

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

ALINNE PAULA DE ALMEIDA

**CONSUMO ALIMENTAR E RISCO CARDIOMETABÓLICO EM INDIVÍDUOS EM
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA: RESULTADOS DO ESTUDO DICA-BR**

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

ALINNE PAULA DE ALMEIDA

**CONSUMO ALIMENTAR E RISCO CARDIOMETABÓLICO EM INDIVÍDUOS EM
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA: RESULTADOS DO ESTUDO DICA-BR**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Helen H. Miranda Hermsdorff

Coorientadoras: Josefina Bressan
Leidjaira Juvanhol Lopes

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

A447c
2021

Almeida, Alinne Paula de, 1990-

Consumo alimentar e risco cardiometabólico em indivíduos
em prevenção secundária : resultados do estudo DICA-Br /
Alinne Paula de Almeida. – Viçosa, MG, 2021.

203 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Doenças Cardiovasculares. 2. Resistência à Insulina.
3. Atenção Secundária à Saúde. 4. Índice glicêmico.
5. Aminoácidos. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação
em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 615.1

Bibliotecário(a) responsável: Renata de Fatima Alves CRB6 2875

ALINNE PAULA DE ALMEIDA

**CONSUMO ALIMENTAR E RISCO CARDIOMETABÓLICO EM INDIVÍDUOS EM
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA: RESULTADOS DO ESTUDO DICA-BR**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 02 de julho de 2021.

Assentimento:



Alinne Paula de Almeida
Autora



Helen Hermans Mirand Hermsdorff
Orientadora

*Dedico esse trabalho a meu filho.
E à todas as mães pós-graduandas, símbolo
de força, luta e coragem.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde e coragem para percorrer esse caminho e por todas as bênçãos em minha vida.

Ao meu filho, por ter me escolhido como mãe. Através do seu nascimento me transformei em um ser humano mais empático e forte. Obrigada por compreender minhas ausências e limitações em muitos momentos ao longo desses anos. Tenha certeza que seu sorriso e amor me incentivaram a continuar e a nunca desistir. Esse trabalho também foi feito com suas mãozinhas. Te amo!

A minha amada mãe, Izabel, por todo amor, apoio, confiança, incentivo, doação e presença. Faltam palavras para agradecer tudo que a senhora fez e faz por mim.

Ao meu marido, Raphael, por ser companheiro, amigo, namorado e um grande incentivador. O abraço apertado e a escuta cuidadosa nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos, Andréa e Adriano. Vocês foram meus primeiros professores, amigos e exemplos. Obrigada pelo companheirismo, apoio e amor.

A minha querida vó Maria, exemplo de força e de mulher.

Ao meu pai, Paulo (*in memoriam*), que mesmo em outro plano sei que sempre se orgulhou de todas as conquistas.

Aos amigos, de longe e de perto, que sempre contribuíram para minha formação pessoal e profissional. Obrigada por todos os momentos de carinho, ajuda e incentivo.

A professora Helen Hermana Miranda Hermsdorff pela orientação, confiança, ensinamentos e incentivo ao longo desses oito anos de trabalho.

A professora Josefina Bressan, coorientadora, pela acolhida no DICA-Br, no LAMECC e por toda contribuição durante o doutorado.

A professora Leidjaira Juvanhol Lopes, coorientadora, por compartilhar seus conhecimentos de forma tão atenciosa, humana, sábia e generosa.

Aos membros da banca de defesa pelo tempo direcionado a leitura deste trabalho e por todas as contribuições realizadas.

Aos alunos da NUT 311 – Patologia da Nutrição e Dietoterapia II, NUT 315 – Dietoterapia Ambulatorial e NUT 365 – Planejamento e Gestão em Saúde por me permitirem experimentar com vocês as vivências da sala de aula.

Aos pesquisadores, centros colaboradores e pacientes do estudo DICA-Br por toda contribuição, dedicação, empenho e doação. O trabalho e a participação de vocês foram essenciais. Como sou grata pela oportunidade de trabalhar em um estudo tão importante e relevante para a ciência.

Ao Hospital do Coração pela coordenação do DICA-Br e ao Ministério da Saúde que por intermédio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) financiou o estudo.

Ao PROCARDIO-UFV por me permitir viver as experiências e complexidades do atendimento nutricional e por despertar em mim a paixão pela extensão.

Ao “GP Helen” pelas risadas, conversas e trocas de experiências.

Ao LAMECC e a todos os seus integrantes pela acolhida, ajuda e ensinamentos.

A CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado.

Ao Departamento de Nutrição e Saúde e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, pelo apoio e todos os ensinamentos ao longo desses anos.

A UFV e seus servidores, por todas as lições, conhecimentos concedidos e por toda contribuição na minha formação profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*“Prefiro queimar o mapa
Traçar de novo a estrada
Ver cores nas cinzas
E a vida reinventar. ”
(Francisco, el Hombre)*

BIOGRAFIA

ALINNE PAULA DE ALMEIDA, filha de Paulo Pinheiro de Almeida e Izabel Martins Neves de Almeida, nasceu em 01 de janeiro de 1990, em Caratinga, estado de Minas Gerais.

Em março de 2010, ingressou no Curso de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa (UFV), graduando-se Nutricionista em janeiro de 2015. Em março de 2015, iniciou o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição UFV, submetendo-se à defesa da Dissertação em fevereiro de 2017.

Em março de 2017, iniciou no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição UFV, em nível de Doutorado. Em setembro de 2018 se tornou mãe e em julho de 2021 submeteu-se à defesa da Tese.

RESUMO

ALMEIDA, ALINNE Paula de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2021. **Consumo Alimentar e Risco Cardiometabólico em Indivíduos em Prevenção Secundária: Resultados do Estudo DICA-Br.** Orientadora: Helen Hermiana Miranda Hermsdorff. Coorientadoras: Josefina Bressan e Leidjaira Juvanhol Lopes.

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte no mundo. Para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos da atenção secundária em cardiologia, a modificação do hábito alimentar para um padrão saudável é fundamental. O objetivo do presente trabalho foi avaliar associação da ingestão diária de carboidratos, proteínas e consumo de seus alimentos fontes com fatores de risco cardiometabólico e novos eventos cardiovasculares fatais e não fatais em indivíduos da atenção secundária em cardiologia. O presente estudo é uma análise secundária do Estudo DICA-Br e foi realizado com os dados do *baseline* até o período de 36 meses, incluindo aqueles participantes que apresentavam dados completos de consumo alimentar no período inicial e após 12 meses. Dados sociodemográficos, antropométricos, comportamentais, bioquímicos e clínicos foram coletados, bem como os recordatórios de 24 horas foram aplicados. Ademais, calculou-se o índice triglicerídeos-glicemia (índice TyG) para avaliação da resistência à insulina (RI). A ingestão diária de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), aminoácidos cardioprotetores, o consumo dos grupos de alimentos fonte foram estimados e o índice glicêmico diário (IG), calculado. Como resultados, 2.247 participantes com mediana de idade de 63,0 (45 - 91) anos, dos quais 58,8% (n= 1.321) eram do sexo masculino, participam das análises transversais (baseline). Mediante análise de caminhos, o índice TyG mostrou associação negativa com a ingestão de leucina ($p = 0,028$). O IG foi positivamente associado ao índice de massa corporal (IMC) ($p = 0,001$). A ingestão de leucina teve efeito negativo e indireto no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mediado pelo índice TyG ($p = 0,029$), enquanto o IG teve efeito indireto positivo no DM2 mediado pelo IMC e o índice TyG ($p = 0,002$). Foram observadas associações negativas entre a ingestão de histidina e a pressão arterial sistólica (PAS) ($p = 0,012$) e entre o consumo de leguminosas e o

IMC ($p = 0,006$). Ademais, o consumo de leguminosas teve efeito negativo e indireto na PAS, mediado pelo IMC ($p = 0,011$), bem como efeito negativo e indireto na pressão arterila diastólica, mediado simultaneamente pelo IMC e índice TyG ($p = 0,037$). Nas análises de dados, em delineamento prospectivo, dos 1.708 pacientes (57 – 70 anos de idade) que foram acompanhados por três anos, 200 casos (11,7%) apresentaram eventos cardiovasculares. Mediante os modelos de regressão de Cox, verificamos que os participantes com uma mudança (aumento) na ingestão de BCAA (HR = 0,47; IC de 95% = 0,28-0,82) e aminoácidos cardioprotetores (HR= 0,55; IC de 95% = 0,32-0,95) após 12 meses apresentaram uma incidência menor de eventos cardiovasculares. Verificamos o efeito indireto da ingestão de aminoácidos, do consumo de leguminosas e do IG com a presença de DM2 ou com a pressão arterial, mediado pela adiposidade e RI. Ademais, verificamos que a mudança na ingestão de aminoácidos estava associada a um menor risco de incidência de eventos cardiovasculares. Nossos resultados indicam a importância de um hábito alimentar saudável na prevenção de alterações cardiometabólicas e de eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares. Resistência à Insulina. Atenção Secundária à Saúde. Índice Glicêmico. Aminoácidos.

ABSTRACT

ALMEIDA, ALINNE Paula de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2021. **Food Consumption and Cardiometabolic risk among Individuals in Secondary Prevention Care: Results from DICA-Br Study.** Adviser: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Co-advisers: Josefina Bressan and Leidjaira Juvanhol Lopes.

Cardiovascular diseases are the world-leading cause of death. To reduce the incidence of the cardiovascular events in individuals under secondary cardiology care changing eating habits to a healthy pattern is essential. The objective of the present research work was to evaluate the association of the daily intake of carbohydrates, proteins, and the consumption of their food sources with cardiometabolic risk factors and new fatal and non-fatal cardiovascular events in individuals in secondary prevention care. The present study is a secondary analysis of the BALANCE Program and research used baseline data from up to 36 months, including those participants with fulfilled food intake data during this initial period and after 12 months. Sociodemographic, anthropometric, behavioral, biochemical, and clinical information was also collected, and 24-hour dietary recalls were applied. Moreover, the triglyceride-glycemia index (TyG index) was determined to assess insulin resistance (IR). Daily intake of branched-chain amino acids, cardioprotective amino acids, the consumption of their corresponding food group source were estimated, and the daily glycemic index (GI) was ultimately calculated. As a result, 2,247 participants took part in the cross-sectional analyzes with the baseline data – median age of 63.0 (45-91); 58.8% (n = 1,321) male. Through path analysis, the TyG index showed a negative association with leucine intake ($p = 0.028$). GI was positively related to the body mass index (BMI) ($p = 0.001$). Leucine ingestion had a negative and indirect effect on type 2 diabetes mellitus (T2DM), mediated by the TyG index ($p = 0.029$), whereas the GI had a positive and indirect effect on T2DM, mediated by BMI and the TyG index ($p = 0.002$). Negative connections were observed between histidine intake and systolic blood pressure (SBP) ($p = 0.012$) and also between legume consumption and BMI ($p = 0.006$). Besides, the consumption of legumes had a negative and indirect effect on both SBP, mediated by the BMI ($p = 0.011$), as well as a negative and indirect effect

on diastolic blood pressure, mediated simultaneously by BMI and TyG index ($p = 0.037$). Data analysis in a prospective design, considering 1,708 patients (aged 57-70) followed for three years, evinced 200 cases (11.7%) of some cardiovascular event. Using Cox regression models, we verified that participants that had changed (increased) the intake of branched-chain amino acids ($HR = 0.47$; 95% CI = 0.28-0.82), and cardioprotective amino acids ($HR = 0.55$; 95% CI = 0.32-0.95) after 12 months showed less incidence of cardiovascular events. We verified the indirect effect of amino acid intake, legume consumption, and GI on T2DM or blood pressure, mediated by adiposity and IR. Furthermore, we observed that the change in the amino acid intake was linked with a lower risk of cardiovascular events. Our results point to the importance of healthy eating habits, against cardiometabolic alterations and cardiovascular events.

Keywords: Cardiovascular Diseases. Insulin Resistance. Secondary Care. Glycemic Index. Amino Acids

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de Literatura

Figura 1: Potenciais mecanismos de ação dos aminoácidos cardioprotetores nas DCV.	51
--	-----------

Metodologia Geral

Figura 2: Fluxograma do Estudo DICA-Br.	57
--	-----------

Figura 3: Representação gráfica dos grupos alimentares na bandeira brasileira.	62
---	-----------

Figura 4: Critérios de inclusão e não inclusão do estudo atual.	65
--	-----------

Artigo 1- Insulin resistance mediates the association between leucine intake, dietary glycemic index, and type 2 diabetes in secondary care patients

Figure 1: Path model of relationships between variables and T2DM presence, from the baseline data of the BALANCE Program Trial (n=2,247).	111
--	------------

Artigo 2 - Adiposity and insulin resistance mediate the inverse association between legume intake and blood pressure in individuals in secondary cardiovascular prevention

Figure 1: Path model of relationships between food intake, cardiometabolic risk factors, and blood pressure, constructed based on the baseline data from the BALANCE Program Trial (n= 2,247).	134
---	------------

Artigo 3 - Mudança na ingestão de aminoácidos e incidência de eventos cardiovasculares: seguimento de três anos em pacientes em atenção secundária em cardiologia

Figura 1: Critérios de elegibilidade.	153
--	------------

Figura 2: Sobrevivência livre de eventos cardiovasculares pela análise de Kaplan-Meier, Estudo DICA-Br (n= 1.708).	159
---	------------

Figura 3: Sobrevivência livre de eventos cardiovasculares pela análise de Kaplan-Meier de acordo com quintis de mudança na ingestão de aminoácidos, Estudo DICA-Br (n= 1.708).	160
---	------------

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1: Estudos que avaliaram a associação do índice TyG com fatores de risco cardiometabólicos e DCV. **34**

Tabela 2: Estudos que avaliaram a associação do consumo de carboidratos com fatores de risco cardiometabólico e DCV. **40**

Tabela 3: Estudos que avaliaram a associação do consumo de proteínas com fatores de risco cardiometabólico e DCV. **45**

Tabela 4: Estudos que avaliaram a associação do consumo de aminoácidos com fatores de risco cardiometabólico e DCV. **52**

Metodologia Geral

Tabela 5: Categorização dos alimentos registrados no Estudo DICA-Br em grupos alimentares. **71**

Artigo 1 - Insulin resistance mediates the association between leucine intake, dietary glycemic index, and type 2 diabetes in secondary care patients

