

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

SÔNIA CRISTINA PEREIRA DE OLIVEIRA RAMALHO DINIZ

**NÍVEIS GLICÊMICOS, ALFA-TOCOFEROL, ÁCIDO FÓLICO,
VITAMINA B12, HOMOCISTEÍNA E ÍNDICES DE CONSUMO DE
ÁCIDOS GRAXOS, EM ADULTOS NORMOGLICÊMICOS E PRÉ-
DIABÉTICOS**

JOÃO PESSOA

2019

SÔNIA CRISTINA PEREIRA DE OLIVEIRA RAMALHO DINIZ

**NÍVEIS GLICÊMICOS, ALFA-TOCOFEROL, ÁCIDO FÓLICO,
VITAMINA B12, HOMOCISTEÍNA E ÍNDICES DE CONSUMO DE
ÁCIDOS GRAXOS, EM ADULTOS NORMOGLICÊMICOS E PRÉ-
DIABÉTICOS**

JOÃO PESSOA

2019

SÔNIA CRISTINA PEREIRA DE OLIVEIRA RAMALHO DINIZ

**NÍVEIS GLICÊMICOS, ALFA-TOCOFEROL, ÁCIDO FÓLICO,
VITAMINA B12, HOMOCISTEÍNA E ÍNDICES DE CONSUMO DE
ÁCIDOS GRAXOS, EM ADULTOS NORMOGLICÊMICOS E PRÉ-
DIABÉTICOS.**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Nutrição, do Centro de Ciências da
Saúde, da Universidade Federal da
Paraíba, como requisito obrigatório para
obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Maria José de Carvalho Costa.

JOÃO PESSOA

2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D585n Diniz, Sonia Cristina Pereira de Oliveira Ramalho.
NÍVEIS GLICÊMICOS, ALFA-TOCOFEROL, ÁCIDO FÓLICO,
VITAMINA B12, HOMOCISTEÍNA E ÍNDICES DE CONSUMO DE
ÁCIDOS GRAXOS, EM ADULTOS NORMOGLICÊMICOS E
PRÉ-DIABÉTICOS / Sonia Cristina Pereira de Oliveira
Ramalho Diniz. - João Pessoa, 2019.
105 f. : il.

Orientação: Maria José de Carvalho Costa.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Glicemia; Alfa-tocoferol; Gorduras; Consumo; Adultos.
I. Costa, Maria José de Carvalho. II. Título.

UFPB/BC

SÔNIA CRISTINA PEREIRA DE OLIVEIRA RAMALHO DINIZ

**NÍVEIS GLICÊMICOS, ALFA-TOCOPHEROL, ÁCIDO FÓLICO,
VITAMINA B12, HOMOCISTEÍNA E ÍNDICES DE CONSUMO DE
ÁCIDOS GRAXOS, EM ADULTOS NORMOGLICÊMICOS E PRÉ-
DIABÉTICOS.**

Tese / 08 / 11 /2019.

BANCA EXAMINADORA

Maria José de C. Costa

Prof.^a Dr.^a. Maria José de Carvalho Costa – ORIENTADORA DN/CCS/UFPB
(Presidente da Banca)

M^a da Conceição R. Gonçalves

Prof.^a. Dr.^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves – DN/CCS/UFPB
(Examinador Interno Titular)

Flávia Emília R. de L. Ferreira

Prof.^a Dr.^a. Flávia Emília Leite de Lima Ferreira – DN/CCS/UFPB

(Examinador Interno Titular)

Prof. Dr. Rodrigo Pinheiro de Vianna Toledo – DN/CCS/UFPB

(Examinador Interno Suplente)

Alcides da Silva Diniz

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz –DN/CCS/ UFPE

(Examinador Externo Titular)

Prof. Aléssio Tony Cavalcanti de Almeida - DE/CCSA/UFPB

(Examinador Externo Suplente)

Rafaella Cristine Pordeus Luna

Prof.^a. Dr.^a. Rafaella Cristine Pordeus Luna – DN/CCS/UFPI

(Examinador Externo Titular)

Dedico este trabalho aos meus pais Raimundo (Doca) Pereira de Oliveira (*in memoriam*) e Aldaly Justino de Oliveira, e a minha filha Fernanda Ramalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo Dom da vida e lucidez para alcançar meus objetivos;

A meus pais, por quem sinto o maior orgulho e reconhecimento, da minha caminhada acadêmica e na vida pessoal;

À minha filha Fernanda Cristina, por momentos de conciliação de atividades e de estudos compartilhados, a quem considero a minha maior obra, e aos meus irmãos, pelos incentivos em busca da realização deste sonho;

A meu marido Francisco Ramalho Diniz (*in memoriam*), pelo incentivo, para que eu não desistisse de lutar para realização desse sonho;

À professora Dra. Maria José de Carvalho Costa, minha orientadora, com quem tenho uma história que começa na graduação, depois mestrado, doutorado e com quem divido disciplinas, estágios, bancas de TCC. Foi a pessoa que se empenhou bravamente para que este momento existisse, fazendo valer direitos, antes negados. Meu muito obrigada!

À professora Dra. Rafaella Cristhine Pordeus Luna, por toda ajuda e contribuições, em todas as etapas deste trabalho;

À Dra. Raquel Patrícia Ataíde Lima por todas as contribuições no início deste trabalho;

Às professoras Pamela Lins e Patrícia Moreira, pelo companheirismo e paciência e ainda, pela ajuda na informática e aos professores do Departamento de Nutrição, pelo incentivo e torcida para que eu conseguisse chegar ao final desta etapa;

Às colegas de turma do doutorado, algumas ex-alunas minhas, pelo companheirismo e ajuda, durante esse período;

Aos meus sobrinhos, pelo orgulho que sentem ao me referenciar e eu que fui tia por muito tempo, sinto a mesma emoção por eles;

Aos professores que aceitaram participar da minha banca, por todo empenho em contribuir com este trabalho;

Aos meus alunos e ex-alunos, que mesmo sem saber, foram fonte de inspiração para que eu pudesse chegar ao final dessa etapa;

A Carlos Fernando da Silva, secretário do PPGCN, por todo carinho e respeito com que sempre trata a todos os alunos;

Enfim, a todos que colaboraram e torceram por mim, muito obrigada!

“Nosso cérebro é o melhor brinquedo já criado: nele se encontram todos os segredos, inclusive o da felicidade”.

Charlie Chaplin

RESUMO

Os níveis de glicemia de jejum alterada e/ou tolerância à glicose diminuída são considerados estágios de pré-diabetes e de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, sendo foco de estudos que possibilitem intervenções visando diminuir essa progressão. Nesse aspecto, a vitamina E desempenha um papel crítico como um antioxidante em várias condições patológicas, incluindo diabetes e suas complicações, como também o consumo de diferentes tipos de ácidos graxos. Assim, esta tese teve por objetivo avaliar a relação entre níveis glicêmicos e α -tocoferol, ácido fólico, vitamina B12 e homocisteína e consumo alimentar habitual de gorduras em adultos normoglicêmicos e pré-diabéticos. Trata-se de um estudo transversal vinculado a uma pesquisa de base populacional, envolvendo adultos de ambos os sexos, no município de João Pessoa, representativo das Zonas Leste e Oeste. Foram coletados dados socioeconômicos, demográficos e epidemiológicos, hábitos de vida, consumo alimentar, avaliação antropométrica e bioquímica. A amostra foi composta por 233 adultos, sendo que 41,63% eram do sexo masculino e 58,37% do sexo feminino, com glicemia de jejum média de 87,7mg/dL (DP = 9,2) e α -tocoferol médio de 21,1 μ mol/L (DP = 7,4). Observou-se, no grupo de normoglicêmicos, que os valores de glicemia em jejum foram positivamente associados aos níveis séricos de vitamina E ($p = 0,007 < 0,05$), refletindo que quando os valores de vitamina E aumentaram em 1 μ mol/L, os valores de glicemia em jejum aumentaram em média 0,39mg/dL ($p = 0,000 < 0,05$). No grupo de pré-diabéticos, observou-se que os níveis da glicemia em jejum foram inversamente associados com os níveis séricos de α -tocoferol, refletindo que quando os valores de α -tocoferol aumentaram em 1 μ mol/L os valores de glicemia em jejum diminuíram em média 0,22mg/dL ($p = 0,000 < 0,05$). Logo, com base nos resultados, observou-se a importância do α -tocoferol no controle da glicemia em jejum, tanto para pré-diabéticos, como para normoglicêmicos, em uma população não usuária de suplementos dietéticos, contribuindo na prevenção da hipoglicemia nos normoglicêmicos e da hiperglicemia nos pré-diabéticos. Quanto ao segundo artigo, que teve como objetivo avaliar o consumo habitual de gorduras, em relação a sua quantidade e qualidade, em indivíduos adultos pré-diabéticos e normoglicêmicos, desenvolvido utilizando a mesma amostra e variáveis referentes ao consumo alimentar e valores de glicemia de jejum, observando que não houve diferenças para as variáveis demográficas, socioeconômicas, epidemiológicas e de estilo de vida entre os dois grupos. Porém, observaram-se diferentes relações em cada grupo, entre os valores de glicemia de jejum e o consumo de gorduras, como: no grupo de pré-diabéticos, verificou-se relações inversas com tercís de consumo de gorduras quanto a ácidos graxos (AG) monoinsaturados (M) – ($15,16 \pm 0,65g$ e $24,11 \pm 2,74g$) e do Índice I:S (I:S) – ($1,39 \pm 0,72g$); e relações positivas com o consumo dos índices w-6:w-3 e w-6:w-9. No grupo de normoglicêmicos, observou-se relações inversas com o consumo de AGM w-3 e índice w-3 gordura total e relação positiva com o consumo de gorduras totais AG polinsaturados, índices w-6:w-3, I:S w-6:w-9. Conclui-se que não ocorreram diferenças entre as variáveis de consumo referente a todos os tipos de gorduras entre os dois grupos, porém observaram-se diferenças ao relacionar esses valores de consumo em cada grupo com os valores de glicemia em jejum. Com base nestes resultados, as necessidades de diferentes tipos de gorduras na prevenção do aumento ou na redução da glicemia são diferentes entre os normoglicêmicos e pré-diabéticos.

Palavras-chave: Glicemia; Alfa-tocoferol; Consumo alimentar; Gorduras; Adultos.

ABSTRACT

Altered fasting glucose levels and/or impaired glucose tolerance are considered pre-diabetes and risk stages for the development of Type 2 Diabetes Mellitus, being the focus of studies that allow interventions to slow this progression. In this regard, vitamin E plays a critical role as an antioxidant in various pathological conditions, including diabetes and its complications, as well as the consumption of different types of fatty acids. Thus, this thesis aimed to evaluate the relationship between glycemic levels and α -tocopherol, folic acid, vitamin B12 and homocysteine and habitual fat intake in normoglycemic and pre-diabetic adults. This is a cross-sectional study linked to a population-based research involving adults of both sexes in the city of João Pessoa, representative of the East and West Zones. Socioeconomic, demographic and epidemiological data, lifestyle, food consumption, anthropometric and biochemical evaluation were collected. The sample consisted of 233 adults, 41.63% were male and 58.37% female, with a mean fasting blood glucose of 87.7mg / dL (SD = 9.2) and medium α -tocopherol. 21.1 μ mol / L (SD = 7.4). In the normoglycemic group, fasting blood glucose values were positively associated with serum vitamin E levels ($p = 0.007 < 0.05$), reflecting that when vitamin E values increased by 1 μ mol / L, Fasting blood glucose values increased by an average of 0.39 mg / dL ($p = 0.000 < 0.05$). In the pre-diabetic group, fasting blood glucose levels were inversely associated with serum α -tocopherol levels, reflecting that when α -tocopherol values increased by 1 μ mol / L, fasting blood glucose decreased on average by 0.22mg / dL ($p = 0.000 < 0.05$). Therefore, based on the results, it was observed the importance of α -tocopherol in the control of fasting glycemia, both for pre-diabetics and normoglycemic patients, in a non-dietary supplement population, contributing to the prevention of hypoglycemia in normoglycemic patients. of hyperglycemia in pre-diabetics. Regarding the second article, which aimed to evaluate the usual consumption of fat, in relation to its quantity and quality, in pre-diabetic and normoglycemic adult individuals, developed using the same sample and variables related to food intake and fasting glucose values. , noting that there were no differences for demographic, socioeconomic, epidemiological and lifestyle variables between the two groups. However, different relationships were observed in each group, between fasting blood glucose values and fat consumption, such as: in the pre-diabetic group, there were inverse relationships with fatty acid tertile consumption (AG) monounsaturated (M) - ($15.16 \pm 0.65g$ and $24.11 \pm 2.74g$) and Index I: S (I: S) - ($1.39 \pm 0.72g$); and positive relationships with the consumption of the w-6: w-3 and w-6: w-9 indices. In the normoglycemic group, there were inverse relationships with the consumption of WM-3 and total fat index W-3 and positive relationship with the consumption of polyunsaturated total fat, w-6: w-3, I: S w indices. -6: w-9. It was concluded that there were no differences between the consumption variables for all fat types between the two groups, but differences were observed when relating these consumption values in each group with the fasting blood glucose values. Based on these results, the needs of different types of fats to prevent blood glucose elevation or reduction are different between normoglycemic and pre-diabetic.

Keywords: Blood Glucose; Alpha Tocopherol; Food Consumption; Fats; Adults.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema do Ciclo do Folato	27
Figura 2: Estrutura dos tocoferóis e dos tocotrienóis.	28
Figura 3: Função antioxidante da vitamina E	29
Figura 4: Absorção da vitamina E	30
Figura 5: Mapa utilizado no sorteio de quadras, João Pessoa/PB.	36
Figura 6: Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Leste do município de João Pessoa.....	41
Figura 7: Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Oeste do município de João Pessoa.....	42
Figura 8: Fluxograma da coleta de dados.	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos	22
Quadro 2: Critérios para estratificação final da amostra.	37
Quadro 3: Estratificação dos bairros por renda com desvio padrão.....	38
Quadro 4: Cálculo da estimativa do tamanho da amostra, por zona.	39
Quadro 5: Amostra de quadras por bairro, número de quadras sorteadas por bairro e zonas visitadas	40

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADA	Associação Americana de Diabetes
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGP	Ácidos Graxos Polinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
ARN	Ácido Ribonucleico
CAT	Capacidade Antioxidante Total
CBS	Cistationina β – sintetase
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CIMICRON	Centro de Investigação em Micronutrientes
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DRI_s	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EUA	Estados Unidos da América
FAPESQ	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
GSH	<i>Glutathione SH</i>
GT	Gordura Total

HbA1c	Hemoglobina Glicada
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
II DISANDNT/JP	Segundo Ciclo de Diagnóstico e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças Não Transmissíveis Mais Prevalentes da População do Município de João Pessoa/PB
IMC	Índice de Massa Corporal
I:S	Insaturado:Saturado
MDA	Malonaldeído
MS	Ministério da Saúde
MTHF	<i>Metileno Tetrahidrofolato Redutase</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPGCN	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
SBB	Sociedade Brasileira de Diabetes
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGD	Tolerância à Glicose Diminuída
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
W-3	Ômega – 3
W-6	Ômega – 6
W-9	Ômega – 9
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	NÍVEIS GLICÊMICOS E DIABETES <i>MELLITUS</i>	21
2.2	ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B12 E HOMOCISTEÍNA.....	24
2.3.	VITAMINA E	28
2.4	GORDURAS VERSUS GLICEMIA	31
2.5	CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTOAL (CAT).....	32
2.6	MALONDEALDEÍDO (MDA)	33
3	ABORDAGEM METODOLÓGICA	34
3.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	34
3.2.	QUESTÕES ÉTICAS	34
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	35
3.4	PROTOCOLO AMOSTRAL	36
3.4.1	COLETA DE DADOS	42
3.4.2	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	43
3.4.3	ESTILO DE VIDA.....	44
3.4.4	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	44
3.4.5	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	45
3.4.5.1	CAPACIDADE DE ANTIOXIDANTE TOTAL – CAT	46
3.4.5.2	MALONDEALDEÍDO (MDA).....	46

3.4.5.3 HOMOCISTEÍNA	46
3.4.5.4 ÁCIDO FÓLICO	47
3.4.5.5 VITAMINA B12.....	47
3.4.5.6 VITAMINA E.....	47
3.4.5.7 GLICEMIA PLASMÁTICA	48
4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES	58
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59
APÊNDICE B – ARTIGO 1.....	61
APÊNDICE C – ARTIGO 2.....	78
ANEXOS	97
ANEXO A - CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ...	98
ANEXO B – IDENTIFICAÇÃO DO DISTRITO, NÚMERO DO CASO E USF	99
ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA E DEMOGRÁFICA	101
ANEXO D– CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	102
ANEXO E - RECORDATÓRIO ALIMENTAR.....	103
ANEXO F- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	105

1 INTRODUÇÃO

Uma epidemia de Diabetes *Mellitus* (DM) está em curso, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, em 1985 estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo (SBD, 2013 – 2014). Em 2002, eram 135 milhões, com projeção de chegar a 471 milhões em 2035. Em função dessa projeção, DM é considerado um problema de saúde pública e uma epidemia mundial em países desenvolvidos e em desenvolvimento (SBD, 2014-2015).

Níveis glicêmicos, aqui definidos como glicemia de jejum alterada (GJA) ou tolerância à glicose diminuída (TGD) são estágios considerados de pré-diabetes. Indivíduos com glicemia de jejum alterada apresentam uma progressão para DM de 6 a 10% por ano e uma incidência cumulativa de 60% em 6 anos. Essas situações são de risco para o desenvolvimento de DM2 e de doenças cardiovasculares (DCV), por isso têm sido foco de estudos direcionados a descobrir possibilidade de intervenções que visem a diminuir a taxa de progressão (VIGGIANO, 2014).

O risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade, obesidade e o sedentarismo. Ocorre com mais frequência em mulheres hipertensas, com dislipidemia, e em certos grupos étnicos (Africanos, Indianos, Hispânico/Latino e Asiáticos). Nesses, frequentemente, estão associados à predisposição genética (ADA, 2016).

A descoberta da vitamina E completará 100 anos em 2022, porém ainda existem mais perguntas do que respostas sobre suas funções biológicas e a essencialidade dela, para a saúde humana. Na última década, outros metabólitos fisiológicos da vitamina E foram identificados, como o α -tocofenilfosfato e os metabólitos de cadeia longa formados pela atividade ω -hidroxilase do citocromo P – 450. Essas recentes descobertas são consistentes com a regulação gênica e os papéis homeostáticos desses metabólitos em diferentes modelos experimentais, como células inflamatórias, neuronais e hepáticas, e *in vivo* em modelos de inflamação aguda (GALLI et al., 2017).

A vitamina E desempenha um papel crítico como um antioxidante em várias condições patológicas, incluindo diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurovegetativos, destacando que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese do diabetes e suas complicações (TAKITANI et al., 2014).

A associação entre o estresse oxidativo e o DM2 tem sido reconhecida e baseia-se na observação de que hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina podem aumentar a

produção de radicais livres e, assim, contribuir para o estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode, por sua vez, promover a glicação da hemoglobina e secreção de insulina pelas células β em pacientes com DM2. Assim, é razoável postular que os antioxidantes, como a vitamina E, podem ter benefícios no controle glicêmico no DM2 (XU et al., 2014).

Aproximadamente 79% da população mundial apresentam níveis sanguíneos de α – tocoferol abaixo dos níveis em que podem ocorrer efeitos na saúde, como prevenção de doenças cardiovasculares e diferentes tipos de câncer ($< 30 \mu\text{mol}$). De acordo com uma recente revisão sistemática do *status* global de α - tocoferol, a baixa ingestão também foi relatada, alcançando valores abaixo da necessidade média estimada de vitamina E nos EUA (EAR: 12mg/dia). Em conjunto, tais observações destacam o potencial da vitamina E na saúde (LUNA et al., 2018).

Um estudo caso-controle mostrou que a baixa ingestão de ácido fólico e vitamina B12 em pacientes com DM2 foram associados com o aumento de danos no DNA, que podem ser revertidos por suplementação de ácido fólico reduzindo, assim, o efeito do estresse oxidativo, em pacientes diabéticos (VALDÉS-RAMOS, 2015), mas quanto à relação dessa vitamina com a glicemia em indivíduos adultos com pré-diabetes, não encontrou-se estudos na literatura consultada.

A combinação de altas concentrações de homocisteína no sangue e estresse oxidativo pode influenciar na patogênese de DM2 (AFRIYIE – GYWU et al., 2016), e baixas concentrações das vitaminas B9 e vitamina B12 influenciam nas concentrações de homeostase (VALDÉS – RAMOS, 2015).

Assim sendo, a magnitude epidemiológica do DM e a importância para a normalidade do metabolismo justificam a realização de um estudo para avaliar a relação entre valores de vitamina E, ácido fólico, vitamina B12 e homocisteína com níveis glicêmicos em adultos, buscando estabelecer uma correlação entre essas vitaminas, nesses indivíduos, considerando que a glicemia de jejum, quando alterada, é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes e suas complicações.

O presente estudo, portanto, objetiva avaliar a relação entre níveis glicêmicos e níveis séricos de ácido fólico, alfa-tocoferol, vitamina B12 e homocisteína em indivíduos adultos normoglicêmicos, pré-diabéticos. Especificamente, busca-se avaliar o estado nutricional dos indivíduos adultos normoglicêmicos e pré-diabéticos, avaliar valores séricos de ácido fólico, alfa-tocoferol e vitamina B12, homocisteína e glicemia de jejum, identificar as características demográficas, socioeconômicas, estilo de vida, consumo alimentar, morbidades, uso de

medicamentos e relacionar com os valores séricos de variáveis de estudo, associar os valores séricos de ácido fólico, alfa-tocoferol, B12 e homocisteína, aos níveis glicêmicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 NÍVEIS GLICÊMICOS E DIABETES *MELLITUS*

Níveis glicêmicos, aqui definidos como Glicemia de Jejum Alterada (GJA) e Tolerância à Glicose Diminuída (TGD), são estágios considerados de pré-diabetes. Indivíduos com GJA apresentam uma progressão para diabetes *mellitus* (DM) de 6 a 10% por ano e uma incidência cumulativa de 60% em 6 anos. Essas situações são de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e de doenças cardiovasculares (DCV), por isso têm sido foco de estudos direcionados a descobrir possibilidades de intervenções que visem diminuir a taxa de sua progressão (VIGGIANO, 2014).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2015-2016), DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultada de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas.

A classificação atual de DM proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), bem como recomendada pela SBD, inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (SBD, 2015-2016; ADA, 2017). As categorias GJA e TGD, não são consideradas entidades clínicas, tendo como ponto de corte para glicemia de jejum de 110mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) na faixa de 5,7 - 6,4%, na identificação desses indivíduos (SBD, 2015-2016; ADA, 2016).

