

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

**Modificação de uma refeição brasileira com  
componentes mediterrâneos induz  
benefícios cardiometabólicos**

**Milena Monfort Pires**

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

**Área de concentração: Nutrição em  
Saúde Pública**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Tit. Sandra Roberta G.  
Ferreira Vivolo**

**São Paulo**

**2015**

**Modificação de uma refeição brasileira com  
componentes mediterrâneos induz  
benefícios cardiometabólicos**

**Milena Monfort Pires**

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

**Área de Concentração: Nutrição em  
Saúde Pública**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Tit. Sandra Roberta  
G. Ferreira Vivolo**

**Versão original**

**São Paulo**

**2015**

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

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais José Luiz e Isabel por todo amor e apoio. Nada disso teria sido possível sem o carinho e atenção que me deram durante toda a vida. Agradeço por sempre me incentivarem a correr atrás dos meus sonhos.*

*Aos meus queridos irmãos Talitha e Renato, pela atenção e carinho. E também aos meus cunhados Dalton e Giovana, pelo apoio nos últimos anos.*

*Ao Érico, que além de muito amor e companheirismo, ajudou com carinho e conforto em todos os momentos desta jornada.*

*Dedico esta tese a vocês que sempre estiveram ao meu lado e me ajudaram muito nesta trajetória.*

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Titular Sandra Roberta G. Ferreira Vivolo, minha orientadora, pelos seis anos de muito aprendizado. Agradeço por ter me ensinado muito sobre o universo da pesquisa e por ter tido papel importante nesta fase da minha vida, contribuindo para meu crescimento pessoal e profissional.

À Luciana, que esteve comigo nos bons e maus momentos, sempre com uma palavra amiga. Sem sua amizade e colaboração estes quatro anos teriam sido mais difíceis.

Às alunas de iniciação científica Aichah e Cristiani, sem as quais esta pesquisa não teria sido possível.

À Adriana, Bianca e Ana Carolina, que me ajudaram de diferentes maneiras durante os últimos anos.

À Amanda e ao Gilson pelo auxílio. Agradeço muito pela atenção em todos os momentos da pesquisa.

À Profa. Silvana Bordin pela importante colaboração com esta pesquisa.

Ao Prof. Rui Curi por ter me recebido tão bem no laboratório.

À Andreea pela amizade, que mesmo longe, está sempre perto para ajudar. E também às amigas Gracia, Vanesa, Isabel, Carmen e Beatriz, por me ajudarem no estágio de pesquisa.

Aos meus supervisores na Espanha Javier, Pablo e José, pelos ensinamentos. E aos colaboradores Oriol e Antonio pelo apoio.

À Vanessa e Karoline que tornaram as coletas de dados muito mais agradáveis, sempre com muito bom humor. E também à Gisele e Mireli pela participação ativa nas coletas.

Ao Centro de pesquisa Clínica do HU-USP, em especial ao Prof. Lotufo e a Profa. Isabella, e também às enfermeiras Edna e Tereza pelo auxílio durante a coleta de dados. Agradeço também à Ligia pelo auxílio no laboratório.

À Profa. Nágila, que me ajudou durante todo o período de coleta e todos os funcionários da cozinha do HU-USP que tornaram a pesquisa possível.

Aos participantes da pesquisa. Sem vocês esta pesquisa não teria acontecido.

Aos funcionários da Secretária de pós-graduação e do Departamento de Nutrição.

A todos os meus familiares que acompanharam e me apoiaram durante esta jornada.

Aos meus amigos queridos, em especial Marília, Eloísa e Isadora, que sempre me ajudaram a superar as dificuldades com palavras de carinho.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro que permitiu a realização desta pesquisa.

***“Viver é como andar de bicicleta: é preciso estar em constante movimento para manter o equilíbrio”***

**Albert Einstein**

## RESUMO

**Pires MM.** Modificação de uma refeição brasileira com componentes mediterrâneos induz benefícios cardiometabólicos [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2015.

**Introdução:** Mudanças na alimentação e atividade física das populações elevaram a incidência de doenças crônicas não-transmissíveis associadas à adiposidade corporal. Este quadro contribui para mortalidade cardiovascular, motivando iniciativas em saúde pública visando à prevenção. Há evidências de que populações que consomem a dieta mediterrânea apresentam menor mortalidade por todas as causas, inclusive cardiovasculares. Os benefícios desta dieta, rica em fibras, gorduras insaturadas e polifenóis, parecem decorrer da atenuação da inflamação, envolvida na gênese de doenças cardiometabólicas. **Objetivo:** Este estudo investigou os efeitos da modificação de uma refeição diária, o desjejum, de forma a incluir alimentos mediterrâneos, sobre o metabolismo lipídico, glicídico, inflamação subclínica e expressão de genes inflamatórios. **Métodos:** Foi um ensaio clínico cruzado com duração total de 10 semanas, incluindo 80 adultos com excesso de peso, não-diabéticos. Os participantes passaram por 2 intervenções de 4 semanas no desjejum, com *wash-out* de 2 semanas entre elas. Os desjejuns, brasileiro e modificado, foram isocalóricos, diferindo quanto ao conteúdo de fibras e tipos de ácidos graxos. Antes e após cada intervenção foi realizado teste de sobrecarga de gorduras (FTT) com refeição rica em gorduras (saturadas e insaturadas – MUFA e PUFA, dependendo da intervenção) e coletas sanguíneas seriadas até 240 minutos para determinação de glicose, insulina, lípidos e marcadores inflamatórios. Foram também analisadas as expressões de genes inflamatórios, antes e após cada intervenção. Para comparar as respostas às intervenções foram usados teste *t* de Student ou os correspondentes não-paramétricos e ANOVA para medidas repetidas. Para as expressões dos genes foi utilizado o método delta ct e a expressão relativa calculada tendo como base valores de jejum e pré-intervenção. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. **Resultados:** No **Artigo 1** (*Modification in a single meal is sufficient to provoke benefits in inflammatory responses of individuals at low-to-moderate cardiometabolic risk*), o FTT com desjejum brasileiro comparada ao modificado provocou maiores concentrações de IL-6 e IL-8, e esta resposta se acentuou após intervenção. As concentrações de selectina E, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 e