Table 1: Baseline characteristics of participants according to leucine intake, BALANCE Program Trial (n= 2,247). **108**

Table 2: Baseline characteristics of participants according to the glycemic index (GI), BALANCE Program Trial (n= 2,247). **109**

Table 3: Spearman's correlation between the leucine intake or GI and nutrients and food consumption, BALANCE Program Trial (n= 2,247). **110**

Table 4: Direct, indirect, and total coefficients for the mediation relations of the path model, from baseline data of from the BALANCE Program Trial (n=2,247). **112**

Artigo 2 - Adiposity and insulin resistance mediate the inverse association between legume intake and blood pressure in individuals in secondary cardiovascular prevention

Table 1: Baseline characteristics of participants according to legume intake, histidine intake, and TyG index quartiles, BALANCE Program Trial. **130**

Table 2: Nutrients and food consumption of participants at baseline according to legume intake, histidine intake, and TyG index quartiles, BALANCE Program Trial.	131
Table 3: Direct, indirect, and total coefficients of the mediation relationships of the path model, using baseline data from the BALANCE Program Trial (n=2,247).	135
<i>Artigo 3: Mudança na ingestão de aminoácidos e incidência de eventos cardiovasculares: seguimento de três anos em pacientes em atenção secundária em cardiologia</i>	
Tabela 1: Características da linha de base dos participantes de acordo com a incidência de DCV, Estudo DICA-Br (n= 1.708).	158
Tabela 2: <i>Hazard ratios</i> (intervalos de 95% confiança) da incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com a mudança na ingestão diária de aminoácidos, Estudo DICA-Br (n= 1.708).	162
Tabela 3: Principais grupos de alimentos que contribuíram para a mudança de ingestão de aminoácidos após 12 meses, Estudo DICA-Br (n= 1.708).	167
Tabela Suplementar: Mudança no consumo de aminoácidos após 12 meses de Estudo DICA-Br, de acordo com os grupos de intervenção (n= 1.708).	179

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
AIT	Ataque isquêmico transitório
Akt	Proteína quinase B
ALT	Alanina aminotransferase
AMPK	AMP-activated protein cinase
AMPM	Automated multiple-pass method
AST	Aspartato aminotransferase
AT1	Receptor da angiotensina tipo 1
AVC	Acidente vascular cerebral
BCAA	Aminoácidos de Cadeia Ramificada
CFI	Comparative fit index
CHO	Carboidratos
cm	Centímetros
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAP	Doença arterial periférica
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCV	Doença cardiovascular
DICA-Br	Estudo dieta cardioprotetora brasileira
dL	Decilitro
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
eNOS	Óxido nítrico sintase
g	Gramma
GLUT-4	Transportador de glicose 4
H	Homens
H3	Receptor histaminérgico 3
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HCor	Hospital do Coração
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade

HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment insulin resistance</i>
HR	<i>Hazard ratios</i>
HTN	<i>Hypertension</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Ingestão calórica
IC	Intervalo de confiança
ICO	Insuficiência coronariana
IEP	Instituto de ensino e pesquisa
IG	Índice glicêmico
IMC	Índice de massa corporal
INSR	Receptor de insulina
IPAQ	Questionario Internacional de Atividade Fisica
IQC	Índice de qualidade de carboidratos
IR	<i>Insulin resistance</i>
IRS-1 e 2	Receptores de insulina 1 e 2
kcal	Quilocalorias
kg	Quilograma
kj	Quilojoules
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
m	Metro
M	Mulheres
m ²	Metro quadrado
MEE	Modelagem de equações estruturais
mg	Miligrama
ML	Maximum Likelihood
MLR	Robust Maximum Likelihood
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
p25	Percentil 25
p75	Percentil 75

PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da cintura
PCR	Proteína C reativa
PI3-quinase	Fosfatoinositol 3-quinase
PIP3	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PPAR _γ	Peroxisome proliferator-activated Receptor Gamma
PROADI-SUS	Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde
PTN	Proteínas
QFCA	Questionário de frequência de consumo alimentar
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
R24h	Recordatório 24 horas
RCE	Relação cintura estatura
RI	Resistência à insulina
RMSEA	Root mean square error of approximation
SM	Síndrome metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRMR	Standardized root mean square residual
T2DM	<i>Type 2 diabetes mellitus</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TG/HDL-c	Relação triglicerídeos/ lipoproteína de alta densidade
TLI	<i>Tucker-lewis index</i>
TyG	Índice triglicerídeos/glicemia
USDA	National Nutrient Database for Standard Reference
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VCT	Valor calórico total

VLDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade
WLSMV	<i>Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted</i>

LISTAS DE SÍMBOLOS

%	Percentual
®	Marca Registrada
&	“e”
≤	Menor ou igual
<	Menor
≥	Maior ou igual
>	Maior
±	Mais ou menos
↑	Aumento
↓	Redução

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares e Fatores de Risco Cardiometabólico	25
2.2. Resistência à Insulina, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares	29
2.3. Hábitos Alimentares e Doenças Cardiovasculares	36
2.4. Consumo de Carboidratos, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares	37
2.5. Consumo de Proteínas, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares	43
2.6. Consumo de Aminoácidos, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares	48
3. OBJETIVOS	55
3.1. Objetivo Geral	55
3.2. Objetivos Específicos	55
4. METODOLOGIA	56
4.1. ESTUDO DICA-Br	56
4.1.1. Características	56
4.1.2. Objetivos	56
4.1.3. Aspectos Éticos	56
4.1.4. Cálculo Amostral	57
4.1.5. Tempo de Estudo	57
4.1.6. Recrutamento, Critérios de Inclusão e de Exclusão	57
4.1.7. Randomização	59
4.1.8. Etapas do Estudo	59
4.1.9. Etapa de Intervenção	60
4.1.10. Controle de Qualidade dos Dados	63
4.2. ESTUDO ATUAL	64
4.2.1. Casuística	64
4.2.2. Variáveis de Estudo	66
a. Variáveis Socioeconômicas e Demográficas	66
b. Variáveis Comportamentais	66
c. Variáveis Antropométricas, Clínicas e Bioquímicas	67
d. Desfechos	68
e. Avaliação do Consumo Alimentar	68
- Aminoácidos de Cadeia Ramificada e Cardioprotetores	70
- Índice Glicêmico	70
- Grupos de Alimentos	70
4.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	74
4.3.1. Análise de Dados Transversais	74
4.3.2. Análise de Dados Longitudinais (Artigo 3)	77

5. REFERÊNCIAS	80
6. RESULTADOS	100
Artigo 1 - Insulin resistance mediates the association between leucine intake, dietary glycemic index, and type 2 diabetes in secondary care patients	100
Artigo 2 - Adiposity and insulin resistance mediate the inverse association between legume intake and blood pressure in individuals in secondary cardiovascular prevention	122
Artigo 3 - Mudança na ingestão de aminoácidos e incidência de eventos cardiovasculares: seguimento de três anos em pacientes em atenção secundária em cardiologia	147
7. CONCLUSÕES GERAIS	180
8. ANEXO	181
ANEXO I – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos – Hcor	181
ANEXO II - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa	182
ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	184
ANEXO IV – Formulários DICA-Br - Admissional	187
ANEXO V – Formulários DICA-Br – Visita Clínica Inicial	191
ANEXO VI – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 15 dias	194
ANEXO VII – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 45 dias	196
ANEXO VIII – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 06 meses	198
ANEXO IX – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 12 meses	201

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, representando 31% de todas as mortes globais, sendo que mais de três quartos dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda, como o Brasil (WHO, 2017a). Dois importantes fatores de risco para as DCV, são o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Ambos podem causar danos no coração, nos vasos sanguíneos, rins e nervos (WHO, 2019, 2020a). Em conjunto, as complicações ocasionadas por essas doenças crônicas contribuem para perda da produtividade no trabalho e da renda familiar, além disso, são responsáveis pela alta frequência de internações, gerando elevados custos para os sistemas de saúde (SBC, 2016; SBD, 2019).

Outro importante fator de risco que contribui para o desenvolvimento de DCV é a resistência à insulina (RI), que consiste em uma diminuição da sensibilidade e capacidade de resposta às ações metabólicas da insulina nos tecidos alvos (FREEMAN; PENNINGS, 2020). A RI predispõe o indivíduo ao desenvolvimento do DM2, HAS e dislipidemias; todas essas doenças estão fortemente associadas ao desenvolvimento das DCV (LEE et al., 2016; LI et al., 2019; MAO et al., 2019). Diante disso, o índice triglicérideos-glicemia (TyG) vem sendo utilizado para avaliação da RI apresentando bom poder preditivo para eventos cardiovasculares (MAO et al., 2019; NAVARRO-GONZÁLEZ et al., 2016; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016; VEGA et al., 2014).

Por sua vez, diversos são os fatores de risco modificáveis, relacionados ao estilo de vida, que contribuem para o surgimento das DCV, como o sedentarismo, tabagismo, uso nocivo do álcool e o hábito alimentar inadequado (WHO, 2017a). Na atenção secundária em cardiologia, a reabilitação dos indivíduos acometidos pelas DCV e a prevenção de novos eventos cardiovasculares tem a adoção de uma alimentação adequada e saudável como parte do processo de intervenção (BROWN; WELSH; LOGUE, 2020; BUTLER et al., 2020). Nesse sentido, uma alimentação adequada em calorias e nutrientes pode garantir o controle dos fatores de risco cardiometabólico (LOUZADA et al., 2019). A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SBC, 2017) e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019) recomendam que o

consumo alimentar de proteínas e carboidratos não ultrapasse 20% e 60%, respectivamente, da ingestão calórica (IC) diária para diminuição dos riscos para DCV.

Estudos têm encontrado uma associação positiva entre um alto consumo de carboidratos com um maior risco de mortalidade geral e por DCV (DEHGHAN et al., 2017; GRASGRUBER et al., 2016). Porém, a qualidade dos carboidratos pode contribuir mais efetivamente para efeitos na saúde que quantidade desse consumo (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2020; SANTIAGO et al., 2015). Nesse sentido, o *Dietary Guidelines Advisory Committee 2020* (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2020) recomendou uma redução da ingestão de açúcares de adição (de 10% para 6 % da IC), um aumento ingestão de fibras (30 gramas/dia) e no consumo diário de cereais e grãos integrais como medida de prevenção das DCV e mortalidade total.

Um consumo aumentado de carnes vermelhas e processadas também está associado a um maior risco para DCV (BERNSTEIN et al., 2010; HARING et al., 2015). Por outro lado, um maior consumo de aves, peixes (BERNSTEIN et al., 2010) e proteínas vegetais (BERNSTEIN et al., 2010; KURIHARA et al., 2019; VIRTANEN et al., 2018) tem menor risco para desenvolvimento dessas. Ademais, estudos têm avaliado o potencial efeito cardioprotetor de alguns aminoácidos da dieta, tais como arginina, cisteína, ácido glutâmico, glicina, leucina, isoleucina, histidina, tirosina e valina (JENNINGS et al., 2015; MIRMIRAN et al., 2017a) no desenvolvimento das DCV. Entretanto, os mecanismos dessa relação ainda permanecem pouco estabelecidos na literatura.

Diante disso, o Estudo Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA- Br) propõe um padrão alimentar brasileiro que alcance características cardioprotetoras, respeitando as peculiaridades, tradições, regionalismo, cultura das diferentes regiões do Brasil e que seja constituído de alimentos comuns ao hábito alimentar dos brasileiros tornando esse padrão alimentar de mais fácil adesão entre a população (DA SILVA et al., 2018; WEBER et al., 2016).

Por fim, as diretrizes brasileiras para prevenção e tratamento das DCV não trazem em suas recomendações a proporção/consumo ideal para proteína animal e vegetal; carboidratos refinados e integrais. Além disso, não se sabe exatamente os

mecanismos da relação da ingestão de aminoácidos e o desenvolvimento das DCV. Portanto, faz necessário mais estudos que avaliem essas relações, consumo e seus benefícios na prevenção e tratamento das DCV.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares e Fatores de Risco Cardiometabólico

As DCV são a principal causa de mortes no mundo. Dentre os óbitos por DCV, estima-se que 85% ocorram devido a infartos agudo do miocárdio (IAM) e acidentes vasculares cerebrais (AVC). Das 17 milhões de mortes prematuras (pessoas com menos de 70 anos de idade) por doenças crônicas não transmissíveis, 37% são causadas por DCV (WHO, 2017a).

As DCV são um grupo de doenças que incluem a doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular e doença arterial periférica (DAP) que afeta os vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco, o cérebro e os membros superiores e inferiores, respectivamente. Além disso, abrange a doença cardíaca reumática que provoca danos no músculo do coração e válvulas cardíacas devido à febre reumática; a cardiopatia congênita que são malformações na estrutura do coração existentes desde o nascimento; e a trombose venosa profunda e embolia pulmonar que são coágulos sanguíneos nas veias das pernas, que podem se desalojar e se mover para o coração e pulmões (WHO, 2017a).

Um conjunto de fatores de risco responde por grande parte das mortes por DCV, entre os quais, destacam-se a genética, a idade, o tabagismo, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, obesidade, dislipidemias, DM2, HAS, além de inatividade física e hábitos alimentares inadequados (MOURA et al., 2008; WHO, 2017a).

O DM2 consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente decorrente da deficiência na produção de insulina ou em sua ação. Durante este estado, a ação da insulina é ineficaz levando a aumento na sua produção para manutenção da homeostase da glicose, porém com a progressão do tempo a produção de insulina diminui, resultando em DM2 (GOYAL; JIALAL, 2021). O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio de glicemia de jejum (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL), teste oral de tolerância à glicose (≥ 200 mg/dL) e hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$). Essa doença crônica atinge 12,5 milhões de brasileiros possuindo uma etiologia complexa e multifatorial, que envolve componentes genéticos e ambientais. O seu descontrole está associado a

complicações crônicas micro e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, DAC, doença cerebrovascular e DAP; redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (SBD, 2019).

Por sua vez, a HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (≥ 140 e/ou 90 mmHg) (SBC, 2016) apresentando uma frequência de diagnóstico no Brasil de 24,5% segundo o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (BRASIL, 2020), podendo ser agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e DM (SBC, 2016).