O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas, e a glicemia casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição. Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso. O diagnóstico de DM deve ser sempre confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM (SBD, 2015-2016). Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia, eles podem ser observados abaixo (Quadro 1):

Quadro 1: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum	2h após 75g de glicose	Casual
Glicemia normal	< 100	< 140	≥ 200, com sintomas clássicos
Tolerância à glicose diminuída	≥ 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	

FONTE: SBD, 2015-2016; ADA, 2016; ADA, 2017.

Fisiologicamente, a glicemia oscila em uma faixa estreita, o que garante simultaneamente oferta adequada de nutrientes aos tecidos e proteção contra a neuroglicopenia. A homeostase glicêmica ocorre graças a um sistema hormonal integrado e eficiente, composto pela insulina (hipoglicemiante) e alguns hormônios hiperglicemiantes, como o glucagon, o cortisol, a adrenalina e o hormônio do crescimento. A glicose é o principal estimulador da secreção da insulina. De maneira pouco expressiva, a frutose e os aminoácidos leucina, glutamina, alanina e arginina podem induzir a secreção de insulina de forma independente ou potencializadora do efeito primário da glicose (VIGGIANO, 2014).

O número de diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da progressiva prevalência da obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM (WHO, 2002). O risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade, obesidade e o sedentarismo. Ocorre com mais frequência em mulheres hipertensas, com dislipidemia, e em certos grupos étnicos (Africanos, Indianos, Hispânico/Latino e Asiáticos). Nesses, frequentemente, estão associados à predisposição genética (ADA, 2016).

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6% (MALERBI; FRANCO, 1992). Dados de 2010 apontam taxas mais elevadas, em torno de 15% em Ribeirão Preto – SP (SBD, 2014-2015). Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (IDF Diabetes Atlas, 2013).

No início do Século XXI, estimou-se que se atribuíram 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, o que torna essa doença a quinta principal causa de morte. Parcela

importante desses óbitos é prematura, ocorrendo quando os indivíduos ainda contribuem economicamente para a sociedade (SBD, 2015-2016). Os custos do DM afetam o indivíduo, a família e a sociedade, porém não são apenas econômicos. Eles são intangíveis, apresentando grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares, o que é difícil quantificar, afetando também o sistema de saúde. Devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las, o DM é considerado uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos e suas famílias, mas também para o sistema de saúde (SBD, 2014-2015). Nos EUA, em 2012, estima-se que os custos de saúde de um portador de DM eram duas a três vezes maiores do que os de um indivíduo sem a doença (ADA, 2013).

Para tratar um paciente com DM é necessário conhecer as alterações da doença, as possíveis complicações, bem como os tipos de tratamentos disponíveis no momento. Isso aliado a um conhecimento minucioso do paciente é a única forma de se obter um controle glicêmico, evitando-se as complicações (SBD, 2015-2016). O tratamento é complexo e envolve mudanças no estilo de vida dos pacientes. Cuidados com a automonitoração da glicemia, a prática regular de atividade física, a administração de medicamentos (antidiabéticos orais e/ou insulina) e a adoção de uma alimentação saudável são importantes para manter os níveis glicêmicos estabilizados e, conseqüentemente, prevenir as complicações crônicas (RAMOS, FERREIRA, 2011).

A hemoglobina glicada (HbA1c) tornou-se, lentamente, a pedra fundamental para o diagnóstico e acompanhamento do diabetes desde a sua introdução rotineira na prática clínica em 1976. Em adição ao seu papel recente como marcador de diagnóstico, a HbA1c é utilizada na avaliação do grau de controle metabólico em diabéticos e na predição do risco de complicações vasculares (SBD, 2015-2016). Ela reflete a média dos níveis glicêmicos nos últimos três meses, pois possui boa correlação com lesão microvascular e, em menor proporção, com lesão macrovascular (VIGGIANO, 2014).

Gallagher et al. (2009) alertaram para uma discordância, sem causa aparente, entre HbA1c e outras medidas de controle da glicemia. Esse fato pode ser, em parte, resultado de diferenças no tempo de vida eritrocitária. Uma diminuição da eritropoese, decorrente da deficiência de ferro ou de vitamina B12 ou de anemia aplásica, leva a um aumento do número de hemácias envelhecidas e, em conseqüência, a um aumento progressivo de HbA1c não relacionado com o controle da glicemia.

A ciência tem evidenciado que a terapia nutricional é fundamental na prevenção, no tratamento e gerenciamento do DM. A terapia nutricional em diabetes tem como alvo o bom

estado nutricional, saúde fisiológica e qualidade de vida do indivíduo, bem como prevenir e tratar complicações a curto e em longo prazo e comorbidades associadas (SBD, 2015-2016; WHO, 2002). A educação em diabetes é a principal ferramenta para a garantia do autocuidado dos pacientes com DM, permitindo o autocontrole dos mesmos, sendo estendida aos familiares e/ou cuidadores, para garantir o envolvimento da maioria das relações do paciente e promover a manutenção dos novos hábitos e comportamentos adquiridos (SBD, 2015-2016).

ADA (2011) preconiza que variáveis psicológicas e sociais sejam incluídas como parte contínua no manejo da doença. Também destaca a necessidade de que fatores emocionais, como depressão, ansiedade e estresse, sejam avaliados quando há um baixo controle glicêmico, sugerindo que tais fatores são de extrema importância para o seguimento do tratamento e fazem parte dos padrões de cuidados para o diabetes (RAMOS; FERREIRA, 2011).

2.2 ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B12 E HOMOCISTEÍNA

O ácido fólico e a vitamina B12 são nutrientes essenciais, e suas deficiências representam problema de saúde pública em todo o mundo, afetando todas as idades, causando complicações como anemia e defeitos no tubo neural. Baixas concentrações de ácido fólico e vitamina B12 estão também associadas ao aumento do nível de homocisteína, considerado fator de risco para doença cardiovascular, baixo desenvolvimento cognitivo e problemas na gravidez (BARNABÉ et al., 2015). De acordo com a OMS (2013), as necessidades de ácido fólico aumentam durante o período da gravidez, em função da rápida divisão celular no feto e do aumento de perdas urinárias.

O ácido fólico, folato ou vitamina B9, é uma vitamina hidrossolúvel encontrada em plantas e folhas de vegetais verdes escuros e em produtos de origem animal como as carnes. Também é produzido sinteticamente para fortificação de alimentos como as farinhas de trigo e milho, e na forma de medicamentos (MAFRA; COZZOLINO, 2012).

A deficiência de ácido fólico resulta na biossíntese prejudicada de DNA e RNA, reduzindo, assim, a divisão celular. No sangue, ela é caracterizada por anemia megaloblástica, macrocítica, com eritrócitos grandes e imaturos que possuem quantidades excessivas de hemoglobina. Os sinais iniciais de deficiência em seres humanos incluem a hipersegmentação nuclear dos leucócitos polimorfonucleares circulantes, seguida da anemia megaloblástica, e,

então, fraqueza generalizada, depressão e polineuropatia. As lesões dermatológicas e o crescimento precário também são sintomas (GALLAGHER et al., 2009).

Nos Estados Unidos e no Reino Unido, a deficiência de vitamina B12 é em torno de 6% em adultos e 20% em idosos, e, na América Latina aproximadamente 40% das crianças e adultos têm deficiência clínica ou subclínica desse nutriente (HUNT, 2014). No Brasil, Xavier et al. (2010), em estudo realizado com adultos e idosos na cidade de Campinas, São Paulo, encontraram uma prevalência de deficiência dessa vitamina em adultos de 6,4% e de 7,2% em idosos. Logo, prevalências muito discrepantes em relação aos estudos realizados com a população da América Latina (HUNT, 2014).

A homocisteína é um aminoácido sulfrídílico formado a partir da desmetilação da metionina. A homocisteína é metabolizada por meio de duas vias: a de remetilação (dependente de vitamina B12 e ácido fólico) e a de transfuração (dependente de vitamina B6). Na remetilação, a homocisteína é convertida a metionina, pela enzima metionina sintetase, que requer vitamina B12 como cofator. Essa reação é catalisada pela 5,10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTHF). Contudo, a remetilação também ocorre por meio do metabolismo da betaína, que doa agrupamento metil para a metionina sintetase, com o objetivo de converter a homocisteína em metionina (COUSSIRAT et al., 2012).

Na transfuração, a homocisteína é convertida em cistationina, reação essa catalisada pela enzima cistationina B-sintetase (CBS), que necessita de vitamina B6 como cofator e, após, gerando cisteína e alfa-cetobutirato. A deficiência de vitamina B12, vitamina B6 e folato, dificulta a execução de diversas reações enzimáticas. A redução dos níveis dessas vitaminas impede o funcionamento da metionina sintetase, CBS e MTHFR, aumentando as concentrações relacionadas com alterações na estrutura de proteínas, peroxidação lipídica, inflamação e danos ao DNA (COUSSIRAT et al., 2012).

A combinação de altas concentrações de homocisteína no sangue e estresse oxidativo pode influenciar na patogênese de DM2. Entretanto, a relação entre níveis séricos de folato e diabetes não foi adequadamente aprofundada em pacientes com DM2. O ácido fólico também está envolvido em processos fisiológicos de conversão de carboidratos em glicose, para energia. Essa atividade metabólica pode ter significativas implicações biológicas e clínicas no manejo do diabetes, que é caracterizado por hiperglicemia crônica, com alterações no metabolismo de carboidrato, gordura e proteína (AFRIYIE-GYAWU et al., 2016).

Segundo Baluz et al. (2002), a ingestão inadequada de folato tem sido implicada no desenvolvimento ou aumento de certos tipos de câncer, principalmente câncer colorretal, por

ser a mucosa intestinal um tecido de alta renovação e, portanto, dependente de suprimento de folato para a correta composição e duplicação do DNA.

A vitamina B12 e o ácido fólico podem afetar o metabolismo energético, em indivíduos com deficiência, através do aumento da produção de agentes oxidantes reativos e da resposta inflamatória, além de promover lipogênese, levando a um aumento da adiposidade (GUNANTI et al., 2014). Logo, a deficiência de ambas as vitaminas tem efeitos clínicos semelhantes, estando metabolicamente relacionados, pois o ácido fólico participa de várias reações de transferência de um carbono para a biossíntese de nucleotídeos essenciais para a síntese de DNA e RNA, e a vitamina B12 tem papel chave nessas reações pela transferência do grupo metil, necessária também para síntese de neurotransmissores, colina e fosfolípidios (MAFRA; COZZOLINO, 2012; SANCHEZ et al., 2011).

Segundo revisão realizada pela OMS, a maioria dos dados sobre prevalência e deficiências de vitamina B12 e ácido fólico são derivados de pesquisas relativamente pequenas e locais. Dados dessa revisão e de inquéritos nacionais de alguns países sugerem que as deficiências de ambas as vitaminas, podem ser um problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, em todos os grupos populacionais e em países em diferentes níveis de desenvolvimento (BENOÍST, 2008).

Indivíduos com deficiência clínica ou subclínica de vitamina B12 podem ou não apresentar sintomas, e em ambos os casos sofrerem consequências prejudiciais à saúde, inclusive associações com anemia megaloblástica, doenças cardiovasculares e disfunções neurológicas (GAMMON et al., 2012).

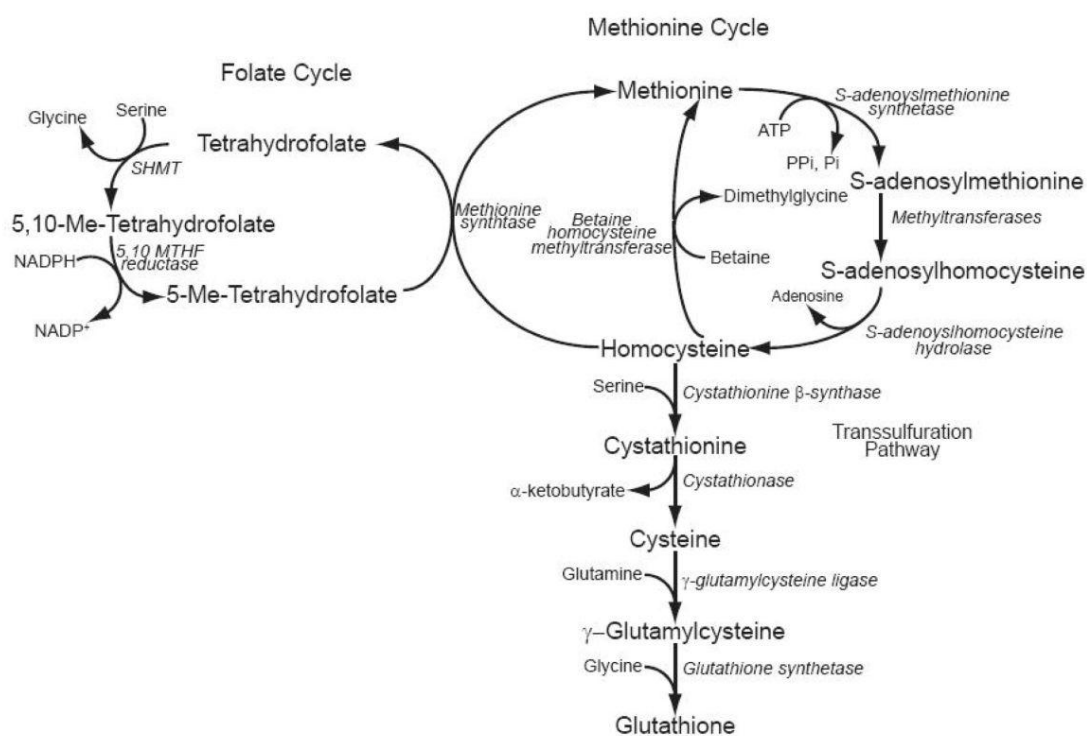
No Brasil, em 2002, foi instituído o programa de fortificação de farinhas de trigo e milho, na tentativa de aumentar a oferta deste nutriente na dieta dos brasileiros (BARBOSA et al., 2011). Nessa direção, cerca de 53 países têm leis para fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho (SANTOS et al., 2013). A recomendação de ácido fólico para adultos maiores de 18 anos é de 320 mcg/dia (EAR) e de 400 mcg/dia (RDA) (FRANCESCHINI et al., 2014).

Nas duas últimas décadas tem aumentado a preocupação com a possibilidade de ingestão de ácido fólico em quantidades elevadas, pois o consumo excessivo dessa vitamina parece acelerar a progressão de lesões pré-cancerosas existentes e não diagnosticadas, além da possibilidade de mascaramento do diagnóstico da anemia por deficiência de vitamina B12 (SANTOS et al., 2013).

Segundo Stover (2004), as vitaminas do complexo B têm merecido destaque como nutrientes-chave envolvidos na manutenção da saúde e na prevenção de doenças. O folato e as

vitaminas metabolicamente relacionadas, dentre elas B6 e B12, têm sido associados à proteção contra alguns tipos de câncer e à redução da concentração sanguínea de homocisteína (COLLIN et al., 2010). Por outro lado, a elevação dos níveis de homocisteína é considerada como fator de risco para a ocorrência de eventos adversos, como demência, doença de Alzheimer, fratura óssea, cânceres, sobretudo doenças cardiovasculares (MCNULTY; SCOTT, 2008). O Esquema do Ciclo do Folato pode ser observado na figura abaixo (Figura 1):

Figura 1: Esquema do Ciclo do Folato



Fonte: Hitchler; Domann, 2007.

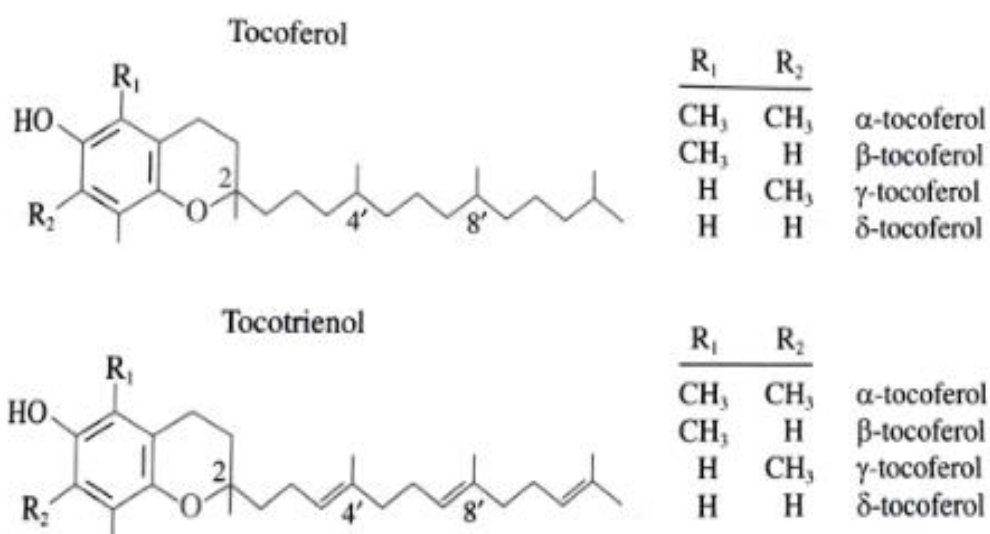
Um número limitado de pesquisas científicas estudando essa relação folato – DM tem sido conduzido em estudos experimentais (SOLOMON, 2015), pequenos ensaios clínicos (GARGARI, 2011; SMITH, 2015), e em crianças (WILSHIRE et al., 2015). Foi encontrado apenas um estudo observacional de coorte relativamente grande, conduzido em população antes da fortificação com folato. Entretanto, essa pesquisa não relacionou níveis de homocisteína e vitamina B12, considerada fator de confusão em estudos para determinar uma possível associação entre diabetes e ácido fólico sérico (GAUR et al., 2015) e possivelmente com valores glicêmicos.

Selhub e Rosenberg (2016) mostraram que o aumento recente do consumo de ácido fólico pela população, através da fortificação de alimentos e uso de suplementos, tem causado efeitos adversos na saúde de idosos que participaram do NHANES (1999-2002), apresentaram sinais de deficiências de vitamina B12, alto nível plasmático de ácido fólico com exacerbação clínica e bioquímica dessas vitaminas, baixo desenvolvimento cognitivo, níveis plasmáticos elevados de homocisteína, além de estar associada a baixa atividade das células natural Killer.

2.3. VITAMINA E

A vitamina E é referente a uma família de compostos considerados antioxidantes lipossolúveis, capazes de prevenir a peroxidação lipídica. As formas de vitamina E incluem quatro tocoferóis (α , β , γ e δ) e quatro tocotrienóis (α , β , γ e δ). A estrutura comum a todas as formas de vitamina E consiste em um anel cromanol ao qual está ligada a cauda hidrofóbica isoprenóide com 16 carbonos. Os tocotrienóis são sintetizados exclusivamente por organismos fotossintéticos, sendo os óleos derivados de plantas as principais fontes de vitamina E na dieta humana. Os tocotrienóis são encontrados nos óleos de palma, cevada, aveia e farelo de arroz, tendo maior atividade antioxidante do que os tocoferóis (DUNCAN; SUZUKI, 2017). Na figura abaixo é apresentada a Estrutura dos tocoferóis e dos tocotrienóis (Figura 2).

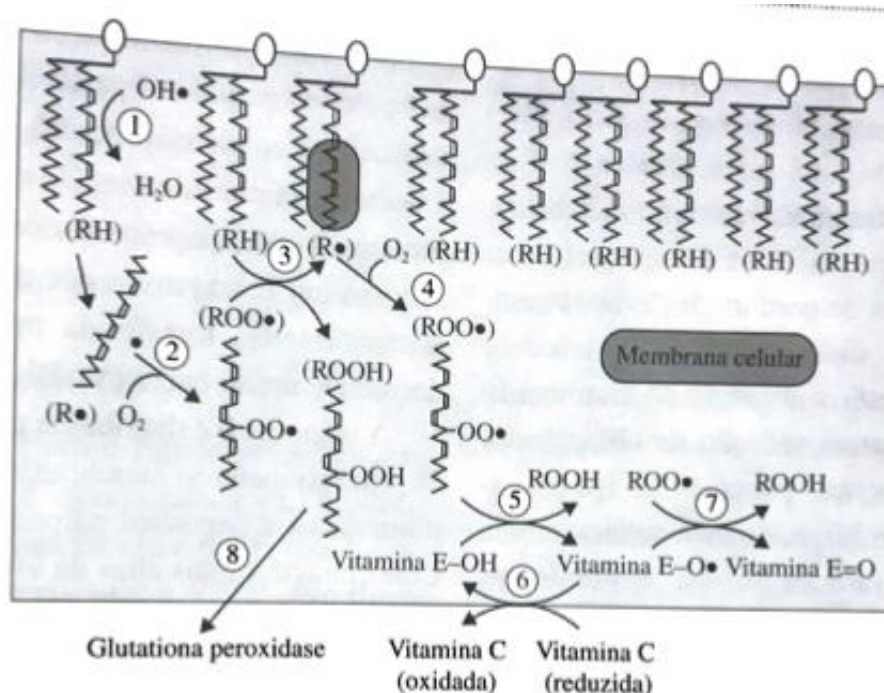
Figura 2: Estrutura dos tocoferóis e dos tocotrienóis.



É o antioxidante lipossolúvel mais importante na célula, protegendo os fosfolipídios insaturados da membrana da degradação oxidativa das espécies de oxigênio altamente reativas e de outros radicais livres. Essa função é realizada por meio da doação de um hidrogênio. E esse processo é chamado de bloqueio do radical livre (MAHAN et al., 2016).

Todas as formas de vitamina E são potentes antioxidantes à medida que eliminam radicais de peróxido lipídico ao doar hidrogênio do grupo fenólico no anel de cromanol. Por possuir uma fração fenólica similar, todas as formas de vitamina E são consideradas como potentes atividades antioxidantes (JIANG, 2014). Por outro lado, os tocotrienóis parecem ser melhores do que o α – tocoferol em radicais de peróxido de limpeza, devido à distribuição mais uniforme de tocotrienóis na bicamada de fosfolipídios e uma interação mais efetiva com radicais de peróxido lipídico do que tocoferóis de membrana (PACKER et al., 2014; WONG; RADHAKRISHNAN, 2012). Tal função antioxidante da vitamina E é ilustrada na Figura 3.