IL-17 se elevaram apenas após intervenção brasileira. No **Artigo 2** (*Inflammatory and metabolic response to dietary intervention differs among individuals at distinct cardiometabolic risk levels*), a intervenção com desjejum modificado reduziu ( $p < 0.05$ ) a circunferência da cintura e pressão arterial e aumentou as concentrações de HDL. Indivíduos com síndrome metabólica melhoraram fatores clássicos (pressão arterial e glicemia, além de apolipoproteína B) após desjejum modificado, enquanto aqueles sem a síndrome melhoraram marcadores inflamatórios. O **Artigo 3** (*Comparison of inflammatory genes expression and their circulating products after short-term fatty acids interventions in humans*) mostrou que o FTT com desjejum rico em gordura saturada induziu maior expressão pós-prandial de IL-1 $\beta$  quando comparado ao rico em insaturadas, antes e após as intervenções. Houve tendência à maior expressão de IFN- $\gamma$  e IL-6 após intervenção com desjejum brasileiro. Na metanálise do **Artigo 4** (*Impact of the content of fatty acids of oral fat tolerance tests on postprandial triglyceridemia: systematic review and meta-analysis*) foram incluídos 18 estudos buscando comparar as respostas dos triglicérides a ácidos graxos saturados e insaturados. Verificou-se que após 8 horas de refeição rica em MUFA há menor trigliceridemia. As menores concentrações observadas após ingestão de PUFA em relação à de saturados não atingiu significância. **Conclusões:** Pequenas modificações na dieta podem, em período relativamente curto, promover benefícios ao perfil de risco cardiometabólico. Tais benefícios foram evidentes em parâmetros clínicos habituais e reforçados pelos efeitos na expressão de genes inflamatórios e em marcadores circulantes. Vislumbra-se potencial de aceitação da introdução de componentes da dieta mediterrânea em população não-mediterrânea como a brasileira, o que poderia melhorar o perfil de risco cardiometabólico no longo prazo.

**Palavras-chave:** Risco cardiometabólico, intervenção dietética, ácidos graxos insaturados, ácidos graxos saturados, fibras, teste com sobrecarga de gorduras



## ABSTRACT

**Pires MM.** Modification of a Brazilian meal including Mediterranean components induces cardiometabolic benefits. [Doctoral thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2015.

**Introduction:** Changes in dietary pattern and physical activity of populations have elevated the incidence of chronic non-communicable diseases associated with increased adiposity. Evidence has shown that populations consuming Mediterranean diets have lower mortality from all causes, including cardiovascular diseases. The benefits of this diet rich in fiber and unsaturated fats, derived in part on the effects of these nutrients on inflammatory condition that triggers cardiometabolic diseases.

**Objective:** This study investigated the effects of changing a meal of Brazilian menu, the breakfast, in order to approximate it to the Mediterranean pattern on lipid and glucose metabolism, subclinical inflammation and also on the expression of inflammatory genes. **Methods:** This study was a crossover trial lasting a total of 10 weeks, including 80 overweight adults, nondiabetic without drug treatment for dyslipidemia. Participants who met the inclusion criteria underwent two 4-week interventions in breakfast, with wash-out of two weeks between them. The breakfasts (Brazilian and modified) were isocaloric, differing according to fiber and types of fatty acids contents. Before and after each intervention, fat tolerance tests with meals rich in fat (saturated and unsaturated depending on the intervention) were performed, with blood sample collections for glucose, insulin, lipids and inflammatory markers up to 240 minutes. Also, expression of inflammatory genes before and after each intervention was analyzed. To compare the acute and sub-acute responses to interventions were used Student t test or the corresponding nonparametric test and ANOVA for repeated measures. For expression of the genes, delta CT method was used and the relative expression calculated based on fasting and pre-intervention values. P value <0.05 was considered significant. **Results:** In **Article 1** (*Modification in a single meal is sufficient to provoke benefits in inflammatory responses of Individuals at low-to-moderate cardiometabolic risk*), we observed higher IL-6 and IL-8 concentrations after ingestion of the Brazilian FTT compared with the modified one, whose elevations were even more pronounced after the intervention period. Higher concentrations of E-selectin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 and IL-17 were found at fasting and