A pressão arterial (PA) é determinada pelo débito cardíaco e a resistência vascular periférica, sendo que a HAS pode ser consequência da elevação desses dois fatores. Assim, alterações na contratilidade e relaxamento do miocárdio; no volume sanguíneo; no retorno venoso, na frequência cardíaca podem ocasionar o aumento do débito cardíaco. Ademais, a mudança em mecanismos vasoconstrictores e vasodilatadores como o sistema nervoso simpático, o sistema-renina-angiotensina-aldosterona, a modulação endotelial, além da espessura das paredes das artérias podem elevar ao aumento da resistência vascular periférica (JORDAN; KURSCHAT; REUTER, 2018).

O aumento na atividade do sistema nervoso simpático contribui para o aumento na liberação de catecolaminas plasmáticas que leva ao aumento da contratilidade proporcionando o aumento do débito cardíaco (JORDAN; KURSCHAT; REUTER, 2018). Por sua vez, o aumento da atividade do sistema-renina-angiotensina-aldosterona provoca um aumento na reabsorção de sódio e água que contribui para uma vasoconstrição colaborando para a elevação da resistência vascular periférica (SHAHOUD; SANVICTORES; AEDDULA, 2021). Por fim, uma supra regulação na atividade da endotelina e uma diminuição na regulação do óxido nítrico favorece o aumento da vasoconstrição contribuindo para uma disfunção endotelial (TITUS; MARAPPA-GANESHAN, 2021).

No Brasil, a HAS contribui para 50% das mortes por DCV e mantém associação independente com eventos como AVC, IAM, insuficiência cardíaca, DAP e doença renal crônica. O DM2 juntamente com a HAS apresenta impacto elevado

na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar. Além disso, os custos com hospitalizações por DCV são mais elevados em indivíduos com essas doenças crônicas. Ressalta-se ainda, que os custos anuais com atenção à saúde de indivíduos com DCV são 3 vezes maiores do que aqueles de indivíduos sem DCV no sistema público de saúde (DE OLIVEIRA et al., 2020; SBC, 2016).

Segundo a pesquisa realizada pelo VIGITEL (BRASIL, 2015), 21,3% da população brasileira apresenta diagnóstico de dislipidemias, que são distúrbios do metabolismo lipídico, com repercussões sobre as concentrações de lipoproteínas na circulação sanguínea (SBC, 2017). As dislipidemias são caracterizadas pelo aumento isolado ou em conjunto da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ($\geq 160\text{mg/dL}$), dos triglicerídeos (TG) ($\geq 150\text{mg/dL}$) e/ou redução de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (homens $< 40\text{mg/dL}$ e mulheres $< 50\text{mg/dL}$). Alterações no metabolismo dessas lipoproteínas estão relacionadas a formação da placa aterosclerótica, principalmente pelo aumento nas concentrações de LDL-c. A disfunção endotelial ocasionada pelo tabagismo, HAS, DM2, proporciona um aumento da permeabilidade da íntima às LDL-c que ficam retidas no espaço subendotelial desencadeando uma resposta do sistema imunológico que propicia um estado inflamatório que iniciará a formação da capa fibrosa da placa aterosclerótica (SBC, 2017).

Outro importante fator de risco para as DCV é o tabagismo (WHO, 2017a, 2020b), segundo o Vigitel 9,8% da população brasileira é tabagista (BRASIL, 2020). O tabagismo proporciona o aumento do estresse oxidativo, da RI e ativação do sistema nervoso simpático, além de uma diminuição na ativação do óxido nítrico. Esses fatores propiciam uma diminuição da função endotelial, aumento da obesidade, síndrome metabólica e PA que favorecem o desenvolvimento de DCV (KONDO et al., 2019; RAMOTOWSKI et al., 2019).

O consumo crônico e elevado de bebidas alcoólicas aumenta a PA de forma consistente colaborando para o desenvolvimento das DCV. Estima-se que um aumento de 10 g/dia na ingestão de álcool pode elevar a PA em 1 mmHg (SBC, 2016). Segundo o VIGITEL a frequência do consumo abusivo de bebidas alcoólicas (ingestão de quatro ou mais doses para mulheres, ou cinco ou mais doses para homens, em uma mesma ocasião) nos últimos 30 dias foi de 18,8% na população

brasileira (BRASIL, 2020).

Por sua vez, a inatividade física pode resultar em ganho excessivo de gordura abdominal e visceral que são importantes fatores de risco para alterações metabólicas que estão relacionadas ao desenvolvimento das DCV (BOOTH et al., 2017). Os resultados do VIGITEL apontam que 44,8% dos brasileiros não alcança um nível suficiente de prática de atividade física diária, ou seja, a soma de minutos despendidos em atividades físicas no tempo livre, no deslocamento e na atividade ocupacional não alcança o equivalente a pelo menos 150 minutos semanais de atividades de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos semanais de atividades de intensidade vigorosa (BRASIL, 2020).

Nesse sentido, para o manejo adequado dos fatores de risco, a prevenção secundária exerce um papel importante, porque constitui um conjunto de iniciativas personalizadas e ininterruptas que tem como objetivo reduzir o impacto das DCV em pacientes já diagnosticados com essas doenças. Ou seja, essas ações possibilitam uma melhora da qualidade de vida, de indicadores clínicos, comportamentais e a redução da recorrência de eventos cardiovasculares ou complicações oriundas das DCV nessa população (FREDERIX; DENDALE; SCHMID, 2017; HAMILTON et al., 2018; REHMAN et al., 2020).

As ações no tratamento das DCV na atenção secundária devem ser multidisciplinares (FREDERIX; DENDALE; SCHMID, 2017; HAMILTON et al., 2018; JØRSTAD et al., 2020) e devem ter uma abordagem ampla que compreenda princípios como avaliação do paciente; aconselhamento de atividade física e prescrição de treinamento físico; aconselhamento nutricional; controle dos fatores de risco; apoio profissional e psicossocial; adesão à terapia; e educação do paciente (FREDERIX; DENDALE; SCHMID, 2017). A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que indivíduos com DCV devem ser tratados com aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas, sendo que os benefícios dessas intervenções farmacológicas são em boa parte independentes, mas quando combinados à cessação do tabagismo, é possível uma prevenção de cerca de 75% dos eventos cardiovasculares recorrentes (WHO, 2017a).

O tratamento de pessoas com DCV é considerado cada vez mais complexo devido ao número de comorbidades presentes. Embora a importância relativa da

medicação e dos procedimentos clínicos aumente com o passar do tempo e com a progressão da doença, destaca-se que uma alimentação inadequada é um importante fator de risco e a modificação do padrão alimentar é uma etapa crucial na prevenção secundária das DCV (BUTLER et al., 2020; YU; MALIK; HU, 2018).

2.2. Resistência à Insulina, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares

2.2.1. Mecanismos de Ação da Insulina

A insulina é um hormônio pleiotrópico e tem ação no metabolismo da glicose, lipídios e proteínas; no ciclo celular (diferenciação, crescimento e sobrevivência); na síntese de DNA; na regulação neuro-hormonal; na função vascular; e na inflamação. A síntese de insulina ocorre nas células beta pancreáticas e após esse processo é secretada na corrente sanguínea para exercer suas diferentes funções em várias células do organismo (DAVE; PREUSS, 2021; MANCUSI et al., 2020).

A insulina exerce todos os seus efeitos fisiológicos ligando-se ao receptor de insulina (INSR) na membrana plasmática das células-alvo. O INSR é uma proteína com atividade quinase, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta. A ativação do INRS resulta em fosforilação em tirosina e recrutamento de diversos substratos, incluindo substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). Após a ligação do domínio IRS ao INSR, o INSR fosforila a IRS e quando fosforilado o IRS recruta heterodímeros de fosfatoinositol 3-quinase (PI3K). A PI3K catalisa a produção de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3) e a ativação do PIP3 propaga e amplifica a sinalização da insulina. O PIP3 recruta proteínas para a membrana plasmática ajudando localizar efetores de sinalização que são importantes para o fluxo normal da sinalização. Um desses efetores é a proteína quinase B (Akt). Uma vez que a Akt é ativada ela fosforila substratos a jusante em diversas vias funcionais para manutenção da homeostase energética (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

A regulação da insulina na síntese proteica é mediada pela sinalização da mTOR uma serina/treonina quinase (do inglês, *mammalian target of rapamycin*), que pode formar dois complexos funcionais mutuamente exclusivos, mTORC1 e mTORC2. A sinalização mTOR afeta todos os ramos funcionais da sinalização da insulina. A ativação da mTOR é altamente integrada com a via PI3K-Akt de maneira

bidirecional. A mTORC1 quando ativada fosforila componentes da maquinaria de tradução induzindo o processo de tradução. A sinalização da mTORC1 também exerce feedback negativo sobre a sinalização de insulina, promovendo a desestabilização de IRS1 que por sua vez se liga e inibe INSR. Por fim, a mTOR regula positivamente a atividade da Akt, a fosforilação da mTORC2 em Akt aumenta a atividade dessa última quinase (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

Um dos efeitos funcionais da cascata de sinalização da insulina no músculo esquelético é o transporte de glicose e armazenamento de glicogênio. O transporte de glicose é realizado por meio da translocação e fusão do transportador de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática, sendo que todo esse processo é controlado pela PI3K e mediado por meio da sinalização paralela através da Akt. O aumento na produção intracelular de glicose-6-fosfato juntamente com uma desfosforilação coordenada de proteínas metabólicas de glicogênio, permite a síntese líquida de glicogênio no músculo. No fígado, a insulina ativa a síntese de glicogênio, através da sinalização da Akt. No tecido adiposo, a estimulação da insulina para captação de glicose, diminuição da lipólise e aumento da lipogênese ocorre por meio da ativação da via PI3K (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

2.2.2. Resistência à Insulina e Fatores de Risco Cardiometabólico

A RI é um estado de insensibilidade dos tecidos periféricos a ação da insulina. Na RI, as células pancreáticas compensam a insensibilidade à insulina aumentando a secreção de insulina que leva à um estado de hiperinsulinemia crônica para manter a homeostase de glicose no organismo (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). A RI é a ligação central das doenças metabólicas como DM2, HAS e dislipidemias, e um fator de risco importante para o desenvolvimento das DCV (JIAN et al., 2017). Ressalta-se que o receptor de insulina, pode ser fosforilado em tirosina ou em serina, porém, quando fosforilado em serina pode atenuar a transmissão de sinais da insulina. Essas fosforilações inibitórias causam feedback negativo na sinalização insulínica e podem provocar a RI (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

O excesso de peso e de gordura corporal são os principais fatores que contribuem para alterações metabólicas que levam ao aumento da insulina e consequentemente a RI. A inflamação crônica de baixo grau, comum na obesidade,

inibe a atividade de sinalização da insulina em adipócitos, como a lipólise é mais sensível à ação da insulina uma falha na supressão dessa atividade, especialmente no tecido adiposo visceral, leva a um aumento dos ácidos graxos livres circulantes, concentrações mais elevadas afetam diretamente o metabolismo hepático e muscular contribuindo para a RI. Além disso, a função das células beta nas ilhotas pancreáticas, local de produção de insulina, está aumentada na obesidade, contribuindo para o aumento de secreção de insulina que colabora para um estado de hiperinsulinemia favorecendo um quadro de RI (FREEMAN; PENNINGS, 2020; YE, 2013).

Presume-se que a RI tem seu início no tecido muscular. A RI no músculo esquelético pode ser atribuída a defeitos nas vias de sinalização da insulina INSR-IRS-PI3K-Akt e conseqüentemente a uma redução da expressão e translocação do GLUT4 para membrana (PETERSEN; SHULMAN, 2018). Com uma absorção muscular de glicose prejudicada, o excesso de glicose retorna ao fígado aumentando a lipogênese de novo e os ácidos graxos livres circulantes. O aumento da lipogênese de novo aumenta a produção de TG e ácidos graxos livres, causando deposição ectópica de gordura no fígado, músculo e tecido adiposo aumentando a RI. Com a RI a produção hepática de glicose sofre uma desregulação e as concentrações de glicose se elevam (FREEMAN; PENNINGS, 2020). Essa elevação nas concentrações de glicose plasmática é detectada pela célula betas pancreáticas, que aumentam a secreção de insulina para compensar a hiperglicemia, resultando em hiperinsulinemia. Com a estimulação contínua da secreção de insulina causada pela RI periférica, ocorre hipertrofia das células betas e, com o tempo, uma disfunção na secreção desse hormônio. A falência contínua das células beta contribui, assim, para o desenvolvimento do DM2 (CAVAGHAN; EHRMANN; POLONSKY, 2000; ROBERTSON et al., 2004).

A RI também participa do processo relacionado ao desenvolvimento da HAS. Em condições fisiológicas, a insulina regula os efeitos dos vasoconstritores contribuindo para a manutenção do tônus vascular. Porém, na RI a capacidade da insulina de regular a ação dos vasoconstritores e vasodilatadores é diminuída resultando no aumento da resistência vascular periférica (MANCUSI et al., 2020). A insulina através da via de sinalização INSR-IRS1-PI3K-Akt-eNOS (óxido nítrico

sintase) estimula a produção de óxido nítrico, favorecendo o processo de vasodilatação dos vasos. Porém, a RI prejudica a interação do IRS-1 com a subunidade reguladora P85 da PI3K comprometendo a via de sinalização que envolve a PI3K-Akt-eNOS diminuindo assim a fosforilação da eNOS levando a uma redução na produção do óxido nítrico (BEALE, 2013; MANCUSI et al., 2020). Além disso, a hiperinsulinemia regula positivamente o receptor da angiotensina tipo 1 (AT1) potencializando os efeitos prejudiciais da angiotensina II no sistema cardiovascular (MANCUSI et al., 2020), como a vasoconstrição de arteríolas por todo o corpo; aumento da reabsorção de sódio nos túbulos renais que resulta em reabsorção de água levando um aumento no volume sanguíneo; liberação do hormônio antidiurético; liberação de aldosterona que atua no aumento da PA por meio do aumento da reabsorção de sódio, bem como ao aumento da secreção de potássio (SHAHOU; SANVICTORES; AEDDULA, 2021). Por fim, a desregulação do sistema nervoso simpático (SNS) é uma característica da HAS. Uma atividade do SNS aumentada resulta em uma estimulação anormal de receptores beta adrenérgicos que são capazes de induzir a RI através da ativação de diferentes serina/treonina quinases que reduzem a sinalização da insulina na cascata através da fosforilação do INSR ou IRS-1. Com isso, toda a cascata de sinalização da insulina tem sua ação prejudicada e consequentemente pode ocasionar um impacto negativo no controle da PA (MANCUSI et al., 2020).

