros e importância para a manutenção de uma alimentação equilibrada, mas também seu proposto papel anti-inflmatório e consequente atuação na prevenção do desenvolvimento e progressão de DCV.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre consumo de alimentos lácteos e marcadores inflamatórios em uma amostra representativa de adultos residentes do município de São Paulo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as características do consumo de lácteos na amostra;
- Identificar os fatores demográficos, socioeconômicos, antropométricos e de estilo de vida da população estudada;
- Investigar as diferenças no perfil inflamatório frente ao consumo de diferentes alimentos lácteos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. ANTECEDENTES

Este estudo utilizou dados secundários provenientes de dois projetos de pesquisa do estudo ISA Capital 2008/2009:

A)"*Inquérito de Saúde do município de São Paulo – ISA Capital – 2008/2009*" foi realizado de setembro de 2008 a fevereiro de 2009, sob coordenação do Professor Doutor Chester Luiz Galvão César e em parceria com a Professora Associada Regina Mara Fisberg, subvencionado pela Secretaria Municipal de Saúde;

B)*"Fatores dietéticos, homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR e risco cardiovascular: estudo de base populacional – ISA Capital"* foi realizado de janeiro de 2010 a agosto de 2011, sob a coordenação da Professora Associada Regina Mara Fisberg, financiado pela FAPESP (n 2009/15831-0) e CNPq (n 473100/2009-6), considerado um desdobramento do estudo ISA Capital.

4.2. CASUÍSTICA

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

O plano de amostragem do estudo ISA Capital - 2008 foi estabelecido por meio de uma precisão fixada para cada estrato de idade e sexo da população, visando garantir representatividade dos subgrupos, diminuir a variabilidade intra-grupos e aumentar a eficiência da amostra, determinando-se então os seguintes domínios amostrais: 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 (GAC, 2015).

Calculou-se o tamanho da amostra de modo com que fosse possível estimar proporções de 50% (P=0,50 – que corresponde ao maior tamanho mínimo da amostra para estimativas de proporções), com erros de amostragem de 7 pontos percentuais (d=0,07), nível de confiança de 95% (*z*=1,96) e efeito de delineamento de 1,5 (FISBERG; MARCHIONI, 2012). Assim, por meio da seguinte equação obteve-se o número de 294 pessoas a serem entrevistadas por domínio, arredondando-se para 300 pessoas (GAC, 2015).

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

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

Com base nos valores do Censo de 2000, calculou-se o número da amostra por domínio e razão de pessoas/domicílio, obtendo-se um tamanho amostral total estimado de 4024 indivíduos prevendo uma taxa de não resposta de 20% e o encontro de 5% de domicílios fechados. A partir disso, calculou-se a amostra de domicílios e o número de domicílios por setor segundo domínio tendo como base o planejamento inicial do sorteio de 60 setores censitários (GAC, 2015).

Tabela 2 – Plano de amostragem ISA Capital 2008

Domínios	Amostra planejada (pessoas)	Razão pessoas/ domínio	Amostra planejada (domicílios)	Setores censitários	Amostra planejada (domicílio/setor)

<1 ano	300	0,06	5362	60	90
1 a 11 anos	459	0,6	767	60	13
12 a 19 anos (feminino)	440	0,25	1787	60	30
12 a 19 anos (masculino)	452	0,25	1788	60	30
20 a 59 anos (feminino)	699	0,91	767	60	13
20 a 59 anos (masculino)	783	1,02	767	60	13
≥60 anos (feminino)	361	0,14	2684	60	45
≥60 anos (masculino)	530	0,2	2685	60	45
Total	**4024**	**3,42**	**16697**	**-**	**-**

Fonte: GAC, 2015.

Em seguida, realizou-se o sorteio da amostra planejada por conglomerados, em dois estágios: setor censitário e domicílio. No primeiro estágio, realizou-se sorteio aleatório simples dos 60 setores censitários (unidades primárias de amostragem) dentre os 267 setores de área urbana do município de São Paulo que constavam no cadastro da Pesquisa Nacional por Amostragem Domiciliar 2005 do IBGE. No entanto, durante o andamento da coleta observou-se que a amostra não seria atingida por haver menos pessoas por domicílios do que o esperado, assim foram sorteados mais 10 setores censitários (GAC, 2015). No segundo estágio, domicílios particulares (unidades secundárias de amostragem) foram selecionados em cada setor por sorteio aleatório simples. O número de domicílios por setor variou de 13 a 90, totalizando 16.607 domicílios sorteados, o que permitiria entrevistar cerca de 4000 indivíduos conforme planejado (GAC, 2015).

Porém, frente às perdas por recusa, falecimento e mudanças de endereço, a amostra final contemplou 3271 indivíduos (197 menores de 1 ano, 383 entre 1 e 11 anos, 605 adolescentes, 1162 adultos, 924 idosos). Dos 2691 indivíduos elegíveis para avaliação do consumo alimentar (maiores de 12 anos de idade), devido a recusas e mobilidade da

população (mudança de endereço e telefone) obtiveram-se informações demográficas, socioeconômicas e de estilo de vida, assim como realizada a primeira medida de consumo alimentar de 1661 indivíduos (468 adolescentes, 659 adultos e 534 idosos). Destes indivíduos, 701 (153 adolescentes, 277 adultos e 271 idosos) foram entrevistados novamente para coleta de sangue, aferição de pressão arterial, obtenção de medidas antropométricas e da segunda medida de consumo alimentar em dia não consecutivo à realização da primeira (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

Ressalta-se que devido à grande mobilidade da população houve uma perda substancial da amostra no decorrer do tempo entre o primeiro e o segundo contato para coleta de dados. O intervalo de tempo se deu mediante ao fato de que os recursos para realização da 2ª medida foram obtidos um ano depois, contudo devido a perda amostral ter ocorrido de forma aleatória em todos os estratos considerados para a amostragem, não houve ocorrência de viés por perdas diferenciais (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

Na figura abaixo observa-se a distribuição da amostra e aplicação dos questionários nas fases do estudo.

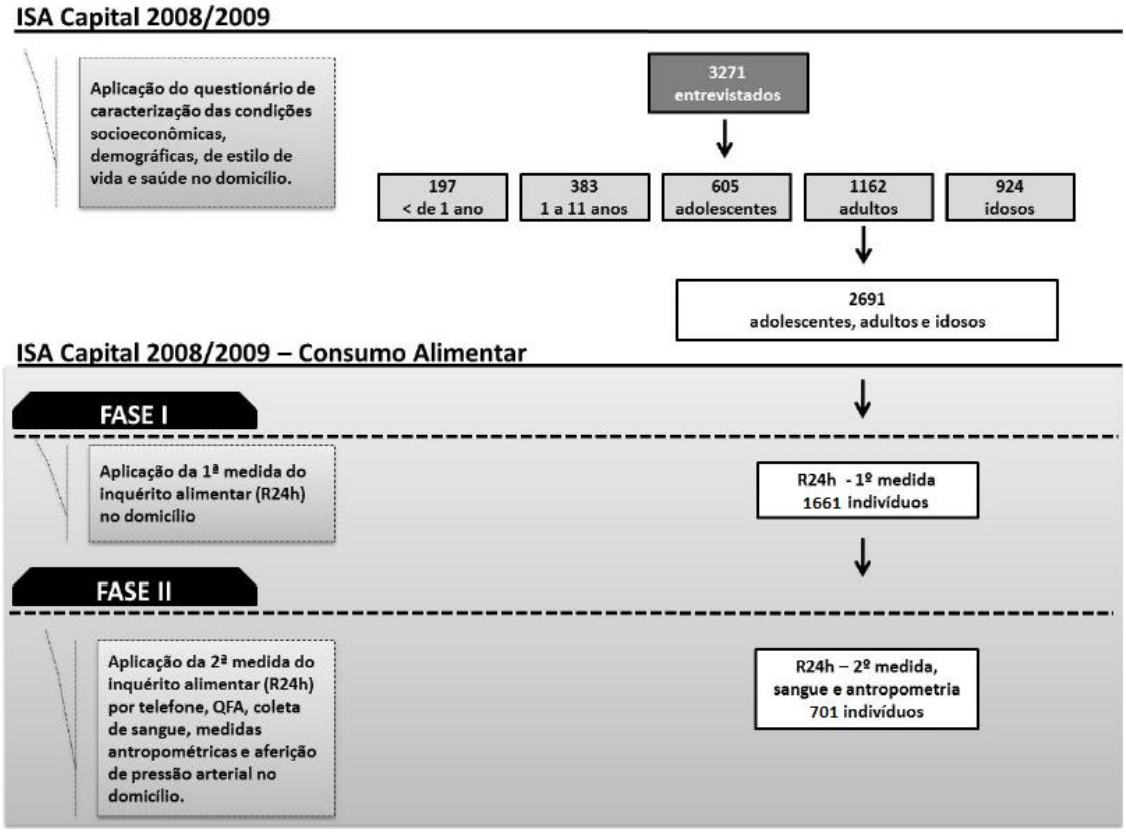

Figura - Distribuição da população do estudo ISA Capital 2008-2009.
Fonte: Adaptado de FISBERG; MARCHIONI, 2012.

O presente trabalho analisou a amostra dos 277 adultos (com idade igual ou superior a 20 anos e igual ou inferior a 59 anos) que concluíram as fases 1 e 2 da coleta de dados do estudo utilizando os dados demográficos, socioeconômicos, antropométricos, bioquímicos, de estilo de vida e consumo alimentar conforme descrito na seção 4.3. abaixo.

4.3. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

No estudo ISA Capital 2008, a coleta de dados demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida foi realizada na primeira visita domiciliar por meio de questionário estruturado aplicado por entrevistadores treinados. Os dados de consumo alimentar foram coletados tanto por entrevista pessoal na primeira visita domiciliar (1º R24h) quanto por entrevistas telefônicas (2º R24h + QFA) cerca de 2 a 3 dias anteriores à segunda visita domiciliar, na qual obteve-se os dados antropométricos (peso e altura) e foram coletadas as amostras de sangue. A primeira visita domiciliar ocorreu entre setembro de 2008 e fevereiro de 2009 e a segunda entre janeiro de 2010 e agosto de 2011.