in postprandial state only after the Brazilian intervention. In **Article 2** (*Inflammatory and metabolic response to dietary intervention Differs Among Individuals at distinct cardiometabolic risk levels*), the intervention with the modified breakfast decreased waist circumference and blood pressure and increased the concentrations HDL ( $p < 0.05$ ). Participants with metabolic syndrome showed improvements in traditional risk factors (blood pressure and plasma glucose and apolipoprotein B) with the modified breakfast, while those without the syndrome improved inflammatory markers. **Article 3** (*Comparison of inflammatory gene expression and their circulating products after short-term interventions fatty acids in humans*) showed that the Brazilian FTT induced higher expression of IL-1 $\beta$  compared to the modified one, before and after the interventions. A tendency for higher postprandial expression of IFN- $\gamma$  and increased IL-6 expression after intervention with Brazilian breakfast were also detected. In the meta-analysis of **Article 4** (*Impact of the content of fatty acids in oral fat tolerance tests on postprandial triglyceridemia: systematic review and meta-analysis*) a total of 18 studies were included. When comparing the triglycerides responses to saturated and unsaturated fatty acids, lower areas under the curve with the meals rich in MUFA were observed. Postprandial triglyceridemia after PUFA was lower, but not significantly different from meals rich in saturated fat. **Conclusions:** Small changes in diet are able to induce benefits in cardiometabolic risk profile in a relatively short period. Such benefits are seen in routine clinical parameters, which are compatible with the favorable effects on the expression of inflammatory genes and circulating biomarkers. There is a potential acceptance of introducing components of the Mediterranean diet in non-Mediterranean populations like Brazil, which could improve the cardiometabolic risk profile in the long term.

**Key words:** Cardiometabolic risk, dietary intervention, unsaturated fatty acids, saturated fatty acids, fibers, fat tolerance test.

## SUMÁRIO

<b>1. Apresentação.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Introdução.....</b>	<b>16</b>
2.1 Adipocitocinas, inflamação e risco cardiometabólico.....	17
2.2 Aspectos moleculares da inflamação e resistência à insulina na obesidade.....	20
2.3 Período pós-prandial: efeitos no perfil lipídico, glicemia e inflamação.....	22
2.4 Nutrientes na inflamação, resistência à insulina e perfil lipídico.....	24
2.5 Benefícios cardiometabólicos da dieta mediterrânea.....	29
<b>3. Justificativa e hipótese.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>32</b>
4.1 Geral.....	32
4.2 Específicos.....	32
<b>5. Material e métodos.....</b>	<b>33</b>
5.1 Casuística.....	33
5.2 Critérios de inclusão.....	34
5.3 Critérios de não-inclusão.....	35
5.4 Delineamento.....	36
5.5 Coleta de dados.....	36
5.5.1 Avaliação do consumo alimentar.....	37
5.5.2 Atividade física.....	37
5.5.3 Dados antropométricos.....	37
5.5.4 Pressão arterial.....	38
5.5.5 Coletas de sangue.....	38
5.5.6 Teste de sobrecarga de gorduras.....	38
5.6 Intervenções com jejuns.....	40
5.7 Métodos analíticos.....	41
5.7.1 Expressão de genes.....	42
5.8 Revisão sistemática e meta-análise.....	46
5.9 Análise estatística.....	46
<b>6. Resultados.....</b>	<b>48</b>

6.1 Artigo 1: <i>Modification in a single meal is sufficient to provoke benefits in inflammatory responses of individuals at low-to-moderate cardiometabolic risk</i> .....	48
6.2 Artigo 2: <i>Inflammatory and metabolic response to dietary intervention differs among individuals at distinct cardiometabolic risk levels</i> .....	70
6.3 Artigo 3: <i>Comparison of inflammatory genes expression and their circulating products after short-term fatty acids interventions in humans</i> .....	93
6.4 Artigo 4: <i>Impact of the content of fatty acids of oral fat tolerance tests on postprandial triglyceridemia: systematic review and meta-analysis</i> .....	112
<b>7. Considerações finais e conclusão</b> .....	<b>144</b>
<b>8. Referências bibliográficas</b> .....	<b>147</b>
<b>9. Anexos</b> .....	<b>164</b>
<b>10. Currículo Lattes</b> .....	<b>177</b>

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1:</b> Mecanismos de ação de ácidos graxos saturados e ômega-3 em vias moduladoras de inflamação e resistência à insulina.....	26
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de inclusão e participação dos indivíduos no estudo..	34
<b>Figura 3.</b> Delineamento do ensaio clínico composto por dois períodos de intervenção no desjejum.....	36
<b>Tabela 1.</b> Composição energética, de macronutrientes e fibras dos FTT brasileiro e modificado.....	39
<b>Tabela 2.</b> Composição dietética dos desjejuns brasileiro e modificado consumidos nas intervenções.....	40
<b>Tabela 3.</b> Expressão pós-prandial de genes inflamatórios em <i>pool</i> de amostras. Genes selecionados a partir dos resultados do PCR <i>array</i> .....	44
<b>Tabela 4.</b> Expressão de genes inflamatórios em <i>pool</i> de amostras. Genes selecionados a partir dos resultados do PCR <i>array</i> .....	44