A insulina tem ações nas células hepáticas que contribuem para efeitos diretos no metabolismo lipídico. Alguns desses efeitos são a regulação da transcrição de vários genes da lipogênese de novo, por um mecanismo dependente de PI3k-Akt; e a supressão da produção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (PETERSEN; SHULMAN, 2018). Na RI ocorre uma superprodução de VLDL (CHEUNG; LI, 2012), sendo que o aumento dessas concentrações de VLDL, contribuem para um metabolismo anormal de HDL. Os triglicerídeos das partículas de VLDL são transferidos para as partículas de HDL por meio da ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol, resultando em HDL ricas em TG e VLDL ricas em ésteres de colesterol. O aumento da concentração de TG na HDL torna essa molécula um excelente substrato para a lipase hepática, o que resulta em sua depuração mais rápida e concentração circulante diminuída (SEMENKOVICH,

2006). A ação geral da insulina nas células hepáticas é promover o armazenamento de lipídios nos hepatócitos e diminuir a disponibilidade de ácidos graxos para oxidação em outros tecidos. Ressalta-se, que em humanos, o músculo esquelético com concentrações elevadas de lipídeos apresenta a fosforilação de IRS e a ativação de PI3K prejudicadas contribuindo para a RI hepática e muscular (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

2.2.3. Técnicas de Diagnóstico da Resistência à Insulina

Diversas são as técnicas utilizadas para o diagnóstico da RI como clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão ouro, o *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), o *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), entre outros. Porém, todos esses testes possuem algumas limitações, podem ser caros, demorados, complexos, invasivos e de difícil aplicabilidade em estudos populacionais (GELONEZE; TAMBASCIA, 2002; GUERRERO-ROMERO et al., 2010).

Com a necessidade de encontrar um teste simples e de fácil aplicabilidade, estudiosos desenvolveram o índice TyG, que é calculado através da fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicerídeos em jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 2]$, apresentando alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar a RI (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Além disso, seu valor é mais acessível, as medições de glicose e triglicerídeos estão disponíveis de forma mais ampla em laboratórios clínicos e a quantificação das concentrações de insulina não são necessárias (GUERRERO-ROMERO et al., 2010). Portanto, poderia ser um importante biomarcador precoce de risco para as DCV (IRACE et al., 2013; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016).

Nesse contexto, estudos têm encontrado associação entre a RI, avaliado pelo índice TyG, com fatores de risco cardiometabólicos e DCV (Tabela 1). Porém, são necessários mais estudos que avaliem a relação do consumo alimentar com a RI, avaliada pelo índice TyG e os desfechos cardiovasculares.

Tabela 1: Estudos que avaliaram a associação do índice TyG com fatores de risco cardiometabólico e DCV.

Autores	Tipo Estudo	Objetivos	Características	Resultados
IRACE et al., 2013	Coorte	Avaliar a associação entre aterosclerose na carótida e dois marcadores simples de resistência à insulina, o índice HOMA e o TyG.	- 1.762 indivíduos - Brancos - Homens (H) e mulheres (M) - Adultos	- T3 TyG > PA, IMC, PC, CT, LDL-c, TG, glicemia, HOMA-IR, prevalência SM, aterosclerose e < HDL-c. - TyG foi associado positivamente com a aterosclerose da carótida.
SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016	Coorte	Avaliar a relação entre índice TyG e a incidência de DCV, e examinar se o índice TyG poderia ser um marcador aplicável para a previsão precoce de DCV.	- 5.014 indivíduos sem DM e DCV - Caucasianos - H e M - 55,51±13,68 anos de idade - 10 anos de seguimento	- Q5 TyG (entre 8,81 – 12,42) > PA, IMC, glicemia, CT, TG, LDL-c, prevalência de DM2, HAS, obesidade e < HDL-c. - Q5 TyG > risco para doença isquêmica do coração e DAP. - Índice TyG > 8,45 maior incidência para DCV.
NAVARRO-GONZÁLEZ et al., 2016	Coorte	Avaliar a predição do índice TyG para DM2 em indivíduos sem DM2 e comparar o TyG com a glicemia de jejum e o TG para prever o DM2.	- 4.820 indivíduos - Brancos - H e M - 8,84 ±4,39 anos de idade - 10 anos de seguimento	- Q4 TyG (entre 8,67- 10,15) > IMC, CT, LDL-c, glicemia, TG, prevalência de HAS e DCV. - Q4 TyG > incidência de DM2.
ZHENG; MAO, 2017	Coorte	Investigar a associação entre o índice TyG e incidência de HAS.	- 4.686 indivíduos sem HAS e DCV - Chineses - H e M - 20 a 80 anos - 09 anos de seguimento	- Q4 TyG (mediana 9,04) > IMC, PC, PA, ácido úrico, AST, ALT, CT, LDL-c, glicemia, TG e < HDL-c. - Q4 TyG > incidência de HAS.
JIAN et al., 2017	Transversal	Avaliar a associação potencial entre o índice TyG e o risco de HAS e calcular valores de ponto de corte do índice TyG para identificar HAS.	- 1.777 indivíduos - Chineses - H e M - 60,8 anos de idade	- Q4 TyG (entre 9,10–12,19) > prevalência de HAS e HAS sistólica isolada.
SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2017	Coorte	Avaliar a incidência de AVC isquêmico de acordo com os estados metabólicos de saúde e obesidade	- 5.171 indivíduos sem AVC - Europeus - H e M - 55,61± 13,68 anos de idade - 09 anos de seguimento	- Indivíduos com TyG elevado ($\geq 8,73$ M e $8,82$ H) > incidência de AVC em comparação com indivíduos com TyG normal com ou sem obesidade.
KIM et al., 2017	Coorte	Investigar a relação entre o índice TyG e calcificação da artéria coronária e comparar o índice com o HOMA-IR em adultos coreanos saudáveis	- 4319 indivíduos - Coreanos - H e M - Adultos - 07 anos de seguimento.	- Q4 TyG (média $9,15 \pm 0,27$) > IMC, PA, CT, LDL-c, TG, glicemia, insulina, HOMA-IR e < HDL-c. - Prevalência de calcificação da artéria coronária > com ↑ TyG. - T2 ($8,22 \pm 0,11$), 3 ($8,59 \pm 0,11$) e 4 ($9,15 \pm 0,27$) TyG aumentaram a presença de calcificação da artéria coronária.
LOW et al., 2018	Coorte	Explorar o papel do índice TyG no desenvolvimento de DM2 e elucidar o	- 4.109 indivíduos sem DM2 - Chineses, malaio e indianos	- Q4 TyG > IMC, PC, PAS, LDL-c, TG, glicemia e < HDL-c. - Q4 TyG < sobrevida livre DM2.

		mecanismo para a relação.	- H e M - Indivíduos > 40 anos de idade - 03 anos de seguimento	- Quartis superiores de TyG 2 (8,2-8,4), 3 (8,5-8,7) e 4 (8,9-9,3) > incidência de DM2.
LI et al., 2019	Coorte	Avaliar o papel do índice TyG na predição e mediação do desenvolvimento de DCV.	- 6.078 indivíduos sem DM2 ou DCV - Chineses - H e M - 70,45 ± 6,79 anos de idade - 06 anos de seguimento	- Q4 TyG (≥ 8,90) > IMC, PAS, LDL-c, TG, glicemia, prevalência de DM2 e < HDL-c. - Quartis crescentes 2 (8,32–8,61), 3 (8,61–8,89) e 4 (≥ 8,90) de TyG > incidência de DAC e DCV.
DA SILVA et al., 2019	Transversal	Avaliar a associação entre o índice TyG e a prevalência de fases da DAC, bem como fatores de risco cardiovascular em indivíduos da prevenção secundária em cardiologia	- 2.330 indivíduos - Brasileiros - H e M - 63,2 ± 8,9 anos	- T3 TyG (9,7 ± 0,5) > IMC, PC, RCE, PA, CT, LDL-c, TG, glicemia, prevalência de dislipidemias, DM2 e HAS e < HDL-c. - T3 TyG > prevalência DAC sintomática. - T3 TyG > associação com DAC sintomática.
WANG et al., 2020	Coorte	Investigar se o índice TyG tem um valor prognóstico para eventos cardiovasculares adversos em pacientes com DM2 e síndrome coronariana aguda.	- 2.531 indivíduos - Chineses - H e M - 66,3 ± 6,8 anos de idade - 03 anos de seguimento.	- T3 TyG (média 9,8 ± 0,4) > escore GRACE, IMC, PA, ácido úrico, HbA1c, TG, glicemia e < HDL-c. - A incidência de eventos cardiovasculares adversos > em tercís mais elevados de TyG. - < sobrevida livre de eventos cardiovasculares adversos no T3 TyG. *Eventos cardiovasculares adversos: todas as causas de morte, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal. Escore GRACE: pontuação do registro global de eventos coronários agudos
ZHOU et al., 2020	Coorte	Explorar a relação entre o índice TyG basal e os resultados clínicos para pacientes com AVC.	- 16.310 indivíduos - Chineses - H e M - 64,83 ± 11,9 anos de idade - 08 anos de seguimento	- Q4 TyG (≥9,21) > IMC, PA, glicemia e TG, prevalência de HAS, DM2 e AVC. - Q4 TyG associado a risco aumentado de recorrência de AVC e mortalidade por todas as causas em 12 meses de acompanhamento. - Índice TyG basal elevado está associado ao risco aumentado de AVC recorrente e mortalidade por todas as causas.
PARK et al., 2020	Transversal	Avaliar a capacidade do índice TyG para prever DAC subclínica em indivíduos assintomáticos sem fatores de risco cardiovasculares tradicionais.	- 1.250 indivíduos - Coreanos - H e M - 52,8 ± 6,5 anos de idade	- T3 TyG (entre 8,48-10,17) > IMC, PA, CT, LDL-c, escore de Framingham, creatinina, ácido úrico, HbA1C, glicemia, TG e < HDL-c. - Risco de DAC subclínica > T3 quando comparado ao T1 de TyG. - Índice TyG foi associado a placas coronárias não calcificadas e mistas.

H: homem; M: mulher; T: Tercil; Q: Quartil; TyG: índice TyG; PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; CT: colesterol total; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; HOMA-IR: *homeostatic model assessment insulin resistance*; SM: síndrome metabólica; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PAS: pressão arterial sistólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; HbA1c: hemoglobina glicada; RCE: relação cintura/estatura.

2.3. Hábitos Alimentares e Doenças Cardiovasculares

Os hábitos alimentares são importantes fatores de risco modificáveis para a prevenção e tratamento das DCV (BUTLER et al., 2020; YU; MALIK; HU, 2018). Por sua vez, uma alimentação saudável é influenciada por muitas interações complexas como renda, disponibilidade de alimentos e acessibilidade, preferências e crenças individuais, tradições culturais, fatores geográficos, ambientais, sociais e econômicos (DA SILVA et al., 2018).

A composição nutricional da dieta do Mediterrâneo é uma das principais referências para diretrizes nutricionais no tratamento e prevenção das DCV no mundo. Esse padrão alimentar é caracterizado pelo consumo diário de azeite de oliva, cereais integrais, legumes, frutas e lácteos desnatados; pelo consumo semanal de batatas, peixes, azeitonas, nozes, aves e ovos; e pelo consumo mensal de carne vermelha. Além desses alimentos, existe a recomendação do consumo moderado de vinho, principalmente durante as refeições (MARAHI; SIDOSSIS, 2015; PANAGIOTAKOS; POLYCHRONOPOULOS, 2005). Em muitos países, incluindo o Brasil, grande parte dos alimentos da dieta do Mediterrâneo não estão amplamente disponíveis e acessíveis à população, tornando esse padrão alimentar inviável e com baixa adesão (BELLISLE, 2009; TANG et al., 2013; TEO et al., 2013).

Outro padrão alimentar associado à prevenção e tratamento das DCV é a dieta DASH (do inglês, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), que teve efeito redutor sobre a PA na população americana. Essa dieta caracteriza-se por alto consumo de frutas e hortaliças, laticínios pobres em gordura, grãos integrais, aves, peixe e nozes e reduzido consumo de gordura, sódio, carnes vermelhas, doces e produtos ricos em açúcar (CHAMPAGNE, 2006). A dieta DASH em combinação com a restrição de sódio, resultou em uma maior redução média na PA, sendo que esse efeito tende a ser maior nos indivíduos com HAS acima de 45 anos (VOLLMER et al., 2001).

Com foco nas necessidades da população brasileira, a Alimentação Cardioprotetora Brasileira, também chamada de DICA-Br foi desenvolvida com objetivo de melhorar o consumo de alimentos com papel cardioprotetor, disponíveis e acessíveis no Brasil (DA SILVA et al., 2018; WEBER et al., 2016). A DICA-Br está em concordância com as recomendações do Guia Alimentar para a População

Brasileira (BRASIL, 2014), portanto, suas orientações se baseiam em alimentos *in natura*, minimamente processados e processados. É uma alimentação indicada para indivíduos com fatores de risco cardiometabólico como excesso de peso, HAS, DM2, dislipidemias e DCV (BRASIL; HCOR, 2018; DA SILVA et al., 2018; WEBER et al., 2016).

Como a DICA-Br foi baseada na alimentação dos brasileiros ela é simbolizada pela bandeira do Brasil e dividida em grupos alimentares de acordo com as cores da bandeira. O verde por representar a maior área é composto por alimentos (frutas, verduras, legumes, leguminosas e leite e iogurte naturais sem gordura) que devem ser consumidos em maior quantidade diariamente pois são ricos em vitaminas, minerais, fibras e antioxidantes. A segunda maior área da bandeira é a amarela sendo que os alimentos (cereais, oleaginosas, tubérculos, doces de frutas e óleos vegetais) desse grupo devem ser consumidos com moderação visto que podem ter mais calorias, gorduras ou sódio. Já o grupo azul deve ser consumido em menor quantidade, pois contém alimentos (carnes, queijos, lácteos gordurosos, ovos e doces caseiros), que são fontes de gordura saturada, açúcares e sódio. Por fim, em alusão a ausência da cor vermelha na bandeira brasileira, o consumo do grupo vermelho não é recomendado pois é composto por alimentos ultraprocessados (BRASIL; HCOR, 2018; DA SILVA et al., 2018; WEBER et al., 2016).