Figura 3: Função antioxidante da vitamina E

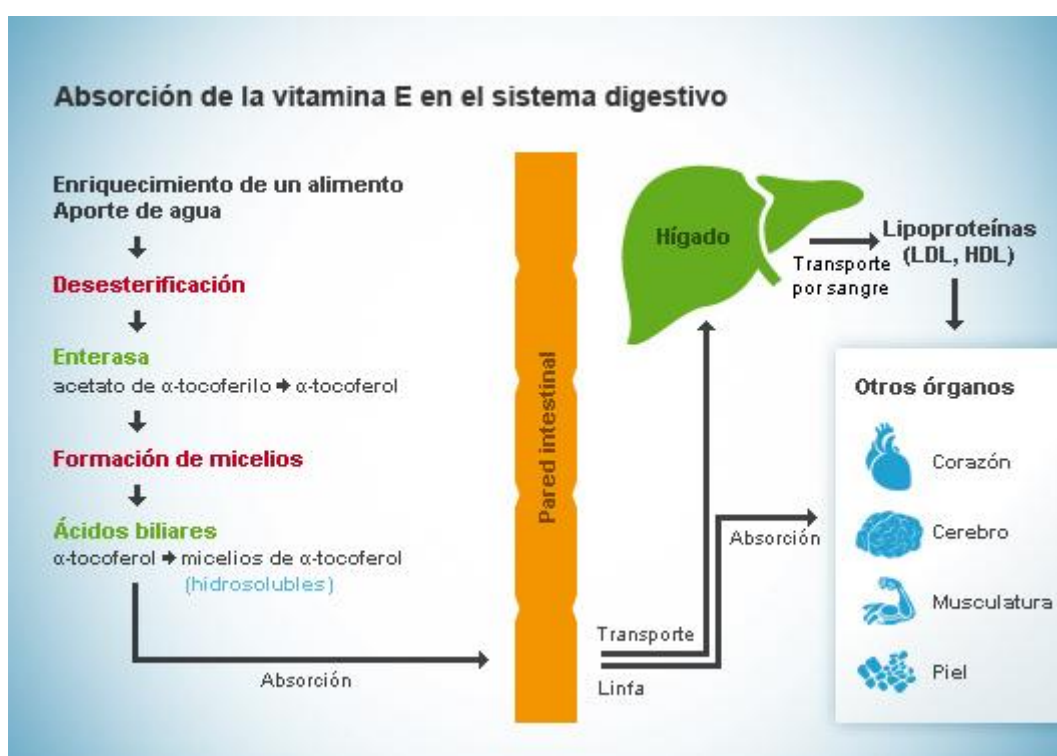


Fonte: Skeaff, 2011.

Ademais, a vitamina E desempenha um papel crítico como um antioxidante em várias condições patológicas, incluindo diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurovegetativos. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese do diabetes e suas complicações (TAKITANI et al., 2014).

Sua absorção é bem eficiente, de 50 a 70% da ingestão habitual de vitamina E, mas diminui substancialmente em doses altas, na ausência de ácidos biliares ou de enzimas digestivas de gorduras, lesão do revestimento gastrointestinal ou incapacidade de sintetizar quilomícrons. Em relação à sua toxicidade, é raro. A ingestão de 50 a 200 mg/dia nos estudos epidemiológicos prospectivos está associada ao risco reduzido de doença arterial coronariana. Entretanto, ingestões tão altas como essa não conseguem ser atingidas com dietas comuns, exigem suplementos de vitamina E. A associação entre o uso de suplementos de vitamina E e o risco reduzido de doença arterial coronariana pode ser causada por outros fatores de confusão, isto é, estilo de vida dos indivíduos que utilizam suplementos de vitaminas provavelmente é diferente do estilo de vida dos indivíduos que não utilizam (SKEAFF, 2011). O ciclo de absorção da vitamina E é ilustrado na figura 4.

Figura 4: Absorção da vitamina E



Fonte: <https://www.google.com/search?q=imagens+do+metabolismo+da+vitamina+E&tbm=isch&s>

Xu et al. (2014) consideram que a vitamina E é um poderoso antioxidante lipossolúvel, que diminui o estresse oxidativo associado aos danos causados em pacientes com DM2. Os efeitos antihiperlipidêmicos da vitamina E foram estudados em animais e em humanos, ganhando plausibilidade biológica. Estudos observacionais mostraram que a

ingestão de vitamina E estava inversamente relacionada com o risco de DM2. Além disso, em pacientes com DM2, a suplementação regular de vitamina E está associada a uma melhora significativa no controle glicêmico, o que justifica os estudos que avaliam a suplementação com vitamina E e o controle glicêmico em indivíduos com DM2.

Estudo realizado em João Pessoa sobre o consumo de vitamina E pela população infantil destacou como alimentos fontes mais consumido: iogurte, waffles, tortas, bolo, batatas fritas, óleos e margarinas. Como também que mais de 50% das crianças apresentaram baixo consumo de vitamina E (LIMA et al. 2011).

A suplementação com vitamina E (600 – 900 mg de α – tocoferol) por pessoas com DM2 diminuiu o dano oxidativo e melhorou o controle metabólico. É possível que a vitamina E melhore a estrutura da membrana plasmática e suas atividades correlatas necessárias para o transporte e o metabolismo da glicose (e consequentemente, o controle metabólico). Por causa da diminuição da peroxidação lipídica e do aumento da disponibilidade de GSH, a vitamina E pode ajudar a manter a fluidez da membrana celular, que, por sua vez, pode melhorar a função do transportador de glicose e, assim, a assimilação celular de glicose dependente de insulina. Também foram observados efeitos anti-inflamatórios com a suplementação da vitamina E (GROPPER et al., 2012).

Contudo, ainda não é possível concluir se a suplementação de vitamina E exerce um efeito definitivo sobre o controle glicêmico. Tal relação permanece obscura, não havendo evidência suficiente para apoiá-la.

2.4 GORDURAS VERSUS GLICEMIA

Os estudiosos indicam que a qualidade, assim como a quantidade dos ácidos graxos da dieta, que têm importantes funções na resistência à insulina no Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e a resistência à insulina é um fenômeno pós-prandial ligado ao metabolismo da gordura dietética (HUANG et al., 2017).

Grande parte dos estudiosos relatou sobre as relações entre as análises de ácidos graxos (AG) e resistência à insulina (PETER, 2019) e/ou diabetes (KOH, 2019), concentrando-se em análises que impulsionaram essa área de pesquisa, ao lançar luz sobre alvos de AG potencialmente modificáveis, para a prevenção ou melhoria da resistência à insulina.

Na *Dietary Reference Intakes* (DRIs, 2006) se observa que a razão $w - 6 : w - 3$ (ômega 6, ômega 3) razoável para o adulto é de 5:1 a 10:1, deixando claro que as evidências são insuficientes, sendo este o único índice entre ácidos graxos citados pelas DRIs (INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD, 2006).

Em relação aos efeitos da composição de gordura na dieta sobre a sensibilidade à insulina, há evidências consideráveis em animais experimentais, que gorduras saturadas são prejudiciais, enquanto que os ácidos graxos $w - 3$ e $w - 6$ melhoram a ação da insulina (STORLIEN et al., 1991). Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos estudaram os papéis do estilo de vida e fatores dietéticos (por exemplo, a ingestão de gordura), na prevenção do diabetes (RODRIGUES; SANTOS; LOPES, 2014).

Uma vez que a resistência à insulina está intimamente associada com a ingestão de gordura dietética, os fatores de risco dietéticos contribuindo para a tolerância à glicose diminuída (IGT), (ou seja, apenas uma condição de pré-diabetes), tanto a glicemia de jejum alterada (IFG) como IGT (duas condições pré-diabéticas), podem ser diferentes entre si, assim como os do DM2, podem ser influenciadas de maneira diferentes pelos fatores dietéticos e podem ser tratadas com eficácia, se eles forem melhor compreendidos.

Considerando que os estudos associando o consumo de ácidos graxos com diabetes reforça a relação com os tipos de ácidos graxos insaturados, sobre o risco de morbidade, podendo estas relações ser perdidas pela análise de ácidos graxos individuais, logo uma análise de proporção do consumo, representada por diferentes ácidos graxos, pode ser uma abordagem mais consistente.

Com base na literatura consultada, esse é o primeiro estudo que teve por objetivo identificar e comparar relações proporcionais sobre o consumo alimentar habitual de diferentes índices de ácidos graxos em indivíduos adultos normoglicêmicos e pré-diabéticos.

2.5 CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTOAL (CAT)

A capacidade antioxidante total (CAT) fornece a soma total de ambos antioxidantes, endógeno e exógeno, por isso, dá a imagem completa da capacidade antioxidante. Isto é da maior importância, em comparação com a medição antioxidante individual porque os vários antioxidantes funcionam sinergicamente no sistema para combater os danos oxidativos causados por radicais livres (RANI; MYTHILI, 2014).

2.6 MALONDEALDEÍDO (MDA)

O MDA é um biomarcador, produto secundário da peroxidação lipídica, derivado da β -ruptura de endociclicização de ácidos graxos polinsaturados, tais como ácido linoléico, araquidônico e docosahexaenóico. Ele é considerado um candidato potencial para ser escolhido como um biomarcador geral de lesão oxidativa no plasma (HALLIWEL; GURRERIDGE, 2007; LUZ et al., 2011).

3 ABORDAGEM METODOLÓGICA

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de caráter transversal vinculado a uma pesquisa de base populacional intitulado “II Ciclo de Diagnóstico e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças não Transmissíveis mais Prevalentes da População do Município de João Pessoa/PB” (II DISANDNT/PB), financiado pela FAPESQ/MS/CNPQ, aprovado através do edital 001/2013, que foi conduzida no período de maio de 2015 a maio de 2016, gerando um banco de dados representativo da população das Zonas Leste e Oeste de João Pessoa, para todas as faixas etárias e níveis socioeconômicos. Para tanto, foram preenchidos formulários contendo informações sobre as características socioeconômicas, demográficas e epidemiológicas, hábitos de vida, consumo alimentar através de recordatórios alimentares, dados de avaliação antropométrica e exames hematológicos e bioquímicos.

3.2. QUESTÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa do II DISANDNT/PB, ao qual está vinculado à presente tese foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPB, sob o protocolo nº 0559/2013, segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes da Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (ANEXO A).

Após a identificação das quadras sorteadas do município de João Pessoa e identificação dos domicílios, os pesquisadores apresentaram-se aos moradores, relatando o objetivo do estudo e solicitando a participação na pesquisa. Assim, foram respeitadas as diretrizes éticas que regem as pesquisas com seres humanos, esclarecendo o caráter voluntário e demais aspectos relevantes da pesquisa aos participantes. Ademais, para validar a participação dos indivíduos, residentes nos domicílios selecionados, estes deram o seu consentimento mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para realização da presente tese, um estudo inédito de base populacional, representativo de adultos das Zonas Leste e Oeste do município de João Pessoa foi realizado e constatou-se que a referida população é superior a 10.000 habitantes, conforme dados do Censo Demográfico do IBGE em 2010, e a fração amostral é menor que 5%, não sendo necessário o fator de correção de população finita. Assim, a definição da amostra mínima necessária para que os estimadores dos parâmetros populacionais tenha um nível de confiabilidade de 95% (que equivale a um valor crítico tabela $Z_{\alpha/2}$ de 1,96) foi feita utilizando o seguinte procedimento de cálculo (BOLFARINE; BUSSAB, 2005):

$$n^* = \frac{\hat{\sigma}^2 Z_{\alpha/2}^2}{E^2}$$

Logo:

$$n^* = \frac{2.601,93^2 \times 1,96^2}{332^2} \approx 236$$

em que: n^* é o menor tamanho que pode ter uma amostra para que a estimativa apresente o nível de 95% de confiança, um desvio igual ou inferior ao erro tolerado (E); o erro máximo (E) admitido é de 15% do valor médio da renda dos adultos das zonas Leste e Oeste obtidos pelo “Primeiro ciclo de diagnósticos e intervenção da situação alimentar, nutricional e das doenças não transmissíveis mais prevalentes da população do município de João Pessoa/PB - I DISANDNT/JP”(07/2008-01/2010); $\hat{\sigma}$ = desvio-padrão do valor da renda dos adultos das zonas leste e oeste da cidade obtido no “Primeiro Ciclo de Diagnósticos e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças Crônicas não Transmissíveis mais Prevalentes da População de Município de João Pessoa/PB” (I DISANDNT/JP).

Considerando que a média da renda dos indivíduos adultos das zonas Leste e Oeste foram obtidas dos dados do I DISANDNT/JP (07/2008-01/2010), que foi de R\$ 2.213,26, com desvio padrão de R\$ 2.601,93 e margem de erro de R\$ 3320,00 na renda, a amostra mínima de adultos em João Pessoa nas zonas Leste e Oeste estatisticamente representativa com o nível de confiança de 95% seria de 236 adultos, sendo a amostra total desta tese de 233 adultos, com base na exclusão de 9 indivíduos com glicemia menor ou igual a 60 e 24

indivíduos excluídos por apresentarem glicemia de jejum superior a 125 mg/dL, sendo considerada representativa da população estudada.

3.3.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos de faixas etárias entre 20 – 59 anos;
- Indivíduos com glicemia de jejum normal e pré - diabéticos;
- Indivíduos com estado cognitivo preservados.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Indivíduos diabéticos e hipoglicêmicos;
- Indivíduos usuários de suplemento de polivitamínicos em geral;
- Gestantes.

3.4 PROTOCOLO AMOSTRAL

A amostra representativa dos indivíduos adultos foi selecionada nas regiões Leste e Oeste do município de João Pessoa com base em informações fornecidas pela prefeitura, como mapa do município, número de quadras por bairro (Figura 5) e dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

Figura 5: Mapa utilizado no sorteio de quadras, João Pessoa/PB.



Fonte: Prefeitura Municipal de João Pessoa/PB (foto do bairro de uma das regiões estudada).

O cálculo da casuística foi baseado em um procedimento amostral único, composto em níveis. Devido à presença de heterogeneidade sobre a variável "renda" e a relação existente entre renda, prevalência de doenças e nutrição (KAC et al., 2007), utilizou-se uma amostragem estratificada (COCHRAN, 1977) sobre as quadras, em um primeiro nível. Neste, classificou-se os bairros das Zonas Leste e Oeste do município por classe de renda em 4 estratos, segundo informações obtidos junto ao IBGE (2010).

Além do referido mapa, utilizado no sorteio de quadras, são apresentados na sequência abaixo os critérios utilizados para a estratificação final da amostra, no Quadro 2, bem como a estratificação dos bairros por renda com desvio padrão e peso de cada estrato, que pode ser observada no Quadro 3.

Quadro 2: Critérios para estratificação final da amostra.

Critérios para estratificação (4 Estratos)	Estratificação final (4 Estratos)
Até 2,5 salários mínimos*	Estrato1: bairros de até 2,5 salários mínimos
Até 5 salários mínimos	Estrato2: bairros de 2,5 até 5 salários mínimos
Até 10 salários mínimos	Estrato 3: bairros de 5 até 10 salários mínimos
Maior que 10 salários mínimos	Estrato 4: bairros com mais de 10 salários mínimos

Fonte: COSTA et al. II DISANDNT/JP, 05/2015-05/2016. *O valor do salário mínimo foi de R\$510,00, de acordo com o Ministério do Trabalho e Emprego (2010).

Após a estratificação calculou-se o tamanho da amostra com base no cálculo proposto por COCHRAN (1977), para amostras estratificadas, ou seja, o n de quadras representativas por zona utilizando a fórmula abaixo:

$$n = \frac{(\sum_{h=1}^H W_h \sigma_h)^2}{e^2}$$

- $e = B/z$ É a margem de erro aceita, sendo B o erro máximo desejado.
- H é o número de camadas que dividimos a amostra e h é um índice que se refere a um estrato concreto.
- σ_h É o desvio padrão da variável-objeto em cada estrato h.
- W_h é o peso que o estrato tem na amostra (tamanho do estrato a respeito do total da amostra). Se falamos sobre amostra estratificada proporcional, cada

Wh é igual a proporção que tal camada representa na população. Se falamos da amostra estratificada ótima, cada Wh se calcula em função da dispersão dentro de cada camada.

Após a obtenção do tamanho da amostra foi calculado o peso de cada estrato, denotado pelo símbolo Wh distribuindo a amostra proporcionalmente, conforme Quadro 4, onde obteve-se o n de quadras por zona de acordo com seu estrato. Para obter o peso de cada estrato utilizou-se a seguinte fórmula (SILVA; MORAES; COSTA, 2009):

$$Wh = \frac{Nh}{N}$$

Assim, pode-se calcular a amostra por zona (Quadro 3):

$$nh = wh n$$

Quadro 3: Estratificação dos bairros por renda com desvio padrão.

Zona	Estrato	Quadras Totais ¹	Bairros	Sh	Wh
LESTE	2	177	2	101.1163	0.0196165
LESTE	3	402	5	14.7309	0.0445528
LESTE	4	1083	9	83.1941	0.1200266
OESTE	1	569	4	92.3594	0.0630611
OESTE	2	577	3	145.5690	0.0639477
OESTE	3	153	1	0.0000	0.0169567

¹ De acordo com o IBGE (2010).

Fonte: COSTA et al. II DISANDNT/JP, 05/2015-05/2016. Abreviações: Sh: desvio – padrão/ Wh: peso de cada estrato.

Quadro 4: Cálculo da estimativa do tamanho da amostra, por zona.

Zona	Quadras Totais	Bairros	Sh	Wh	Número de quadras por Zona
LESTE	177	2	101.1163	0.0196165	7
LESTE	402	5	14.7309	0.0445528	14
LESTE	1083	9	83.1941	0.1200266	38
OESTE	569	4	92.3594	0.0630611	20
OESTE	577	3	145.5690	0.0639477	20
OESTE	153	1	0.0000	0.0169567	6

Fonte: COSTA et al. II DISANDNT/JP, 05/2015-05/2016. Abreviações: Sh: desvio – padrão/ Wh: peso de cada estrato.

Como observa-se no Quadro 2, na zona Leste nenhum bairro se enquadrava no estrato 1 e na zona Oeste nenhum bairro se enquadrava no estrato 4. Assim, o total dos bairros, que foram visitados correspondentes às zonas Leste e Oeste do município de João Pessoa, foi de 24, totalizando 2961 quadras, com uma estimativa de visitas em 105 quadras (Quadro 3).

Após definido o número de quadras, a serem amostradas para cada bairro (Quadro 4), realizou-se o sorteio das mesmas, para tanto fez-se necessário o mapa do município com as quadras numeradas, gerando números aleatórios com distribuição uniforme, utilizando um gerador de números pseudoaleatórios, no *software Core R Development Team* (2006) para o sorteio. A quadra sorteada serviu de referência para a seleção dos domicílios a serem visitados, ou seja, todos os domicílios das quadras sorteadas foram visitados. Abaixo, no Quadro 5, é apresentada a amostra de quadras por bairro, o número de quadras sorteadas por bairro, bem como as zonas visitadas:

Quadro 5: Amostra de quadras por bairro, número de quadras sorteadas por bairro e zonas visitadas.

BAIRRO	ESTRATO	NÚMERO DE QUADRAS SORTEADAS	ZONA
PONTA DO SEIXAS	4	1	LESTE
PENHA	2	1	LESTE
AEROCUBE	4	4	LESTE
BESSA	3	6	LESTE
JD. OCEANIA	4	12	LESTE
PORTAL DO SOL	4	2	LESTE
TAMBAÚ	4	2	LESTE
TAMBAUZINHO	4	2	LESTE
CABO BRANCO	4	4	LESTE
ALTIPLANO	3	2	LESTE
MANAIRA	4	9	LESTE
MIRAMAR	4	4	LESTE
SÃO JOSE + BRISAMAR+	3	6	LESTE
JOÃO AGRIPINO			
CASTELO BRANCO	2	4	LESTE
TRINCHEIRAS	2	3	OESTE
ALTO DO MATHEUS	1	5	OESTE
OITIZEIRO	1	10	OESTE
VARJÃO	1	2	OESTE
CRISTO REDENTOR	2	10	OESTE
CRUZ DAS ARMAS	2	7	OESTE
JAGUARIBE	3	6	OESTE
ILHA DO BISPO	1	3	OESTE

Fonte: COSTA et al. II DISANDNT/JP, 05/2015-05/2016.

O número de quadras, observado no Quadro 3, foi arredondado de forma que a soma das quadras de cada estrato não fosse inferior ao obtido anteriormente (105 quadras), de modo a preservar a significância adotada de 0,05. Observa-se também que alguns bairros estão juntos, pois, foi seguida a divisão utilizada nos mapas da Prefeitura de João Pessoa. Na Figura 6 é indicado o Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Leste do município

de João Pessoa e, na Figura 7, o Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Oeste do município de João Pessoa.

Após conclusão do procedimento de campo foram computados os números de quadras e de domicílios visitados. As equipes treinadas, após reconhecerem a quadra sorteada, foram instruídas a selecionar todos os domicílios da quadra a serem visitados. As quadras que não apresentaram residências, as residências em que os responsáveis não aceitaram participar da pesquisa e a quantidade de indivíduos que não aceitaram participar nas residências sorteadas foram computadas e realizadas um novo sorteio de quadras aleatoriamente, de modo a minimizar as perdas. Em cada residência sorteada todos os indivíduos, adultos na faixa etária entre 20 – 59 anos, foram convidados a participar da pesquisa por meio de aplicação dos questionários de caracterização socioeconômica e demográfica, caracterização epidemiológica, avaliação do consumo alimentar, antropometria e avaliação bioquímica.

Figura 6: Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Leste do município de João Pessoa.