### ARTIGO 1

<b>Figure 1.</b> Flowchart of participants of the study.....	67
<b>Figure 2.</b> Design of the study.....	68
<b>Figure 3.</b> Plasma glucose and triglycerides responses of 80 participants to fat tolerance tests, before and after interventions.....	68
<b>Figure 4.</b> Plasma E-selectin, TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ responses of 80 participants to fat tolerance tests, before and after interventions.....	69
<b>Figure 5.</b> Plasma Interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-17 responses of 80 participants to fat tolerance tests, before and after interventions.....	69
<b>Table 1.</b> Brazilian and modified meals compositions used for the oral fat tolerance tests.....	64
<b>Table 2.</b> Baseline characteristics of 80 participants submitted to Brazilian and modified breakfast interventions.....	64
<b>Table 3.</b> Fasting and postprandial response of variables to fat tolerance tests, before and after breakfasts intervention periods.....	65
<b>Table 4.</b> Correlation coefficients of changes in fatty acids and fiber intakes and inflammatory markers for the whole sample.....	67

**ARTIGO 2**

<b>Figure 1.</b> Flowchart of participants of the study.....	<b>90</b>
<b>Figure 2.</b> Design of the study.....	<b>91</b>
<b>Figure 3.</b> Absolute changes in metabolic syndrome components after interventions with Brazilian and modified breakfasts.....	<b>92</b>
<b>Figure 4.</b> Frequencies of MetS components before and after 4 weeks of Brazilian and modified breakfasts.....	<b>92</b>
<b>Table 1.</b> . Dietary composition of the Brazilian and modified breakfast consumed during the 4-week interventions.....	<b>85</b>
<b>Table 2.</b> Changes in energy, macronutrients and fiber intakes of 80 participants, before and after Brazilian and modified breakfast interventions....	<b>85</b>
<b>Table 3.</b> Baseline characteristics according to the presence of metabolic syndrome (MetS).....	<b>86</b>
<b>Table 4.</b> Clinical variables and inflammatory markers before and after interventions with Brazilian and modified breakfasts stratified by the presence of metabolic syndrome.....	<b>87</b>

**ARTIGO 3**

<b>Figure 1.</b> Fasting and postprandial IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 and IFN- $\gamma$ concentrations before and after interventions with Brazilian and modified breakfasts. Data expressed in means and SEM.....	<b>103</b>
<b>Figure 2.</b> Postprandial IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 and IFN- $\gamma$ gene expressions before and after four weeks of interventions with Brazilian and modified breakfasts (fold change from fasting values).....	<b>104</b>
<b>Table 1.</b> Dietary and clinical data, before and after interventions with Brazilian and modified breakfasts	<b>102</b>

**ARTIGO 4**

<b>Figure 1.</b> Flowchart of the systematic search strategy and study selection process.....	<b>118</b>
<b>Figure 2.</b> Forest plot of postprandial triglycerides of saturated fatty acids compared to monounsaturated fatty acids after 4 hours.....	<b>131</b>
<b>Figure 3.</b> Forest plot of postprandial triglycerides of saturated fatty acids compared to monounsaturated fatty acids after 8 hours.....	<b>131</b>
<b>Figure 4.</b> Forest plot of postprandial triglycerides of saturated fatty acids compared to polyunsaturated fatty acids after 4 hours.....	<b>132</b>
<b>Figure 5.</b> Forest plot of postprandial triglycerides of saturated fatty acids compared	<b>132</b>

to polyunsaturated fatty acids after 8 hours.....	
<b>Figure 6.</b> Triglycerides response after oral fat test with meals rich in SFA, PUFA and MUFA.....	<b>133</b>
<b>Table 1.</b> Main characteristics of included studies in the review.....	<b>122</b>
<b>Table 2.</b> Risk of bias of included studies in the review.....	<b>129</b>
<b>Supplemental material</b> .....	<b>142</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AGL – Ácidos graxos livres
- AGS – Ácidos graxos saturados
- Apo B – Apolipoproteína B 100
- DCNT – Doenças crônicas não-transmissíveis
- DCV – Doença cardiovascular
- DM2 – Diabetes mellitus tipo 2
- FLV – Frutas, legumes e verduras
- FTT – Teste de sobrecarga com gorduras (*Fat tolerance test*)
- INF- $\gamma$  – Interferon gamma
- IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 beta
- IL-6 – Interleucina 6
- IL-8 - Interleucina 8
- IL-10 – Interleucina 10
- IL-17 – Interleucina 17
- IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*
- IMC – Índice de massa corporal
- MCP-1- *Monocyte chemoattractant protein-1*
- MS – Ministério da Saúde
- MUFA – Ácidos graxos monoinsaturados
- NEFA – *Non-esterified fatty acids*
- NF- $\kappa$ B – *Nuclear factor  $\kappa$ B*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PCR – Proteína C reativa
- PUFA – Ácidos graxos poli-insaturados
- R24h – Recordatório alimentar de 24 horas
- RI – Resistência à insulina
- SM – Síndrome metabólica
- TG – Triglicérides
- TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa
- WHO – *World Health Organization*



## 1. APRESENTAÇÃO

O projeto de pesquisa que deu origem a esta tese de doutorado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. A tese foi elaborada a partir do projeto intitulado “Mediterraneanização de uma refeição brasileira induz benefícios cardiometabólicos?” (Processo Fapesp 2012/05487-2), sob a coordenação da Orientadora.

No capítulo **Introdução** são feitas considerações que fornecem o embasamento teórico deste trabalho. A seguir apresentam-se as **Justificativas** e a **Hipótese** que nortearam a realização da dissertação. Na sequência, os **Objetivos** estão explicitados (informando a que **Artigos** se referem) e o capítulo de **Material e Métodos** cobre, de forma detalhada, a casuística, protocolo e métodos do conjunto dos artigos inseridos no corpo da tese.