2.4. Consumo de Carboidratos, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares

Atualmente, existe uma preocupação crescente com a ingestão excessiva de carboidratos simples, que incluem açúcares adicionados a alimentos e bebidas e açúcares naturais, como mel, xaropes e sucos de frutas (COBIAC et al., 2016). Esses carboidratos simples, advindos da alimentação, podem afetar as vias metabólicas das lipoproteínas, mediante aumento das concentrações de TG hepáticos que impulsionam uma maior secreção de VLDL-c. Essas sofrem hidrólise rapidamente pela lipase lipoproteica se convertendo em lipoproteínas remanescentes, que são catabolizadas pela lipase hepática em LDL-c, resultando em concentrações plasmáticas elevadas de partículas de LDL-c que são eliminadas de forma menos eficiente do plasma e variam em tamanho, densidade e potencial aterogênico (SIRI-TARINO et al., 2016).

Em uma meta-análise realizada em 2016, os autores concluíram que os alimentos contendo frutose, podem levar ao ganho de peso e aumento dos fatores de risco cardiometabólico quando fornecem um excesso de calorias e quando são advindos de bebidas açucaradas. O efeito prejudicial das bebidas açucaradas é provavelmente impulsionado por um estilo de vida pouco saudável, no qual indivíduos que consomem muitas bebidas açucaradas podem também consumir mais calorias, exercitar-se menos e possuir um padrão alimentar inadequado (KHAN; SIEVENPIPER, 2016).

Um consumo aumentado de carboidratos, principalmente simples, também está associado a um elevado índice glicêmico (IG) (ABETE; PARRA; MARTINEZ, 2008). Porém, muitos carboidratos complexos ou alimentos ricos em amido, como batata cozida, milho e pão branco, também podem produzir respostas glicêmicas altas. De fato, o conceito de IG foi introduzido para representar a qualidade dos alimentos contendo carboidratos com base em sua capacidade de elevar o açúcar no sangue pós-prandial (YU et al., 2016). A classificação dos carboidratos por IG mostrou estar mais fortemente associada à doença cardiometabólica do que os carboidratos totais (LI et al., 2016). Nesse contexto, o consumo de alimentos de alto IG pode ocasionar alterações hormonais que influenciam a disponibilidade de combustíveis metabólicos no período pós-prandial, estimulam a fome e inibem a oxidação de gordura; consequentemente podem contribuir para ganho de peso corporal excessivo, que é um fator de risco importante para o desenvolvimento de RI, HAS, DM2 e DCV (SANTIAGO et al., 2015).

Por sua vez, o consumo de cereais integrais, que são abundantes em fibras alimentares, vitaminas, minerais e compostos bioativos podem reduzir o risco de obesidade, RI, DM2, inflamação e DCV (JUAN et al., 2017). Embora não se tenha conhecimento dos possíveis mecanismos da ligação entre o consumo de grãos integrais e o risco reduzido de DCV, um possível mecanismo seria que o consumo de grãos integrais levaria a um aumento da reatividade vascular, favorecendo a diminuição da PA (KIRWAN et al., 2016). Ademais, alimentos ricos em fibras podem atuar no controle de fatores de risco pois possuem uma densidade energética reduzida favorecendo a redução da IC; exigem uma maior mastigação aumentando a saciedade contribuindo assim para redução do tamanho das porções consumidas

e por possuírem uma absorção de nutrientes mais lenta contribuem para uma maior sensação de saciedade (WANDERS et al., 2011).

É essencial considerar vários aspectos da qualidade dos carboidratos ao avaliar o papel desses na saúde humana. Diante disso, o índice de qualidade de carboidratos (IQC) foi baseado a partir de quatro critérios (consumo alimentar de fibra, IG, proporção de grãos integrais/carboidratos totais, e proporção de carboidratos sólidos/carboidratos totais) para avaliar a relação entre o consumo de carboidratos e o risco de desenvolvimento de DCV (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2020; SANTIAGO et al., 2015; ZAZPE et al., 2016).

Estudos tem encontrado associação entre o consumo de carboidratos, com fatores de risco cardiometabólicos e DCV, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2: Estudos que avaliaram a associação do consumo de carboidratos com fatores de risco cardiometabólico e DCV.

Autores	Tipo Estudo	Objetivos	Características	Resultados
MURAKAMI et al., 2007	Transversal	Examinar a associação entre o consumo de fibra alimentar, IG, CG e IMC.	- 3.931 mulheres - Japão - 18,1±0,3 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- Q5 IG (70,4) associado ao aumento do IMC. - > consumo de fibras (> 6,9 g/4186 kJ) e < IG (67,1) → < IMC
ABETE; PARRA; MARTINEZ, 2008	Intervenção	Investigar os efeitos de duas dietas com restrição calórica e com valores diferentes de IG na perda de peso e metabolismo energético no tratamento nutricional da obesidade.	- 32 indivíduos obesos - Espanha - H e M - 36±7 anos de idade - Restrição de 30% em relação ao gasto energético. - 53% CHO, 17% PTN e 30% gorduras. - Baixo IG: proteína vegetal - 08 semanas de intervenção	- Baixo IG (40 e 45) > perda de peso, CT e LDL-c. - Perda de peso correlacionada com o consumo de fibras no grupo IG baixo.
SANTIAGO et al., 2015	Coorte	Examinar a associação entre o IQC e a mudança média anual de peso ou o risco de sobrepeso/obesidade.	- 8.741 indivíduos sem excesso de peso - Espanha - H e M - Média de 37,6 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 7,9 anos de seguimento	- Q5 IQC (pontuação entre 15-20) < incidência de casos de sobrepeso/obesidade.
HUANG et al., 2015	Coorte	Avaliar a associação do consumo de grãos integrais e fibra de cereais com o risco de morte total, DCV, câncer, DM2 e outras doenças.	- 367.442 indivíduos sem DCV - Estados Unidos - H e M - Média 61,7 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 14 anos de seguimento	- Q5 de consumo de fibras de cereais (10,22 g/dia) < excesso de peso - Consumo de grãos integrais ou fibra de cereais foi inversamente associada ao DM2 e a morte por DCV.
LI et al., 2016	Coorte	Investigar associações de gorduras saturadas em comparação com gorduras insaturadas e diferentes fontes de CHO em relação ao risco de DAC.	- 42.908 H e 84.628 M sem DCV - Estados Unidos - Entre 40 - 75 (H) e 30 - 55 (M) anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - Entre 24 - 30 anos de seguimento	- Q5 consumo de grão integrais (4,6% VCT) < incidência de DAC
YU et al., 2016	Corte	Examinar a relação do IG, da CG e do consumo de CHO refinados e totais com riscos de AVC e a mortalidade por ACV.	- 64.328 M sem DCV e DM2 - China - Entre 40-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 10 anos de seguimento	- Q5 IG (80) > IMC e prevalência de HAS. - IG associado a incidência de AVC.

ZAZPE et al., 2016	Coorte	Examinar a associação entre o IQC e o risco de DCV.	- 17.424 indivíduos sem DCV - Espanha - H e M - Meia idade - Consumo alimentar: QFCA - 10,1 anos de seguimento	- T3 IQC ($15,5 \pm 1,4$) > HAS, DM2 e < IMC e incidência de DCV. - T3 CHO de grãos integrais/CHO de grãos totais < incidência de DCV. - Consumo > 50% de CHO associado a uma melhor qualidade (T3 IQC) < risco de DCV. - A substituição de CHO refinados e panificados por CHO integrais e pão integral reduziu o risco de DCV.
BUIL-COSIALES et al., 2017	Coorte	Analisar a associação entre alimentos ricos em fibras e DCV	- 17.007 indivíduos sem DCV - Espanha - H e M - Média 38 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 10,3 anos de seguimento	- Q5 consumo fibra ($44,0 \pm 10,0$ g/dia) associação inversa com DCV. - Q5 consumo de fibra de fruta < incidência de DCV. *Eventos cardiovasculares: infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou morte por DCV.
DEGHAN et al., 2017	Coorte	Investigar a associação do consumo de macronutrientes com desfechos cardiovasculares e mortalidade total.	- 135.335 indivíduos - 18 países - H e M - Entre 35-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 7,4 anos de seguimento	- Q5 CHO (> 77.2%VCT) > incidência de morte total. - ↑ CHO (> 70% VCT) > incidência DCV e mortalidade total.
JUAN et al., 2017	Coorte	Examinar se os alimentos/ingredientes integrais individuais estão diferencialmente associados ao risco de AVC isquêmico.	- 42.823 H e 71.750 M sem DCV - Estados Unidos - Entre 40 -75 (H) 30 - 55 (M) anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 26 anos de seguimento	- Consumo de cereais integrais matinais e farelos integrais foi inversamente associados ao risco de AVC isquêmico.
KIM; KIM; LIM, 2018	Transversal	Avaliar a associação entre o IQC e a prevalência de obesidade e distúrbios metabólicos.	- 12.027 indivíduos - Coreia do Sul - H e M - Entre 19-64 anos de idade - Consumo alimentar: R24h	- Q5 IQC (15-20) associado negativamente a prevalência de obesidade e HAS.
MA et al., 2019	Transversal	Investigar a associação entre os fatores de risco para DCV e o consumo de CHO.	- 3.169 H e 3.479 M sem risco cardiometabólico - China - Consumo alimentar: R24h	- Homens: - ↑ consumo de CHO (68,2 % VCT) > alteração HbA1C. - Mulheres: - ↑ consumo de CHO (68,8 % VCT) > IMC, PC e PAS e prevalência de obesidade.
MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2020	Intervenção	Examinar mudanças após 6 e 12 meses de intervenção com o estudo PREDIMED - Plus (PREvención con Dieta MEDiterránea Plus) no IQC e mudanças simultâneas em vários fatores de risco para DCV.	- 5.373 indivíduos com excesso de peso e com pelo menos 3 componentes da SM - Espanha - H e M - Entre 55-75 anos de idade	- Melhora no IQC (4 a 12 pontos) após intervenção. - Q5 IQC ↑ consumo de fibras, frutas, vegetais, pão integral e ↓ carboidratos líquidos (refinados) - Após 6 meses: 1) Q5 IQC > perda de peso, PC, PAS, PAD, glicemia,

			- Consumo: QFCA - 12 meses de intervenção	HbA1c, TG, TyG e TyG-PC. - Após 12 meses: 1) Q5 IQC > perda de peso, PC, PAS, PAD, glicemia, HbA1c, TG, relação CT/HDL-c TyG e TyG-PC e > aumento de HDL-c. 2) Q5 IQC > melhoria nos fatores de risco para DCV (TyG-PC, TyG, HbA1c, glicemia, TG, peso, PAS, PAD e relação CT/HDL-c.
PARTULA et al., 2020	Coorte	Avaliar as associações entre o consumo de fibras alimentar de diferentes tipos [total, solúvel, insolúvel] e de diferentes fontes (frutas, vegetais, grãos inteiros, legumes, batatas e tubérculos) e o risco para DCV, câncer, DM2 e mortalidade na coorte de grande escala NutriNet-Santé.	-107.377 indivíduos - França - H e M - 42,8 ± 14,6 anos de idade - Consumo: R24h - Média fibra: 19,5 ± 7,2 g/dia - 10 anos de seguimento	- Q5 de consumo de fibras solúveis (H: 8,72g/dia e M:7,16g/dia) foi inversamente associado ao desenvolvimento de DCV e doenças isquêmicas do coração. - Q5 de consumo de fibras totais (H: 27,9g/dia e M:23,4g/dia) foi inversamente associado ao desenvolvimento de DM2. - Q5 de consumo de fibras advindas de frutas foi inversamente associado ao desenvolvimento de DCV, doenças cerebrovasculares e DM2.
SIERI et al., 2020	Coorte	Determinar se o IG, CG e os carboidratos disponíveis na dieta estão associados ao risco de DAC.	-338.325 indivíduos - Dinamarca, França, Grécia, Alemanha, Itália, Holanda, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido - Entre 35–70 anos de idade - H e M - Consumo: Questionários específicos - 12,8 anos de seguimento	- Q5 de CG (>148,3) e consumo de açúcar (>129,3) estavam positivamente associados ao risco de DAC. - Indivíduos com o IMC ≥ 25kg/m² no Q5 de CG apresentaram um maior risco de DAC. - Mulheres no Q5 de IG (>58,7) apresentaram um maior risco de DAC. - Homens e mulheres no Q5 de CG apresentaram um maior risco de DAC.

H: homem; M: mulher; T: Tercil; Q: Quartil; CG: carga glicêmica; IG: índice glicêmico; QFCA: questionário de frequência do consumo alimentar; IMC: índice de massa corporal; CHO: carboidratos; PTN: proteínas; CT: colesterol total; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; DCV: doença cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DAC: doença arterial coronariana; VCT: valor calórico total; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; IQC: índice de qualidade de carboidratos; PC: perímetro da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; HbA1c: hemoglobina glicada; R24h: recordatório de 24 horas; SM: síndrome metabólica.

Diante do exposto, percebe-se a importância de estudos que avaliem a relação do consumo de cereais/grãos integrais e refinados na prevenção ou desenvolvimento das DCV para posteriormente suportarem estratégias de promoção para um consumo adequado desses alimentos.

2.5. Consumo de Proteínas, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares

As fontes proteicas da dieta compreendem uma categoria de diversos alimentos que podem ser de origem animal, como carnes, peixes, lácteos e ovos; e de origem vegetal como as leguminosas e oleaginosas. Afirma-se que a substituição no consumo de alimentos fonte de proteínas de origem animal por de origem vegetal pode estar associado a um menor risco de DCV (BERNSTEIN et al., 2010; LI et al., 2017; TRAUTWEIN; MCKAY, 2020). Porém, os diferentes efeitos cardiometabólicos observados para fontes de proteína vegetal e animal são provavelmente mais explicados pelos componentes não proteicos do que pelas proteínas somente (BERNSTEIN et al., 2010; BRIGGS; PETERSEN; KRIS-ETHERTON, 2017).