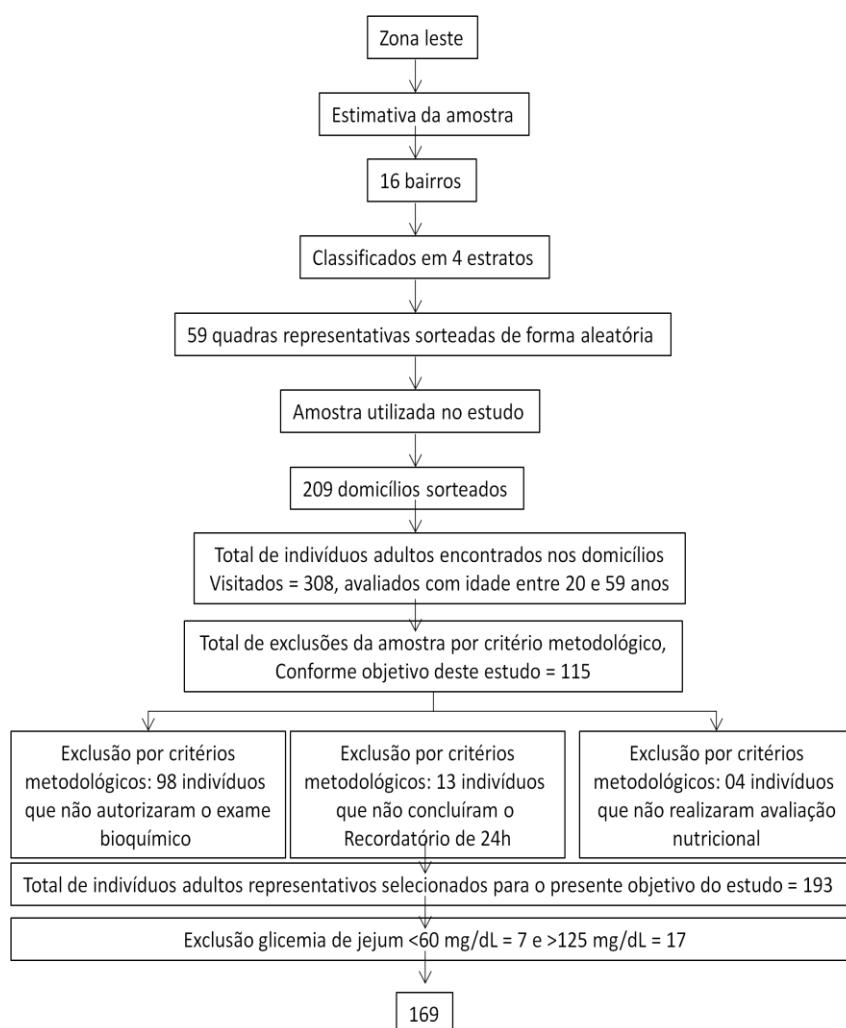
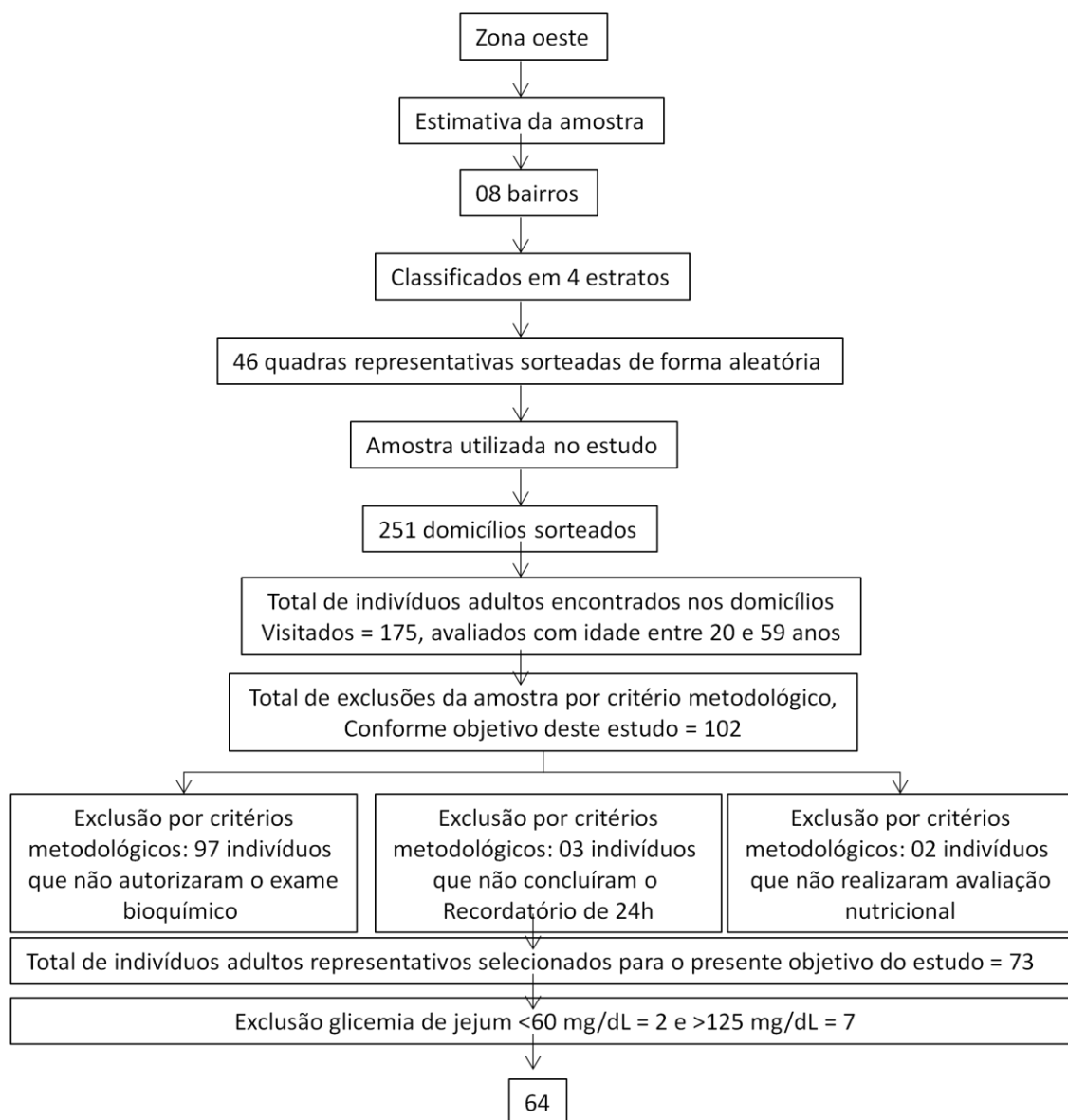


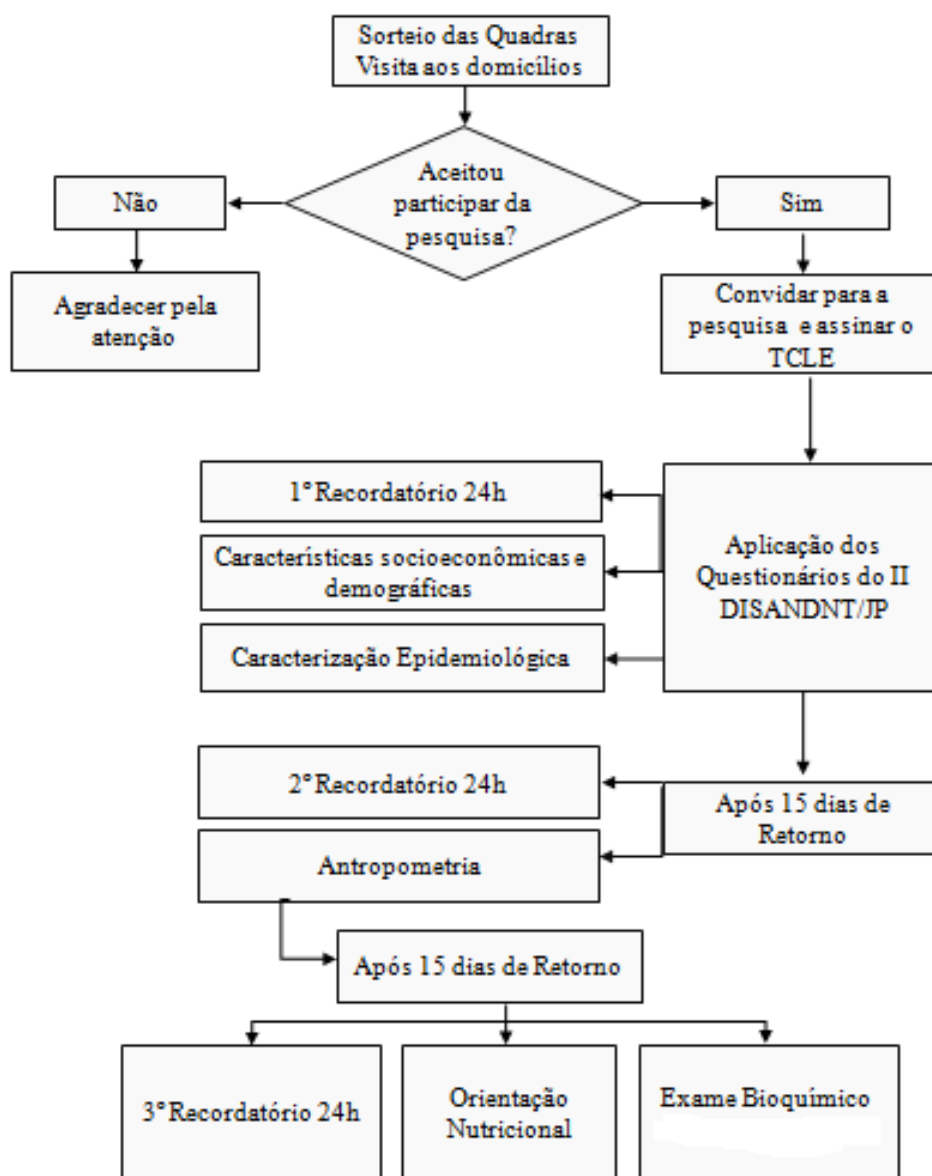
Figura 7: Diagrama dos cálculos para definição da amostra da Zona Oeste do município de João Pessoa.



3.4.1 COLETA DE DADOS

As visitas domiciliares e a aplicação dos questionários da pesquisa foram realizadas por equipes de pesquisadores graduandos do Curso de Nutrição, mestrands e doutorandos do Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição (PPGCN) da UFPB, devidamente treinados previamente ao início da coleta de dados e após realização do estudo piloto, seguindo o protocolo descrito na figura 8, na qual há um Fluxograma da coleta de dados, detalhando todo o procedimento realizado.

Figura 8: Fluxograma da coleta de dados.



Fonte: COSTA et al. II DISANDNT/JP, 05/2015 – 05/2016

3.4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medições de peso e altura foram realizadas em triplicata, e utilizou-se a média dos três valores. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda os seguintes pontos de cortes para classificar índice de massa corporal de corte para classificar o estado nutricional, com base no IMC em adultos de 20 a 59 anos de idade: $<18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ (baixo peso), 18,5-24,9

kg / m² (peso normal), 25.0- 29,9 kg / m² (excesso de peso), 30.0-39.9 kg / m² (obesidade), e ≥ 40 kg / m² (extremamente obesas) (WHO, 2002).

3.4.3 ESTILO DE VIDA

Para avaliação do estilo de vida foram consideradas a prática de atividade física, ingestão de álcool, hábito de fumar e morbidades. Os participantes foram questionados sobre a prática de atividade física (sim ou não), quanto à frequência desta de acordo com o número de vezes por semana, tempo da realização da atividade em minutos e a modalidade, informações sobre consumo de álcool (com que frequência, se consumia seis porções ou mais de bebida alcoólica em uma ocasião). Em relação ao tabagismo, os indivíduos foram indagados quanto ao hábito de fumar, ou seja, se eram fumantes (sim ou não) se fumou até os últimos seis meses, se já foram fumantes, e, se sim, quando deixaram de fumar. Caso fumante, era questionado também o número de cigarros consumidos por dia, semana ou mês.

Além disso, perguntou-se sobre as morbidades referidas (hipertensão, diabetes, obesidade, doença cardiovascular e dislipidemia), se foram diagnosticadas por médico, seja do serviço público ou privado, e se fazia uso de medicamentos, sobretudo, de interesse para esta pesquisa, o uso de anti-inflamatórios e aspirina. Todas as informações foram obtidas através do questionário de caracterização epidemiológica (ANEXO D).

3.4.4 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar foi realizada utilizando o Recordatório 24 Horas (R24h). Foram aplicados 3 R24hs, em um intervalo de quinze dias, tendo sido contemplado um dia do final de semana. Para preenchimento do R24h, os indivíduos referiram alguns dados que incluem: hora, identificação do alimento ou bebidas consumidas; características detalhadas como o tipo, ingredientes que compõem as preparações, marca, forma de preparo e identificação da quantidade consumida, de acordo com o tamanho da porção e com medidas caseiras. Com o auxílio de álbum de desenhos de alimentos com medidas caseiras nas três dimensões (pequena, média, grande e extragrande), desenhados com base no peso real do consumo médio de alimentos validados para esta população, com o objetivo de quantificar de forma mais eficaz, o tamanho das porções consumidas, minimizando prováveis deficiências de memória dos indivíduos entrevistados (LIMA et al., 2008; ASCIUTTI et al., 2005).

Assim, foram aplicados os recordatórios de 24 horas e os alimentos mencionados, foram transcritos e padronizados em um documento auxiliar. Todos os alimentos foram convertidos em gramas com auxílio do manual de porções média em tamanho real baseado no programa *Dietsys* para estudo de base populacional (ASCIUTTI et al., 2005).

As preparações dos alimentos foram desmembradas segundo seus ingredientes e quantidades. Os alimentos foram avaliados pelo *software* de Nutrição, *Dietwin* 2013. Este software conta com aproximadamente 5.230 alimentos e receitas cadastrados de acordo com a tabela TACO 4ª versão e a tabela DIETWIN, que é uma compilação de várias tabelas, como IBGE, USDA para o cálculo do folato, α - tocoferol e diferentes tipos de gorduras, CENEXA, Alemã, Repertório Geral dos Alimentos, Fichas técnicas de receita. Ademais, utilizou-se nesse estudo o Método de múltiplas fontes (*Multiple Source Method* - MSM), online, disponível no site (<https://msm.dife.de/tps/msm/>). O MSM é uma técnica estatística proposta pela *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) (MSM, 2012). Esse método engloba dois modelos de regressão, um para os dados positivos de ingestão diária e outra para o caso de consumo esporádico, e é aplicável para nutrientes e ingestão de alimentos.

3.4.5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Foram realizados os exames bioquímicos de capacidade de antioxidante total (CAT), malonaldeído (MDA), homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, vitamina E e glicemia plasmática.

Todos os indivíduos foram informados sobre a necessidade de jejum de 12 horas antes da coleta de sangue, por meio de ligação para realizar o agendamento do dia e horário. As coletas sanguíneas foram realizadas nos domicílios por enfermeira com plena experiência em coleta sanguínea. Esta foi realizada nos indivíduos adultos de ambos os sexos, ao término da aplicação do terceiro recordatório.

Para a coleta das amostras sanguíneas foram utilizados tubos estéreis a vácuo (dois tubos de 4 ml cada) sendo um para análise de soro (tubo com ativador de coágulo), e outro tubo para análise de plasma (com anticoagulante EDTA – Ácido Etilenodiaminotetracético). O sangue era coletado na veia braquial e o garrote posicionado na linha média do braço.

3.4.5.1 CAPACIDADE DE ANTIOXIDANTE TOTAL – CAT

A avaliação da capacidade antioxidante total foi feita por meio de DPPH (1,25 mg diluído em 100ml de etanol e mantido sob proteção de luz). Para análise, 100 µl de plasma foram adicionados a 3,9 ml de solução DPPH, agitado em vórtex, colocado em repouso por 30 minutos e, em seguida, centrifugado a 10.000 rpm por 15 minutos a 20° C. O sobrenadante foi usado para leitura em espectrofotômetro em 515 nm de comprimento de onda, usando água destilada como branco. O resultado é expresso em percentual de atividade antioxidante (0 – 100%). Sendo estas análises realizadas no Laboratório de Estudos do Treinamento Físico aplicado ao desempenho e a saúde, do Departamento de Educação Física da Universidade Federal da Paraíba.

3.4.5.2 MALONDEALDEÍDO (MDA)

A atividade oxidante foi quantificada por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos, conforme método descrito por Ohkawa; Ohishi e Yagi (1979). Para isso, 250 µl do plasma foi adicionado a KCl e incubado em banho maria a 37° C por 60 minutos. Em seguida, a amostra foi precipitada com ácido perclórico AA 35% e centrifugada a 14000 rpm por 10 minutos a 4°C. O sobrenadante foi transferido para novos microtubos onde foi adicionado 400µl de ácido tiobarbitúrico a 0,6% e incubado de 95° - 100° C por 30 minutos. Após resfriamento, o material foi lido em espectrofotômetro ultravioleta (Biospectro, modelo SP 22, Brasil) a um comprimento de onda de 532nm. O valor de referência é de 2,3 a 4,0 umol/L. Sendo estas análises realizadas no Laboratório de Estudos do Treinamento Físico aplicado ao desempenho e a saúde, do Departamento de Educação Física da Universidade Federal da Paraíba.

3.4.5.3 HOMOCISTEÍNA

A análise das concentrações de homocisteína foi realizada no Laboratório Clínico, a partir do método de Kuo, Cale e Mcdowell (1997) para aplicação em cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC – *high performance liquid chromatography*) com detecção fluorimétrica e eluição isocrática.

Esse método consiste na separação do plasma através do uso de anticoagulante EDTA na coleta de sangue e posterior centrifugação. O plasma é tratado com agente redutor triscarboxietilfosfina (TCEP) para separação da homocisteína em duas moléculas de Hcy e daquelas ligadas a proteínas plasmáticas, permitindo a quantificação da Hcy total.

Após a interrupção da reação e precipitação das proteínas com ácido tri-cloro acético (TCA), centrifuga-se novamente para separação das proteínas. O sobrenadante é transferido para outro recipiente para reagir com o agente 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonato (SBD-F), específico para marcação fluorescente do átomo de enxofre. Após incubação, o produto é injetado em um HPLC utilizando coluna de fase reversa, ocorrendo a detecção em cerca de 7 minutos. A detecção da fluorescência dos compostos separados é feita com detector ajustado para excitação 385nm e emissão 515nm (KUO; CALE; MCDOWELL, 1997).

3.4.5.4 ÁCIDO FÓLICO

As análises do ácido fólico foram realizadas no Laboratório Clínico, pelo método de Quimioluminescência, utilizado para os procedimentos de análise das concentrações séricas de ácido fólico, cujo valor de referência foi $> 3,10$ ng/ml e a sensibilidade analítica de 0,5 ng/mL.

3.4.5.5 VITAMINA B12

A análise da vitamina B12 foi realizada no Laboratório Clínico. As concentrações séricas de vitamina B12 foram avaliadas através de imunoensaio de electroquimioluminescência com valor de referência de 180 pg/mL a 914 pg/mL.

3.4.5.6 VITAMINA E

A dosagem da vitamina E foi realizada no Centro de Investigação em Micronutrientes – CIMICRON/UFPB, em HPLC – Cromatografia líquida de alta resolução, de marca Dionex, *Ultimate 3000*, tipo de coluna e detector Alclclaim C 18,5 um 18 à 4,6 x 250 mm, com *Wavelength* detector operando na região ultravioleta a 295 nm (α – tocoferol), *column* *compartimento guarda-nucleosil* (18) -20 μ L, *Autosampler* e *Pump*, tendo como pico de

retenção 7,8 min (α – tocoferal), fluxo de fase móvel de 1,2 ml/min, fase móvel *Dichlomethane-acetonitrile-methanol* (20:50:30, v/v/v), tendo como valor de referência 5 a 20 mg/L.

3.4.5.7 GLICEMIA PLASMÁTICA

As concentrações de glicose sanguínea foram determinadas através do método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (GOD –Trinder), através do Kit comercial glicose *PAP Liquiform* (Lab – test, Minas Gerais, Brasil), seguindo as instruções do fabricante. A absorbância foi obtida no analisador automático *Labmax -240-premium* (Labtest, Minas Gerais, Brasil), no comprimento de onda 505nm. Valores de referência – 70 a 110 mg/dL.

4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada inicialmente uma análise descritiva das características da amostra representada pela frequência simples utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão). Os dados foram avaliados quanto à normalidade utilizando o teste de Lilliefors, que é um derivado do teste de Kolmogorov-Smirnov (SIEGEL, 1977). Foi realizada análise de regressão múltipla segundo os modelos abaixo mencionados. A análise estatística foi desenvolvida através do *Software STATA*, considerando um valor de $p < 0,05$, como significativo.

Artigo 1:

Modelo 1: Níveis glicêmicos $60 \leq < 100 \text{ mg/dL} = \beta_0 + \beta_1 \text{ MDA} + \beta_2 \text{ CAT} + \beta_3 \text{ Homocisteína} + \beta_4 \text{ Ácido fólico} + \beta_5 \text{ Vitamina B12} + \beta_6 \text{ Vitamina E} + \beta_7 \text{ Consumo Vitamina B12} + \beta_8 \text{ Consumo Ácido Fólico}$.

Modelo 2: Níveis glicêmicos $\geq 100 \text{ a } \leq 125 \text{ mg/dL} = \beta_0 + \beta_1 \text{ MDA} + \beta_2 \text{ CAT} + \beta_3 \text{ Homocisteína} + \beta_4 \text{ Ácido fólico} + \beta_5 \text{ Vitamina B12} + \beta_6 \text{ Vitamina E} + \beta_7 \text{ Consumo Vitamina B12} + \beta_8 \text{ Consumo Ácido Fólico}$.

Artigo 2:

Modelo 1:

Níveis glicêmicos $< 100 = \beta_0 + 2^\circ \text{ tercil de consumo} + 3^\circ \text{ tercil de consumo}$

Modelo 2:

Níveis glicêmicos $\geq 100 \text{ a } 125 = \beta_0 + 2^\circ \text{ tercil de consumo} + 3^\circ \text{ tercil de consumo}$

REFERÊNCIAS

AFRIYIE-GYAWU, E. et al. Serum folate levels and fatality among diabetic adults: A 15-y follow-up study of a national cohort. **Nutrition**, v. 32, p.468-473, 2016.

ADA. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and after categories of glucose intolerance. **Diabetes Care**, Alexandria, v.20, sup.1, p. 215-240, jan. 1997.

_____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, sup. 1, p. 62-69, jan. 2011.

_____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 36, sup.1, p. 567-574, 2013.

_____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 38, sup.1, p. 8-16, 2015.

_____. Standards of medical care in diabetes -2016. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 39, suppl. 1, 2016.

_____. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, supplement 1, v. 40, S11 – 524, 2017.

ALJADA, A. et al. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha Messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. **Metabolism**, v.55, p. 1177-1185, 2006.

ASCIUTTI, L. S. R. et al. **Manual de Porções média em tamanho real baseado no programa Dietsys para estudo de base populacional**. Universidade Federal da Paraíba, 2005.

BALUZ, K.; CARMO, M. G. T. do; ROSAS, G. The role of folic acid on oncologic prevention an intervention review. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 597-607, 2002.

BARBOSA, L. et al. Factors associated with folic acid use during pregnancy. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 9, p. 246 – 251, 2011.

BARNABÉ, A. et al. Folate, Vitamin B12 and Homocysteine status in pos-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. **Nutrition Journal**, v.14, n.19, p.1-10, feb. 2015.

BENOIST, B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 29, sup. 2, p. 238-244, 2008.

BOLFARINE, H.; BUSSAB, W. O. **Elementos de amostragem**. São Paulo: Edgard Blucher, 269p, 2005.

COCHRAN, W. G. (Ed). **Sampling Techniques**. 3. ed. Nova York: Walter A. Shewhart, 448p, 1977.

COLLIN, S. M. et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 19, p. 1632-1642, 2010.

COUSSIRAT, C. et al. Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia** v. 15, n. 3, p.577-585, 2012.

DUNCAN, K.R.; SUZUKI, Y.J. Vitamin E Nicotinate. **Antioxidants**, v.6, n.1, p.1-14, 2017.

FESTA, A. et al. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabet Med**, v. 19, p. 936-943, 2002.

FISBERG, R. M. et al. Métodos de Inquéritos Alimentares. In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D. M. L.; MARTINI, L. A. **Inquéritos Alimentares: Métodos Básicos e Científicos**. Barueri, São Paulo: Manole, p. 1-29, 2011.

FRANCESCHINI, S. C. C. et al. Necessidades e Recomendações de Nutrientes. In: CUPPARI, L. **Guia de Nutrição: Clínica no Adulto**. 3. ed. Barueri – SP: Manole, p. 1-43, 2014.

GALLAGHER, E. J.; Le ROLTH, D.; BLOOMGARDEN, Z. Review of hemoglobin A (1c) in the management of diabetes. **Journal of Diabetes**, v.1, p.9-17, 2009.

GALLI. et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. **Free Radic Med**, v. 102, p. 16 -36, 2017.