Atendendo às normas deste Programa de Pós-Graduação, a tese de doutorado inclui quatro **Artigos** científicos, resultantes do trabalho desenvolvido, submetidos à publicação no idioma e formato adequados.

Utiliza-se das **Considerações Finais** para consolidar as principais contribuições que o presente estudo trouxe ao conhecimento na área, incluindo as **Conclusões**.

Ao final, encontram-se as **Referências Bibliográficas** referentes aos capítulos iniciais desta dissertação, seguidas de alguns **Anexos** de interesse e da primeira página do **Currículo Lattes**.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Diante das tendências de risco cardiometabólico na população brasileira, ocasionadas, em grande parte, por modificações na dieta e na atividade física, este estudo foi importante por avaliar o potencial de pequenas alterações dietéticas na redução de fatores de risco cardiovascular clássicos e marcadores emergentes. A modificação de uma refeição no cardápio, incluindo alimentos característicos da dieta do Mediterrâneo, melhorou o perfil cardiometabólico em indivíduos de moderado risco, analisado sob diversos aspectos.

É preocupante a observação de que uma refeição rica em AGS, consumida de forma contínua por quatro semanas é capaz de provocar distúrbios metabólicos associados à aterogênese. Por outro lado, a constatação de que alterações em uma única refeição, introduzindo certos alimentos mais consumidos no Mediterrâneo, por um período de tempo relativamente curto, são capazes de melhorar o perfil de risco é animadora. Isso por que não apenas a aceitabilidade por parte dos participantes foi muito boa, como também o acréscimo no custo do desjejum não nos parece inviável para considerável parcela da população brasileira.

Uma preocupação na concepção deste estudo foi modificar o desjejum sem alterar a dieta como um todo, com mínima descaracterização de costumes locais ou elevação de custos, vislumbrando aplicabilidade na saúde pública. Apesar de não ter havido objetivamente o aspecto financeiro, constatamos que o valor unitário do desjejum modificado foi ligeiramente superior ao do brasileiro (R\$ 1,87 versus R\$ 2,23) na época da coleta de dados. Porém, mais importante é depreender desta experiência que é possível mudar algo na dieta de brasileiros desde que sejam oferecidas condições para tanto.

A introdução de alimentos contendo nutrientes saudáveis – baseados em evidências – trouxe benefícios no período experimental, sugestivo de viabilidade no contexto da saúde pública. Foram testadas diferentes opções de desjejum visando combinar palatabilidade, qualidade e custo acessível. O uso da ricota como forma de melhor administrar o azeite de oliva e a escolha do amendoim levaram em conta tais aspectos. Além da excelente adesão ao desjejum modificado à conclusão das

intervenções, considerável parcela dos participantes expressaram desejo de seguir com este desjejum.

Dentre os achados de maior relevância no estudo, destacam-se os seguintes:

- 1) Os benefícios da intervenção com desjejum modificado foram comprovados em parâmetros clínicos rotineiros (circunferência da cintura, pressão arterial, HDL-c), e especialmente em outros marcadores potencialmente capazes de detectar mais precocemente risco cardiometabólico (marcadores inflamatórios e índice de resistência à insulina). Além disso, houve redução no número de indivíduos com SM após esta intervenção, indicando o potencial destes nutrientes para redução do risco cardiometabólico .
- 2) Não eram esperadas grandes alterações após a intervenção com desjejum brasileiro, mas foram significativos os efeitos deletérios em marcadores de risco cardiometabólico (tais como marcadores inflamatórios e apolipoproteína B). Especulamos que o pior quadro nos indivíduos após esta intervenção decorra do fato de os participantes, por já apresentarem algum fator de risco CV, já serem adeptos de desjejuns considerados mais “saudáveis”, ou seja, diferente do desjejum Brasileiro usado no estudo.
- 3) Nossos achados indicam que o período de um mês já é suficiente para induzir mudanças metabólicas, tanto para deteriorar o perfil com AGS em excesso, como para beneficiá-lo com gorduras insaturadas e fibras.
- 4) Quanto aos efeitos agudos dos desjejuns, os testes orais com sobrecarga de gorduras (saturadas *versus* insaturadas) mostraram que ambas têm impactos semelhantes, tanto na glicemia como na trigliceridemia, mesmo após períodos de intervenção. Entretanto, observamos que certos marcadores inflamatórios mostraram-se mais sensíveis para diferenciar as respostas aos testes após os períodos experimentais de desjejuns brasileiro e modificado. Além disso, os testes permitiram avaliar o impacto do consumo diário de refeição rica em AGS ou insaturados. Como passamos a maior parte do dia em estado pós-prandial, os conhecimentos sobre os efeitos de composições dietéticas diferentes foram relevantes.
- 5) Um diferencial importante desta pesquisa foi combinar os achados de biomarcadores circulantes com a expressão de genes inflamatórios

envolvidos na resposta à exposição aos desjejuns. Os resultados de expressão gênica seguiram a mesma linha dos achados relativos aos biomarcadores. Uma única refeição rica em AGS e pobre em fibras (desjejum brasileiro) foi capaz de aumentar a expressão de mediadores inflamatórios em células mononucleares, o que não ocorreu com a refeição rica em ácidos graxos insaturados e fibras. Além disso, após quatro semanas de intervenção observamos mudanças na expressão pós-prandial de IL-6 e MCP-1, com tendência de aumento após o desjejum brasileiro e redução após o modificado. Tais resultados são coerentes com os efeitos das intervenções nos biomarcadores.