A carne vermelha, principalmente a processada, está associada a fatores de risco para as DCV (COCATE et al., 2015b; MINGYANG et al., 2016). Existem muitos mecanismos sugeridos que podem explicar os motivos da carne vermelha (processada) estar associada ao aumento do risco de DCV. As carnes processadas fornecem ferro-heme (propriedades pró-oxidativas); são ricas em ácido graxo saturado (podem elevar as concentrações de LDL-c); sódio (fortemente correlacionado com a incidência de HAS); produtos finais de glicação avançada (compostos criados pelo cozimento e que estão relacionados ao aumento do estresse oxidativo e de mediadores inflamatórios); L-carnitina e fosfatidilcolina (metabolizadas em N-óxido de trimetilamina, um composto associado ao aumento do risco de DCV), todos esses nutrientes e compostos podem contribuir para o desenvolvimento das DCV (BERNSTEIN et al., 2010; BRIGGS; PETERSEN; KRIS-ETHERTON, 2017; HARING et al., 2015). Entretanto, o consumo de peixes pode configurar um papel protetor no processo de desenvolvimento das DCV devido a sua composição nutricional rica em ácidos graxos ômega-3 (IZAR et al., 2021).

Outras fontes de proteína animal, como leite e seus derivados, podem ter um efeito neutro ou protetor para as DCV (GHOLAMI et al., 2017; JAKOBSEN et al.,

2021). Porém, como esse grupo alimentar é composto por muitos alimentos (como leite, queijo, iogurte, manteiga e sobremesas), além de diversos nutrientes (micronutrientes e macronutrientes), avaliar a associação entre o seu consumo e os desfechos cardiovasculares é mais desafiador. Os laticínios com alto teor de gordura contribuem para um consumo de gordura saturada que contribuem para o aumento das concentrações de LDL-c, que é um dos principais fatores de risco para DCV. O consumo de laticínios com alto teor de gordura também pode refletir um padrão alimentar ou estilo de vida pouco saudável que estaria associado as DCV (JAKOBSEN et al., 2021; VAN AERDE et al., 2013; YU; HU, 2019).

Por sua vez, o consumo de leguminosas e nozes como fontes de proteínas vegetais, pode beneficiar o sistema cardiovascular, pois possuem em sua composição fibras, aminoácidos, micronutrientes, fitoesteróis, polifenóis e ácidos graxos poli-insaturados (BRIGGS; PETERSEN; KRIS-ETHERTON, 2017; LI et al., 2017; NAGHSHI et al., 2020), além de serem considerados alimentos de baixo IG. Os alimentos fonte de proteínas vegetais podem exercer uma ação hipolipemiante, atuando como veículo para outros agentes antiaterogênicos, como os fitoesteróis vegetais e a fibra solúvel (LI et al., 2017). Atuam também no controle glicêmico, da adiposidade e peso corporal, da PA e inflamação (BECERRA-TOMÁS; PAPANDREOU; SALAS-SALVADÓ, 2019; SATIJA; HU, 2018; SHAH; MURTHY; FREEDMAN, 2019).

De fato, estudos têm encontrado associações entre a ingestão de proteínas, fatores de risco cardiometabólicos e DCV (Tabela 3).

Tabela 3: Estudos que avaliaram a associação do consumo de proteínas com fatores de risco cardiometabólico e DCV.

Autores	Tipo Estudo	Objetivos	Características	Resultados
BAZZANO et al., 2001	Coorte	Avaliar a associação do consumo de leguminosas e o risco de DAC.	- 9.632 indivíduos sem DCV - Estados Unidos - H e M - Consumo alimentar: QFCA - 19 anos de seguimento	- Consumo de leguminosas ≥ 4 vezes na semana foi associado a uma menor incidência de DAC e DCV.
BERNSTEIN et al., 2010	Coorte	Examinar a relação entre os alimentos que são as principais fontes de PTN na dieta e a incidência de DAC.	- 84.136 M sem DCV - Estados Unidos - Entre 30-55 anos - Consumo alimentar: QFCA - 26 anos de seguimento	- Q5 consumo de carne total (2,48 porções/dia), carne vermelha (2,11) e laticínios com alto teor de gordura (3,0) > incidência de DAC. - Q5 consumo aves (0,56), peixes (0,43) e nozes (0,40) < incidência de DAC. - PTN vegetal associada < incidência de DAC. - Substituir uma porção/dia de carne vermelha por nozes ou laticínios com baixo teor de gordura ↓ risco de DAC.
VAN AERDE et al., 2013	Coorte	Examinar se o consumo de produtos lácteos totais, laticínios com alto teor de gordura, laticínios com baixo teor de gordura, leite e produtos lácteos fermentados estavam relacionados com a DM2, DAC e mortalidade.	- 4.526 indivíduos - Reino Unido - H e M - 56 ($\pm 6,0$) anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 12,4 anos de seguimento	- O consumo total de produtos lácteos e os tipos de produtos lácteos não mostraram relação com DM2 e DAC.
TIELEMANS et al., 2014	Coorte	Investigar a associação do consumo de PTN vegetal e animal com alterações nos níveis de PA.	- 272 H sem DM2 e DCV - Holanda - 70,1 $\pm$ 4,6 anos de idade - Consumo alimentar: histórico alimentar - 15 anos de seguimento	- A redução da PAS e PAD foi maior no T3 consumo de PTN vegetal (5,9% do VCT) comparado ao T1.
COCATE et al., 2015b	Transversal	Avaliar as potenciais associações entre o consumo de carne vermelha e branca, RI e peroxidação lipídica.	- 296 H sem DCV - Brasil - 50,5$\pm$5 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- T3 consumo carne vermelha ($\geq 81,5$ g/dia) > prevalência de SM. - T3 consumo carne vermelha > HOMA-IR e relação TG/HDL-c.
HARING et al., 2015	Coorte	Avaliar a relação das fontes de PTN na dieta com o risco de AVC.	- 11.601 indivíduos sem DM2 e DCV - H e M - Entre 45-64 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 22,7 anos de seguimento	- Q5 consumo carne processada (1,07 porções/dia) e carne vermelha (1,08) > incidência de AVC. - Consumo total de PTN animal e vegetal não foi associado ao incidência de AVC.
MINGYANG et al., 2016	Coorte	Examinar as associações de consumo de PTN animal e vegetal com risco de mortalidade.	- 46.329 H e 85.013 M sem DCV - Estados Unidos - Entre 40-70 (H) e 30 - 55 (M) anos de	- Q5 consumo PTN animal (> 18% VCT) > IMC. - Q5 consumo PTN animal > mortalidade por DCV. - Q5 consumo PTN vegetal (> 6% VCT) < mortalidade por DCV.

			idade - Consumo alimentar: QFCA - 26 anos de seguimento	- Substituição de 3% do VCT de PTN vegetal por PTN animal vermelha processada, carne vermelha, aves, ovos e laticínios ↑ risco de mortalidade por DCV.
SHANG et al., 2017	Coorte	Examinar as relações de consumo de PTN de animais, plantas e grupos de alimentos com incidentes de SM e mudanças em seus componentes.	- 5.324 indivíduos livre de doenças - Austrália - H e M - 49,2 ± 7,1 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 11,2 anos de seguimento	- Q4 consumo PTN total (H: 19,98 e M: 20,81 % VCT), animal (14,01 e 14,3 % VCT), carne vermelha (7,42 e 6,66% VCT) e carne de frango (2,79 e 2,73% VCT) maior incidência de SM. - Q4 consumo PTN de grãos (5,28 e 5,08 % VCT), de leguminosas e nozes (0,97 e 0,86% VCT) menor incidência de SM. - Aumento de 5% no VCT de PTN animal aumentou PC, peso e PAS. - Aumento de 5% no VCT de PTN vegetal diminuiu PC e peso.
DEHGHAN et al., 2017	Coorte	Investigar a associação do consumo de macronutrientes com desfechos cardiovasculares e mortalidade total.	- 135.335 indivíduos - 18 países - H e M - Entre 35-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 7,4 anos de seguimento	- Q5 PTN (>19.7% VCT) > mortalidade total.
MILLER et al., 2017	Coorte	Investigar a associação do consumo de frutas, vegetais e leguminosas com desfechos cardiovasculares e mortalidade total.	- 135.335 indivíduos - 18 países - H e M - Entre 35-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 10 anos de seguimento	- O consumo > que 1 vez ao dia de leguminosas foi associado a uma menor incidência mortalidade total e por causas não cardiovasculares.
DEHGHAN et al., 2018	Coorte	Avaliar as associações entre laticínios totais e tipos específicos de produtos lácteos com mortalidade e doenças cardiovasculares principais.	- 136.384 indivíduos - 21 países - H e M - Entre 35-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA Desfecho composto: mortalidade ou eventos cardiovasculares - 10 anos de seguimento - Laticínios: leite, iogurte e queijo.	- Maior consumo de lácteos totais (> 2 porções/dia) associado a uma menor incidência de desfecho composto, mortalidade cardiovascular, DCV grave e AVC. - Maior consumo de leite (> 1 porção/dia) associado a uma menor incidência de doença cardiovascular grave. - Maior consumo de iogurte (> 1 porção/dia) associado a uma menor incidência de desfecho composto, mortalidade total e DCV grave.
THARREY et al., 2018	Coorte	Avaliar a associação entre padrões específicos de consumo de PTN e mortalidade cardiovascular.	- 81.337 indivíduos sem DCV - Estados Unidos e Canadá - H e M - Consumo alimentar: QFCA - 9,4 anos de seguimento	- ↑ consumo de PTN animal > mortalidade por DCV. - Q5 padrão alimentar "carnes" > IMC - Q5 padrão alimentar "carnes" > mortalidade por DCV. - Q5 padrão alimentar "nozes e sementes" < mortalidade por DCV.

KURIHARA et al., 2019	Coorte	Examinar a relação entre o consumo de PTN vegetal na dieta e a mortalidade por DCV.	- 7.744 indivíduos sem DCV - Japão - H e M - 52,6 ± 13,8 anos de idade - Consumo alimentar: registro alimentar - 13,9 anos de seguimento	- Q4 de consumo de PTN vegetal (8,5±0.7% VCT) > IMC, PA e HAS. - Associação inversa entre o consumo de PTN vegetal e mortalidade por DCV.
BUDHATHOKI et al., 2019	Coorte	Avaliar as associações entre o consumo de PTN animal e vegetal e a mortalidade por todas as causas e causas específicas.	- 70.696 indivíduos sem DCV - Japão - H e M - Entre 45 e 74 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 18 anos de seguimento	- Q5 consumo de PTN vegetal (≥7,7% VCT) < mortalidade por todas as causas, DCV, doença cardíaca e AVC. - Substituição de 3% do VCT de PTN vegetal por carne vermelha ↑ risco de mortalidade por todas as causas e DCV.
CHEN et al., 2020	Coorte	Investigar as associações do consumo de PTN total e PTN de diferentes fontes alimentares com a mortalidade por todas as causas e por causas específicas.	- 7.786 indivíduos - Holanda - H e M - 63,7 ± 8,7 anos de idade - Consumo: QFCA	- Q4 consumo de PTN total (> 18,1%VCT) foi associado a um maior risco de mortalidade por DCV. - Q4 consumo de PTN animal (> 12,1% VCT) associado a um maior risco de morte por DCV. - Maior consumo de PTN de leguminosas, nozes, hortaliças, legumes e frutas foi associada a um menor risco de mortalidade por DCV e AVC.

H: homem; M: mulher; T: Tercil; Q: Quartil; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; QFCA: questionário de frequência do consumo alimentar; PTN: proteínas; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: homeostatic model assessment insulin resistance; PA: pressão arterial; TG: triglicerídeos; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; SM: síndrome metabólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; AVC: acidente vascular cerebral; VCT: valor calórico total; PC: perímetro da cintura; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Apesar das associações entre a proteína animal e risco aumentado para a DCV, não se tem certeza de quais seriam os alimentos fonte envolvidos nesse risco. Além disso, o potencial papel protetor das proteínas vegetais precisa ser melhor investigado principalmente, com populações latino-americanas.

2.6. Consumo de Aminoácidos, Fatores de Risco Cardiometabólico e Doenças Cardiovasculares

A ingestão específica de certos aminoácidos pode apresentar um papel importante no desenvolvimento das DCV (Tabela 4), porém essa relação não está totalmente elucidada. Os aminoácidos podem ser divididos em aminoácidos essenciais, condicionalmente essenciais e não essenciais. Os aminoácidos essenciais (fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, treonina, triptofano e valina) são aqueles que o organismo não é capaz de sintetizar, mas são necessários para o seu funcionamento. Os aminoácidos condicionalmente essenciais (arginina, cisteína, glutamina, glicina, prolina e tirosina) são os que normalmente podem ser sintetizados pelo organismo em condições normais. Já os aminoácidos não essenciais são aqueles que o organismo consegue sintetizar a partir de outros aminoácidos ou metabólitos derivados da glicose não precisando vir da alimentação (alanina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico e serina) (COUTINHO; MENDES; ROGERO, 2010).

Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA, do inglês *amino acids, branched-chain*) leucina, isoleucina e valina, são aminoácidos essenciais presentes em alimentos como a carne, peixes, ovos e produtos lácteos, e atuam como moléculas sinalizadoras no controle da homeostase energética, da glicemia e do peso corporal (COCATE et al., 2015a; LYNCH; ADAMS, 2014; RUIZ-CANELA et al., 2016; YANG et al., 2016).

A leucina, principal componente dos BCAA, pode atuar na melhora da ação da insulina, pela modulação da atividade da enzima PI3K, a PI3K favorece a translocação do GLUT4 na membrana celular melhorando a captação de glicose nos tecidos periféricos, como o músculo, um dos principais locais de desenvolvimento de RI. Sabe-se que quando existe uma absorção muscular de glicose prejudicada, o excesso de glicose retorna ao fígado aumentando a lipogênese de novo e os ácidos graxos livres circulantes, contribuindo ainda mais para a RI (FREEMAN; PENNING, 2016).

2020; FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014; LAYMAN; WALKER, 2006; MAGDALON; FESTUCCIA, 2017).

A leucina também participa da ativação da mTOR, que atua diretamente na síntese proteica e na regulação da adiposidade visceral, um importante fator de risco para RI (LAYMAN; WALKER, 2006; MAGDALON; FESTUCCIA, 2017). A disponibilidade de leucina na dieta pode beneficiar mecanismos centrais e periféricos que influenciam na regulação do balanço energético e no aumento da saciedade. Quando essa é liberada no trato gastrointestinal após a hidrólise da proteína da dieta, estimula a produção de hormônios anorexigênicos (colecistocinina e peptídeo-1 semelhante ao glucagon) e inibe a produção de hormônio orexigênico (grelina). Além disso, a leucina induz a ativação do neuropeptídeo hipotalâmico pró-opiomelanocortina (anorexígeno), assim como regula negativamente a sinalização do neuropeptídeo Y (orexígeno). No sistema nervoso central, estes sinais podem afetar a ingestão de alimentos, aumentando a saciedade (MCALLAN et al., 2013).