GAMMON, C. S. et al. Vegetarianism, vitamin B12 status, and insulin resistance in a group of predominantly overweight/obese South Asian women. **Nutrition**, v. 28, p. 20-24, 2012.

GARGARI, B. P.; AGHAMOHAMMADI, V.; ALIASGHARZADEH, A. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. **J. Diabetes Res. Clin Pract**, v. 94, p. 33-38, 2011.

GAUR, R. V. et al. Studies on homocysteine, vitamin B12 & folic acid status on patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin. **Int J Contemp Med**, v.3, p. 17-21, 2015.

GROPPER, S. S.; SMITH, J. L.; GROFF, J. L. **Nutrição Avançada e Metabolismo Humano**. 5ª edição, Editora Cengage Learning, 640 p, 2012.

GUNANTI, I. R. et al. Low Serum Vitamin B-12 and Folate Concentrations and Low Thiamin and Riboflavin Intakes Are Inversely Associated with Greater Adiposity in Mexican American Children. **The Journal of Nutrition**, v. 144, n. 12, p. 2027-2033, 2014.

HITCHLER, M.J.; DOMANN, F. E. **Free Radic Biol Med**, v. 43, n.7, p. 1023-1036, 2007.

HUANG, T. et al. Association between dietary fat intake and insulin resistance in chinese child twins. **Br J Nutr**, v. 117, n. 2, p. 230-236, 2017.

HUNT, A.; HARRINGTON, D.; ROBINSON, S. Vitamin B12 deficiency. **The BMJ**, v. 349, p. 1-10, 2014.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Contagem da população 2010**. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, 2010.

IDF. **Diabetes Atlas**. 6. ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2013.

IM/FDA. **Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids**. Washington: National Academy Press, 529 p., 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington (DC): The National Academies Press, 2006.

JIANG, Q. Natural forms of vitamin E: metabolismo, antioxidante and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. **Free Radic Biol Med**, v. 72, p.76 – 90, 2014.

KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D. P. **Epidemiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Editora Atheneu, 580 p., 2007.

KOH, J. et al. TFAM Enhances Fat Oxidation and Attenuates High-Fat Diet – Induced, Insulin Resistance in Skeletal Muscle. **Diabetes**, v. 68, n. 8, p. 1552-1564, 2019.

KUO, K.; CALE, S.; McDOWELL, I. Standardization (External and Internal) of HPLC Assay for Plasma Homocysteine. **Clinical Chemistry**, v. 43, n. 9, p. 1653 – 1655, 1997.

LIMA, et al. Diet and cancer in Northeast Brazil: evolution of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 820 – 828, 2008.

LIMA, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Folatos em vegetais: importância, efeito do processamento e biodisponibilidade. **Alim. Nutr**, v. 14, n.1, p. 123-129, 2003.

LIMA-PALLONE, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Folato, s em brócolis convencional e orgânico e perdas no processo de cocção em água. **Quim. Nova**, v.31, n. 13, p. 530-535, 2008.

LIMA, R. C. P. et al. Baixo Consumo Habitual de Alimentos Fonte de Vitamina E em População Infantil. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v.2, p. 213-219, 2011.

LUNA, et al. α - Tocopherol influences glycaemic control and *miR-9-3* DNA methylation in overweight and obese women under and energy-restricted diet: a randomized, double-blind, exploratory, controlled clinical. **Nutrition & Metabolism**, v.15, n. 49, p.1-11, 2018.

LUZ et al. Papel de agentes antioxidantes na criopreservação de células germinativas e embriões. **Acta Scientiae Veterinarie**, v. 39, p. 956, 2011.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Ácido Fólico. In: COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 4. ed. Atualizada e ampliada, Barueri: Manole, 1368p., 2012.

MAH, E.; BRUNO, R. S. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences. **Nutr. Res**, v. 32, p. 727-740, 2012.

MAH, E. et al. Postprandial hyperglycemia impairs vascular endothelial function in healthy men by inducing lipid peroxidation and increasing asymmetric dimethylarginine: arginine. **J Nutr**, v. 141, p. 1961-1968, 2011.

MAH, E. et al. Supplementation of a gamma-tocopherol-rich mixture of tocopherols in healthy men protects against vascular endothelial dysfunction induced by postprandial hyperglycemia. **J Nutr Biochem**, v. 24, p. 196-203, 2013.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Micronutrientes: Vitaminas**. Edição, Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 13ª edição, Editora Elsevier LTDA, RJ, 2016.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, p. 1509-1516, 1992.

MCNULTY, H.; SCOTT, J. M. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. **Br J Nutr**, v. 99, sup. 3, p. 48-54, 2008.

MORAES, A. S. de. et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, SP. Brasil, 2006. Projetos OBEDIARP. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 929-941, 2010.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v.95,n.2, p. 351-358, 1979.

OMS. **Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2013.

PACKER, L.; WEBER, S.U.; RIMBACH, G. Molecular Aspects of α - tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling. **JN The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 2, p. 369s-373s, 2014.

PETER, C. Metabolic Syndrome – Role of Dietary Fat Type and Quantity. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1-7, 2019.

RAMOS, L.; FERREIRA, E. A. P. Fatores emocionais, qualidade de vida e adesão ao tratamento em adultos com diabetes tipo 2. **Rev. Bras. Crescimento Desenvolv. Hum**, v.21, n. 3, p. 1-8, 2011.

RANI, A. J.; MYTHILI, S. V. Study on total antioxidant status em Relation to Oxidative stress in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Diagnostic and Research**, v. 8, n. 3, p. 108-110, 2011.

RODRIGUES, M. T. G.; SANTOS, L. C.; LOPES, A. C. S. Aconselhamento Nutricional para o Diabetes Mellitus em Serviço de Atenção primária à Saúde. REME – **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 685-690, 2014.

SANCHEZ, H. et al. Comparison of two modes of vitamin b12 supplementation on neuroconduction and cognitive function among older people living in Santiago, Chile: a cluster randomized controlled trial. A study protocol [ISRCTN 02694183] **Nutrition Journal**, v. 10, n. 100, p. 1-9, 2011.

SANTOS, Q. et al. Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 565-571, 2013.

SCHMIDT, N. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil). **Diabetol Metab Syner**, v. 6, n. 123, p.1-9, 2014.

SELHUB, J.; ROSENBERG, I. H. Excessive folic intake and relation to adverse health outcome, **Biochimie**, v. 126, p. 71-78, jul. 2016.

SIEGEL, S. **Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento**. McGraw-Hill do Brasil: São Paulo, 1977.

SILVA, A. H. A.; MORAES, R. M.; COSTA, M. J. C. **Plano amostral utilizando amostragem estratificada juntamente com amostragem sistemática para aplicação do Inquérito nutricional do município de João Pessoa, Paraíba, 2009**. Disponível em: http://www.de.ufpb.br/ronei/anaherminia2009Escola_amostragem2009.

SKEAFF, M. Vitaminas C e E. In: **Nutrição Humana**. MANN, J.; TRUSWELL, S. Editora Guanabara – Koogan LTDA, 3ª edição, Rio de Janeiro, p. 225-231, 2011.

SMITH, A. D. et al. Homocysteine lowering, B vitamins, and cognitive aging. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 101, p. 415-416, 2015.

SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2013 – 2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [Organização José Egídio Paulo de Oliveira; Sérgio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

_____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014 – 2015**/Sociedade Brasileira de Diabetes; [Organização José Egídio Paulo de Oliveira; Sergio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

_____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**/ Adolfo Milech [et al]; Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

_____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017- 2018**/ Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Júnior, Sergio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SKEAFT, M. Vitaminas C e E. In: **Nutrição Humana**. MANN, J.; TRUSWELL, A. S. Guanabara Koogan: 3ª edição, vol. 1, Rio de Janeiro, 2011.

SOLOMON, L. R. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. **Eur.J Clin Nutr**, v. 69, p. 687-692, 2015.

STORLIEN, L. H. et al. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats: relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipids. **Diabetes**, n.40, p. 280 -289, 1991.

STOVER, P. J. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. **Nutr Rev**, v. 62, p. 53-65, 2004. 10.3177/jnsv.60.30.4, 2004.

TAKITANI, K. et al. Vitaminol (TOKYO). **J. Nutr. Sci**, n. 60, v. 6, p. 380-386, 2014.

TITLE, L. M. et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes na effect prevented by vitamins C and E. **J Am Coll Cardiol**, v. 36; p. 2185-2191, 2000.

VALDÉS-RAMOS, R. **Vitamins and type 2 Diabetes mellitus**. [www.ncbi.nlm.nih.gov., pubmed/25388747](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25388747), 2015.

VIGGIANO, C. E. Diabete melito. In: VIGGIANO, C.E. **Guia de Nutrição: Clínica no adulto**. 3. ed., Barueri-SP: Manole, p. 215-249, 2014.

WHO. World Health Organization. **Physical Status: Use and Interpretation of Antropometry**. Report of WHO Expert Committee. Geneva, 1995.

WHO. **The World Health Organization Report 2002**: reducing risks, promoting healthy life. Genève: WHO, 2002.

WILSHIRE, E. J. et al. A NOS3 polymorphism determines endothelial response to folate in children with type 1 or obesity. **J Pediat**, Rio de Janeiro, v. 166, p. 319-325, 2015.

WONG, R. S.; RADHAKRISHNAN, A. K. Tocotrienol research: past into present. **Nutrition Reviews**, v. 70, p. 483-490, 2012.

XAVIER, J. M. et al. Hight frequency of vitamin B12 deficiency in Brazilian population. **Public Health Nutrition**, v.13, n. 8, p. 1191-1197, 2010.

XU, et al. Influence of Vitamin E Supplementation on Glycaemic Control: a Meta – analysis of randomized controlled trials. **Plos One**, v. 9, n.4, p. 1-9, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Saúde e Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Tendo em vista o desenvolvimento do estudo sob o título “Segundo ciclo sobre o diagnóstico e intervenção da situação alimentar, nutricional, serviços de saúde e de doenças não transmissíveis mais prevalentes da população do município de João Pessoa/PB”, a ser realizado com a população do município de João Pessoa/PB, vimos por meio deste, solicitar sua colaboração na participação deste estudo.

Trata-se de um estudo populacional que irá analisar informações familiares sobre condições socioeconômicas, consumo alimentar, doenças mais prevalentes, qualidade dos alimentos consumidos e higiene dentária. Participarão do estudo, crianças menores de 2 anos de idade, crianças, adolescentes, adultos, mulheres gestantes e idosos. Para obtenção de dados e informações serão aplicados, por uma visitadora devidamente capacitada, questionários por meio de visitas domiciliares, a serem agendadas conforme sua autorização e conveniência.

Nesse sentido, solicitamos sua participação e/ou autorização à participação de crianças e idosos de sua família, para a realização de:

- ☐ Responder informações socioeconômicas e consumo alimentar;
- ☐ Submeter-se, e a seus familiares (criança, adolescente, adultos e idoso) à tomada de medidas de peso, altura, circunferência e dobras cutâneas, para avaliação nutricional
- ☐ Coleta de sangue, de adultos e idosos para análise bioquímica de Hemograma Completo, Glicemia, Vitamina A e E, Vitamina B12, Ácido Fólico, PCR, Glicemia, Alfa 1 – glicoproteína ácida, Homocisteína, Malondialdeído, ROS, Interleucinas e epigenético
- ☐ Responder informações sobre higiene dentária;
- ☐ Responder informações sobre armazenamento de alimentos

Destacamos neste termo que:

- Sua participação se dará de forma voluntária, sem prejuízo de qualquer natureza, seja para sua pessoa ou de seus familiares, que por acaso venham a acessar os serviços de saúde;
- Poderá, a qualquer momento, não mais participar do estudo, seja durante o fornecimento dos dados ou mesmo depois de já registrados nos questionários;
- Receberá todas as informações necessárias ao total esclarecimento sobre a natureza e procedimentos desenvolvidos no estudo, particularmente àqueles que dizem respeito à sua participação direta e/ou de seus familiares.

Esclarecemos ainda que, durante todo o desenvolvimento do estudo, seguiremos o que determina a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Por esta razão, pedimos que, após esclarecido e de livre vontade, assine este termo, uma vez que concorda em colaborar voluntariamente neste estudo, e que não tem nenhuma dúvida sobre sua participação.

Participante ou responsável: _____

Prof.^a Dra. Maria José Carvalho Costa

Responsável pela Pesquisa

Impressão dactiloscópica (polegar direito)

Contato:

UFPB/NIESN. Campus Universitário. Centro de Ciência da Saúde.

Castelo Branco s/n. CEP: 58.059-900. João Pessoa/PB. *E-mail*: mjc.costa@terra.com.br.

Fone: (083) 3235-5333 – 3216-7417.

APÊNDICE B – ARTIGO 1

Relação positiva entre concentrações de α -tocoferol plasmático em indivíduos normoglicêmicos e negativa em indivíduos pré-diabéticos não usuários de suplemento.

TÍTULO DA REVISTA: Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.

ÁREA: Nutrição

QUALIS: B2

ISSN: 0964-7058

FATOR DE IMPACTO: 1.37

Highlights

Existe relação entre os níveis de α -tocoferol plasmático classificado entre os valores de referência, em uma população não usuária de suplementos dietéticos, com controle da glicemia em jejum tanto para pré-diabéticos como normoglicêmicos.

No modelo de regressão, e após ajuste utilizando variáveis sobre estresse oxidativo e anti-inflamatórias, como MDA, TAC, homocisteína, ácido fólico, vitamina B12 e α -tocoferol, idade, gênero, IMC, atividade física, hipertensão arterial e perfil lipídico, permaneceram as relações encontradas entre glicemia de jejum e valores de α -tocoferol em normoglicêmicos e pré-diabéticos.

Relação positiva entre α -tocoferol plasmático e glicemia de jejum em indivíduos normoglicêmicos e negativa em pré-diabéticos não usuários de suplemento.

Sônia Cristina Pereira de Oliveira^{1*}, Rafaella Cristhine Pordeus Luna², Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro¹, Keylha Querino de Farias Lima², Raquel Patrícia Ataíde Lima², Cássia Surama Oliveira da Silva², Débora Danuse de Lima Silva², Jessica Vick Bernardo de Oliveira¹, Rejane Santana de Oliveira², Alexandre Sérgio Silva¹, Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves³, Alcides da Silva Diniz⁴, Aléssio Tony Cavalcanti de Almeida⁵, Ronei Marcos de Moraes⁶, Roberto Teixeira de Lima³, Flávia Emília Leite de Lima Ferreira³, Maria José de Carvalho Costa³

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: somalho@hotmail.com, mussara.monteiro@hotmail.com, jessicavick402@gmail.com.

² Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Saúde e Nutrição (NIESN), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: rafaellacpluna@gmail.com, k_farias1@hotmail.com, raquelpatriciaal@hotmail.com, suramajpa2@hotmail.com, debrinhape@hotmail.com, cимicron@yahoo.com.br.

³ Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Departamento de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: alexandresergiosilva@yahoo.com.br, raulceica@ig.com.br, robertotexlima@gmail.com, flaemilia@gmail.com, mjc.costa@terra.com.br.

⁴ Programa de Pós Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. *E-mail*: diniz.alcides@hotmail.com

⁵ Programa de Pós Graduação em Ciências Econômicas Aplicadas e Economia do Setor Público, Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: alessiotony@gmail.com

⁶ Programa de Pós Graduação em Modelos de Decisão em Saúde, Centro de Ciências Exatas da Natureza (CCEN), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: ronei@de.ufpb.br

*Autor correspondente: Centro de Ciências da Saúde (CCS), Departamento de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: somalho@hotmail.com.

RESUMO

Introdução: A hiperglicemia predispõe ao aumento de produção de radicais livres e uma provável redução no plasma de antioxidantes, incluindo a vitamina E. O presente estudo teve como objetivo relacionar os valores de alfa-tocoferol plasmático com os valores de glicemia de jejum em normoglicêmicos e pré-diabéticos não usuários de suplementos em um estudo de base populacional, utilizando variáveis sobre estresse oxidativo e anti-inflamatórias, e para o ajuste, idade, gênero, IMC, atividade física, hipertensão arterial, perfil lipídico e consumo alimentar.

Materiais e métodos: Estudo epidemiológico transversal, envolvendo 233 adultos, representativo de um município do nordeste do Brasil. Foram coletados dados epidemiológicos, e realizaram-se avaliações antropométricas, de consumo alimentar e bioquímica.

Resultados: Observou-se relação positiva entre valores de glicemia em jejum em indivíduos normoglicêmicos (coeficiente 0,39; $p = 0,000$ com e sem ajuste) e negativa em pré-diabéticos (coeficiente 0,22; $p = 0,000$ sem ajuste e com ajuste $p = 1$ a 0.010) com valores de α -tocoferol. Não ocorreu relação entre o consumo alimentar de nutrientes e valores glicêmicos. Quanto à relação entre o α -tocoferol e os níveis glicêmicos no pré-diabético, não se encontrou estudos na literatura consultada.

Conclusão: Conclui-se, com base nas relações observadas entre valores glicêmicos em jejum em pré-diabéticos e normoglicêmicos com valores plasmáticos de α -tocoferol, que níveis plasmáticos nos valores de referência de α -tocoferol, em uma população não usuária de suplementos dietéticos, podem ser importantes no controle da glicemia em jejum tanto para pré-diabéticos como para normoglicêmicos.

Palavras chave: Alfa-tocoferol; Glicemia de jejum; Pré-diabetes; Normoglicemia.

1. Introdução

Segundo as Diretrizes sobre Diabetes, em 1985 estimava-se haver 30 milhões de adultos com diabetes *melittus* tipo 2 (DM2) no mundo. Em 2002, esse número era de 135 milhões, com projeção de chegar a 471 milhões em 2035. Em função dessa projeção, o DM2 é considerado um problema de saúde pública e uma epidemia mundial em países desenvolvidos e em desenvolvimento [1,2].

Níveis glicêmicos entre 100 a 125 mg/dL, definidos como glicemia de jejum alterada (GJA) ou tolerância à glicose diminuída (TGD), é considerado estágio de pré-diabetes. Indivíduos com glicemia de jejum alterada, apresentam uma progressão para DM de 6 a 10% por ano e uma incidência cumulativa de 60% em 6 anos. Essa situação é risco para o desenvolvimento de DM2 e de doenças cardiovasculares (DCV), por isso têm sido foco de estudos direcionados a descobrir possibilidades de intervenções que visem diminuir a taxa de progressão [3].

No que se refere à relação entre níveis glicêmicos e vitamina E, XU et al. [4], em estudo de meta-análise com suplementação de vitamina E e controle glicêmico mostraram que a ingestão desta vitamina estava inversamente relacionada com DM2. Contudo, ainda não é possível concluir se a suplementação com vitamina E exerce um efeito definitivo sobre o controle glicêmico.

Na literatura consultada não encontrou-se estudos sobre o efeito do α -tocoferol dietético em indivíduos pré-diabéticos, observando-se vários estudos sobre o efeito da suplementação com vitamina E em indivíduos diabéticos [5].

As funções antioxidantes da vitamina E [6] relacionadas a glicemia em diabéticos se reportam a importância no combate ao estresse oxidativo e as mudanças no balanço celular redox que desempenham papel importante na patogênese do diabetes e suas complicações, como também a altas concentrações de homocisteína no sangue junto ao estresse oxidativo [7,8].

Estudos realizados com variáveis sobre estresse oxidativo, como malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (CAT) e inflamatória, como a homocisteína e variáveis glicêmicas em diabéticos [9,10]. No entanto, não se encontrou na literatura consultada estudos sobre a associação entre alfa-tocoferol e pré-diabetes. Logo, com foco na prevenção do diabetes é essencial o conhecimento sobre o controle da produção de radicais livres e do metabolismo da glicose [11], e uma vez determinados nutrientes estão envolvidos na

regulação das espécies reativas de oxigênio (EROs) e no controle da glicemia, a vitamina E se apresenta como um dos nutrientes em questão [12,13].

Neste sentido a presente pesquisa teve como principal objetivo avaliar a importância do alfa-tocoferol plasmático no controle do pré-diabetes e da normoglicemia em um estudo de base populacional, utilizando variáveis sobre estresse oxidativo e antiinflamatórias, e para o ajuste, idade, gênero, IMC, atividade física, hipertensão arterial, perfil lipídico e consumo alimentar.

2. Materiais e métodos

2.1 Caracterização do Estudo

Trata-se de um estudo de caráter transversal, vinculado a uma pesquisa de base populacional intitulada “II Ciclo de Diagnóstico e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças não Transmissíveis mais Prevalentes da População do Município de João Pessoa-PB (II DISANDNT-PB)” [14, 15, 16], que foi conduzida no período de maio de 2015 a maio de 2016, com relação aos objetivos do presente estudo.

Os dados sobre amostragem, questões éticas, coleta de dados, avaliação nutricional, consumo alimentar e análises bioquímicas foram previamente publicadas por OLIVEIRA et al. [17] e LIMA et al. [18], e quanto ao método para analisar a glicemia de jejum, este foi descrito por LUNA et al. [19].

O presente estudo teve como critérios de inclusão: indivíduos de faixas etárias entre 20 – 59 anos, com glicemia de jejum normal e/pré-diabéticos com estado cognitivo preservados. Para os critérios de exclusão considerou-se indivíduos com glicemia menor que 60 mg/dL e maior que 125 mg/dL, diabéticos, usuários de suplementos de polivitamínicos e minerais e gestantes.

Para a realização do presente estudo foram incluídos na amostra total 266 indivíduos, mas após os critérios citados, foram excluídos 9 participantes com glicemia inferior a 60 mg/dL e 24 participantes com glicemia de jejum superior a 125 mg/dL, perfazendo um total de 233 indivíduos, sendo considerado representativo da população estudada [20, 21].

2.7 Análise Estatística

Realizou-se inicialmente uma análise descritiva das características da amostra representada pela frequência simples utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão). Os dados foram avaliados quanto à normalidade utilizando o teste de Lilliefors, que é um derivado do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi realizada análise de regressão com as variáveis descritas segundo os modelos abaixo. A estes modelos de regressão foram incluídas posteriormente em um novo modelo as variáveis idade, IMC e prática de atividade física, hipertensão arterial, colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos. A análise estatística foi realizada a partir do *software* STATA 13, considerando um valor de $p < 0,05$, como significativo.

Modelo 1:

Níveis glicêmicos ≥ 61 a $99 = \beta_0 + \beta_1$ MDA + β_2 CAT + β_3 Homocisteína + β_4 Ácido fólico + β_5 Vitamina B12 + β_6 α -tocoferol

Modelo 2:

Níveis glicêmicos ≥ 100 a $125 = \beta_0 + \beta_1$ MDA + β_2 CAT + β_3 Homocisteína + β_4 Ácido fólico + β_5 Vitamina B12 + β_6 Vitamina E

Os modelos 1 e 2 foram ajustados com acréscimo das seguintes variáveis: idade, IMC, prática de atividade física, hipertensão arterial auto-referida e/ou diagnosticada pelo médico, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e consumo alimentar.