- 6) A revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos de diferentes ácidos graxos nas concentrações pós-prandiais de TG foi realizada em parceria com pesquisadores espanhóis, de reconhecimento internacional neste campo do conhecimento. Os resultados indicam que MUFA apresentam menor área sob a curva de TG quando comparados a AGS, mas tal diferença só pode ser observada após 8 horas do consumo da refeição. O uso de testes de sobrecarga de gordura com menos de 8 horas de duração não parece ser suficiente para detectar diferenças nas concentrações de TG entre os tipos de ácidos graxos.

Em suma, o conjunto dos achados trouxe contribuições importantes ao conhecimento na área de nutrição e que podem talvez reverter em propostas para melhorar a qualidade da alimentação em termos de saúde pública. Pequenas modificações na dieta, incorporando alimentos “saudáveis” em uma única refeição, podem, em período relativamente curto, promover benefícios ao risco cardiometabólico. Tais benefícios são evidentes em parâmetros clínicos habituais, e foram reforçados pelos efeitos detectados em marcadores do estado inflamatório de baixo grau e na expressão de genes inflamatórios. Vislumbra-se potencial de aceitação da introdução de componentes da dieta mediterrânea em população não-mediterrânea como a brasileira, o que poderia, no longo prazo, melhorar o perfil de risco cardiometabólico.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afman L, Müller M. Human nutrigenomics of gene regulation by dietary fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2012;51(1):63–70.
2. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor  $\kappa$ B and decrease in inhibitor  $\kappa$ B in mononuclear cells after a mixed meal : evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):682–690.
3. Archer WR, Lamarche B, Dériaz O, Landry N, Corneau L, Després JP et al. Variations in body composition and plasma lipids in response to a high-carbohydrate diet. *Obes Res.* 2003;11(8):978-986.
4. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell metabol.* 2011;13(1):11–22.
5. Bakker GCM, Erk MJV, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NHP, Kooistra T, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men : a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1044–1059.
6. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor -  $\kappa$ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997;336(15):1066-1071
7. Barreto SM, Pinheiro ARO, Schieri R, Monteiro CA, Batista-Filho M, Schimdt MI et al. Análise da estratégia global para alimentação, atividade física e saúde da Organização Mundial da Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2005;14(1):41-68.
8. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):646-656.
9. Bellido C, López-Miranda, J, Blanco-Colio LM, Perez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor  $\kappa$  B in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1487-

- 1491.
10. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939-949.
  11. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr*. 2004;43 (Suppl 1):26-30.
  12. Blackburn P, Després JP, Lamarche B, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Couillard C. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity*. 2006;14(10):1747–1754.
  13. Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):603-619.
  14. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89(9):763-771.
  15. Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine*. 2004;23:177-182.
  16. Bos MB, de Vries JHM, Feskens EJM, van Dijk SJ, Hoelen DW Siebelink E et al. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr, Metab Cardiovasc dis*. 2010;20(8):591-598.
  17. Bouwens M, Bromhaar MG, Jansen J, Müller M, Afman LA. Postprandial dietary lipid – specific effects on human peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):208–217.
  18. Bujak M & Frangogiannis NG. The role of Il-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009;57(3):165-176.
  19. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr*. 2005;93(1):3-9.
  20. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol*. 2011; 668 Suppl 1:S50-8.

21. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN*. 2015; 39(1 suppl):18S-32S.
22. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martínez P et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr*. 2011; 108(3):500-508.
23. Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Ros R, Maier A et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004; 53(3):701–710.
24. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *Q J Med*. 2006;99(5):277-287.
25. Cheng AYY, Leiter LA. PPAR-alpha: therapeutic role in diabetes-related cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(9):691-698.
26. Cintra DE, Pauli JR, Araujo EP, Moraes JC, de Souza CT, Milanski M et al. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J Hepatol*. 2008;48(4):628-637.
27. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PLoS One*. 2012;7(1):e30571.
28. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. 2008;180(9):5571-5577.
29. Covas IM, de la Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *Br J Nutr*. 113(suppl 2):S19-S28.
30. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395.
31. Cruz-Teno C, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, García-Ríos A, Marín C et al. Dietary fat modifies the postprandial

- inflammatory state in subjects with metabolic syndrome: the LIPGENE study. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(6), 854–865.
32. Damasceno NRT, Pérez-Heras A, Serra M, Cofán M, Sala-Vila A, Salas-Salvadó, Ros E. Crossover study of diets enriched with virgin olive oil, walnuts or almonds: effects on lipids and other cardiovascular risk markers. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2011; 21(Suppl 1):S14-20.
33. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-1454.
34. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):S1520-1525.
35. Derosa G, Cicero AFG, Fogari E, D'Angelo A, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on postprandial variation of metalloproteinases and inflammatory and insulin resistance parameters in dyslipidemic patients: Evaluation with euglycemic clamp and oral fat load. *Clin Lipidol*. 2012;56(6):854-865.
36. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(14):881-887.
37. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;7(6):2095-2147.
38. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(4):314-321.
39. Egashira K. Molecular mechanism mediating inflammation in vascular disease: special reference to monocyte chemoattractant protein-1. *Hypertension*. 2003;41:834-841.
40. Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(4):291-296.
41. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Euro Heart J*. 2006;27(1):15-20.



42. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 89(2):97-102.
43. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440-1446.
44. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *The Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):333-340.
45. Estruch R, Martínez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gomez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, Vinyoles C et al. PREDIMED study investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(1):1-15.
46. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-1290.
47. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:433-477.
48. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):996-1003.
49. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia.* 2003;46(12):1594-1603.
50. Frouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kröger J, Schulze MB et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):810-818.
51. Fung TT, Hu FB, Pereira MA, Liu S, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Whole grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3):535-540.

52. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2008;19(2):71–84.
53. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994;271(18):1421-1428.
54. Ghosh S, Karin M, Haven N, Diego S, Jolla L. Missing Pieces in the NF- $\kappa$ B Puzzle. *Cell* 2002; 109:S81–S96.
55. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):635-645.
56. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Cur Opin Lipidol*. 2008;19(1):63-68.
57. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
58. Hara T, Ichimura A, Hirasawa A. Therapeutic role and ligands of medium- to long- chain fatty acid receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:83-94.
59. Herieka M, Erridge C. High-fat meal induced postprandial inflammation. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(1):136-146.
60. Hofmann SR, Rösen-Wolf A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol*. 2012;143(2):116-127.
61. Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):433-444.
62. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-867.
63. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 1998;317:1341-1345.
64. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1491-1499.

65. Hu FB, Stampfer MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: A review of epidemiologic evidence. *Cur Atheroscl Rep*. 1999;1(3):204-209.
66. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(7):502-509.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Rio de Janeiro.
68. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):22–33.
69. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):39-48.
70. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blasco-Collo LM, Marín C, Perez-Martinez P. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis* 2009; 204(2):e70-76.
71. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microb Infect*. 2013;2:e60.
72. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J, Barrat G. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *J Control Release*. 2012;10;158(2):194-206.
73. Jump DB, Botolin D, YungWang, Xu J, Demeure D, Christian B. Docosahexaenoic acid (DHA) and hepatic gene transcription. *Chem Phys Lipids*. 2008;153(1):3-13.
74. Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism*. 2012;61(8):1058–1066.

75. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination : The Control of NF- $\kappa$ B activity. *Ann Rev Immunol*. 2000; 18:621–663.
76. Kastorini CM, Millionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos J, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299–1313.
77. Kawai T, Akira S. Signaling to NF- $\kappa$ B by toll-like receptors. *Trends Mol Med*. 2007;13(11):460-469.
78. Kern PA. Adipose Tissue Gene Expression in the Context of Inflammation and Obesity; 83-95. In: Meskin MS, Bidlack WR, Randolph RK. *Phytochemicals: Nutrient-gene interactions*. Taylor and Francis Group, 2006.
79. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 23(7):1–7.
80. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*. 2012;7(10):e47713.
81. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*. 2008;79(3):360-376.
82. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC et al. Assessment and clinical relevance of nonfasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(3):258-270.
83. Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Khymenets O, de la Torre R, Saez G et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB*. 2010;24(7):2546-2557.
84. Kornman K, Fogarty C. Nutrigenomics: Opportunities and challenges. In: Meskin MS, Bidlack WR, Randolph RK. *Phytochemicals: Nutrient-gene interactions*. Taylor and Francis Group, 2006.

85. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
86. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MAM, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010; 208(2):442–450.
87. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2010;20(4):284-294.
88. Lottenberg AM, Afonso MS, Lavrador MSF, Machado RM, Nakandakare ER. The role of dietary fatty acids in the pathology of Metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2012; 23(9):1027-1040.
89. Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro M, Osada J. Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56(7):1043–1057.
90. Lorigeril M, Salen P. The Mediterranean diet: rationale and evidence for its benefit. *Cur Atheroscler Rep*. 2008;10(6):518-522.
91. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(1):256-269.
92. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3-5):109-115.
93. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Wilson PW, Jacques PF. Whole-grain is favorably associated with metabolic syndrome risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):390-398.
94. McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(2):125-135.

95. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. Sample size tables for clinical studies. Blackwell Science Ltd (2<sup>nd</sup> Edition, 1997).
96. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356-1364.
97. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factor and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(1):13-27.
98. Mann AP & Tanaka T. E-selectin: role in cancer and potential as a biomarker. *Translational Medic*. 2011;S1:002.
99. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004; 25(12):677–686.
100. Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Cur Opin Clin Nutr Metabol Care*. 2009;12:129-37.
101. Martin H. Role of PPAR-gamma in inflammation prospects for therapeutic intervention by food components. *Mutat Res*. 2010; 690(1-2):57-63.
102. Martínez-Gonzalez MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Progr Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60.
103. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V et al. Questionário internacional de atividade física: estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ Física e Saúde*. 2001;6(2):5-18.
104. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-419.
105. 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):715-721.