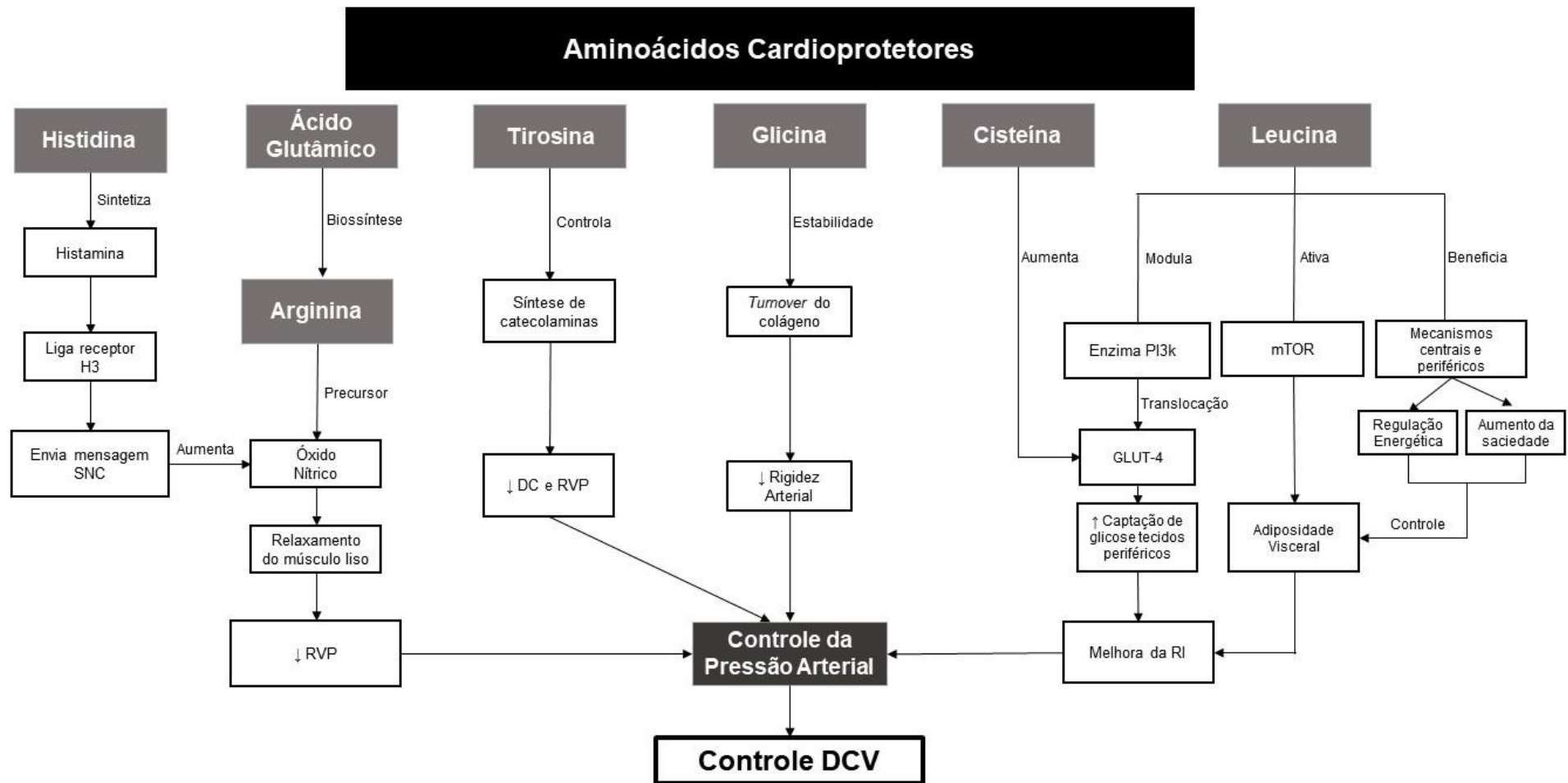
Estudos têm avaliado a relação entre a ingestão de aminoácidos com uma ação potencialmente cardioprotetora (arginina, cisteína, ácido glutâmico, glicina, histidina, leucina e tirosina) e o risco de DCV. Esses aminoácidos estão presentes em alimentos como carnes, peixes, ovos, laticínios, vegetais, frutas, legumes, cereais integrais e nozes, e são considerados potencialmente cardioprotetores por exercerem funções importantes em vias metabólicas para controle das DCV (JENNINGS et al., 2015; MIRMIRAN et al., 2017a) (Figura 1).

O ácido glutâmico (glutamato) desempenha um papel importante na biossíntese de arginina (REEDS; BURRIN, 2000), um aminoácido essencial que é o precursor fisiológico do óxido nítrico. Nesse sentido, a histidina através da ação da enzima histidina descarboxilase sintetiza a histamina, que quando liberada no organismo pode se ligar ao receptor H3, um tipo de receptor histaminérgico presente no cérebro, e em decorrência dessa ligação são enviados sinais pelo sistema nervoso central que contribuem para o aumento das concentrações de óxido nítrico (TOBA et al., 2010), esse tem como função a modulação do diâmetro vascular e na resistência vascular devido a sua habilidade de relaxamento do músculo liso vascular (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002).

A tirosina estimula a síntese de catecolaminas no cérebro o que pode afetar o controle da PA. A captação de tirosina ocorre no cérebro e a sua conversão em dopamina e noradrenalina (catecolaminas) ocorre nos neurônios através da ação da enzima tirosina hidroxilase, enzima que catalisa a etapa de limitação da velocidade na síntese de catecolaminas, e as concentrações de tirosina controlam essa síntese em neurônios ativos (FERNSTROM; FERNSTROM, 2007). As catecolaminas são importantes mediadores químicos na regulação da PA, quando essas concentrações estão alteradas podem contribuir para o aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, favorecendo o aumento da PA (PEREIRA; RIBEIRO, 2012).

Por sua vez, a cisteína pode desempenhar um papel importante no controle da glicemia, através de efeitos que levam ao aumento do transportador GLUT4 e consequentemente da captação de glicose no músculo (GAZIT et al., 2003). Por fim, a glicina atua de forma importante na biossíntese e estabilidade do turnover do colágeno (MELÉNDEZ-HEVIA et al., 2009; MELS et al., 2019), sabe-se que um aumento na quantidade de colágeno pode ocasionar aumento na rigidez arterial levando ao aumento dos valores da PA (MIKAEL et al., 2017).

Apesar de todas as relações apresentadas, ainda são necessários estudos que avaliem a relação entre ingestão de aminoácidos, os fatores de risco cardiometabólico e as DCV.



SNC: sistema nervoso central; Receptor H3: receptor histaminérgico 3; RVP: resistência vascular periférica; DC: débito cardíaco; GLUT-4: transportador de glicose 4; mTOR: *Mammalian target of rapamycin*; RI: resistência à insulina.

Figura 1: Potenciais mecanismos de ação dos aminoácidos cardioprotetores nas DCV.

Tabela 4: Estudos que avaliaram a associação do consumo de aminoácidos com fatores de risco cardiometabólico e DCV.

Autores	Tipo Estudo	Objetivos	Características	Resultados
STAMLER et al., 2009	Transversal	Avaliar se a PA está associada ao consumo de ácido glutâmico.	- 4.680 pessoas - China, Japão, Reino Unido e Estados Unidos - H e M - Entre 40-59 de idade - Consumo alimentar: R24h	- Q4 ácido glutâmico (22,1 g/dia) < PAS e PAD.
QIN et al., 2011	Transversal	Examinar a associação entre o consumo de BCAA e o risco de excesso de peso.	- 4.429 indivíduos - China, Japão, Reino Unido e Estados Unidos - H e M - Entre 40-59 anos de idade - Consumo alimentar: R24h	- Q4 BCAA (18,1 ± 0,4 % IC de PTN) < IMC e prevalência de excesso de peso comparado ao Q1 (16,4 ± 0,4).
NAGATA et al., 2013	Coorte	Examinar a associação entre o consumo de BCAA e o risco de DM2.	- 13.525 indivíduos - Japão - H e M - > 35 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 10 anos de seguimento	- Em mulheres T3 BCAA (17,69 g/dia), leucina (7,98 g/dia) e valina (5,30 g/dia) < risco de desenvolver DM2.
ALTORF-VAN DER KUIL et al., 2013	Coorte	Examinar se o consumo alimentar de AA (ácido glutâmico, arginina, lisina, cisteína e tirosina) estava associado aos níveis de PA e incidência de HAS.	- 4.896 indivíduos - Holanda - H e M - 66 ± 7 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 06 anos de seguimento	- Q4 tirosina (3,8 % IC de PTN) < PAS comparada ao Q1 (3,5 %). - Nenhum aminoácido apresentou relação com a incidência de HAS.
JENNINGS et al., 2015	Transversal	Examinar as associações entre o consumo de AA com os mecanismos conhecidos na saúde cardiovascular e medidas diretas de rigidez arterial, PA central e aterosclerose	- 1.898 gêmeas - Inglesas - 46,3 ± 12,4 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - Velocidade da onda de pulso: preditor de risco DCV. - Medição da PA central: preditor de aterosclerose. - Média consumo Q5 AA (% VCT): Arginina = 1,1 ± 0,1; Cisteína = 0,3 ± 0,02; Ácido Glutâmico = 3,8 ± 0,3; Glicina = 0,8 ± 0,1; Histidina = 0,6 ± 0,05; Leucina = 1,6 ± 0,1; Tirosina = 0,7 ± 0,1	- ↑ Consumo AA < PAS, PAD (exceto glicina), PA média e velocidade de onda de pulso (exceto arginina, glicina e histidina). - Q5 AA de origem vegetal < PAS (exceto cisteína e ácido glutâmico), PAD (exceto cisteína, ácido glutâmico e glicina) e PA média (exceto cisteína e ácido glutâmico). - Origem animal: Q5 arginina < PAS periférica; Q5 ácido glutâmico, leucina e tirosina < PAD periférica e velocidade da onda de pulso.

LI et al., 2015	Transversal	Examinar a associação entre a proporção de BCAA e o risco de obesidade entre jovens adultos.	- 948 Indivíduos sem DM2 - China - H e M - Entre 18 a 40 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- Q4 BCAA (>17,94 g/dia) < IMC, PC prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal. - Correlação negativa entre BCAA, IMC, PC e glicemia pós-prandial. - Q4 BCAA < prevalência de sobrepeso/obesidade comparado ao Q1 (≤ 17.07).
COCATE et al., 2015a	Transversal	Avaliar as potenciais associações do consumo de BCAA com obesidade central e fatores de risco cardiometabólico.	- 260 homens saudáveis - Brasil - Entre 40 a 59 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- T3 ($\geq 0,17$ /kg/dia) e T2 (0,14-0,17) BCAA < peso, IMC, % gordura corporal, PAD, TG, insulina, e > HDL-c comparado T1 (< 0,14). - T1 BCAA e leucina > prevalência de obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e SM.
ZHENG et al., 2016	Coorte	Analisar as associações entre o consumo de BCAA a longo prazo e a incidência de DM2.	- 192.140 indivíduos sem DCV - Estados Unidos - H e M - Entre 25 e 75 anos de idade. - Consumo alimentar: QFCA - 32 anos de seguimento	- Q5 individual leucina, isoleucina e valina > incidência de DM2. - Q5 BCAA > incidência de DM2. - Q5 BCAA, mulheres com idade < 60 anos e IMC < 25 kg/m² → > incidência DM2.
JENNINGS et al., 2016	Transversal	Examinar as associações entre o consumo alimentar e os concentrações circulantes de BCAA e investigar a relação entre o consumo e uma série de parâmetros da saúde metabólica.	- 1.997 gêmeas - Reino Unido - M - Entre 18–76 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- Q5 BCAA ($18,7 \pm 0,2$ % IC de PT) < peso, RCE, HOMA-IR, insulina, PCR e PAS. - Q5 BCAA < prevalência sobrepeso, RI, inflamação sistêmica e HAS. - Q5 BCAA associação com < HOMA-IR, insulina e PCR. - Consumo BCAA não estava relacionado as concentrações circulantes.
ASGHARI et al., 2018	Coorte	Investigar a associação entre o consumo alimentar de aminoácidos de BCAA e marcadores do metabolismo da insulina em adultos.	- 1.205 indivíduos sem DCV - Irã - $42,7 \pm 13,1$ anos de idade - H e M - Consumo alimentar: QFCA	- T3 BCAA (15,62 g/dia) > incidência de RI. - T3 leucina e valina > incidência de RI. - Nenhuma associação encontrada entre o consumo de BCAA e o desenvolvimento de disfunção das células β e hiperinsulinemia.
MIRMIRAN et al., 2017b	Coorte	Determinar se os aminoácidos da dieta podem prever eventos cardiovasculares.	- 2.369 indivíduos - Irã - H e M - ≥ 20 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA - 06 anos de seguimento	- T2 (27,5 g/dia) e T3 (38,7 g/dia) AA cardioprotetores < incidência de DCV. - > consumo ácido glutâmico e prolina > incidência DCV.
MIRMIRAN et al., 2019	Coorte	Examinar a associação entre o consumo de BCAA e a incidência de HAS.	- 4.288 indivíduos se DCV - Irã - H e M - Entre 20-70 anos de idade - Consumo alimentar: QFCA	- Q4 valina (mediana 5,98 g/dia) > incidência de HAS. - O consumo de BCAA, leucina e isoleucina não apresentaram associação com incidência HAS.

			- 03 anos de seguimento	
DE ALMEIDA et al., 2020	Transversal	Avaliar a relação entre o consumo de BCAA e os marcadores de adiposidade metabólica e corporal em uma população com risco cardiovascular.	- 282 indivíduos - Brasil - H e M - Adultos - Consumo alimentar: R24h	- Consumo BCAA $\geq 2,6\text{g/dia}$ < % gordura corporal. - Menor prevalência de excesso de peso e gordura abdominal no grupo de maior consumo de BCAA.