4.3.1. Dados demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida

O presente estudo utilizou os dados demográficos (sexo, idade), socioeconômicos (renda, escolaridade) e de estilo de vida (fumo, alcoolismo, atividade física) coletados durante a primeira visita domiciliar.

Os dados sobre sexo foram analisados de forma qualitativa dicotômica, classificando os participantes como “masculino” ou “feminino”. A idade foi medida em anos completos e calculada com base na diferença entre a data da coleta de dados e a data de nascimento do entrevistado.

A escolaridade do chefe de família foi medida em anos de estudo, sendo posteriormente categorizada em “0 a 9 anos” e em “10 anos ou mais”. Essas categorias

foram escolhidas por representarem o número ideal de anos para a conclusão dos ensinos fundamental e médio, respectivamente, vigentes à época da coleta de dados.

A renda familiar *per capita* corresponde ao somatório dos rendimentos monetários de cada membro da família dividido pelo número total de membros da família, sendo posteriormente categorizada em SMPC, segundo valor vigente em 2008 (R$ 415,00).

Dados sobre atividade física dos participantes foram coletados por meio da versão para o português do Questionário de Atividade Física Internacional – IPAQ Longo, no qual perguntas sobre duração, frequência e intensidade de atividades físicas ocupacionais, de lazer, domésticas e de transporte foram respondidas. Os participantes foram classificados como “insuficientemente ativo” ou “suficientemente ativo” para o domínio "Atividades físicas de recreação, esporte, exercício e lazer", considerando dois critérios: 150 minutos ou mais de atividades moderadas e vigorosas, como caminhar, por semana (BICALHO et al, 2010); ou atividade física por pelo menos 30 minutos diários, cinco dias por semana em intensidade moderada ou, pelo menos, 20 minutos por dia, em três dias por semana em intensidade vigorosa.

Dados sobre tabagismo foram coletados mediante questões sobre fumo atual ou pregresso, número de cigarros fumados por dia, tempo de exposição à fumaça do cigarro, motivos para cessação do fumo, entre outros. Os participantes foram classificados em “fumante/ex-fumante” ou “não fumante”.

O alcoolismo foi investigado por questionário validado para a avaliação de dependência alcoólica, denominado CAGE – *Cutdown, Annoyedbycriticism, Guilty e Eyeopene* (EWING, 1984), que por meio de quatro perguntas busca detectar de forma simples e pouco intimidativa problemas relacionados ao uso do álcool. Os participantes foram classificados por serem “dependentes” ou “não dependentes” de bebida alcóolica.

4.3.2. Dados de consumo alimentar

A primeira medida de consumo alimentar foi obtida presencialmente na casa do indivíduo por meio da aplicação do R24h, método que consiste no registro de todos os alimentos e bebidas consumidos pelo indivíduo no dia anterior à entrevista. O registro dos dados foi feito em formulário específico na forma de medidas caseiras e de acordo com os

cinco “passos” descritos no método *MPM* desenvolvido pelo *USDA* (MOSHFEGH et al., 2008):

Passo 1 – Preenchimento da Listagem Rápida *(QuickList*);

Passo 2 – Listagem dos alimentos comumente esquecidos *(ForgottenList*)

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

Passo 4 – Ciclo de Detalhamento e Revisão *(DetailandReview)*

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

Tais procedimentos visam facilitar a coleta dos dados ao orientar o entrevistador à auxiliar o indivíduo a se recordar dos itens alimentares consumidos no dia anterior, melhorando a acurácia dos dados coletados e reduzindo a possibilidade de esquecimentos ou erros no relato (RAPER et al., 2004).

A segunda medida do consumo alimentar foi realizada por meio de entrevistas telefônicas, composta pela aplicação de um R24h e de um QFA. A aplicação do R24h seguiu os procedimentos do *AMPM*, versão automatizada do método *MPM* (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

As informações de consumo obtidas por ambos os R24h foram submetidos à análise crítica para a identificação e correção de erros, bem como para a conversão das medidas caseiras em gramas e mililitros conforme padronizações descritas por Pinheiro et al. (2000) e Fisberg e Bethzabeth (2002), necessária à digitação dos dados coletados no programa *NDS-R* (versão 2007, *Nutrition Coordinating Center*, Universidade de Minnesota, Minneapolis, US). A utilização do NDS-R permite analisar a dieta ao acessar dados de mais de 150 nutrientes, 18.000 tipos de alimentos e exportar arquivos em múltiplas dimensões (nutrientes, alimentos, ingredientes e refeições) (FISBERG; MARCHIONI, 2012). Porém por ser um programa americano, fez-se necessária a elaboração de um padrão de digitação que contemplasse a versão em inglês dos alimentos relatados no R24h de modo a permitir a digitação do mesmo no NDS-R. Assim, realizou-se uma análise comparativa do valor nutricional de energia e macronutrientes presente na tabela do USDA e tabelas de composição de alimentos nacionais (TACO e TBCA), sendo incluídos no padrão de digitação somente àqueles que apresentaram percentuais de concordância entre 80% e 120%, totalizando uma lista de mais de 700 tipos de alimentos, bebidas e preparações (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

Com relação ao QFA, forma incluídos 38 alimentos e/ou grupos de alimentos, frequências de 0 (nunca) a 10 vezes, e as unidades de tempo dia, semana, mês e ano, sendo

desenhado e validado para a população de São Paulo (SELEM, 2014). Sua aplicação no estudo ISA Capital 2008-2009 teve o objetivo singular de obter dados quanto à frequência de consumo de alimentos ou grupos de alimentos episodicamente consumidos a fim de estimar a ingestão habitual, não sendo utilizado para o cálculo de ingestão de nutrientes ou calorias. (FISBERG; MARCHIONI, 2012). A digitação de informações foi realizada diretamente no programa de base de dados (Epi-Info).

De modo a eliminar a variação intra-individual e ajustar a simetria da distribuição dos dados na população estudada, o consumo de lácteos no presente trabalho foi estimado utilizando o método estatístico *MSM*, que ao combinar dados de consumo alimentar provenientes do R24h (quantidades consumidas) e QFA (freqüência de consumo) possibilitou avaliar o consumo de alimentos episodicamente consumidos de interesse, como é o caso do iogurte. Essa metodologia apresenta-se disponível *online* e faz a estimativa da ingestão habitual de uma população a partir de dados da ingestão habitual individual por meio de 3 passos:

a) Estimativa da probabilidade de consumo: calculada por regressão logística para cada indivíduo;

b) Estimativa da quantidade diária de consumo: calculada por regressão linear para cada indivíduo;

c) Estimativa da ingestão diária habitual: calculada pela multiplicação dos valores obtidos no passo a e b (HAUBROCK, et al. 2011; SOUVEREIN, et al. 2011).

Com base na classificação de alimentos proposta pela Pirâmide Alimentar Adaptada para a população brasileira (PHILIPPI et al., 1999) quanto ao grupo do leite e produtos lácteos definiu-se os critérios de inclusão e exclusão para a presente análise. Assim, foram incluídos os seguintes descritores: iogurte (polpa de fruta), iogurte (sabores), iogurte natural, leite desnatado, leite em pó, leite integral, leite semi-desnatado, queijo branco fresco, queijo cheddar, queijo roquefort, queijo camembert, queijo cotage, cream cheese light, cream cheese regular, queijo coalho, queijo de cabra, queijo emental/suíço, queijo gorgonzola, queijo mussarela, queijo parmesão – ralado, queijo prato, queijo provolone, queijo ricota, queijo tipo polenguinho, Danoninho (queijo petit suisse), Yakult (leite fermentado), coalhada, coalhada seca, requeijão. E excluídos: leite de soja, achocolatado pronto, leite com achocolatado em pó, leite condensado e chocolate ao leite.

Adicionalmente, tal divisão permitiu segmentar os alimentos incluídos em 3 grupos principais: leites (*leite desnatado, leite em pó, leite integral, leite semi-desnatado*), queijos

(*queijo branco fresco, queijo cheddar, queijo roquefort, queijo camembert, queijo cotage, cream cheese light, cream cheese regular, queijo coalho, queijo de cabra, queijo ental/suíço, queijo gorgonzola, queijo mussarela, queijo parmesão – ralado, queijo prato, queijo provolone, queijo ricota, queijo tipo polenguinho, queijo petit suisse requeijão*) e iogurtes (*iogurte - polpa de fruta, iogurte - sabores, iogurte natural, coalhada, coalhada seca, leite fermentado*). Ressalta-se que especificamente para o grupo dos queijos, este foi dividido em 2 grupos secundários conforme teor de gorduras totais descrito nos alimentos consumidos: queijos light (*queijo branco fresco, queijo cotage, cream cheese light, queijo coalho, queijo ental/suíço, queijo gorgonzola, queijo mussarela - light, queijo ricota, requeijão - light)* e queijos regulares (*queijo cheddar, queijo roquefort, queijo camembert, cream cheese regular, queijo coalho, queijo ental/suíço, queijo gorgonzola, queijo mussarela – regular, queijo parmesão – ralado, queijo prato, queijo provolone, queijo tipo polenguinho, queijo petit suisse requeijão - regular).*

4.3.3. Dados antropométricos

As medições antropométricas foram realizadas de forma padronizada por um técnico de enfermagem previamente treinado segundo protocolo proposto pelo Guia para Realização do Exame de Antropometria do Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações (LANPOP, 2006) e pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004), que utiliza procedimentos descritos pela OMS (WHO, 1995) (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

Dados de peso e altura foram aferidos ambos em duplicata com o indivíduo descalço e vestindo roupas leves. Na medição do peso, colocou-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. Para estatura, o indivíduo também em postura ereta fora 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.

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 altura, 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).

Como indicador do estado nutricional utilizou-se o IMC, calculado por meio da razão do peso (em quilogramas) pela altura (em metros quadrados), sendo adotados os pontos de corte propostos pela WHO (1998) para a classificação do estado nutricional de adultos (baixo peso: IMC<18,5 kg/m²; eutrófico: 18,5 ≤IMC ≤24,9kg/m²; sobrepeso: 25,0≤IMC ≤29,9kg/m²; obeso: IMC≥30,0kg/m²).