3. Resultados

Na Tabela 1, observa-se características epidemiológicas, antropométricas, consumo alimentar habitual e bioquímicas dos indivíduos adultos categorizadas por valores de glicemia em jejum (mg/dL). O estudo foi representativo das zonas leste e oeste do município de João Pessoa, Paraíba, Brasil, e composto por 233 indivíduos adultos de ambos os gêneros, após a exclusão de 33 indivíduos, sendo 9 com glicemia inferior a 60 mg/dL e 24 com glicemia superior a 125mg/dL.

Observaram-se diferenças entre os valores plasmáticos de α -tocoferol, ácido fólico e zinco, mas não observou-se diferenças entre o consumo alimentar habitual dos demais nutrientes entre os grupos com glicemia em jejum entre 61-99 mg/dL e 100-125 mg/dl.

Tabela 1. Características dos indivíduos adultos por valores de glicemia em jejum (mg/dL)

	Glicemia em jejum						p-value
	61 - 99 mg/dL			100-125 mg/dL			
Características	Média	DP	N(%)	Média	DP	N(%)	
Sexo							0.11
Masculino	-	-	71(60.3)	-	-	26(41.63)	-
Feminino	-	-	108(39.7)	-	-	28(58.37)	-
Idade (anos)	37.0	11.7	-	36.1	12.5	-	0.647
Altura(m)	1.6	0.1	-	1.6	0.1	-	0.505
Peso (kg)	70.3	15.4	-	68.6	15.6	-	0.534
IMC (kg/m²)	21.5	4.3	-	21.1	4.6	-	0.572
Atividade física	-	-	108(60.3)	-	-	28(51.8)	0.268
Hipertensão arterial	-	-	9(5.0)	-	-	5(9.3)	0.251
Glicemia em jejum (mg/dL)	87.7	9.2	-	103.5	3.9	-	0.000*
CAT (%)	40.0	13.2	-	40.1	12.9	-	0.577
MDA (umol/L)	2.6	0.8	-	2.6	0.6	-	0.989
Homocisteína (micromol/l)	9.9	6.7	-	9.8	4.4	-	0.893
Ácido Fólico (ng/ml)	13.0	4.6	-	14.7	4.8	-	0.022*
Vitamina B12 (pg/ml)	267.3	114.1	-	300.2	140.2	-	0.080
α-tocoferol (mg/L)	21.1	7.4	-	17.9	9.0	-	0.007*
Colesterol total (mg/dL)	181.8	42.7	-	178.9	43.8	-	0.670
LDL-C (mg/dL)	99.3	45.1	-	102.0	37.6	-	0.684
HDL-C (mg/dL)	43.3	11.5	-	43.8	12.6	-	0.797
Triglicerídeos (mg/dL)	135.5	76.4	-	126.3	72.8	-	0.434
Carboidratos (g)	229.32	67.07	-	232.22	58.57	-	0.776
Proteínas (g)	68.60	27.43	-	67.45	22.41	-	0.778
Gorduras totais (g)	53.92	22.52	-	53.12	22.63	-	0.819
Folato (µg/d)	120.05	125.30	-	93.42	70.98	-	0.161
Vitamina B12 (µg/d)	3.43	9.32	-	3.33	5.66	-	0.942
Vitamina A (µg/d)	219.62	199.24	-	311.83	267.01	-	0.682
Vitamina E (mg/d)	5.78	6.01	-	5.29	5.35	-	0.712
Vitamina C (mg/d)	157.48	316.53	-	85.56	99.87	-	0.903
Betacaroteno (mg/d)	34.64	55.71	-	24.15	31.53	-	0.519
Selênio (mg/d)	13.01	34.88	-	17.70	32.60	-	0.537
Zinco (mg/d)	4.45	0,47	-	7,13	1,71	-	0,040

*t test ou Qui quadrado de Pearson, p-value<0.05. Os dados foram apresentados como média e desvio padrão e N(%).

Abreviações: DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; CAT: capacidade antioxidante total; MDA: malonaldeído.

Observou-se que os valores de glicemia em jejum, dos indivíduos que apresentaram valores entre 60 e menores que 100 mg/dL, foram positivamente associados com os níveis séricos de vitamina E; quando os valores de vitamina E aumentaram em 1 mg/L, os valores de glicemia em jejum aumentaram em média 0,39 mg/dL ($p\text{-value} = 0,000 < 0,05$), de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Análise de regressão linear múltipla entre valores de glicemia em jejum < 100 mg/dL e variáveis do estudo em indivíduos adultos

Glicemia em jejum 61 - 99 mg/dL [€]				
	Coefficient	CI 95%	Statistics t	p-value
MDA (umol/L)	0.51	-1.14 ± 2.17	0.61	0.540
CAT (%)	-8.5	-18.67 ± -1.67	-1.65	0.101
Homocisteína (micromol/l)	0.02	-0.17 ± 0.22	0.25	0.801
Ácido Fólico (ng/ml)	0.12	-0.18 ± 0.42	0.79	0.428
Vitamina B12 (pg/ml)	0.01	-0.00 ± 0.02	1.57	0.118
α -tocoferol (mg/L)	0.39	0.21 ± 0.56	4.39	0.000*
Glicemia em jejum entre 100-125 mg/dL [¥]				
MDA (umol/L)	0.78	-1.02 ± 2.59	0.87	0.388
CAT (%)	1.97	-5.95 ± 9.90	0.50	0.619
Homocisteína (micromol/l)	0.03	-0.20 ± 0.27	0.28	0.779
Ácido Fólico (ng/ml)	0.15	-0.07 ± 0.37	1.34	0.186
Vitamina B12 (pg/ml)	-0.00	-0.01 ± 0.01	-0.27	0.788
α -tocoferol (mg/L)	-0.22	-0.33 ± -0.11	-3.95	0.000*

* $p\text{-value} < 0.05$. Abreviações: CAT: capacidade antioxidante total; MDA: malonaldeído. Ao realizar o ajuste do modelo com o acréscimo das variáveis idade, IMC, prática de atividade física, hipertensão arterial, colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, a relação se manteve para o α -tocopherol ($p\text{-value} = 0,000 < 0,05$)[€]. Ao realizar o ajuste do modelo com o acréscimo das variáveis idade, IMC, prática de atividade física, hipertensão arterial, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e consumo alimentar, a relação se manteve para α -tocopherol em relação aos normoglicêmicos ($p\text{-value} = 0,010 < 0,05$), como também aos pré-diabéticos ($p\text{-value} = 0,021 < 0,05$).

Por outro lado, observou-se que a glicemia em jejum dos indivíduos que apresentaram valores entre 100 e 125 mg/dL, foram inversamente associados com os níveis séricos de α -

tocoferol; quando os valores de α -tocoferol aumentaram em 1 mg/L, os valores de glicemia em jejum diminuíram em média 0,22 mg/dL ($p\text{-value} = 0,000 < 0,05$),

4. Discussão

No presente estudo de base populacional observou-se relação positiva entre valores de glicemia em jejum em indivíduos normoglicêmicos e negativa em pré-diabéticos com valores de α -tocoferol, em indivíduos não usuários de suplementos. Observou-se também relação entre glicemia de jejum e hipertensão arterial em pré-diabéticos mas não em normoglicêmicos. Quanto a relação entre o α -tocoferol e os níveis glicêmicos no pré-diabético, não se encontrou estudos na literatura consultada.

A vitamina E consiste de uma mistura de tocoferóis e tocotrienóis, sintetizados por plantas, e dentre as diferentes isoformas, α -, β -, γ -, e δ -tocotrienol, o α -tocoferol é o principal congênere da vitamina e principal antioxidante lipossolúvel em humanos. O fígado é o órgão central para o turnover de vitamina E, o qual libera predominantemente α -tocoferol, e em menor escala γ -tocoferol na corrente sanguínea. Isto se deve em parte pela seletividade hepática da proteína de transferência do α -tocoferol, que facilita a entrada de α -tocoferol no sistema circulatório, enquanto que os não α -tocoferóis são submetidos ao metabolismo rápido mediado pelo citocromo P450 [22–25]. Assim, por tais motivos o α -tocoferol plasmático foi selecionado no presente estudo dentre as diferentes isoformas de vitamina E do plasma.

Existem vários mecanismos possíveis subjacentes à associação entre vitamina E e o metabolismo de glicose, dentre esses destaca-se que a vitamina E pode prevenir a glicosilação não enzimática (GNE) da hemoglobina, inibindo a formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) [26], parecendo interferir no primeiro passo da reação de Maillard [27], e por ser um potente agente redutor, atuar sobre a glicosilação de proteínas reduzindo níveis de glicose no sangue e hemoglobina glicada [28]. Observando-se ainda que a GNE por estar aumentada durante a hiperglicemia, seu papel na patogênese das complicações diabéticas tem sido sugerido [29, 30], e sua inibição pode ser de grande interesse para prevenir estas complicações. Além disso, também pode atenuar a disfunção das células β pancreáticas a longo prazo causada pelo estresse no DM2 [15].

Recentemente, em um estudo de coorte com seguimento de 10 anos, foi observado que a redução do alfa-tocoferol (forma prevalente de vitamina E em humanos), é um progressor do DM2, cujo perfil metabólico pode ser observado anos antes do desenvolvimento dessa patologia [31]

Destaca-se que a atividade da vitamina E não se restringe a funções antioxidantes, exibindo também atividades não oxidantes importantes, no entanto, os efeitos regulatórios relacionados a esta vitamina têm sido observados em culturas de células, e é ainda desconhecido se estes eventos representam eventos fisiológicos que ocorrem também in vivo, e se eles são responsáveis pela essencialidade desta vitamina [8, 32].

Em três estudos observacionais prospectivos, os níveis séricos de α -tocoferol foram associados com menor risco de diabetes tipo 1 e 2 [33–35], corroborando com o presente estudo no que se refere aos valores de normoglicêmicos e de pré-diabéticos. As concentrações séricas de α -tocoferol não foram significativamente associadas a um risco reduzido em uma coorte de finlandeses [36]. Em alguns estudos de caso-controle e transversais níveis séricos de α -tocoferol significativamente mais baixos foram observados em indivíduos com diabetes do que em controles [37–42]. Em um estudo americano, as concentrações de α -tocoferol foram ainda maiores em pacientes diabéticos do que nos controles [43], corroborando com os encontrados no presente estudo no que se refere aos pré-diabéticos em comparação aos normoglicêmicos.

Logo, observa-se que a maioria dos resultados da literatura corroboram com os do presente estudo no que se refere a menores concentrações de α -tocoferol em indivíduos com glicemia mais elevada (no caso do presente estudo em pré-diabéticos), e quanto a associação entre valores de α -tocoferol e grupo controle em estudos com diabetes, ou seja, valores glicêmicos em pré-diabéticos e normoglicêmicos no presente estudo.

A glicose em jejum diminuiu significativamente, segundo resultados de estudos realizados com diabetes, com concentrações normais de vitamina E [43]. Estes resultados corroboraram com os encontrados no presente estudo nos pré-diabéticos no que se refere aos valores de α -tocoferol plasmático que se encontravam de acordo com os valores de referência ou levemente aumentados. Os valores de α -tocoferol na faixa de referência também interferiram no controle dos valores glicêmicos em jejum dos indivíduos normoglicêmicos, ao prevenir a redução (hipoglicemia) ou o aumento da glicemia em jejum para valores abaixo (hipoglicemia) ou o aumento da glicemia em jejum para valores abaixo ou acima dos valores de referência recomendados para essas duas situações.

Na meta-análise realizada por Xu et al. [4], as análises de subgrupos apoiam a hipótese de que a suplementação com vitamina E reduz significativamente as concentrações de HbA1c e de insulina em jejum em indivíduos com baixas concentrações séricas de vitamina E e controle glicêmico inadequado com DM2. Como o presente estudo avaliou a importância do α -tocoferol no controle do pré-diabetes e da normoglicemia pela primeira vez, se faz

necessário um maior aprofundamento sobre a importância dessa vitamina na forma α -tocoferol no controle glicêmico em indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos.

Quanto ao consumo alimentar, observou-se no presente estudo que o consumo habitual de vitamina B12 e de Zinco (no grupo pré-diabético) estavam com valores de consumo adequado, em relação as EARs; o consumo habitual de vitamina E (12 mg/dia), estava em torno de 45% da EAR, sendo de 5,29 mg/dL para ambos os grupos. O consumo de folato em torno de 30% da EAR; o consumo de zinco (no grupo normoglicêmico), de selênio e beta-caroteno (no grupo pré-diabético) estavam com valores muito baixos em relação a EAR. O consumo de zinco pelos indivíduos pré-diabéticos foi superior em relação aos indivíduos normoglicêmicos, mas inferior a EAR. Não observou-se diferenças entre o consumo habitual dos demais nutrientes entre os dois grupos.

No que se refere ao consumo de vitamina E no Brasil, verificou-se que o consumo médio de adultos foi de 3,4 a 4,5 mg/dL para ambos os sexos [44]. Com base na população do município no qual foi realizado o presente estudo, em artigo publicado por LUNA et al. [45], observou-se que na amostra total os produtos fonte de vitamina E mais consumidos foram iogurte, waffles, tortas e bolos, batatas fritas, óleos e margarina e que 62,4% das crianças e adolescentes consumiam menos que a EAR.

No que se refere a relação entre níveis plasmáticos de alfa-tocoferol e consumo alimentar desse nutriente, segundo (ILLISON et al. [46], não observou-se relação entre essas duas variáveis em estudo realizado no Brasil.

Em estudo recente realizado com indivíduos adultos (20 anos ou mais), foi observado que mais da metade dos participantes dos Estados Unidos tinham o consumo inadequado de vitamina E (61,6%) [47], observando-se dessa forma que o consumo da vitamina E é insuficiente em diferentes países.

Com base nas conclusões da meta-análise realizada por Xu et al. [4] e diante dos resultados encontrados no presente estudo, possivelmente, o α -tocoferol em valores plasmáticos levemente superior ou adequados em indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos, respectivamente, sem suplementação dessa vitamina e com um consumo habitual de alfa-tocoferol inferior a 50% da EAR, interfira no controle dos níveis glicêmicos. Este controle seria tão importante quanto aquele encontrado com uso de suplemento de vitamina E em indivíduos com baixas concentrações séricas de vitamina E e controle glicêmico inadequado.

A inclusão no protocolo metodológico do presente estudo das vitaminas B12 e do ácido fólico se deve a importância dessas variáveis na prevenção e tratamento de doenças

crônicas não transmissíveis [16, 17, 48], ao considerar-se: que a deficiência de B12 está relacionada à deficiência de ácido fólico e ao aumento da homocisteína; que o ácido fólico é considerado o principal doador de metil para silenciar efeitos nocivos para a saúde; assim como devido à importância dessas vitaminas no controle dos valores de homocisteína que pode influenciar na patogênese da diabetes quando elevada [5].

No presente estudo, observou-se que os níveis de ácido fólico foram superiores no grupo de pré-diabéticos, embora com níveis abaixo dos valores de referência, e não ocorrendo relação com níveis glicêmicos, provavelmente essa situação reforçou a ação do α -tocoferol na prevenção do diabetes mellitus, observando-se dessa forma a necessidade de mais estudos para um maior aprofundamento sobre esse tema.

Não se observou relação entre níveis de glicose com valores de homocisteína, provavelmente devido que a maioria da amostra apresentou valores normais de referência dessa variável. Ainda com relação a inclusão de variáveis importantes no contexto de estresse oxidativo, não se observou relação com a CAT e com o MDA com o valor glicêmico.

Quanto à ausência de relação entre valores glicêmicos com CAT, MDA e homocisteína a literatura é limitada [9–13], mesmo considerando que tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação crônica contribuem para o desenvolvimento e progressão do diabetes e sua complicação. As espécies reativas de oxigênio podem iniciar e exacerbar a resposta inflamatória devido a sua capacidade de estimular vários genes que regulam as cascatas de sinalização inflamatória [10]. Nesse sentido o α -tocoferol, principal tocoferol no tecido de mamíferos, possui atividades mais biológicas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias [49,50].

Entre os antioxidantes a vitamina E é conhecida como um antioxidante primário de quebra de cadeia lipossolúvel [10], motivo principal da inclusão da análise do malondialdeído (MDA) no presente estudo. Níveis de MDA foram significativamente maiores em indivíduos diabéticos [11]. O aumento do estresse oxidativo e a peroxidação lipídica podem induzir a produção de prostaglandina que é a base para a patogênese da nefropatia diabética também [11]. No que se refere a capacidade antioxidante total (CAT) observou-se que em indivíduos fazendo uso de suplemento de vitamina D, com pé diabético, resultou em concentrações reduzidas de MDA mas não alterou os níveis de CAT [9].

Possivelmente, diante de níveis glicêmicos normais ou moderadamente alterados, como no caso do pré-diabetes, os valores de CAT, MDA, homocisteína e das demais variáveis bioquímicas, por não se encontrarem significativamente alterados, não interferiram no controle glicêmico [9,13]. Como também não se observou relação entre valores glicêmicos e

as demais variáveis utilizadas no presente estudo, possivelmente devido a homogeneidade dos dados distribuídos na população. Quanto a relação observada entre níveis glicêmicos e hipertensão arterial em pré-diabéticos, a literatura corrobora com esse dado [4].

Destaca-se a importância do presente estudo por ser o primeiro a analisar relações entre valores glicêmicos em pré-diabéticos e normoglicêmicos, no que se refere a concentrações plasmáticas de α -tocoferol. Como limite, podemos citar o caráter transversal do estudo.

Conclui-se que com base nas relações observadas entre valores glicêmicos em jejum em pré-diabéticos e normoglicêmicos com valores plasmáticos de α -tocoferol, em relação aos valores de referência de α -tocoferol, em uma população não usuária de suplementos dietéticos, são importantes no controle da glicemia em jejum tanto para pré-diabéticos como para normoglicêmicos.

REFERÊNCIAS

- 1- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- 2- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:S11–24. doi:10.2337/dc17-S005.
- 3- American Diabetes Association. Position statement of the American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; (suppl.1):S62-9.
- 4- Xu R, Zhang S, Tao A, Chen G, Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e95008. doi:10.1371/journal.pone.0095008.
- 5- Balbi, M.E. et al. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: A meta analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0318-5>.
- 6- Wong M, Lodge JK. A metabolomic investigation of the effects of vitamin E supplementation in humans. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9:1.
- 7- Afriyie-Gyawu E, Ifebi E, Ampofo-Yeboah A, Kyte B, Shrestha S, Zhang J. Serum folate levels and fatality among diabetic adults: A 15-y follow-up study of a national cohort. *Nutrition* 2016;32:468–73. doi:10.1016/j.nut.2015.10.021.
- 8- TAKITANI K, INOUE K, KOH M, MIYAZAKI H, KISHI K, INOUE A, et al. alpha-Tocopherol Status and Altered Expression of alpha;-Tocopherol-Related Proteins in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes in Rat Models. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2014;60:380–6. doi:10.3177/jnsv.60.380.
- 9- Santolim LV, Amaral MEC do, Fachi JL, Mendes MF, Oliveira CA de. Vitamin E and caloric restriction promote hepatic homeostasis through expression of connexin 26, N-cad, E-cad and cholesterol metabolism genes. *J Nutr Biochem* 2017;39:86–92. doi:10.1016/j.jnutbio.2016.09.011.
- 10- Yara S, Lavoie J-C, Levy E. Oxidative stress and DNA methylation regulation in the

- metabolic syndrome. *Epigenomics* 2015;7:283–300. doi:10.2217/epi.14.84.
- 11- Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017;31:766–72. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017.
 - 12- Shin H, Eo H, Lim Y. Similarities and differences between alpha-tocopherol and gamma-tocopherol in amelioration of inflammation, oxidative stress and pre-fibrosis in hyperglycemia induced acute kidney inflammation. *Nutr Res Pract* 2016;10:33–41. doi:10.4162/nrp.2016.10.1.33.
 - 13- Chang J-M, Kuo M-C, Kuo H-T, Chiu Y-W, Chen H-C. Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels in patients and rats with diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 2005;146:210–5. doi:10.1016/j.lab.2005.05.007.
 - 14- Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:664–8.
 - 15- Becker A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Jager A, Dekker JM, Nijpels G, et al. Serum homocysteine is weakly associated with von Willebrand factor and soluble vascular cell adhesion molecule 1, but not with C-reactive protein in type 2 diabetic and non-diabetic subjects - The Hoorn Study. *Eur J Clin Invest* 2000;30:763–70.
 - 16- Jin L, Xue H-Y, Jin L-J, Li S-Y, Xu Y-P. Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes. *Eur J Pharmacol* 2008;582:162–7. doi:10.1016/j.ejphar.2007.12.011.
 - 17- Costa MJ de C, Moraes RM De, Silva AS, Persuhn DC, Gonçalves M da CR, Lima RT, et al. Cycle II of Diagnosis and Intervention of the Food, Nutritional and Non-Communicable Diseases Status of the Population of the Municipality of João Pessoa (II DISANDNT/JP). João Pessoa: Foundation for Support and Research Support/PPSUS/PB/Ministry of Health/National Research Council/CNPq/João Pessoa Prefecture. Public notice 001/2013, number EFP_00008187. <http://fapesq.rpp.br/editais-resultados/resultadofinalppsus2013.pdf/view.;>
 - 18- Ribeiro MR, Patrícia R, Lima A, De JV, Lisboa C, Chaves TR, et al. Journal of the American College of Nutrition Influence of the C677T Polymorphism of the MTHFR Gene on Oxidative Stress in Women With Overweight or Obesity: Response to a Dietary Folate Intervention Influence of the C677T Polymorphism of the MTHFR Gene. *J Am Coll Nutr* 2018;0:1–8. doi:10.1080/07315724.2018.1460224.
 - 19- Lima RPA, do Nascimento RAF, Luna RCP, Persuhn DC, da Silva AS, da Conceição Rodrigues Gonçalves M, et al. Effect of a diet containing folate and hazelnut oil capsule on the methylation level of the ADRB3 gene, lipid profile and oxidative stress in overweight or obese women. *Clin Epigenetics* 2017;9:110. doi:10.1186/s13148-017-0407-6.
 - 20- de Oliveira Y, Lima RPA, Luna RCP, Monteiro MGCA, da Silva CSO, do Nascimento RAF, et al. Decrease of the DNA methylation levels of the ADRB3 gene in leukocytes is related with serum folate in eutrophic adults. *J Transl Med* 2018;16:152. doi:10.1186/s12967-018-1529-0.
 - 21- Lima RPA, Ribeiro MR, LIMAKQF, Sena EA, Costa DO, Luna RCP, et al. Methylation profile of the ADRB3 gene and its association with lipid profile and nutritional status in adults. *Biol Res.* 2019, 6;52(1):21.
 - 22- Luna RCP, Nunes MKS, Monteiro MGCA, Silva CSO, Nascimento RAF, Lima RPA, et al. α -Tocopherol influences glycaemic control and miR-9-3 DNA methylation in overweight and obese women under an energy-restricted diet: a randomized, double-blind, exploratory, controlled clinical trial. *Nutrition & Metabolism* (2018) 15(49):1–11.