106. Meneses ME, Camargo A, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Cruz-Teno C, Jimenez-Gomez Y et al. Postprandial inflammatory response in adipose tissue of patients with metabolic syndrome after the intake of different dietary models. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(12):1759-1770.
107. Mercurio F. IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated ik kinases essential for NF-B activation. *Science*. 1997; 278(5339):860–866.
108. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*. 2009;29(2):359–370.
109. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-273.
110. Monteiro CA. Nutrition and health: the issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr* 2009; 12(15):729-731.
111. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen. A nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298(3):299-308.
112. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving postprandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *JACC*. 2008;51(3):249-255
113. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W et al. GPR120 is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-Inflammatory and Insulin Sensitizing Effects. *Cell*. 2010;142(5):687–698.
114. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of c-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-2168.
115. Panee J. Monocyte chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60(1):1-12.
116. Perez-Herrera A, Delgado-Lista J, Torres-Sanchez LA, Rangel-Zuñiga OA, Camargo A, Moreno-Navarrete JM et al. The postprandial inflammatory

response after ingestion of heated oils in obese persons is reduced by the presence of phenol compounds. *Mol Nutr Food Res*. 2011;56(3):510-514.

117. Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio L, Bellido C, Jimenez Y, Moreno JA et al. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis*. 2007; 194(2):141-146.
118. Perez-Martínez P, Rizzo M, Montalto G, Lopez-Miranda J. Postprandial metabolism: from research to clinical practice. *Cur Vasc Pharmacol*. 2013; 8(4):395-398.
119. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem*. 2006;17(7):429-445.
120. Philippi ST, Szarfarc SC, LATTERZA AR. Virtual Nutri (software) versão 1.0 for Windows. Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1996.
121. Pinheiro ABV. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 5a Edição 2004, Editora Atheneu, São Paulo.
122. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm FB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108(2):155-160.
123. Popkin MB. The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences! *Public Health Nutr* 2002; 5(1A):205-214.
124. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*. 2011;50(4): 372–87.
125. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9):3765-3773.



126. Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):413-423.
127. Richard C, Couture P, Desroches S, Benjannet S, Seidah NG, Lichtenstein AH, Lamarche B. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012; 107(5):705-711.
128. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103(13):1813-1818.
129. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-979.
130. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12):836-843.
131. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1557-1565.
132. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(4):319-326.
133. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(10):1024-1033.
134. Rizzo M, Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):14-20.
135. Roebuck KA. Regulation of interleukin-8 gene expression. *J Interferon & Cytokine Res.* 1990;19(5):429-438.

136. Satija A, Hu FB. Cardiovascular benefits of dietary fiber. *Cur Atheroscler*. 2012;14(6):505–514.
137. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto AS et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011; 377:1949-1961.
138. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-189.
139. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet : A Systematic Review. *Nutr Rev* 2006;64(2):S27-47.
140. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci* 2004; 107(4):365–369.
141. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(11):3015–3025.
142. Simopoulos AP, Cleland LG. Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio: the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet Basel, Karger*. 2003; 92:I-XIII.
143. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomedic Pharmacother* 2006; 60(9):502-507.
144. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment. *Annu Rev Nutr* 2015;35:517-543.
145. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3):535-546.
146. Solá R, Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, de La Torre R et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2011; 218(1):174-180.

147. Steffen LM, Jacobs DR, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):383-390.
148. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009; 339:b4567.
149. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001; 107(1):7-11.
150. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Heart Circ Physiol.* 2012; 302:H2148-H2165.
151. The Cochrane Collaboration. Editors: Julian PT Higgins and Sally Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. Available at: <http://community.cochrane.org/handbook>
152. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 2008; 77:289-312.
153. Tortosa A, Bes-Ratollo M, Sanchez-Villegas A, Besterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martínez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: The SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30(11):2957-2959.
154. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27(7):762-778.
155. Tushuizen ME, Pouwels PJ, Bontemps S, Rustemeijer C, Matikainen N, Heine RJ et al. Postprandial lipid and apolipoprotein responses following three consecutive meals associated with liver fat content in type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211(1):308-314.
156. Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, Todd S, Yaqoob P, Jackson KG, Lovegrove JA. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and

- blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):40-48.
157. Van Gaal LF, Mertens IL, DeBlock CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006; 444(7121):875-880.
158. Van Rooyen & Farrell GC. SERBP-2: a link between insulin resistance, hepatic cholesterol, and inflammation in NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(5):789-792.
159. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia* 2001; 44(3):312-319.
160. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5):964-971.
161. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011; 3(10):858-876.
162. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015; 128(3):229-238.
163. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 115(5):1111-1119.
164. Willett WC. *Nutritional epidemiology.* Second edition, Oxford University Press, 1998.
165. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Publ Health Nutr* 2006; 9(1A):105-110.
166. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases.* Geneva: World Health Organization, 2010.
167. World Health Organization (WHO). *Global strategy on diet, physical activity and health.* Geneva: World Health Organization, 2004.

168. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? *Dig Dis Sci* 2009; 54(9):1847–1856.
169. Yamamoto Y, Gaynor, RB. Role of the NF-kappaB pathway in the pathogenesis of human disease states. *Curr Mol Med*. 2001; 1(3):287-296.
170. Yubero-Serrano E, Gonzalez-Guardia L, Rangel-Zuñiga O, Delgado-Lista J, Gutierrez-Mariscal FM, Perez-Martínez P et al. Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 modifies the expression of proinflammatory and endoplasmic reticulum stress-related genes in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(1):3-10.
171. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148(2):209-214.
172. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages. Implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103(9):1194-1197.