4.3.4. Dados bioquímicos

As instruções sobre o pré-preparo dos exames bioquímicos foram feitas por telefone no momento da confirmação da visita domiciliar, sendo recomendado jejum de 12 horas para alimentos e bebidas, com exceção de bebidas alcoólicas, cujo jejum mínimo exigido era de 36 horas, e não realização de atividade física ou esforços físicos até o momento de realização do exame (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

Foram coletados aproximadamente 20 ml de sangue venoso em tubos secos com EDTA previamente etiquetados, contendo o número de identificação de cada indivíduo. Os tubos foram acondicionados em caixas de isopor contendo gelo reciclável e transportados para o Laboratório de Nutrição Humana da Faculdade de Saúde Pública da USP, onde as amostras foram centrifugadas, aliquotadas e armazenadas sob uma temperatura de – 80 ºC para posterior análise (FISBERG; MARCHIONI, 2012). Ressalta-se que a coleta de sangue foi condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo participante e realizada em domicílio por técnico de enfermagem capacitado (FISBERG; MARCHIONI, 2012).

A presente análise foram avaliados os níveis séricos dos marcadores inflamatórios leptina, adiponectina, homocisteína, PCR, sVCAM-1, sICAM-1, TNF- α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, bem como dos indicadores de saúde TG, CT, LDL-c, VLDL-c e HDL-c.

Os níveis de PCR foram dosados por método nefelométrico utilizando reagente Beckman IMMAGE hsCRP, enquanto que os níveis do restante dos marcadores inflamatórios leptina, adiponectina, homocisteína, sVCAM-1, sICAM-1, TNF- α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1 foram determinados por imunoensaio Multiplex. Para mensuração dos indicadores de saúde utilizou-se ensaio de calorimetria enzimático.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Da amostra inicial (n=277) à que o presente estudo se propôs a analisar, oito sujeitos foram excluídos devido a apresentaram dados incompletos ou classificados como *outliers* quanto às variáveis de consumo alimentar e/ou bioquímicas.

Com relação à análise estatística, as variáveis de interesse foram tratadas de forma contínua e descritas por meio de estatísticas de posição (média, mediana, mínimo, máximo) e escala (desvio padrão e intervalo interquartis).

Investigou-se a associação entre as variáveis bioquímicas e o consumo habitual de lácteos por meio dos coeficientes de correlação de Spearman analisados em pares (HOLLANDER; WOLFE, 1999). Os resultados do modelo estatístico foram ajustados para as variáveis sexo e idade por meio de teste não parametrico de Mann-Whitney, uma vez que a suposição de normalidade dos dados não é satisfeita para grande maioria das variáveis em questão (HOLLANDER; WOLFE, 1999).

Adicionalmente, foram construídos modelos lineares generalizados considerando distribuição gama segundo consumo habitual total de lácteos e especificamente de leite, iogurte, queijo, queijos *light* e queijos regulares, corrigido para sexo e idade (MCCULLAGH; NELDER, 1989). A comparação foi apresentada por meio de médias tercis de consumo, permitindo um ajuste do modelo considerando o consumo como variável categórica (tercis) e como variável contínua (efeito linear).

As variáveis categóricas foram comparadas utilizando teste Qui-quadrado e as variáveis contínuas com o teste t-student (BUSSAB; MORETTIN, 2006).

Os testes foram interpretados considerando um nível de significância de 5%. Para as análises utilizou-se o software R 3.2.3 com auxílio dos pacotes ggplot2 (WICKHAM, 2009)

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

Ambos os projetos que compõe o estudo ISA Capital – 2008/2009, cujo o banco de dados foi utilizado para desenvolvimento do presente trabalho, foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa conforme Anexos 1 e 2. Ressalta-se que a participação no estudo foi voluntária, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Adicionalmente, o presente trabalho também foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP (Anexo 3), sendo elaborado respeitando os aspectos éticos e requisitos da resolução 466/12, garantindo a confidencialidade dos dados.

5. RESULTADOS

Dairy consumption and inflammatory profile: a cross-sectional population based study, São Paulo, Brazil.

Artigo a ser submetido ao periódico *European Journal of Clinical Nutrition.*

Abstract

Objectives: To investigate the association between dairy products consumption and plasma inflammatory biomarkers levels among a representative sample of Brazilian adults from São Paulo City.

Subjects/Methods: The data come from a cross-sectional population-based study, *Health Survey for São Paulo*. All individuals aged 20 to 59 with complete food consumption information (24-hour dietary recall and Food Frequency Questionnaire) and blood sampling analysis were included, totalizing a sample of 269 subjects.

Results: After age and gender adjustments, a higher consumption of yogurt was significantly associated with lower levels of interleukin-8, tumor necrosis factor-α (TNF-α), homocysteine, triglycerides and VLDL-cholesterol and higher of leptin (p for trend 0.005). Light cheese consumption was inversely associated with concentrations of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and triglycerides and positively with HDL-cholesterol and leptin, despite of being also correlated with TNF-α and adiponectin. Milk and cheese presented significant associations with some inflammatory biomarkers.

Conclusions: A higher consumption of yogurt and light cheese may modulate low grade systemic inflammation, being independently associated with reduced concentrations of various inflammatory biomarkers. Further research is required to gather convincing evidences that attests these findings.

Introduction

Dairy products are recognized as diet best source of calcium based on its content and bioavailability[1]. This food group also provides high-quality protein by virtue of their complete amino acids profile, which appears to exert a favorable influence on body composition changes on weight loss and lean mass retention[2]. Moreover, milk, cheese and yogurt are considered high-nutrient dense foods, enabling a significant improvement to other essential nutrient intakes, such as magnesium, potassium, phosphorous, zinc and vitamin B, what clearly supports their association with a better diet quality[3,4,5].

Their unique properties have been extensively studied, especially regarding cheese and yogurt, on behalf of the presence of bioactive peptides, which were found to have an important hypotensive effect[6]. Besides that, dairy complex fatty acid profile and its interaction with other components, considering the combination of long and shot chain saturated fatty acids, still instigate researches in order to establish a consensus on possible beneficial effects on health[7,8,9].

In the last five years, the volume of publications inversely correlating dairy products to cardiovascular diseases risk factors has increased drastically. Robust cohort studies demonstrate an inverse association between dairy consumption and type 2 diabetes risk, highlighting the effect of fermented dairy products[10,11] and specifically of yogurt[12,13]. In addition, individuals with higher dairy product consumption were revealed to be less likely to smoke and more likely to be physically active, besides having a better cholesterol profile[12,13]. Results considering the inverse relation with hypertension and body mass index were likewise observed[14,15,16].

Although mechanisms by which dairy products may act are not completely elucidated, some studies have pointed to the modulation of inflammatory profile as the path by which diet might take part in the role of cardiovascular diseases[17]. Low-grade systemic inflammation, an inherent condition of obesity status, is able not only to cause endothelial dysfunction leading to vasodilation, but also promotes the production of various pro inflammatory cytokines, where tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) by increasing the expression of adhesion molecules are postulated as key elements together with blood marker C-reactive protein (CRP) to predict atherosclerotic process initiation [18,19].

Despite of being scarce in literature, some studies report a consistent relationship between dairy consumption and inflammatory biomarkers. In this context, when evaluating Mediterranean-type diet, Salas-Salvadó et al.[20] found that a higher consumption of dairy products was associated to lower levels of ICAM-1 and CRP. Similarly, results from a cross-sectional study demonstrate that individuals in the highest category of low-fat dairy consumption had the lowest plasma VCAM-1 levels [21]. In addition, analysis from a sample of adults in the cohort The ATTICA study evidence an inverse association between dairy consumption and CRP, IL-6 and TNF-α levels, which were even more significant in those who consumed more than 14 dairy servings per week[22]. Indeed, a recent case control was able to observe a reduction on IL-1 and IL-6 gene expression in the group of participants who consumed three low fat dairy servings a day when compared to those on a carbohydrate-based control [23]. On the other hand, systematic reviews on theme do not reach to conclusive outcomes[24,25], indicating the need of further research.

The aim of the present study is to investigate the association between dairy products consumption and plasma inflammatory biomarkers levels among a representative sample of Brazilian adults from São Paulo City.

Methods and materials

Subjects and study design

The data came from *Health Survey for São Paulo* (HS-SP), a cross-sectional population-based study about health and living conditions among a representative sample of urban area residents of São Paulo city, Brazil. HS-SP sample was obtained by a two stage cluster sampling: census tracts and households. In the first stage, 70 census sectors were randomly raffled among the 267 sectors of the city of São Paulo urban area. In the second stage, private households were selected in each sector by simple random raffle, allowing general and dietary data collection from approximately 1661 men and women aged more than 12 years. Of these individuals, 701 were interviewed again to obtain the second measure of food intake as well as blood sampling and anthropometric measurement. The study was approved by the local ethics committee. All participants signed the informed consent form. For the present analysis, all individuals with complete data for the variables investigated of both sexes aged 20 to 59 were included, totalizing a sample of 269 subjects.

Data collection and processing

A structured questionnaire to asses demographic (sex, age, race), socioeconomic (per capita household income, head of household's education level) and lifestyle (alcohol consumption, smoking habits, physical activity – International Physical Activity Questionnaire - IPAC) characteristics was applied in sample during first home visit by trained interviewers.

Anthropometric variables

Body weight and height were taken on second home visit by trained research assistants, being measured in duplicate with the individual barefoot and wearing light clothing, in accordance to procedures recommended by the World Health Organization[26]. Weight was measured in kilograms by a calibrated digital scale, platform type (Tanita, Model HD-313, maximum capacity of 150 kg, accuracy of 100 grams) and height in centimeters using a portable stadiometer fixed in flat and without baseboard wall (Seca, model 208, maximum measuring 200 cm, accuracy 0.1 cm). BMI was calculated by height and weight values based on the formula kg/m² and individuals classified as underweight, eutrophic, overweight and obese according to cutoffs proposed by World Health Organization for adults.

Dietary Data

The food consumption data was collected by the application of 2 nonconsecutive 24-hour dietary recall (R24h). The first measure was held by personal interview and the second one by telephone interview together with the application of a Food Frequency Questionnaire (FFQ). To structure the collection thought R24h, interviewers were instructed to follow the procedures described in the Multiple Pass Method (MPM), a 5-step data collection method developed by the Department of Agriculture[27] with the objective to guide the interviewer on assisting individuals to recall in details foods and beverages consumed in the previous day, therefore minimizing collection errors. Regarding second R24h, interviewers followed Automated Multiple-Pass Method (AMPM) procedures, the automated version of MPM, which incorporates the program Nutrition Data System for Research (NDS-R) (2007 version, Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota, Minneapolis, U.S.). Consumption information obtained by both R24h underwent to critical

analysis for the identification and correction of errors as well as for the conversion of traditional measures in grams and milliliters to standardized cooking measures[28,29], which was necessary to the use of NDS-R.