- 23- Karpińska J, Mikołuc B, Motkowski R, Piotrowska-Jastrzębska J. HPLC method for simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and coenzyme Q10 in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2006;42:232–6. doi:10.1016/j.jpba.2006.03.037.
- 24- Kono N, Arai H. Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. *Traffic* 2015;16:19–34. doi:10.1111/tra.12231.
- 25- Mathur P, Ding Z, Saldeen T, Mehta JL. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2015;38:570–6. doi:10.1002/clc.22422.
- 26- Schmölz L, Birringer M, Lorkowski S, Wallert M. Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem* 2016;7:14–43. doi:10.4331/wjbc.v7.i1.14.
- 27- Minamiyama Y, Takemura S, Bito Y, Shinkawa H, Tsukioka T, Nakahira A, et al. Supplementation of alpha-tocopherol improves cardiovascular risk factors via the insulin signalling pathway and reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *Free Radic Res* 2008;42:261–71. doi:10.1080/10715760801898820.
- 28- Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E Reduction of Protein Glycosylation in Diabetes - New Prospect for Prevention of Diabetic Complications? *Diabetes Care* 1991;14:68-72.
- 29- Kawahara R, Amemiya T, Komori T, Hirata Y: The effect of blood glucose concentration on labile A1c in diabetic 21. patients. *Diabetes Care* 1985; 8:375-79.
- 30- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-37.
- 31- Kennedy L, Baynes YW: Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26:93-98.
- 32- Peddinti G, Cobb J, Yengo L, Froguel P, Kravić J, Balkau B, et al. Early metabolic markers identify potential targets for the prevention of type 2 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2019 Feb 19];60(9):1740–50.
- 33- Zingg J-M. Vitamin E: A Role in Signal Transduction. *Annu Rev Nutr* 2015;35:135–73. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034347.
- 34- Salonen JT, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Mäenpää PH, Korpela H, Kaplan GA, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *BMJ* 1995;311:1124–7.
- 35- Knekt P, Reunanen A, Marniemi J, Leino A, Aromaa A. Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999;245:99–102.
- 36- Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA, Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2002;25:2172–7.
- 37- Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:89–93.
- 38- Sinclair AJ, Taylor PB, Lunec J, Girling AJ, Barnett AH. Low plasma ascorbate levels in patients with type 2 diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Diabet Med* 1994;11:893–8.
- 39- Abahusain MA, Wright J, Dickerson JW, de Vol EB. Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:630–5.
- 40- Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A, et al. Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* n.d.;16:15–9.
- 41- Ford ES, Will JC, Bowman BA, Narayan KM. Diabetes mellitus and serum

- carotenoids: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999;149:168–76.
- 42- Will JC, Ford ES, Bowman BA. Serum vitamin C concentrations and diabetes: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 1999;70:49–52. doi:10.1093/ajcn/70.1.49.
 - 43- Chatterjee IB, Banerjee A. Estimation of dehydroascorbic acid in blood of diabetic patients. *Anal Biochem* 1979;98:368–74.
 - 44- Vatassery GT, Morley JE, Kuskowski MA. Vitamin E in plasma and platelets of human diabetic patients and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1983;37:641–4. doi:10.1093/ajcn/37.4.641.
 - 45- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares – POF 2002-2003. Rio de Janeiro; 2004.
 - 46- Luna RCP, Nascimento CCC, Bandeira GTP, Oliveira AF, Monteiro MGC, Barbosa FPT, Albuquerque TM, Silva AHA, Moraes RM, Lima RT, Costa MJC. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 2011;70(2):213-9.
 - 47- Illison VK, Rondó PHC, Oliveira AM, D'Abronzio FH, Campos KF. The Relationship between Plasma α -Tocopherol Concentration and Vitamin E Intake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 81 (1), 2011, 12 –20.
 - 48- Chen F, Du M, Blumberg JD, Chui KKH, Ruan M, Rogers G, Shan Z, Zeng L, Zhang FF. Association Among Dietary Supplement Use, Nutrient Intake, and Mortality Among U.S. Adults - A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019; 1:1-23.
 - 49- Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim Y, Josse R, Vieth R, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570–84. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.020.
 - 50- Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor- α mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radic Biol Med* 2005;38:1212–20. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.01.009.
 - 51- Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases interleukin-1 β release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1125–33.

APÊNDICE C – ARTIGO 2

Índices sobre consumo habitual de ácidos graxos em indivíduos pré-diabéticos e normoglicêmicos: um estudo de base populacional.

TÍTULO DA REVISTA: Nutrients

ÁREA: Nutrição

QUALIS: A1

ISSN: 2072.6643

FATOR DE IMPACTO: 4.196.

Índices sobre consumo habitual de ácidos graxos em indivíduos pré-diabéticos e normoglicêmicos: um estudo de base populacional

Sônia Cristina Pereira de Oliveira^{1*}, Rafaella Cristhine Pordeus Luna², Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro¹, Keylha Querino de Farias Lima², Raquel Patrícia Ataíde Lima², Cássia Surama Oliveira da Silva², Débora Danuse de Lima Silva², Jessica Vick Bernardo de Oliveira¹, Rejane Santana de Oliveira², Alexandre Sérgio Silva¹, Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves³, Alcides da Silva Diniz⁴, Aléssio Tony Cavalcanti de Almeida⁵, Ronei Marcos de Moraes⁶, Roberto Teixeira de Lima³, Flávia Emília Leite de Lima Ferreira³, Maria José de Carvalho Costa³

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: somalho@hotmail.com, mussara.monteiro@hotmail.com, jessicavick402@gmail.com.

² Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Saúde e Nutrição (NIESN), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: rafaellacpluna@gmail.com, k_farias1@hotmail.com, raquelpatriciaal@hotmail.com, suramajpa2@hotmail.com, debrinhape@hotmail.com, cимicron@yahoo.com.br.

³ Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Departamento de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: alexandresergiosilva@yahoo.com.br, raulceica@ig.com.br, robertotexlima@gmail.com, flaemilia@gmail.com, mjc.costa@terra.com.br.

⁴ Programa de Pós Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. *E-mail*: diniz.alcides@hotmail.com

⁵ Programa de Pós Graduação em Ciências Econômicas Aplicadas e Economia do Setor Público, Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: alessiotony@gmail.com

⁶ Programa de Pós Graduação em Modelos de Decisão em Saúde, Centro de Ciências Exatas da Natureza (CCEN), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: ronei@de.ufpb.br

*Autor correspondente: Centro de Ciências da Saúde (CCS), Departamento de Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. *E-mail*: somalho@hotmail.com.

Índices sobre consumo habitual de ácidos graxos em indivíduos pré-diabéticos e normoglicêmicos: um estudo de base populacional

Resumo

Introdução: O presente estudo teve como objetivo avaliar o consumo habitual de gorduras, em relação a sua quantidade e qualidade, em indivíduos adultos pré-diabéticos e normoglicêmicos.

Materiais e métodos: Estudo epidemiológico transversal, envolvendo 233 indivíduos, das Zonas Leste e Oeste, do município de João Pessoa, Nordeste do Brasil. Foram coletados dados antropométricos, bioquímicos, consumo alimentar e de estilo de vida.

Resultados: Não houve diferenças para as variáveis demográficas, sócio-econômicas, epidemiológicas e de estilo de vida entre os dois grupos. Porém, observou-se diferentes relações em cada grupo, entre os valores de glicemia de jejum e o consumo de gorduras, como: no grupo de pré-diabéticos verificou-se relações inversas com tercís de consumo de gorduras quanto a ácidos graxos (AG) monoinsaturados (M) – ($15,16 \pm 0,65\text{g}$ e $24,11 \pm 2,74\text{g}$) e do Índice I:S (I:S) – ($1,39 \pm 0,72\text{g}$); e relações positivas com o consumo dos índices w-6:w-3 e w-6:w-9. No grupo de normoglicêmicos observaram-se relações inversas com o consumo de AGM w-3 e índice w-3 gordura total e relação positiva com o consumo de gorduras totais AG polinsaturados, índices w-6: w-3, I:S w-6:w-9.

Conclusão: Conclui-se que não ocorreram diferenças entre as variáveis de consumo referente a todos os tipos de gorduras entre os dois grupos, porém observaram-se diferenças quanto às quantidades consumidas, ao relacionarem-se esses valores de consumo em cada grupo com os valores de glicemia em jejum. Com base nestes resultados, as necessidades quantitativas de diferentes tipos de gorduras na prevenção do aumento ou na redução da glicemia, são diferentes entre os normoglicêmicos e pré-diabéticos.

Palavras chave: Consumo; Gorduras Totais; Glicemia de jejum; Pré-diabetes; Normoglicemia.

1 Introdução

Os membros da Associação Americana de Diabetes (ADA) [1] alertam que quase metade dos adultos americanos tem diabetes ou são pré-diabéticos, resultando em menor qualidade e expectativa de vida, como também ônus para os serviços públicos de saúde, sendo esta realidade, semelhante em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Dentre os fatores associados a essa morbidade, destaca-se a alimentação relacionada ao consumo de gorduras. Neste aspecto, segundo a ADA [1], os dados sobre o teor ideal de gordura total na dieta para pessoas com diabetes ainda são inconclusivos. Um plano dietético enfatizando alimentos de uma dieta adequada em gorduras monoinsaturadas, polinsaturadas e saturadas, pode ser considerado para melhorar o metabolismo da glicose e reduzir o risco de desenvolver a doença.

Nesse aspecto, estudiosos indicam que a qualidade, assim como a quantidade dos ácidos graxos da dieta, que têm importantes funções na resistência à insulina no Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e a resistência à insulina é um fenômeno pós-prandial ligado ao metabolismo da gordura dietética [2].

Grande parte dos estudiosos relataram sobre as relações entre as análises de ácidos graxos (AG) e resistência à insulina [3] e/ou diabetes [4], concentrando-se em análises que impulsionaram essa área de pesquisa, ao lançar luz sobre alvos de AG potencialmente modificáveis, para a prevenção ou melhoria da resistência à insulina.

Recentemente em estudo realizado para verificar relações entre qualidade da dieta, esta foi associada ao maior grau de insaturação de ácidos graxos e maiores índices de ácidos graxos polinsaturados ω -3 em relação aos ácidos graxos totais, sugerindo que esses índices sobre diferentes ácidos graxos em relação ao consumo de lipídeos totais podem ser importantes mediadores moleculares, para aumentar o risco de DCV [5].

Na *Dietary Reference Intakes* (DRIs, 2006) se observa que a razão ω - 6: ω - 3 (ômega 6, ômega 3) razoável para o adulto é de 5:1 a 10:1, deixando claro que as evidências são insuficientes, sendo este o único índice entre ácidos graxos citados pelas DRIs [6].

Em relação aos efeitos da composição de gordura na dieta sobre a sensibilidade à insulina, há evidências consideráveis em animais experimentais, que gorduras saturadas são prejudiciais, enquanto que os ácidos graxos ω -3 e ω - 6 melhoram a ação da insulina [7].

Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos estudaram os papéis do estilo de vida e fatores dietéticos (por exemplo, a ingestão de gordura), na prevenção do diabetes [8].

Uma vez que a resistência à insulina está intimamente associada com a ingestão de gordura dietética, os fatores de risco dietéticos contribuindo para a tolerância à glicose diminuída (IGT), (ou seja, apenas uma condição de pré-diabetes), tanto a glicemia de jejum alterada (IFG) como IGT (duas condições pré-diabéticas), podem ser diferentes entre si, assim como os do DM2, podem ser influenciadas de maneira diferentes pelos fatores dietéticos e podem ser tratadas com eficácia, se eles forem melhor compreendidos.

Considerando que os estudos associando o consumo de ácidos graxos com diabetes reforça a relação com os tipos de ácidos graxos insaturados, sobre o risco de morbidade, podendo estas relações serem perdidas pela análise de ácidos graxos individuais, logo uma análise de proporção do consumo, representada por diferentes ácidos graxos, pode ser uma abordagem mais consistente.

Com base na literatura consultada, esse é o primeiro estudo que teve por objetivo identificar e comparar relações proporcionais sobre o consumo alimentar habitual de diferentes índices de ácidos graxos em indivíduos adultos normoglicêmicos e pré-diabéticos.

2. Materiais e métodos

2.1 Caracterização do Estudo

Trata-se de um estudo de caráter transversal, vinculado a uma pesquisa de base populacional intitulada “II Ciclo de Diagnóstico e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças não Transmissíveis mais Prevalentes da População do Município de João Pessoa-PB (II DISANDNT-PB)” [9 ,10], que foi conduzida no período de maio de 2015 a maio de 2016.

2.2 Questões Éticas.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS), da UFPB, sob o protocolo nº 0559/2013, segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes da Resolução 466, de 12

de dezembro de 2012 do Conselho Nacional da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Após a identificação do domicílio, nas quadras sorteadas localizadas nas Zonas Leste e Oeste do município de João Pessoa, os pesquisadores apresentaram-se aos moradores, relatando o objetivo do estudo e solicitando a participação na pesquisa, sendo respeitadas as diretrizes éticas que regem as pesquisas com seres humanos, portanto, para validar a inclusão dos indivíduos residentes dos domicílios selecionados na pesquisa esses deram o seu consentimento mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.3 Amostragem

Para realização deste estudo inédito de base populacional, representativo das Zonas Leste e Oeste do município de João Pessoa, realizou-se o cálculo de uma amostragem representativa para o grupo etário de adultos, utilizando informações fornecidas pela prefeitura, como mapa do município, número de quadras por bairro e dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [11].

Para o cálculo da casuística, foi utilizado um procedimento amostral único, composto em níveis. Devido à presença da heterogeneidade sobre a variável “renda” e a relação existente entre renda, prevalência de doenças e nutrição [12] utilizou-se uma amostragem estratificada [13] sobre as quadras, em um primeiro nível. Neste, classificou-se os bairros das Zonas Leste e Oeste do município por classe de renda em 4 estratos, segundo informações obtidas junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [11].

Após a estratificação calculou-se o tamanho da amostra, ou seja, o número de quadras representativas por zona. Posteriormente a obtenção do tamanho da amostra, foi calculado o peso de cada estrato, quando obteve-se o número de quadras por zona de acordo com seu estrato. Para obter o peso de cada estrato utilizou-se a fórmula segundo Silva, Moraes e Costa [14].

Considerando que a média da renda dos indivíduos adultos das Zonas Leste e Oeste que foram obtidas dos dados do “Primeiro Ciclo de Diagnósticos e Intervenção da Situação Alimentar, Nutricional e das Doenças não Transmissíveis mais Prevalentes da População do Município de João Pessoa/PB” (07/2008-01/2010), foi de R\$ 2.213,26, desvio padrão de R\$ 2.601,93 e margem de erro de R\$ 3320,00 na renda, a amostra mínima de adultos em João Pessoa nas zonas leste e oeste estatisticamente representativa com o nível de confiança de

95% foi de 236 adultos, sendo a amostra total deste estudo, respeitando os critérios de exclusão, de 233 adultos, distribuídos nas zonas estudadas no presente estudo.

O presente estudo teve como critérios de inclusão: indivíduos de faixas etárias entre 20 – 59 anos, com glicemia de jejum normal e pré-diabéticos, com estado cognitivo preservados. Para os critérios de exclusão considerou-se indivíduos com glicemia menor que 60 mg/dL e maior que 125 mg/dL, diabéticos, usuários de suplementos de polivitamínicos e minerais e gestantes.

2.4 Coleta de dados

As visitas domiciliares foram realizadas por equipes de pesquisadores graduandos dos Cursos de Nutrição, mestrandos e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição (PPGCN) da UFPB, devidamente treinados previamente ao início da coleta de dados, após realização do estudo piloto. Foram aplicados questionários para a caracterização demográfica, epidemiológica (hipertensão arterial auto-referida e consumo de medicamento), de estilo de vida (atividade física/considerou-se praticante quem realizava mais de 150 min de atividade física por semana) e realizadas a avaliação nutricional e análises bioquímicas.

2.5 Avaliação Nutricional

As medidas de peso e altura foram realizadas em triplicata, e foi utilizada a média dos três valores. O IMC foi então calculado com o peso corporal (kg) dividido pela altura ao quadrado do corpo (metros) e os pontos de corte para adultos de 20 a 59 anos de idade foram classificados segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) [15].

2.6 Estilo de Vida

Para avaliação do estilo de vida foram consideradas a prática de atividade física, ingestão de álcool, hábito de fumar e morbidades. Os participantes foram questionados sobre a prática de atividade física (sim ou não), quanto à frequência desta de acordo com o número de vezes por semana, tempo da realização da atividade em minutos e a modalidade, informações sobre consumo de álcool (com que frequência se consumia 6 porções ou mais de bebida alcoólica em uma ocasião).

Em relação ao tabagismo, os indivíduos foram indagados quanto ao hábito de fumar, ou seja, se eram fumantes (sim ou não) se fumou até os últimos seis meses, ou ex - fumantes e quando deixaram de fumar; caso fumantes, o número de cigarros consumidos por dia, semana ou mês.

Perguntou-se também sobre as morbidades referidas (hipertensão arterial, diabetes, obesidade, doença cardiovascular e dislipidemia), se foram diagnosticadas por médico, seja do serviço público ou privado, e se fazia uso de medicamentos, sobretudo, de interesse para esta pesquisa, o uso de anti-inflamatórios e aspirina. Todas as informações foram obtidas através do questionário de caracterização epidemiológica.

2.7 Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada utilizando o Recordatório de 24 Horas (R24h). Este inquérito alimentar foi aplicado três vezes no intervalo de quinze dias, tendo sido contemplado um dia do final de semana. Para preenchimento do R24h, os indivíduos referiram dados que incluem: hora, identificação do alimento ou bebidas consumidas; as características detalhadas dos alimentos como o tipo, ingredientes que compõem as preparações, marca, forma de preparo e identificação da quantidade consumida, de acordo com o tamanho da porção e medidas caseiras. Com o auxílio de álbum de desenhos de alimentos com medidas caseiras nas três dimensões (pequena, média, grande e extragrande), desenhados com base no peso real do consumo médio de alimentos validados para esta população, com o objetivo de quantificar de forma mais eficaz, o tamanho das porções consumidas, minimizando prováveis deficiências de memória dos indivíduos entrevistados [16] [17], foram aplicados os recordatórios de 24 horas. Os alimentos mencionados nos R24h foram transcritos e padronizados em um documento auxiliar. Todos os alimentos foram convertidos em gramas com auxílio do manual de porções média em tamanho real baseado no programa Dietsys para estudo de base populacional [17].

As preparações dos alimentos foram desmembradas segundo seus ingredientes e quantidades. Os alimentos foram avaliados pelo software de Nutrição, Dietwin 2013. Este software conta com aproximadamente 5.230 alimentos e receitas cadastrados de acordo com a tabela TACO 4ª versão e a tabela DIETWIN, que é uma compilação de várias tabelas, como IBGE, USDA e para o cálculo do folato, CENEXA, Alemã, Repertório Geral dos Alimentos, Fichas técnicas de receita. Utilizou-se neste estudo, o Método de múltiplas fontes (Multiple

Source Method - MSM), on-line, disponível no site (<https://msm.dife.de/tps/msm/>). O MSM é uma técnica estatística proposta pela European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [18]. Esse método engloba dois modelos de regressão, um para os dados positivos de ingestão diária e outra para o caso de consumo esporádico, e é aplicável para nutrientes e ingestão de alimentos.

2.8 Análise Estatística

Realizou-se inicialmente uma análise descritiva das características de consumo alimentar habitual da amostra representada pela frequência simples utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média desvio padrão). Os dados de consumo de gorduras foram ajustados por energia segundo Willet (1997). Os dados foram avaliados quanto à normalidade utilizando o teste de Lilliefors, que é um derivado do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi realizada análise de regressão múltipla com as variáveis gorduras totais, monoinsaturadas, polinsaturadas e razões entre ácidos graxos por tercís de consumo, segundo os modelos 1 e 2. Estes modelos de regressão foram ajustados para idade, sexo, IMC, renda, escolaridade e presença de morbidades. Realizou-se análise de correlações entre glicemia de jejum e ingestão habitual de gorduras em indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos. A análise estatística foi realizada a partir do *software* STATA 13, considerando um valor de $p < 0,05$, como significativo.

Modelo 1:

Níveis glicêmicos $<100 = \beta_0 + 2^\circ \text{tercil de consumo} + 3^\circ \text{tercil de consumo}$

Modelo 2:

Níveis glicêmicos $\geq 100 \text{ a } 125 = \beta_0 + 2^\circ \text{tercil de consumo} + 3^\circ \text{tercil de consumo}$

3 Resultados

Um nível educacional acima do ensino médio foi encontrado em mais de 80% da amostra total, e também nos grupos de normoglicêmicos e pré-diabéticos. Mais da metade da

amostra recebia renda acima da mediana de renda per capita e menos de 1/3 da amostra apresentava de 1 a 2 morbididades.

Com base na Tabela 1, observa-se que não houve diferenças entre os grupos de normoglicêmicos e pré-diabéticos, referentes as variáveis: sexo, idade, IMC e nível de atividade física, como também quanto as variáveis de consumo habitual de gordura e de diferentes tipos de ácidos graxos isolados ou associados.

Tabela 1. Consumo alimentar habitual de gorduras totais e índices de diferentes tipos de ácidos graxos em grupos de normoglicêmicos e pré-diabéticos

	Total (normoglicêmicos e pré-diabéticos)		Normoglicêmicos		Pré-diabéticos	
	Média	± DP	Média	± DP	Média	± DP
Ingestão dietética habitual de gorduras						
Gorduras totais (g) e (%)	53,72 (28,38)	22,50 (11,09)	53,92 (28,42)	22,52 (11,00)	53,12 (28,27)	22,63 (11,49)
AG saturados (g) e (%)	16,93 (12,63)	11,10 (3,53)	16,70 (12,44)	10,90 (3,46)	13,39 (13,54)	8,65 (3,82)
AG monoinsaturados (g) e (%)	14,86 (10,92)	9,93 (2,78)	15,16 (11,12)	10,18 (2,82)	18,03 (9,92)	12,18 (2,38)
AG polinsaturados (g) e (%)	8,03 (6,45)	7,02 (0,30)	8,08 (6,43)	7,21 (3,52)	7,81 (6,35)	6,13 (3,95)
AG ômega 3 (g) e (%)	0,61 (0,69)	0,79 (0,40)	0,60 (0,68)	0,78 (0,40)	0,68 (0,74)	0,85 (0,40)
AG ômega 6 (g) e (%)	5,57 (6,65)	5,23 (1,38)	8,08 (6,68)	7,21 (1,40)	7,81 (6,49)	6,13 (1,25)
Índice w- 6:w-3 (g:g)	13,40	9,78	13,47	9,51	13,04	11,27
Índice I:S (g:g)	1,63	1,12	1,66	1,15	1,46	0,98
Índice w-3:GT (g:g)	0,02	0,10	0,09	0,11	0,02	0,02
Índice w- 6:GT (g:g)	0,09	0,71	0,08	0,78	0,14	0,20
Índice w- 9:GT (g:g)	0,31	1,23	0,30	1,34	0,32	0,27
Índice w- 6:w- 9 (g:g)	0,50	0,92	0,51	0,99	0,47	0,40

Gorduras ajustadas por energia (Willett, 1997)

Não houve diferenças significativas entre as variáveis segundo test t.