The applied FFQ was designed and validated for São Paulo population[30], consisting in a 38 food items list with frequencies ranging from 0 (never) to 10 times, and time units that included day, week, month and year. The use of FFQ allowed obtaining more accurate data on food episodically consumed, what was particularly useful for this study considering the low frequency of consumption of dairy products, especially yogurt.

Dairy consumption was adjusted by the interpersonal consumption variance through the statistical modeling technique Multiple Source Method (MSM), that estimates in individual-level the regular dietary intake combining information obtained from the R24h (quantities consumed) and FFQ (frequency of consumption)[31].

For the present analysis, only milk, cheese and yogurt were included as dairy products, and then following products excluded: soy milk, chocolate milk (ready), condensed milk and all kinds of chocolate. Cheese was divided in regular and light based on fat content.

Biochemical Measurements

Approximately 20ml of blood sample were collected in dry tubes with EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid) by venipuncture after 12-hour overnight fasting. Immediately, the tubes were stored in thermic boxes and transported to the laboratory where samples were centrifuged, aliquoted and stored in a freezer at -80ºC for further analysis. Plasma high sensitivity C-reactive protein (CPR) levels was measured with nephelometric method by using Beckman IMMAGE hsCRP reagent. Plasma TNF-α, soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), MCP-1, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12, adiponectin, leptin and homocysteine concentration were measured by Multiplex immunoassay. Plasma total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol and triglyceride levels were determined by enzymatic calorimetric assay.

Statistical Analysis

Variables of interest were treated as continuous and described by position statistics (mean, median, minimum, maximum) and range (standard deviation and interquartile

range). The association between biochemical variables and dairy usual consumption was investigated by Spearman correlation coefficients analyzed in pairs. Results of the statistical models were adjusted for age and sex by Mann-Whitney non parametric test.

In addition, generalized linear models were performed considering gama distribution according to usual consumption of total dairy and specifically milk, yogurt, cheese, light cheese and regular cheese, adjusted for age and sex. Comparison were presented through means tertiles of dairy consumption, thus model was adjusted considering the use as a categorical variable (tertiles) and a continuous variable (linear effect).

Categorical variables were compared using chi-square test and continuous variables with Student's t test. The tests were interpreted considering a 5% significance level analysis were performed using R 3.2.3 software, with the help of ggplot2 packages.

Results

Characteristics of studied population

Sample mean age was 39.3 years-old and mainly composed by females, non-alcoholic, non-smokers, with an eutrophic nutritional status and less than nine years of education of household heads. Mean *per capita* family income was about USD 188.56. The prevalence of overweight and obese individuals were 37.2% and 11.1%, respectively. Approximately 80% of subjects reported insufficient practice of physical activity (Table 1).

Dairy consumption and association with biochemical variables

Among this sample, per capita intake of total dairy products was 148.79 g/day. Considering food groups separated, individual mean intake of milk, cheese and yogurt were 107.08, 16.95 and 7.81 g/day respectively.

In Spearman analysis, yogurt was the food group associated with major number of biochemical variables, presenting an inverse correlation with IL-1β, IL-6, sVCAM-1, homocysteine, CRP, VLDL-c and triglycerides levels. Milk consumption was also found to have an inverse relation with homocysteine levels, while cheese correlation coefficients demonstrate a direct association with others biochemical variables. Despite of being significantly, the strength of all relationships are considered weak (Table 2).

When tested through generalized linear model, total dairy consumption exhibited an inverse association with both homocysteine and IL-8 (Table 3). Higher consumption of milk was associated with lower levels of homocysteine (9.5, 9.0 and 7.9 for tertiles 1, 2 and 3 of milk consumption, respectively; P= 0.002), additionally demonstrating a linear effect (P=0.007). On the contrary, milk consumption was also found to be related to higher concentration of IL-1β (0.5, 0.7 and 0.6 for tertiles 1, 2 and 3 of milk consumption, respectively; P= 0.033).

Similar results were observed for cheese considering the inverse relation with homocysteine (9.4, 8.2 and 8.9 for tertiles 1, 2 and 3 of cheese consumption, respectively; P= 0.025) and positive with IL-1β (0.4, 0.6 and 0.7 for tertiles 1, 2 and 3 of cheese consumption, respectively; P= 0.002), but there was no linear effect. When separated in two sub-groups according to fat content profile, regular cheese maintained a difference statistically significant in the case of IL-1β (0.4, 0.6 and 0.7 for tertiles 1, 2 and 3 of regular cheese consumption, respectively; P=0.014). In contrast, a higher consumption of light cheese was associated with lower concentrations of MCP-1, IL-8 and triglycerides and higher of TNF-α, adiponectin, HDL-c and leptin (Table 4).

Regarding yogurt food group, compared to those in the lowest tertiles, individuals in the top tertile of consumption had lower mean levels of IL-8, TNF-α, VDLD-c, triglycerides and homocysteine and higher of leptin (Table 5).

Discussion

For our knowledge, this was the first population-based study conducted in Brazil that evaluated the association between dairy products consumption and inflammatory biomarkers. Results on estimated per capita consumption of dairy intake were similar to data reported in latest published analysis using the nationally representative Brazilian Household Budget Survey[32].

The overall analysis of this study shows a significant relationship between high dairy consumption and inflammatory biomarkers levels, where the nature and strength of this association vary by food group, suggesting that despite of milk, cheese and yogurt being all considered dairy products, the specificities of each group composition might have a direct effect on heath as postulated on previous studies[33,34].

For yogurt, it was possible to verify a consistent association with better inflammatory profile through significant inverse correlations of various biomarkers,

outcome that is aligned with recent findings of literature regarding beneficial effects of yogurt consumption on risk factors liked to cardiovascular diseases[35,36,12].

Specifically for milk and cheese, results were quite similar considering that the consumption of both groups were associated with same variables, but inconclusive once each biomarker pointed out a different nature of correlation.

Regarding cheese subcategories, regular cheese was positively associated with only one biomarker, while light cheese presented it inversely for most of variables found to be significantly correlated. These findings are in compliance with other studies, where a beneficial effect on low grade systemic inflammation was particularly associated with low-fat dairy[21,37] or specific dietary patterns that these products with a limited content of fat were present[38,39].

In this sense, it is important to settle that literature stills inconclusive with regards to the effects of dairy fat content - and specifically saturated fat - on cardiovascular diseases and mortality[40,41]. Although there are robust evidences demonstrating that lauric, myristic and palmitic fatty acids increase LDL-c[42], which is in line with local and international dietary guidelines recommendations to minimize consumption of saturated fat and stimulate the preference for low-fat dairy products[43,44,45], on the other hand epidemiological studies reviews conclude that current evidence do not support association between higher intake of saturated fats and cardiovascular diseases, considering that those fatty acids which act in favor of elevated serum LDL-c levels, concomitantly increase HDL-c[46].

Probable mechanisms by which dairy food may affect low grade systemic inflammation have not been fully elucidated. Apparently, dairy calcium content does not exert a direct effect on inflammatory status[21]. On the other hand, high intakes of calcium might be able to stimulate lipolysis[47], therefore inducing favorable changes in adiposity indexes and consequently adipocyte pro-inflammatory activity, which found out to be strictly correlated to biomarkers levels[17]. Another considerable hypothesis is the potential effect of specific fatty acids, such as the butyric, on inhibiting transcription factor NF-κβ[48], responsible for regulate gene expression of key inflammatory biomarkers like TNF-α, IL-1β and IL-6. Lactoferrin is an additional component of interest to be studied in the scope of immunity regulation, once its receptors are present on monocytes, macrophages and epithelial cells involved in the production of TNF-α, what could interfere on cytokines production regulation and thus explain this dairy-derivate protein anti-inflammatory

effect[49]. Moreover, the action of hypotensive peptides from dairy when inhibiting angiotensin-I-converting enzyme lead to a reduced production of angiotensin II that can also promotes a less inflammatory status, by reason of angiotensin II has been shown to mediate several inflammatory process such as the increase of vascular permeability and expression of cell adhesion molecules[50].

Few evidences on literature have studied the relation between dairy consumption and inflammation and none of them had evaluated this correlation focusing specifically on each dairy group. Therefore, the results of the present study aggregate a new perspective on existent evidences and may contribute to explains why current results stills inconclusive on this topic as long as an isolated effect of individual dairy food groups, such as yogurt and low-fat cheese, are probable attenuated when assessed together with other dairy derivatives producing a negative or neutral impact on inflammatory status regulation.

Strengths of the present analysis include the use of a representative sample of adults residents of São Paulo city, dietary data collection through two complementary instruments following strict standard procedures and interpersonal consumption variance adjustment. The major limitation of the study is the cross-sectional design that does not allow inferring causality on relationships. In addition, low dairy consumption by Brazilian population might have interfered on correlations effect, reducing its strength.

Conclusion

Results from the present analysis indicate that a higher consumption of yogurt and light cheese may modulate low grade systemic inflammation, being independently associated with reduced concentrations of various inflammatory biomarkers. However, further research is necessary to reach conclusive evidences and identify possible mechanism of action by which dairy product might act in beneficial of inflammatory profile and cardiovascular health.

References

1. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (3 Suppl):543S-548S
2. Josse AR, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Increased Consumption of Dairy Foods and Protein during Diet- and Exercise-Induced Weight Loss Promotes

Fat Mass Loss and Lean Mass Gain in Overweight and Obese Premenopausal Women. *J Nutr* 2011; 141(9): 1626-1634.

3. Ranganathan R, Nicklas TA, Yang SJ, Berenson GS. The nutritional impact of dairy product consumption on dietary intakes of adults (1995-1996): the Bogalusa Heart Study. *J Am Diet Assoc* 2005; 105 (9): 1391-1400.
4. Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Auestad N, Quann EE. Nutrients from dairy foods are difficult to replace in diets of Americans: food pattern modeling and an analyses of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Nutr Res* 2011; 31(10): 759-65.
5. Rangan AM, Flood VM, Denyer G, Webb K, Marks GB, Gill TP. Dairy Consumption and Diet Quality in a Sample of Australian Children. *J Am Coll Nutr* 2012; 31(3):185-93.
6. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive Peptides for Milk Proteins. *J Nutr* 2004; 134 (4): 980-88.
7. Bonthuis M, Hughes MC, Ibiebele TI, Green AC, van der Pols JC. Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(6): 569-77.
8. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010; 45(10): 925-39.
9. Fumeron F, Lamri A, Emery N, Bellili N, Jaziri R, Porchay-Baldérelli I *et al.* Dairy products and the metabolic syndrome in a prospective study, DESIR. *J Am Coll* Nutr. 2011 (5 Suppl 1):454S-63S
10. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, van der Schouw YT, Agnoli C, Arriola L *et al.* The amount and type of dairy product intake and incidente type 2 diabetes: results from EPIC-InterAct Study. Am J Clin Nutr 2012; 96(2): 382-90.
11. Drehmer M, Pereira MA, Schmidt MI, Del Carmen B, Molina M, Alvim S *et al.* Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am J Clin Nutr* 2015; 101(4): 775-82.
12. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC *et al.* Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12(215).

13. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M *et al.* Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr* 2015;55(1):349-60
14. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA Study. *JAMA*. 2002; 287(16):2081-9.
15. Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi F. Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(1):115-21.
16. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens* 2012; 26(1):3-13.
17. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011; 106 (Suppl 3):S5-78
18. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M *et al.* Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endotelial Functions in Obese Women After Weight Loss Over One Year. *Circulation* 2002; 105(7):804-9.
19. Teixeira BC, Lopes AL , Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL *et al.* Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *J Vasc Bras* 2014 13(2):108-115.
20. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M *el al.* Components of the Mediterranean-type pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. Eur J Clin Nutr 2008 May;62(5):651-9
21. Esmaillzadeh A, Azadbakht L. Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women. *Public Health Nutr* 2010; 13(9):1395-402.
22. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Zampelas AD, Chrysohoou CA, Stefanadis CI. Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Nutr* 2010; 29(4):357-64.

23. Dugan CE, Aguilar D, Park YK, Lee JY, Fernandez ML. Dairy Consumption Lowers Systemic Inflammation and Liver Enzymes in Typically Low-Dairy Consumers with Clinical Characteristics of Metabolic Syndrome. *J Am Coll Nutr* 2016; 35(3):255-61.
24. Labonté ME, Couture P, Richard C, Desroches S, Lamarche B. Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 706-717.
25. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D *et al.* Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015; 19:0.
26. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert Committee, WHO Technical Report Series 854, 1995.
27. 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(2):324-32.
28. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCSG, Costa VM. *Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras*. 4th edn. Atheneu: São Paulo, 2001.
29. Fisberg RM, Betzabeth SV. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de dados de inquéritos alimentares: Signus: São Paulo, 2002.
30. Selem SS, Carvalho AM, Verly-Junior E, Carlos JV, Teixeira JA, Marchioni DM *et al*. Validity and reproducibility of a Food frequency Questionnaire for adults of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(4):852-9.
31. Haubrock J, Nöthlings U, Volatier JL, Dekkers A, Ocké M, Harttig U *et al.* Estimating usual food intake distributions by using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. J Nutr 2011; 141(5): 914-920.
32. Murphy MM, Barraj LM, Toth LD, Harkness LS, Bolster DR. Daily intake of dairy products in Brazil and contributions to nutrient intakes: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2016; 19(3):393-400.

33. Steijns JM. Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix? Int Dairy J 2008; 18(5):425-435.
34. Visioli F, Strata A. Milk, Dairy Products, and Their Functional Effects in Humans: A Narrative Review of Recent Evidence. *Adv Nutr* 2014; 5(2): 131–143.
35. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and LongTerm Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2392-2404.
36. Wang H, Livingston KA, Fox CS, Meigs JB, Jacques PF. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. *Nutr Res* 2013; 33(1):18-26.
37. Van Meijl LEC, Mensink RP. Effects of low-fat dairy consumption on markers of low-grade systemic inflammation and endothelial function in overweight and obese subjects: an intervention study. *Br J Nutr* 2010; 104(10):1523-7.
38. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE *et al.* Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4):1029-35.
39. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM *et al.* Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammatory and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1369-79.
40. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013; 52(1):1-24
41. Rice BH. Dairy and Cardiovascular Disease: A Review of Recent Observational Research. *Curr Nutr Rep* 2014; 3(2): 130–138.
42. World Health Organization. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, 2008.
43. World Health Organization. Food based dietary guidelines in the WHO European Region. Nutrition and Food Security Programme. WHO Regional Office for Europe, 2003.
44. Ministry of Health of Brazil. Dietary Guidelines for the Brazilian Population. Ministry of Health of Brazil. Secretariat of Health Care. Primary Health Care Department, 2015.

45. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edn. 2015.
46. Parodi PW. Has the association between saturated fatty acids, serum cholesterol and coronary heart disease been over emphasized? *Int Dairy J* 2009; 19 (6-7): 345-361.
47. Tremblay A, Doyon C, Sanchez M. Impact of yogurt on appetite control, energy balance, and body composition. Nutr Rev 2015; 73(S1): 23-27.
48. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13(6):715-21.
49. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. J Am Coll Nutr 2001; 20(5): 389S–395S.
50. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. EMBO Mol Med 2010; 2(7): 247-57.

Tables

Table 1 – Characteristics of studied population.

Variables	N	%
Sex		
Famale	168	62.5%
Male	101	37.5%
Per capita family income*		
Up to a minimum wage per capita/month	117	43.5%
More than a minimum wage per capita/month	152	56.5%
Household head education (266)		
10 or more years	121	45.5%
0-9 years	145	54.5%
Alcohol consumption		
Yes	133	49.4%
No	136	50.6%
Smoking habits		
Yes/ex-smoker	114	42.4%

No	155	57.6%
Nutritional status (261)		
Underweight	11	4.2%
Eutrophic	124	47.5%
Overweight	97	37.2%
Obese	29	11.1%
Practice of moderate physical activity (268)		
Suficiently	58	21.6%
Insufficiently	210	78.3%

*Amount of minimum wage per capita in 2008 was USD 120.26

Table 2 – Biochemical variables associated with dairy consumption according to Spearman correlation coefficients

	Milk	**Cheese**	**Regular cheese**	**Light cheese**	**Yogurt**
MCP-1	-0.018	-0.066	-0.065	-0.114	-0.095
IL-10	0.011	0.065	0.045	0.072	-0.023
IL-12	0.07	0.075	-0.007	**0.137***	0.03
IL-1β	0.111	**0.149***	**0.157***	0.081	0.094
IL-6	0.034	0.009	0.006	0.041	**-0.127***
IL-8	-0.038	-0.08	-0.035	-0.093	**-0.168***
TNF-α	0.019	0.01	-0.037	0.106	-0.085
sICAM-1	0.049	-0.061	0.005	-0.073	**-0.157***
sVCAM-1	0.024	-0.027	-0.048	0.074	-0.083
Adiponectin	0.032	0.044	-0.041	**0.158***	0.025
HDL-c	-0.014	0.085	0.036	**0.166***	-0.018
VLDL-c	-0.022	-0.031	-0.001	-0.042	**-0.128***
LDL-c	0.066	-0.004	0.009	-0.016	-0.014
Total cholesterol	0	-0.036	-0.016	-0.026	-0.105
Triglycerides	-0.022	-0.029	0.001	-0.04	**-0.125***
Homocysteine	**-0.134***	-0.036	0.016	-0.104	**-0.134***
Leptin	-0.021	0.032	-0.059	**0.246***	0.063
CPR	0.05	0.013	0.043	0.075	**-0.124***

(*) $p < 5\%$

Table 3 - Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of total dairy consumption.

	Total dairy consumption tertiles							
	1		2		3		P value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Cont.	Categ.
MCP-1 (pg/ml)	214	93.4	206.4	81.5	216.1	95.3	0,647	0,767
IL-10 (pg/ml)	18.2	12.5	17.7	12	17	10.7	0,756	0,732
IL-12 (pg/ml)	5.6	8.7	5.2	8.2	5.1	4.9	0,940	0,900
IL-1β (pg/ml)	0.5	0.7	0.6	0.8	0.6	0.6	0,385	0,630
IL-6 (pg/ml)	2.7	3.1	3	3.8	2.7	3.6	0,161	0,988
IL-8 (pg/ml)	**3.3**	**2.3**	**2.6**	**1.5**	**2.6**	**1.4**	**0,077**	**0,010**
TNF-α (pg/ml)	4.8	1.9	5	2	4.7	1.8	0,989	0,677
sICAM-1 (ng/ml)	153	81.2	145.2	63	147.4	56.3	0,706	0,733
sVCAM-1 (ng/ml)	894	236.2	847.3	222.4	915.8	263.4	0,220	0,209
Adiponectin (ng/ml)	7658.7	5593.4	6659	4019.5	7714.2	4723.5	0,557	0,241
HDL-c (mg/dL)	48.4	12.9	46.1	11.4	47.6	11.3	0,530	0,416
VLDL-c (mg/dL)	26	15.9	24.1	13.6	23.7	11.2	0,091	0,326
LDL-c (mg/dL)	112.9	34.1	105	30.3	116.1	34.6	0,348	0,026
Total Cholesterol (mg/dL)	191	41.1	178.3	38.1	186.1	40.4	0,374	0,035
Triglycerides (mg/dL)	130.4	79.6	122.8	78.5	118.6	55.7	0,082	0,376
Homocystein µmol/L	**9.4**	**4.6**	**9.1**	**4.1**	**7.9**	**2.7**	**0,007**	**0,004**
Leptin (ng/ml)	18.8	15.2	18.3	15.1	19.1	15.8	0,481	0,951
CPR (mg/L)	3.4	4.6	4.2	4.2	3.8	4.8	0,204	0,594

Table 4 – Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of light cheese consumption.