Abreviações: AG ácidos graxos; GT gorduras totais; I:S insaturados:saturados

De acordo com os dados da Tabela 2, no grupo de normoglicêmicos com consumo habitual classificado no 2º tercil de gorduras totais (g), ácidos graxos polinsaturados (g), w- 6 (g), índices w- 6: w-3 (g:g) e w-6:w-9 e I:S (g:g), observou-se relação positiva da glicemia de jejum com o consumo destas gorduras.

Ainda de acordo com os dados da Tabela 2, no grupo de pré-diabéticos com consumo classificado nos 2º e 3º tercis de ácidos graxos monoinsaturados (g) observou-se relação negativa, contribuindo para redução da glicemia de jejum em cerca de 4.0-5.0 mg/dL e em relação ao 1º tercil de consumo do índice I:S. Observou-se ainda, relação positiva com o consumo no 2º tercil do índice w- 6: w- 3 e no 3º tercil do índice w- 6: w- 9. Observou-se que a relação positiva aumentou a glicemia de jejum em cerca de 4.20 a 5.6 mg/dL, e, contribuiu para o aumento da glicemia de jejum.

Tabela 2. Relação entre tercís de ingestão habitual de gorduras totais e de diferentes tipos e índices de ácidos graxos com glicemia de jejum de indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos

	Glicemia de jejum de normoglicêmicos			Glicemia de jejum de pré-diabéticos		
	Média ± DP	Coefficient	P	Média ± DP	Coefficient	P
Gorduras totais (g)						
2º tercíl	52.60 ± 0.60	4.63	0.013*	54.40 ± 0.90	0.05	0.974
3º tercíl	78.21 ± 1.91	1.47	0.462	77.66 ± 3.42	-1.81	0.254
AG monoinsaturados (g)						
2º tercíl	12.93 ± 0.25	-1.99	0.376	15.16 ± 0.65	-5.18	0.002*
3º tercíl	25.77 ± 1.77	-3.38	0.130	24.11 ± 2.74	-4.08	0.015*
AG polinsaturados (g)						
2º tercíl	6.34 ± 0.16	4.93	0.026*	6.41 ± 0.42	-1.82	0.377
3º tercíl	14.95 ± 1.36	0.86	0.695	15.02 ± 1.92	-0.72	0.757
AG w- 6 (g)						
2º tercíl	4.28 ± 0.11	5.50	0.012*	4.56 ± 0.30	-2.05	0.298
3º tercíl	10.81 ± 0.99	1.30	0.552	10.50 ± 1.32	-0.35	0.885
Índice w- 6:w- 3 (g:g)						
2º tercíl	11.21 ± 0.22	4.60	0.048*	10.42 ± 0.51	4.20	0.031*
3º tercíl	22.33 ± 1.68	4.80	0.038*	27.84 ± 5.82	-0.98	0.671
Índice I:S (g:g)						
2º tercíl	1.41 ± 0.02	5.40	0.027*	1.39 ± 0.72	-5.51	0.034*
3º tercíl	2.60 ± 0.23	4.15	0.124	2.77 ± 0.46	1.54	0.400
Índice w- 6:w- 9 (g:g)						
2º tercíl	0.36 ± 0.01	2.86	0.198	0.35 ± 0.17	2.88	0.180
3º tercíl	1.03 ± 0.26	6.02	0.009*	0.84 ± 0.15	5.61	0.021*

Valor de referência: 1º tercíl

Gorduras ajustadas por energia (Willett, 1997)

Os modelos de regressão foram ajustados para idade, sexo, IMC, renda, escolaridade e presença de morbidades, mantendo-se todas as relações observadas na tabela. O R² oscilou entre 0.07 (gordura total) e 0.13 (Índice w- 6:w- 9) para os modelos do grupo de normoglicêmicos, e entre 0.73 (Índice w- 6:w- 9) e 0.76 (AG monoinsaturados e Índice I:S) para os pré-diabéticos.

Abreviações: AG ácidos graxos; I: S insaturados:saturados.

4 Discussão

Não houve diferenças para as variáveis demográficas, socioeconômicas, epidemiológicas e de estilo de vida entre os dois grupos. Porém, observou-se diferentes relações em cada grupo, entre os valores de glicemia de jejum e o consumo de gorduras, como: no grupo de pré-diabéticos verificou-se relações inversas com tercís de consumo de gorduras quanto a ácidos graxos (AG) monoinsaturados (M) – (15,16 ± 0,65g e 24,11 ± 2,74g)

e do Índice I:S (I:S) – ($1,39 \pm 0,72g$); e relações positivas com o consumo dos índices w-6:w-3 e w-6:w-9. No grupo de normoglicêmicos observou-se relações inversas com o consumo de AGM w-3 e índice w-3 gordura total e relação positiva com o consumo de gorduras totais AG polinsaturados, índices w-6:w-3, I:S w-6:w-9.

A composição da dieta especialmente a ingestão de gorduras, está associada ao início ou a incidência de DM2 [19]. Em resultados de estudos com ácidos graxos monoinsaturados, observa-se que estes são protetores contra a tolerância a glicose diminuída [20], corroborando com os resultados encontrados no presente estudo, tanto no grupo dos normoglicêmicos, com uma correlação negativa entre o consumo desses ácidos graxos com os valores de glicemia de jejum, quanto ao grupo de pré-diabéticos, com um consumo por tercís de 8,34% e 13,23%, corroborando com as Diretrizes Brasileiras de Diabetes (SBD) [21], que assinala entre 5 a 15% do VET ou ainda superior a 12%. Quanto aos ácidos graxos polinsaturados, especialmente o w-3 de peixes verifica-se evidências conflitantes, em alguns estudos observaram-se efeitos benéficos [22] ou nenhuma associação [23], como no grupo de pré-diabéticos no presente estudo, embora encontrou-se relação negativa neste grupo, com o consumo do índice I:S, onde também está presente o w-3, o qual provavelmente contribuiu com a redução da resistência à insulina, conforme descritos nas Diretrizes Brasileiras de Diabetes (SBD) [21].

Para Krishnan et al. (2014), [24], uma descoberta interessante e um tanto inesperada, foi a redução do risco de 10% na glicemia de jejum alterada, mas não nos valores normais de glicemia de jejum, com ingestões moderadamente altas de monoinsaturados. Assim, para os autores, a glicemia de jejum alterada não é caracterizada pela resistência à insulina e os monoinsaturados da dieta estão associados à redução do risco do início da glicemia de jejum alterada, corroborando com os resultados do presente estudo. No entanto, no presente estudo, o consumo de monoinsaturados foi associado também negativamente com a glicemia em jejum dos indivíduos normoglicêmicos com base em análise de regressão e no teste de correlação em pré-diabéticos, com base em análise de regressão, corroborando com os resultados encontrados pelos autores supracitados. Ainda descrito nestas Diretrizes, os monoinsaturados contribuem para aumentar a fluidez das membranas celulares com consequente redução da resistência à insulina.

Surpreendentemente alguns outros estudiosos mostraram um aumento no risco para DM2, associado ao aumento de consumo de ácidos graxos, incluindo o consumo de ácidos graxos w – 3 isolado [25].

Os polinsaturados ω -3 são também fortemente considerados como saudáveis para o coração e bons para diminuir o risco de doenças crônicas. A evidência epidemiológica, no entanto, tem sido contraditória em alguns estudos, mostrando que não há nenhuma relação entre ácidos graxos ω -3 e controle glicêmico [26], e outros mostrando uma associação positiva entre ω -3, polinsaturados e ruptura do controle glicêmico [27]. No entanto, segundo DALARUE et al.(2004); [28]; WOODMAN et al. (2002) [29] e CARPENTIER et al (2006) [30], os ácidos graxos ω -3 mostraram ser protetores contra rupturas na homeostase da glicose, em estudos animais, aumentando a atividade da quinase P13 e GLUT4 no músculo, inibindo a glicose-6-fosfatase do fígado e reduzindo as vias pró-inflamatórias, mediadas pela ciclooxigenase para melhorar a sensibilidade à insulina [31], o que, afeta o controle glicêmico.

De acordo com KRISHNAN et al.(2017) [24], ingestões dietéticas de ácidos graxos polinsaturados especificamente o ω -6, foram relacionados com a glicemia de jejum alterada diante do desenvolvimento da glicemia de jejum alterada, associando positivamente com a ingestão de ácidos graxos ω -3 e polinsaturados na dieta, mas não com a ingestão de ácidos graxos saturados. No presente estudo, ocorreu uma relação positiva, ou seja, aumento dos valores glicêmicos, com a ingestão de ácidos graxos polinsaturados ω -6 isolado, e índices que englobam de ω -6: ω -3 e ω -6: ω -9, no grupo de normoglicêmicos, sendo esta última razão também observada no grupo de pré-diabéticos.

Resultado de outras associações significativas que foram encontradas com a ingestão de ácidos graxos específicos, desapareceram quando ajustadas para o IMC, indicando que o peso corporal e/ou percentual de gordura corporal podem anular alguns efeitos positivos ou negativos potenciais, que os ácidos graxos possam a ter na incidência de glicemia de jejum alterada [24]. No presente estudo as relações encontradas sobre a glicemia de jejum e consumo, se mantiveram após o ajuste para idade, sexo, IMC, e renda, quanto aos valores de glicemia em jejum, de diferentes tipos e índices de ácidos graxos.

Possivelmente o estudo sobre o efeito de diferentes índices compostos por ácidos graxos sejam mais abrangentes do que estudos com ácidos graxos isolados, a exemplo do índice ω -6 : ω -3 que competem pela enzima desaturase. Portanto, o alto índice de consumo de ω -6: ω -3, pode inibir a conversão do ω -3 a DHA, enquanto o baixo índice pode inibir a dessaturação do ω -6 a ácido araquidônico [6].

Logo, recomendam-se mais estudos sobre índices compostos por diferentes ácidos graxos, considerando que estes podem competir ou alterar a biodisponibilidade dentre eles.

Dieta moderadamente alta na ingestão de $\omega-6$, com 4-5% da energia total diária, foram associadas a uma redução de aproximadamente 12% na glicemia de jejum alterada. Porém, ingestões maiores do que estas perderam esse benefício, observando-se no presente estudo, que com ingestões maiores (6,5% aproximadamente), já se observou associação positiva do $\omega-6$ isolado e índices $\omega-6$: $\omega-3$ e $\omega-6$ e $\omega-9$.

5 Conclusão

No presente estudo, não ocorreu diferenças entre as variáveis de consumo referente as gorduras, tanto em relação aos ácidos graxos isolados quanto aos índices de consumo de ácidos graxos, entre os dois grupos estudados. No entanto, quando se avaliou relações entre glicemia de jejum e o consumo de ácidos graxos em cada grupo, observou-se no grupo de pré-diabéticos associações negativas entre o consumo por tercil de ácidos graxos monoinsaturados e do consumo do índice I:S. Logo, contribuindo para a redução de glicemia de jejum. E relações positivas com o consumo da maioria dos ácidos graxos polinsaturados isolados ou associados.

Já no grupo de normoglicêmicos observaram-se relações positivas com o consumo por tercil da maioria dos ácidos graxos polinsaturados aumentando a glicemia. E correlação negativa com os valores de consumo de todos normoglicêmicos referentes ao consumo dos ácidos graxos monoinsaturados e $\omega-3$.

Portanto, a abordagem tornou-se mais consistente no presente estudo, ao utilizar-se índices de consumo de ácido graxos, do que somente de ácidos graxos isolados.

Logo, considerando que o consumo de gorduras foi semelhante estatisticamente entre os dois grupos, os resultados do presente estudo induzem que as quantidades das gorduras devem ser diferentes entre esses dois grupos, para evitar aumento dos valores glicêmicos e auxiliar na redução dos mesmos.

Referências

- [1] ADA. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care, vol. 42, Supplement 1, January, 546 -560.
- [2] Huang T, Beaty T, Li J, Liu H, Zhao w, Wang Y. Association between dietary fat intake and insulin resistance in chinese child twins. Br J Nutr, v. 117, n. 2, p. 230 – 236, 2017
- [3] Peter, C. Metabolic Syndrome – Role of Dietary Fat Type and Quantity. Nutrients, v. 11, n.7, p. 1-7, 2019.
- [4] Koh, Jin-Ho; Johnson, M.L.; Dasari, S.; LeBrasseur, N.K.; Vuckovic, I.; Henderson, G.C.;Cooper, S.A.; Manjunatha, S.; Rueggsegger, G.N.; Shulman, G.I.; Lanza, I.; Nair, K.S. TFAM Enhances Fat Oxidation and Attenu High-Fat Diet- Induced. Insulin Resistance in Skeletal Muscle. Diabetes, v.68, n.8, p. 1552-1564, 2019.
- [5] Akbaraly, T. et al. Scientific Reports, 8 [8620]. [www.nature.com/scientificreports](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26441-1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26441-1>.
- [6] INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington (DC): The National Academies Press, 2006.
- [7] Storlien L H, Jenkins AB, Chisholm DP, Pascoe WS, Wkraegen E. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats: relationship to muscle triglyceride and omega -3 fatty acids in muscle phospholipids Diabetes, n. 40, pp 280-289, 1991.
- [8] Rodriguez, M. T. G.; Santos, L. C.; Lopes, A. C. S. Aconselhamento Nutricional para o Diabetes mellitus em Serviço de Atenção primária à Saúde. REME – Revista Mineira de Enfermagem, v. 13, n. 3, p- 685-690, 2014.
- [9] De Oliveira Y, Lima RPA, Luna RCP, Monteiro MGCA, da Silva CSO, do Nascimento RAF, et al. Decrease of DNA methylation levels of the ADRD3 gene in leukocytes is related with sérum folate in eutrophic adults. J Transl Med 2018; 16:152. Doi: 10.1186/s12967 -018-1529-0.
- [10] Costa MJ de C, Moraes, RM De, Silva AS, Persunhn DC, Gonçalves M da CR, Lima RT, et al. Cycle II of Diagnosis and Intervention of the Food, Nutritional and Non-Communicable Diseases Status of the Population of the Municipality of João Pessoa (II DISANDNT/JP). João Pessoa: Foundation for Support and Reseach Support/PPSUS/PB/Ministry of Health/National Reseach Council/CNPq/João Pessoa Prefecture. Public notice 001/2013,

number EFP_00008187.<http://fapesq.rpp.br/editais-resultados/resultadofinalppsus-2013.pdf/view>.

[11] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contagem da população 2010. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento;2010.

[12] Kac G, Sichieri R, Gigante DP. Epidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: 2007.

[13] Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1977.

[14] Silva AHA e, Moraes RM De, Maria José de Carvalho Costa. Plano amostral utilizando amostragem estratificada juntamente com amostragem sistemática para aplicação do Inquérito Nutricional do Município de João Pessoa, Paraíba, 2009; 5.

[15] World Health Organization Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Reporto f a WHO Expert Committte, vol. 854. Geneva: WHO; 1995. Doi: 854.

[16] LIMA, F.E.F. et al. Diet and câncer in Northeast Brazil: evolution of eating habits and food group consumption in relation to breast câncer. Cadernos de Saúde Pública, v. 24, n.4, p. 820-828, 2008.

[17] ASCIUTTI, L.S.R. et al. Manual de Porções média em tamanho real baseado no programa Dietsys para estudo de base populacional. Universidade Federal da Paraíba, 2005.

[18] MSM. Multiple Source Method. Disponível em: <https://msm.dife.de/tps/msm>, 2012

[19] Rahati S, Shahraki M, Arjomand G et al. Food pattern, lifestyle and diabetes mellitus. Int J High Risk Behav Addect 3, e8725, 2014.

[20] Paniagua JÁ, de la Sacristana AG, Sanches E et al. A MUFA- rich diet improves pós-prandial glucose, lipid and GLP -1 responses in insulin-resistant subjects. J Am Coll Nutr, n. 26, p. 434 -444, 2007.

[21] Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2017/2018/ Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Júnior, Sérgio Vencio – São Paulo: Editora Clannad, 2017.

[22] Zheng JS, Huang T, Yang J et al. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversity with risk of type 2 diabetes in Asians: a Systematic review and meta-analyses Plos One 7, e 44525, 2012.

- [23] Patel OS, Forouhi NG, Kuijsten A et al. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European Countries: EPIC Interact Study. *Am J Clin Nutr* 95, 1445-1453, 2012.
- [24] Djoussé Luc, Gaziano J Michael, Buring Julie E, Lee I-Min. Dietary omega -3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, Issue 1, pag 143-150, 2011.
- [25] Krishnan S & Cooper, JA. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. *Eur J Nutr* 53, 691 -710, 2014.
- [26] Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinnen S, Neil H A, Farmer. Omega -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 23, n 1, 2008
- [27] kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelmm D, et al. Long -Chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 90, 613-620, 2009.
- [28] Dalarue J, LeFoll C, Corporeau C et al. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance.associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 44,289-299,2004.
- [29] Woodman RJ, Mori TA, Burke V et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 76, 1007-1015, 2002.
- [30] Carpentier YA, Portois L & Malaisse WJ. N-3 fatty acids the metabolic syndrome. *Am Clin Nutr* 83, suppl 6, 1499S-1504S, 2006.
- [31] Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M et al. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci* 116, 1-16, 2009.

ANEXOS

ANEXO A - CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 12ª Reunião realizada no dia 10/12/2013, o Projeto de pesquisa intitulado: **“II CICLO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO DA SITUAÇÃO ALIMENTAR, NUTRICIONAL E DAS DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS MAIS PREVALENTES DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA/PB”** da pesquisadora Maria José de Carvalho Costa. Prot. Nº 0559/13. CAAE: 20883813.0.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Dr. Elaine Marques, S. D. C. S. D.
Coordenadora CER/CCSUF/PB
Mat. SIAPE: 0332618

ANEXO B – IDENTIFICAÇÃO DO DISTRITO, NÚMERO DO CASO E USF

**SEGUNDO CICLO SOBRE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO DA SITUAÇÃO
ALIMENTAR, NUTRICIONAL, SERVIÇOS DE SAÚDE E DE DOENÇAS NÃO -
TRANSMISSÍVEIS MAIS PREVALENTES DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE JOÃO
PESSOA/PB**

INSTITUIÇÕES EXECUTORAS:

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS EM SAÚDE E NUTRIÇÃO

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE - PB

PREFEITURA MUNICIPAL DE JOÃO PESSOA - PB

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

COORDENAÇÃO:

Profa. Dra. Maria José de Carvalho Costa

Prof. Dr. Roberto Teixeira Lima

EQUIPE DE PESQUISADORES:

Prof.^a. Dr.^a Silvia Franchescini

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Prof.^a Dr.^a Darlene Camati Persuhn

Prof.^a Dr.^a Flávia Emília Leite de Lima

Prof. Dr. Alexandre Silva

Prof. Dr. João Andrade da Silva

Prof.^a Dr.^a Luiza Sonia Rios Asciuti

Prof.^a Dr.^a Maria Amélia Amado Rivera

Prof.^a Dr.^a Maria Conceição Rodrigues Gonçalves

Prof.^a Dr.^a Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Roberto Teixeira Lima

Prof. Dr. Ronei Marcos Moraes

Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio

Prof.^a. Dr.^a Rosália Gouveia Filizola

Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

Prof. Msc. Aléssio Tony Cavalcanti de Almeida

Prof. Dr. Ignácio Tavares de Araújo Júnior

Msc. Raquel Patrícia Ataíde Lima

INSTITUIÇÕES FINANCIADORAS:

CONSELHO NACIONAL DE PESQUISA/CNPq

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA DO ESTADO DA PARAÍBA/FAPESQ-PB

João Pessoa/2014-2015

Informações confidenciais. Garantido o sigilo pessoal.

Caso nº _____ DS: _____ USF: _____ Data da
entrevista: ____/____/____

Nome do Agente Comunitário de Saúde

(ACS): _____

Responsável pelas

informações: _____

—

Endereço da família:

Rua: _____ nº _____

Bairro: _____ Fone: _____ Res: () Apt.: ()

EQUIPE RESPONSÁVEL:

ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA E DEMOGRÁFICA

1. CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA E DEMOGRÁFICA DAS FAMÍLIAS:

(Composição e caracterização da **família ou grupo de convivência** no momento da pesquisa)

Caso Nº: _____

Nº	Nome	Grau de Parentesco (*)	Data de Nascimento	Idade	Sexo 1 - M 2 - F	Escolaridade (Anos completos)	Renda familiar (Em R\$)	Quem recebe renda (Marcar com X)	Bens de consumo Da família	Observações Adicionais
1	Responsável / Respondente								☐ Aparelho de som/rádio ☐ Aparelho de televisão ☐ Videocassete ☐ DVD ☐ Microcomputador de mesa ☐ Microcomputador portátil ☐ Automóvel ☐ Geladeira ☐ Freezer ☐ Máquina de lavar roupa ☐ Máquina de lavar louça ☐ Aspirador de pó ☐ Forno de microondas	Legenda da escolaridade: 1= Ensino básico incompleto 2= Ensino básico completo 3= Ensino fundamental incompleto 4= Ensino fundamental completo 5= Ensino médio incompleto 6= Ensino médio completo 7= Ensino superior incompleto 8= Ensino superior completo
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
								☐ Telefone celular ☐ Telefone fixo ☐ Máquina fotográfica digital ☐ Aparelho de ar-condicionado Outros: ☐ _____ ☐ _____ ☐ _____		

(*) Grau de parentesco dos membros da família em relação ao responsável/respondente.

ANEXO E - RECORDATÓRIO ALIMENTAR

[] 1º [] 2º [] 3º

Caso Nº: _____

Nome: _____ nº _____

Refeições/Alimentos		Medida Caseira	Tamanho da porção	Valor em gramas/ml	Observações
Café da Manhã					Preencher as medidas mostrando o álbum de medidas caseiras. Para mensurar o valor de g/ml das medidas caseiras, considerar o valor da porção média do QFCA, Se for pequena, / 2 Se for grande, + ½ Se for extra-grande, X 2 (p25 – p50 – p75 – p100)
Lanche					
Almoço					Descrever quantidades de alimentos por preparação: Papas, sopas, macarronada, feijoadas, etc. E colocar neste recordatório, perguntado a responsável pela preparação para quantas pessoas será
Lanche					
Jantar					
Lanche Noturno					

					dividida. Descrever neste recordatório se consome Chá, caso sim, que tipo de chá, como também quantidade de água e horário. Descrever o tipo de cocção: - Fritura -Grelhado -Cozido - Assado
Preferências Alimentares:					
Aversões Alimentares:					

ANEXO F- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

ADULTO (Maiores de 20 anos até 59 anos): (Nº:___)

Peso atual:_____ (em kg)	Altura atual:_____ (em m)
Circunferência do braço:_____ (em cm)	Dobra cutânea tricipital:_____ (em cm)

Circunferência da cintura: _____ (em cm) Circunferência do quadril:_____ (em cm).