	Light cheese consumption tertiles							
	1		2		3		P value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Cont.	Categ.
MCP-1 (pg/ml)	**229.4**	**97.7**	**194.2**	**73.3**	**212.8**	**94.6**	**0,160**	**0,009**
IL-10 (pg/ml)	15.9	9.9	18.4	13	18.5	12.1	0,662	0,401
IL-12 (pg/ml)	4.1	3.5	5.4	8.8	6.3	8.8	0,187	0,076
IL-1β (pg/ml)	**0.5**	**0.5**	**0.6**	**0.7**	**0.7**	**0.8**	**0,043**	**0,362**
IL-6 (pg/ml)	2.4	2.8	2.8	2.9	3.3	4.5	0,365	0,066
IL-8 (pg/ml)	**2.9**	**1.6**	**2.8**	**1.9**	**2.8**	**1.9**	**0,035**	**0,895**
TNF-α (pg/ml)	**4.6**	**1.8**	**4.7**	**1.9**	**5.3**	**2**	**0,141**	**0,021**
sICAM-1 (ng/ml)	151.6	66.8	153.1	69.4	141	66.5	0,256	0,357
sVCAM-1 (ng/ml)	871.1	218.3	885.7	253.1	900.7	255.6	0,304	0,602
Adiponectin (ng/ml)	**6252.7**	**4688.6**	**7944.4**	**4694.6**	**7868.1**	**4957.9**	**0,164**	**0,012**
HDL-c (mg/dL)	**44.8**	**12.5**	**49.2**	**11.1**	**48.2**	**11.7**	**0,014**	**0,022**
VLDL-c (mg/dL)	26.4	15.4	22.3	12	25.1	13.2	0,348	0,051
LDL-c (mg/dL)	111.7	34.1	110.5	32.7	11.9	33.5	0,883	0,896

Total Cholesterol (mg/dL)	186.9	42.6	183	38.9	185.5	38.9	0,992	0,651
Triglycerides (mg/dL)	**132.2**	**77**	**11.5**	**60.2**	**128**	**76.4**	**0,436**	**0,049**
Homocystein µmol/L	9.3	3.7	8.3	3.9	8.7	4.1	0,250	0,197
Leptin (ng/ml)	**12.4**	**12.4**	**22.6**	**17**	**21.3**	**14.3**	**0,003**	**<0,001**
CPR (mg/L)	3.2	4.8	4.7	5.8	3.5	4.1	0,413	0,059

Table 5 - Age and sex adjusted generalized linear model with Gama distribution means and standard deviation (SD) of circulating inflammatory marker levels across tertiles categories of yogurt consumption.

	Yogurt consumption tertiles							
	1		2		3		P value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Cont.	Categ.
MCP-1 (pg/ml)	227.8	101.8	205.7	93.5	203.1	71.3	0.365	0.117
IL-10 (pg/ml)	18.2	12	18.2	13.6	16.5	9.2	0.105	0.602
IL-12 (pg/ml)	5.8	9.7	5.2	7.2	4.8	4.5	0.431	0.689
IL-1β (pg/ml)	0.5	0.5	0.7	0.9	0.6	0.6	0.824	0.140
IL-6 (pg/ml)	3	3.1	2.8	3.4	2.6	4	0.268	0.405
IL-8 (pg/ml)	**3.3**	**2.2**	**2.7**	**1.6**	**2.6**	**1.4**	**0.020**	**0.012**
TNF-α (pg/ml)	**5**	**2**	**4.9**	**2**	**4.7**	**1.7**	**0.017**	**0.349**
sICAM-1 (ng/ml)	158.7	72.7	150.2	67.9	136.5	60.1	0.163	0.076
sVCAM-1 (ng/ml)	916.7	258.1	893.7	234.3	847.4	230.7	0.655	0.132
Adiponectin (ng/ml)	7070.1	4684	7915	5189.6	7071	4604.6	0.819	0.326
HDL-c (mg/dL)	47.8	12.5	47.3	11.9	47	11.3	0.511	0.937
VLDL-c (mg/dL)	**28.5**	**15.8**	**22.6**	**11.6**	**22.7**	**12.4**	**0.407**	**0.003**
LDL-c (mg/dL)	113.5	32.8	108.7	30.8	111.9	36.2	0.204	0.602
Total Cholesterol (mg/dL)	192.6	39.7	182.5	36.4	180.3	43.2	0.181	0.077
Triglycerides (mg/dL)	**144.7**	**87.9**	**112.9**	**58.1**	**113.9**	**62**	**0.360**	**0.002**
Homocystein µmol/L	**9.8**	**4.4**	**8.3**	**3.6**	**8.4**	**3.5**	**0.239**	**0.002**
Leptin (ng/ml)	**16.4**	**14.6**	**21**	**15.5**	**18.8**	**15.6**	**0.886**	**0.028**
CPR (mg/L)	4.4	4.9	3.6	4.8	3.4	5.3	0.233	0.368

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente à análise dos resultados, é possível concluir que os lácteos apresentam-se significativamente associados à concentrações séricas de marcadores inflamatórios, sendo a natureza e força de tal associação variável entre os diferentes produtos que podem compor este grupo alimentar.

O consumo total de lácteos apresentou-se inversamente associado aos níveis séricos de IL-8 e homocisteína. De forma similar, o leite - grupo alimentar com maior participação no consumo *per capita* de lácteos da amostra avaliada – esteve correlacionado linearmente às reduzidas concentrações de homocisteína, apesar de também demonstrada sua relação direta com os níveis de IL-1β.

Com relação aos iogurtes, relata-se que os resultados apresentaram-se bastante consistentes no que se refere à uma correlação de seu consumo e atenuação da inflamação, onde os maiores tercis de consumo estiveram relacionados aos menores níveis de IL-8, TNF-α, VLDL-c, TG e homocisteína.

Ao segmentar os queijos de acordo com o teor de gorduras totais, as análises apontaram para resultados bastante divergentes. Enquanto que os queijos regulares correlacionaram-se de modo positivo apenas com os níveis de IL-1β, a maioria das associações evidenciadas para os queijos light foram indicativas de um reduzido estado inflamatório, sendo elas de natureza inversa com os níveis de MCP-1, IL-8 e TG, e direta quanto às concentrações de adiponectina e HDL-c.

Tais resultados estão em acordo com o postulado pela literatura ao observar que um possível efeito benéfico na redução do estado inflmatório crônico de baixo grau apresentou-se especialmente associado à lácteos com menor teor de gordura e iogurtes ou padrões dietéticos onde os mesmos encontravam-se presentes.

Evidências acerca dos mecanismos de ação pelos quais os lácteos podem interferir no processo inflamatório permanecem inconclusivas. Apesar da existência de hipóteses apontando para a ação do cálcio lácteo sobre os adipocitócitos ao estimularem a lipólise, diversos estudos sugerem que compostos bioativos, particularmente peptídeos hipotensivos e outras proteínas como a lactoferrina, representam uma linha de estudo promissora ao interferirem na regulação de processos inflamatórios chave, à exemplo da produção de citocinas e expressão endotelial de moléculas de adesão. Assim, sugere-se que para o

melhor entendimento dos mecanismos de ação pelos quais os lácteos podem modular a inflamação, futuros estudos explorem o campo da nutrigenômica por meio de uma análise robusta dos fatores associados à expressão do genes envolvidos na síntese de marcadores inflamatórios e sua relação com diferentes compostos lácteos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (introdução e metodologia)

ARAÚJO, M. C. et al. **Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos**. Revista de Saúde Pública, v. 47, p. 177-189, 2013. Suplemento 1.

BELTOWSKI J. **Adiponectin and resistin** - new hormones of white adipose tissue. Medical Science Monitor, v. 9, n. 2, p. 55-61, 2003.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. **Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease**. Circulation Research, v. 96, p. 939-949, 2005.

BICALHO, P. G. et al. **Adult physical activity levels and associated factors in rural communities of Minas Gerais State, Brazil**. Revista de Saúde Pública, v. 44, n. 5, p. 884-893, 2010.

BONTHUIS, M., et al. **Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults**. European Journal of Clinical Nutrition, v. 64, n. 6, p. 569–577, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília, DF : Ministério da Saúde, 2011. 160 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 84 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2014**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. 152 p.

BORDONI, A. et al. **Dairy products and inflammation**: a review of the clinical evidence. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 19, 2015

BULLÓ, M. et al. **Inflammation, obesity and comorbidities**: the role of diet. Public Health Nutrition, v. 10, n. 10A, p. 1164-1172, 2006.

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. **Estatística Básica**. 6 ed. São Paulo, Saraiva, 2006. 526 p.

CALDER, P. C. et al. **Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity**. British Journal of Nutrition, v. 106, p. 5-78, 2011. Suplemento 3.

CALICH, V.; VAZ, C. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2009. 323 p.

CANCELLO, R.; HENEGAR, C.; VIGUERIE, N. **Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue od Morbidity Obese Subjects After Surgery Induced Weight Loss**. Diabetes, v. 54, n. 8, p. 2277-2286, 2005.

CHEN, M. et al. **Dairy consumption and risk of type 2 diabetes**: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. BMC Medicine, v. 12, n. 215, 2014

COTTAM, D. R. **The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbidity obesity**: implications and effects of weight loss. Obesity Surgery, v. 14, n. 5, p. 589-600, 2004.

DÍAZ-LÓPEZ, A. et al. **Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk**. European Journal of Nutrition, v. 55, n.1, p. 349-360, 2015.

DREHMER, M. et al. **Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults**: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The American Journal of Clinical Nutrition, v. 101, p. 775-782, 2015.

DUGAN, C. E. et al. **Dairy Consumption Lowers Systemic Inflammation and Liver Enzymes in Typically Low-Dairy Consumers with Clinical Characteristics of Metabolic Syndrome**. Journal of the American College of Nutrition, v. 35, n 3, p. 255-261, 2016.

ELWOOD, P.C. et al. **The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes**: an overview of the evidence. Lipids, v. 45, n.10, p. 925–939, 2010.

ESMAILLZADEH, A.; AZADBAKHT, L. **Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women**. Public Health Nutrition, v. 13, n. 9, p. 1395-1402, 2009.

EWING, J. A. **Detecting alcoholism**. The CAGE questionnaire. The Journal of the American Medical Association, v. 252, n. 14, p. 1905-1907, 1984.

FANTUZZI, G. **Adipose tissue, adipokines, and inflammation**. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FAO. **Milk and dairy products in human health**. Roma: 2013. 376 p.

FAO/WHO. **Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids**. Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Geneva: World Health Organization, 2008

de FERRANTI, S. D.; RIFAI, N. **C-reactive protein**: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. Cardiovascular Pathology, v. 16, p. 14-21, 2007.

FESTA, A. et al. **Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome**. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, v. 102, p. 42-47, 2000.

FIEP/ITAL. **Brasil Food Trends 2020**. São Paulo: FIESP e IBOPE; 2010. 176 p.

FISBERG, R. M.; BETZABETH, S. V. **Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de dados de inquéritos alimentares**. São Paulo: Signus, 2002. 67 p.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D.M.L, coordenadores –GAC. **Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais**: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2012. 197 p.

FISBERG, R. M. et al. **Ingestão inadequada de nutrientes na população de idosos no Brasil**: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. Revista de Saúde Pública, v.47, p. 222-230, 2013. Suplemento 1.

FITZGERALD, R. J.; MURRAY, B. A.; WALSH, D. J. **Hypotensive Peptides for Milk Proteins**. The Journal of Nutrition, v. 134, n. 4, p. 980-988, 2004.

FOX, C. S. et al. **Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments**. Association with Metabolic Risk Factors in the Framinghan Heart Study. Circulation, v. 116, p. 39-48, 2007.

FULGONI, V. L. et al. **Nutrients from dairy foods are difficult to replace in diets of Americans**: food pattern modeling and an analyses of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. Nutrition Research, v. 31, p. 759-765, 2011.

FULGONI, V. L.; KEAST, D. R.; DREWNOWVSKI A. **Development and Validation of the Nutrient-Rich Foods Index**: A Tool to Measure Nutritional Quality of Foods. The Journal of Nutrition, v. 139, n. 8, p. 1549-1554, 2009.

FUMERON, F. et al. **Dairy products and the metabolic syndrome in a prospective study**, DESIR. Journal of the American College of Nutrition, v.30, n. 5, p. 454–463, 2011. Suplemento 1.

FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; KIHARA, S. **Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome**: Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. International Congress Series, v. 1262, p. 368-371, 2004.

GAC. **Tutorial ISA Capital – 2008**. [acesso em 3 jan 2015]. Disponível em: http://www.gac-usp.com.br/tutoriais.php.

GOMES, M. A. M.; NETO, N. C. M.; BISPO, I. G. A. **Interleucina-6, moléculas de adesão intracelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial**. Revista Brasileira de Cardiologia, v. 22, n. 6, p. 398-403, 2009.

GOMES, F. et al. **Obesidade e Doença Arterial Coronariana**: papel da Inflamação Vascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010.

GRAHAM, I. M. et al. **Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease**: The European Concerted Action Project. The Journal of the American Medical Association, v. 277, n. 22, p. 1775-1781, 1997.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. **Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 83, n. 2, p. 461-465, 2006.

GUERRE-MILLO, M.; GROSFELD, A.; ISSAD, T. **Leptin is a hypoxia-inducible gene**. Obesity Research, v. 10, n. 8, p. 856–858, 2002.

HAUBROCK, J. et al. **Estimating usual food intake distributions by using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study**. The Journal of Nutrition, v. 141, n. 5, p. 914-920, 2011.

HAUG, A.; HOSTMARK, A.; HARSTAD, O. M. **Bovine milk in human nutrition** – a review. Lipids in Health and Disease, v. 6, n. 25, 2007.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D.A. **Nonparametric Statistical Methods**. 2 ed . New York: John Wiley & Sons, 1999. 816 p.

HU, F. B. **Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology**. Current Opinion in Lipidology, v. 13, n. 1, p. 3-9, 2002.

HUBERT, H. B. et al. **Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease**: A 26-Year Follow Up of Participants in the Framinghan Heart Study. Circulation, v. 67, n. 5, p. 968-977, 1983.

HUTH, P. J.; PARK, K. M. **Influence of Dairy Product and Milk Fat Consumption on Cardiovascular Disease Risk**: A Review of the Evidence. Advances in Nutrition, v. 3, n. 3, p. 266-285, 2012.

IBGE. **Estudo Nacional da Despesa Familiar- ENDEF**. Dados preliminares: consumo alimentar; antropometria. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1997. 110 p.

IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011. 150 p.

JENSEN, R. G. **Invited review**: the composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. Journal of Dairy Science, v. 85, n. 2, p. 295-350, 2002.

JOSSE, A. R. et al. **Increased Consumption of Dairy Foods and Protein during Diet- and Exercise-Induced Weight Loss Promotes Fat Mass Loss and Lean Mass Gain in Overweight and Obese Premenopausal Women**. The Journal of Nutrition, v. 141, n. 9, p. 1626-1634, 2011.

KRATZ, M.; BAARS, T.; GUYENET, S. **The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease**. European Journal of Clinical Nutrition, v. 52, n. 1, p. 1-24, 2013.

KORHONEN, H. **Milk-derived bioactive peptides**: From science to applications. Journal of Functional Foods, v. 1, n. 2, p. 177-187, 2009.

LABONTÉ M. E. et al. **Impact of dairy products on biomarkers of inflammation**: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. American Journal of Clinical Nutrition, v. 97, p. 706-717, 2013.

LANPOP. **Guia para Realização do Exame de Antropometria**. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2006.

LEVY, R. B. et al. **Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009**. Revista de Saúde Pública, v. 46, n. 1, p. 6-15, 2012.

LOPEZ-GARCIA, E. et al. **Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endotelial dysfunction**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 80, n. 4, p. 1029-1035, 2004.

MALIK, S. et al. **Cardiovascular Disease in U.S. Patients With Metabolic Syndrome, Diabetes, and Elevated C-Reactive Protein**. Diabetes Care, v. 28, n. 3, p. 690-693, 2005.

MARTINEZ-GONZALEZ M. A. et al. **Yogurt consumption, weight change and risk of overweight/obesity**: The SUN cohort study. Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases, v. 24, n. 11, p. 1189-1196, 2014.

McCULLAGH, P.; NELDER, J.A. **Generalized Linear Models**. 2 ed. Londres: Chapman & Hall, 1989. 511 p.

MEIJER, K.; de VOS, P.; PRIEBE, M. G. **Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity**: what relevance for health? Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, v. 13, p. 715–721, 2010.

van MEIJL, L. E. C.; MENSINK, R. P. **Effects of low-fat dairy consumption on markers of low-grade systemic inflammation and endothelial function in overweight and obese subjects**: an intervention study. British Journal of Nutrition, v. 104, n. 10, p. 1523-1527, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. Orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília, DF: 2004. 120 p.

MIRMIRAN P.; ESMAILLZADEH A.; AZIZI, F. **Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship**. International Journal of Obesity, v. 29, n. 1, p. 115-121, 2005.

MOSHFEGH, A. J. et al. **The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 88, n. 2, p. 324-332, 2008.

MOZAFFARIAN D. et al. **Changes in Diet and Lifestyle and LongTerm Weight Gain in Women and Men**. The New England Journal of Medicine, v. 364, n. 25, p. 2392-2404, 2011.

MURPHY, M. M. et al. **Daily intake of dairy products in Brazil and contributions to nutrient intakes**: a cross-sectional study. Public Health Nutrition, v. 19, n. 3, p. 393-400, 2015.

NETTLETON, J. A. et al. **Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammatory and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 83, n. 6, p. 1369-1379, 2006.

NICKLAS, T. A.; O'NEIL, C. E.; FULGONI, V. L. **The role of dairy in meeting the recommendations for shortfall nutrients in the American Diet**. Journal of the American College of Nutrition, v. 28, n. 1, p. 73-81, 2009. Suplemento 1.

PANAGIOTAKOS, D. B. et al. **Dairy products Consumption Is Associated with Decreased Levels of Inflammatory Markers Related to Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Adults**: The ATTICA Study. Journal of the American College of Nutrition, v. 29, n. 4, p. 357-364, 2010.

PARODI, P. W. **Has the association between saturated fatty acids, serum cholesterol and coronary heart disease been over emphasized?** International Dairy Journal, v. 19, n 6-7, p. 345-361, 2009.

PEREIRA, M. A. et al. **Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults**. The Cardia Study. Journal of the American Medical Association, v. 287, n. 16, 2002.

PHILIPPI, S. T. et al. **Pirâmide Alimentar Adaptada**: Guia para escolha dos alimentos. Revista de Nutrição, v. 12, n. 1, p. 65-80, 1999.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

POSSA, G. et al. **Probability and amount of yogurt intake are differently affected by sociodemographic, economic and lifestyle factors in adults and elderly** – results from a population based study. Nutrition Research, v. 35, n. 8, p. 700-706, 2015.

RANGAN, A. M. et al. **Dairy Consumption and Diet Quality in a Sample of Australian Children**. Journal of the American College of Nutrition, v. 31, n.3, 2012.

RANGANATHAN, R. et al. **The nutritional impact of dairy product consumption on dietary intakes of adults (1995-1996)**: the Bogalusa Heart Study. Journal of the American Dietetic Association, v. 105, n. 9, p. 1391-1400, 2005.

RAPER, N. et al. **An overview of USDA's Dietary Intake Data System**. Journal of food composition and analysis, v. 17, n. 3-4, p. 545-555, 2004.

RICKER, P. M. et al. **C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events**. An 8-Year Follow-Up of 14.719 Initially Healthy American Women. Circulation, v. 107, n. 3, p. 391- 397, 2003.

RIZZOLI, R. **Dairy products, yogurts, and bone health**. American Journal of Clinical Nutrition, v. 99, p. 1256-1262, 2014. Suplemento 5.

SALAS-SALVADÓ, J. et al. **Components of the Mediterranean-type pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease**. European Journal of Clinical Nutrition, v. 62, n. 5, p. 651-659, 2008.

SCHEPPACH, W. **Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function**. Gut, v.35 p. 35-38, 1994. Suplemento 1.

SCHMIDT, M. I. et al. **Chronic non-communicable diseases in Brazil**: burden and current challenges. The Lancet, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SEGAIN, J. P. et al. **Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkB inhibition**: implications for Crohn's disease. Gut, v. 47, n. 3, p. 397-403, 2000.

SELEM, S.S. et al. **Validity and reproducibility of a Food frequency Questionnaire for adults of São Paulo, Brazil**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 17, n.4, p. 852-859, 2014.

SLUJIS I. et al. **The amount and type of dairy product intake and incidente type 2 diabetes**: results from EPIC-InterAct Study. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 96, p. 382-90, 2012.

SOUVEREIN, O. W. et al. **Comparing four methods to estimate usual intake distributions**. European Journal of Clinical Nutrition, v. 65, p. 92-101, 2011. Suplemento 1.

de SOUZA, R. J. et al. **Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes**: systematic review and meta-analysis of observational studies. British Medical Journal, v. 351, 2015

SOWERS, J. R. **Obesity as a cardiovascular risk factor**. The American Journal of Medicine, v. 115, n.8, p.37-41, 2003. Suplemento 1.

STANCLIFFE, R. A.; THORPE, T; ZEMEL, M. B. **Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 94, n. 2, p. 422-430, 2011.

TEIXEIRA, B. C. **Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares**. Jornal Vascular Brasileiro, v. 13, n. 2, p. 108-115, 2014.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. **Adipokines**: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition, v. 92, n. 3, p. 347-355, 2004.

TREMBLAY A., DOYON C., SANCHEZ M. **Impact of yogurt on appetite control, energy balance, and body composition**. Nutrition reviews, v. 73, n. 1, p. 23-27, 2015. Suplemento 1.

da VEIGA, V. G. et al. **Inadequação do consumo de nutrientes entre adolescentes brasileiros**. Revista de Saúde Pública, v. 47, p. 212-221, 2013. Suplemento 1.

VINOLO, M. A. R. et al. **Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids**. Nutrients, v. 3, p. 858-876, 2011.

VISIOLI, F.; STRATA A. **Milk, Dairy Products, and Their Functional Effects in Humans**: A Narrative Review of Recent Evidence. Advances in Nutrition, v. 5, n. 2, p. 131–143, 2014.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. C. G.; COSTA, N. M B. et al. **Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008

WANG, H. et al. **Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women**. Nutrition Research, v. 33, n. 1, p. 18-26, 2013.

WEAVER, C. M.; PROULX, W. R.; HEANEY, R. **Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet**. American Journal of Clinical Nutrition, v. 70, p. 543-548, 1999. Suplemento 1.

WEISBERG, S. P. et al. **Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue**. The Journal of Clinical Investigation, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, 2003

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. **Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue**. The Journal of Clinical Investigation, v. 112, n. 12, p. 1785-1788, 2003.

WICKHAM, H. **ggplot2**: Elegant Graphics for Data Analysis. 3 ed. New York: Springer, 2009. 221 p.

WISSE, B. E. **The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity**. Journal of the American Society of Nephrology, v. 15, n. 11, p. 2792-2800, 2004

WHO. **Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases**. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1990.

WHO. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health organization, 1998.

WHO. **Physical status**: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization, 1995.

ZHU Y. et al. **The associations between yogurt consumption, diet quality, and metabolic profiles in children in the USA**. European Journal of Nutrition, v. 54, n. 4, p. 543-550, 2015.

ZICCARDI, P. et al. **Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endotelial Functions in Obese Women After Weight Loss Over One Year**. Circulation, v. 105, p. 804-809, 2002.

ZALESKI, A.; BANASZKIEWICZ A.; WALKOWIAK J. **Butiric acid in irritable bowel syndrome**. Gastroenterology Review, v. 8, n. 6, p. 350-353, 2013.

ANEXOS

1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - "INQUÉRITO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO – ISA CAPITAL – 2008/2009"

P 1/3

>>

009-05-12 11:20

1

PREFEITURA DA CIDADE DE SÃO PAULO

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

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 iniqüidades; 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: smscep@prefeitura.sp.gov.br homepage: http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/organizacao/cepsms

2 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – "FATORES DIETÉTICOS, HOMOCISTEÍNA, POLIMORFISMOS DO GENE MTHFR E RISCO CARDIOVASCULAR: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL – ISA CAPITAL"

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

Av. Dr. Arnaldo, 715 – Assessoria Acadêmica - CEP: 01246-904 – São Paulo – SP
Telefones: (55-11) 3061-7779 /7742 e-mail: coep@fsp.usp.br site www.fsp.usp.br

3 – PARECER PLATAFORMA BRASIL REFERENTE AO PRESENTE ESTUDO

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Inflamação e consumo de lácteos em indivíduos obesos e não obesos do município de São Paulo.

Pesquisador: Tábata Natal Gadotti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44219015.9.0000.5421

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.080.002

Data da Relatoria: 19/06/2015

Apresentação do Projeto:

A mesma.

Objetivo da Pesquisa:

Mantido.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Acrescentou ao projeto que a pesquisa original implicava em riscos mínimos aos participantes. Estes riscos estiveram presentes em fases anteriores da pesquisa quando da coleta de dados.

Os benefícios previamente apontados foram mantidos nesta versão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Solicitou dispensa do TCLE que já fora assinado pelos sujeitos em fases anteriores da pesquisa original. O texto do TCLE é abrangente de modo a contemplar os objetivos do presente projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Um novo TCLE pode ser dispensado uma vez que a proponente trabalhará com dados secundários de sujeitos que concordaram com este procedimento.

Recomendações:

Por incluir dados confidenciais dos sujeitos, é recomendável que a pesquisadora assuma o compromisso de zelar pela confidencialidade destas informações.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 1.080.002

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer da relatoria pela aprovação.

SAO PAULO, 26 de Maio de 2015

Assinado por:
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Municipio:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

CURRÍCULO LATTES

Tábata Natal Gadotti
Endereço para acessar este CV:http://lattes.cnpq.br/4523417167435868
Última atualização do currículo em 18/05/2016

Resumo informado pelo autor

Graduada no curso de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Possui MBA em Ciências do Consumo pela Escola Superior de Propaganda e Marketing (ESPM). Cursando o Mestrado, no Programa de Pós Graduação em Nutrição em Saúde Pública da FSP-USP, sob orientação do Profa. Dra. Lígia Araújo Martini. Trabalhou durante 4 anos na multinacional Danone na área de Pesquisa e Desenvolvimento, onde atuou em projetos de análise do contexto nutricional e de Saúde Pública da população brasileira, dando suporte para o planejamento de estudo epidemiológicos. Desde 2015 trabalha na área Científica e Regulatória da Mondelez Brasil.
(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome Tábata Natal Gadotti

Nascimento 02/10/1989 - São Paulo/SP - Brasil

CPF 393.019.368-01

Formação acadêmica/titulação

2014 Mestrado em Nutrição em Saúde Pública.
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP - USP, Brasil
Título: Inflamação e consumo de lácteos em indivíduos obesos e não obesos do município de São Paulo
Orientador: Lígia Araújo Martini

2008 - 2012 Graduação em Nutrição.
Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil

2005 - 2007 Ensino Médio (2o grau) .
Colégio Rainha da Paz, RAINHA, Brasil, Ano de obtenção: 2007

Formação complementar

2013 MBA em Ciências do Consumo Aplicadas. (Carga horária: 400h).
Escola Superior de Propaganda e Marketing, ESPM, Sao Paulo, Brasil
Título: -
Orientador: -

2013 - 2013 Curso de curta duração em Delineamento de Estudos Epidemiológicos. (Carga horária: 20h).
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP - USP, Brasil

Atuação profissional

1. Mondelez Brasil Ltda. - MDLZ

Vínculo Institucional

2015 - Atual Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Cientista II Ass. Científicos e Regulatórios , Carga horária: 40, Regime: Integral
Outras informações:
Avaliação de matérias primas, fórmulas e embalagens de modo

Lígia Araújo Martini

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 - CA SN - Saúde Coletiva e Nutrição

Endereço para acessar este CV: http://lattes.cnpq.br/1709520521624949
Última atualização do currículo em 02/05/2016

Graduação em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo - Campus Pompeia (1989), mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e doutorado em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1998). Realizou Pós-Doutorado no USDA Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts Univeristy - Boston MA. Foi Pesquisador Associado nível 3 no Mineral Bioavailability Laboratory da mesma instituição entre 2000 e 2001. Atualmente é Professor Associado nível III da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da USP (2010-2014) e Vice-presidente da Comissão de Pós-graduação da FSP-USP (2013-2015). É vice-chefe do Departamento de Nutrição, representante da categoria de professor associado no Conselho do Departamento e Congregação da FSP-USP. É membro do conselho deliberativo do Núcleo de Pesquisas em Alimentos e Nutrição - NAPAN- da USP. Em 2013 participou do grupo de pesquisas do Prof Michael Holick na Boston University desenvolvendo a técnica de extração de vitamina D em alimentos. é membro da American Society of Clinical Nutition,Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), Associação Brasileira de Avaliação óssea e osteometabolismo (ABRASSO) e institucionalmente da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Atua como editor contribuinte do Nutrition Reviews e revisor científico da Clinical Nutrtition, Annals of Nutrition and Metabolism, Journal of Nutrition, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, Cadernos de Saúde Pública entre outras. É consultor ad hoc de agências de fomento CNPq, FAPESP e outras. Ao longo da carreira científica publicou mais de 80 artigos em periódicos arbitrados, possibilitando no momento índice H = 20 (SCOPUS). É líder na área de Nutrição e Metabolismo Ósseo Atua área de Nutrição, com ênfase em Nutrição e Metabolismo, destacando-se os seguintes temas: metabolismo mineral ósseo, vitamina D, hormônios calcêmicos, composição corporal e marcadores bioquímicos da ingestão alimentar. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome

Lígia Araújo Martini

Nome em citações bibliográficas

MARTINI, LA;Martini, L. A.;Martini, Lígia A.;Martini, Lígia Araújo;Araujo Martini, Ligia;MARTINI, LÍGIA

Endereço

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição.
Av: Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira Cesar
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617859
Fax: (11) 30617130

Formação acadêmica/titulação

1994 - 1998

Doutorado em Nutrição (Conceito CAPES 6).
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.
Título: Influencia dos fatores dieteticos sobre a massa ossea de pacientes litiasicos, Ano de obtenção: 1998.
Orientador: Profa Dra Ita Pfeferman Heilberg.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
Palavras-chave: dieta; densidade mineral ossea; litiase renal; hipercalciuria.
Grande área: Ciências da Saúde
Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas.

1991 - 1993

Mestrado em Nutrição (Conceito CAPES 6).
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.
Título: Avaliacao da ingestão de nutrientes litogenicos em pacientes litiasicos,Ano de Obtenção: 1993.
Orientador: Prof Dr. Nestor Schor.
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
Palavras-chave: dieta; litiase renal.
Grande área: Ciências da Saúde
Setores de atividade: Nutrição e Alimentação.