H: homem; M: mulher; T: Tercil; Q: Quartil; R24h: recordatório de 24 horas; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; BCAA: aminoácidos de cadeia ramificada; IMC: índice de massa corporal; PTN: proteínas; AA: aminoácidos; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; QFCA: questionário de frequência do consumo alimentar; PA: pressão arterial; PC: perímetro da cintura; TG: triglicerídeos; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; SM: síndrome metabólica; DCV: doença cardiovascular; RCE: relação cintura/estatura; HOMA-IR: homeostatic model assessment insulin resistance; PCR: proteína C reativa; RI: resistência à insulina.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar associação da ingestão de carboidratos, proteínas e seus alimentos fontes com fatores de risco cardiometabólico e novos eventos cardiovasculares fatais e não fatais nos participantes da atenção secundária em cardiologia.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a associação entre a ingestão de leucina, o índice glicêmico e o DM2, bem como o papel mediador do IMC e índice TyG, em pacientes da atenção secundária em cardiologia (Artigo 1);
- Avaliar a associação entre o consumo de leguminosas, histidina e a pressão arterial, bem como o papel mediador do IMC e índice TyG, em pacientes da atenção secundária em cardiologia (Artigo 2);
- Avaliar a associação entre a mudança na ingestão de aminoácidos (cardioprotetores e os BCAA) após um ano na incidência de eventos cardiovasculares durante três anos de acompanhamento em pacientes da atenção secundária em cardiologia (Artigo 3).

4. METODOLOGIA

4.1. ESTUDO DICA-Br

4.1.1. Características

O estudo “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado (DICA-Br) ” foi construído e coordenado por pesquisadores do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital do Coração (HCor) em parceria com o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) do Ministério da Saúde, registrado no *Clinical Trials* sob o identificador nº: NCT01620398, um projeto multicêntrico de amplitude nacional que conta com 34 centros colaboradores distribuídos pelas cinco regiões do Brasil. Cada centro colaborador tinha um investigador principal, responsável pela implementação e coordenação do estudo no local e pelo menos dois sub investigadores responsáveis pelo acompanhamento dos participantes nos grupos intervenção e controle (WEBER et al., 2016).

4.1.2. Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi investigar os efeitos do programa alimentar brasileiro cardioprotetor na prevenção secundária de eventos cardiovasculares como parada cardíaca, IAM, AVC, revascularização do miocárdio, amputações por DAP, angina ou óbito. Como objetivos secundários, avaliar a efetividade do estudo na redução de fatores de risco cardiovascular como colesterol total, LDL, glicemia, PA, IMC e perímetro da cintura aumentado (WEBER et al., 2016).

4.1.3. Aspectos Éticos

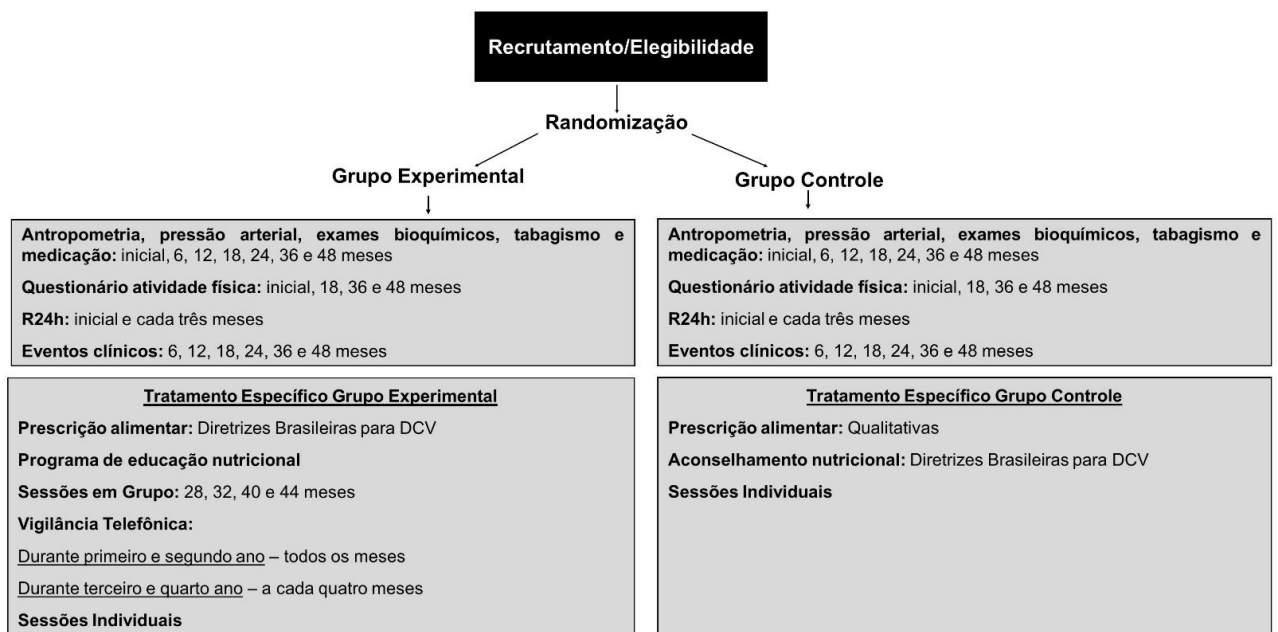
O DICA-Br foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCor (parecer nº 1.171.748) (ANEXO I), pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (pareceres nº 882.612 e 1.020.056) (ANEXO II) e por todos os comitês de ética dos demais centros participantes do estudo. Uma vez que o voluntário foi considerado elegível e aceitou participar do estudo assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO III).

4.1.4. Cálculo Amostral

O cálculo amostral levou em consideração erros do tipo I de 5%, poder de 80%, taxa de desfecho primário (evento cardiovascular) no grupo controle de 15% e diminuição do risco relativo no grupo intervenção de 30%, o que resultou num tamanho amostral de 2.468 participantes (WEBER et al., 2016).

4.1.5. Tempo de Estudo

O DICA-Br foi planejado inicialmente para acompanhamento dos pacientes durante 12 meses. No entanto, houve aumento no período de acompanhamento para um mínimo de 36 meses e um máximo de 48 meses, o que compreende o período de março de 2013 a dezembro de 2017 (Figura 2). Quaisquer outros tratamentos indicados ou prescritos em paralelo à intervenção foram permitidos sem restrições, exceto intervenções alimentares.



Fonte: WEBER et al., 2016.

Figura 2: Fluxograma do Estudo DICA-Br.

4.1.6. Recrutamento, Critérios de Inclusão e de Exclusão

O recrutamento dos participantes foi realizado mediante parcerias com médicos/residentes, hospitais e centros de referências em tratamento de DCV. Os mesmos foram responsáveis pela identificação dos possíveis participantes e

informaram a localização e dados dos pacientes aos investigadores dos centros integrantes do estudo DICA-Br para que os pacientes fossem convidados a participar da pesquisa.

Adotou-se como critérios de inclusão (ANEXO IV) no estudo DICA-Br os seguintes aspectos: idade igual ou superior a 45 anos, evidência atual ou nos últimos 10 anos de aterosclerose manifesta, seja ela DAC, doença cérebro vascular ou DAP, devidamente confirmada por um médico. Para a confirmação, foram adotados os seguintes critérios:

a. DAC/insuficiência coronariana (ICO), quando o paciente apresentasse um ou mais sintomas:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $\geq 70\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária);
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; história de positividade a um teste de esforço);
- DAC tratada (realização prévia de angioplastia/stent/revascularização);
- Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; história de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia ou um defeito segmentar fixo em cintilografia).

b. Doença cérebro vascular (AVC ou Ataque isquêmico transitório -AIT), quando o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes sintomas:

- Diagnóstico clínico de AVC ou AIT;
- Evidência de AVC prévio na tomografia computadorizada ou na ressonância nuclear magnética.

c. DAP quando o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes sintomas:

- DAP assintomática (relação tornozelo/braço $< 0,9$ de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo angiográfico ou doppler demonstrando estenose $> 70\%$ em uma artéria não cardíaca);
- DAP sintomática (claudicação intermitente);
- DAP tratada (cirurgia vascular para doença aterosclerótica);
- Amputação por causa arterial;

- Aneurisma de aorta.

Por outro lado, os critérios de exclusão (ANEXO IV) abrangeram: condições neurocognitivas ou psiquiátricas que poderiam dificultar a coleta de dados clínicos confiáveis; expectativa de vida inferior a seis meses; gravidez ou lactação; falência hepática com histórico de encefalopatia ou anasarca; insuficiência renal com indicação de diálise; insuficiência cardíaca congestiva; transplante prévio de órgãos; uso de cadeira de rodas; ou quaisquer restrições para recebimento de dieta via oral.

4.1.7. Randomização

Foi realizado um processo de randomização para alocação dos participantes em um grupo controle ou experimental (ANEXO IV). A lista de randomização foi gerada em blocos com estratificação através de um site. A ocultação da alocação foi mantida por meio de um sistema de randomização central baseado na Web, disponível 24 horas por dia, desenvolvido pelo IP-HCor. Devido à natureza da intervenção, os pacientes, nutricionistas e assistentes de pesquisa que coletaram dados estavam cientes da alocação dos grupos. (WEBER et al., 2016).

4.1.8. Etapas do Estudo

Foi realizada uma consulta inicial, onde foram obtidas informações quanto às características demográficas (sexo, idade e região), socioeconômicas (escolaridade e classe socioeconômica), clínicas, uso de medicações, prática de atividade física, tabagismo, exames bioquímicos, antropometria e consumo alimentar (ANEXO V). Após 15 dias da inclusão do participante no estudo, foram coletados novamente os dados relacionados ao uso de medicação e consumo alimentar (ANEXO VI). Cabe ressaltar que, neste momento ainda não havia iniciado nenhum tipo de intervenção com os participantes. A razão desta espera foi o cumprimento de um intervalo de tempo após a alta hospitalar dos pacientes que estavam internados. Durante a visita de 15 dias os participantes receberam orientações referente a cada grupo de intervenção (controle ou experimental). Os pacientes do grupo experimental após 30 dias compareceram a uma visita clínica (ANEXO VII) para avaliação do consumo alimentar e recebem orientações sobre a alimentação (WEBER et al., 2016).

As avaliações de antropometria, PA, exames bioquímicos, tabagismo e medicação ocorreram nos períodos inicial, 06, 12, 18, 24, 36 e 48 meses. As

informações de atividade física foram coletadas no período inicial, 18, 24, 36 e 48 meses. Já o consumo alimentar foi avaliado no período inicial (primeira visita e visita de 15 dias) e a cada três meses até o fim do estudo. Os eventos clínicos (óbito, parada cardíaca, IAM, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica ou hospitalização por angina instável) foram avaliados no período de 06, 12, 18, 24, 36 e 48 meses (ANEXO VIII e IX) (WEBER et al., 2016).

Com exceção dos dados relativos ao consumo alimentar, os demais dados foram digitados em formulário eletrônico (Electronic Case Report Form - eCRF®) e inseridos posteriormente no Sistema Novatela. Em relação às informações referentes ao consumo alimentar foi utilizado o programa computadorizado Nutriquant® (GALANTE, 2007). Por fim, ambos os programas permitiram a conversão dos dados em planilhas com formato compatível com versões do software Microsoft Excel® (WEBER et al., 2016).

4.1.9. Etapa de Intervenção

Grupo Controle

Os participantes foram orientados a seguir o aconselhamento nutricional elaborado por nutricionistas e baseado em uma dieta com baixo teor de gordura, baixa energia, baixo teor de sódio e baixo colesterol (ECKEL et al., 2014; MONTALESCOT et al., 2013; SBC, 2009; SBC; SBH; SBN, 2010a; SBD, 2009; SBH et al., 2005; XAVIER et al., 2013). Todos receberam uma pasta contendo listas de alimentos que deveriam ser preferidos ou evitados. No grupo controle, as prescrições alimentares foram qualitativas; portanto, não houve cálculo do consumo de energia. Qualquer restrição calórica foi obtida trocando-se alimentos com alta densidade energética por outros com menor densidade energética (WEBER et al., 2016).

Os participantes do grupo de controle também participaram de sessões individuais com um nutricionista ou outro profissional de saúde (enfermeiros, médicos, psicólogos e fisioterapeutas) a cada seis meses durante o primeiro ano e anual a partir do segundo ano do estudo (WEBER et al., 2016).

O objetivo dessas sessões era coletar dados referente ao estudo. Além disso, os profissionais distribuíram materiais impressos contendo orientações alimentares para cada participante (WEBER et al., 2016).

Grupo Experimental

O planejamento alimentar desse grupo foi baseado em diretrizes para o tratamento de DCV (ECKEL et al., 2014; MONTALESCOT et al., 2013; SBC, 2009; SBC; SBH; SBN, 2010a; SBD, 2009; SBH et al., 2005; XAVIER et al., 2013) que recomendam uma dieta que forneça 50% a 60% de carboidratos, 10% a 15% de proteínas, 25% a 35% de gordura totais, 7% de ácidos graxos saturados, 10 % de ácidos graxos poli-insaturados, 20% ácidos graxos monoinsaturados, 1% gorduras *trans* do VCT, 200 mg/dia de colesterol, 20 a 30 g/dia de fibras e 2400 mg/dia de sódio. A dieta elaborada também foi norteadas pela composição nutricional de dietas como a Dieta Mediterrânea e Dieta DASH. A proposta era garantir a ingestão adequada de nutrientes com uma dieta localmente adequada, composta por alimentos que são consumidos no Brasil (WEBER et al., 2016). O Programa de aconselhamento nutricional foi baseado em três conceitos:

- Prescrição alimentar: para implementar as recomendações das diretrizes sobre aconselhamento nutricional e cardápios sugeridos, o primeiro passo foi compilar uma lista de alimentos cardioprotetores, com base em um conjunto de critérios qualitativos: (a) sem adição de açúcar; (b) baixo teor calórico; (c) falta de nutrientes que aumentam o risco cardiovascular (colesterol, gordura saturada e sódio); e d) presença de nutrientes cardioprotetores (antioxidantes e fibra alimentar). Essa seleção qualitativa gerou uma lista composta por iogurte desnatado e leite, frutas e hortaliças e leguminosas cozidos com alho, cebola, óleo de soja (até 1%) e sal refinado (até 0,5%). A densidade de nutrientes e energia foi avaliada (DREWNOWSKI, 2005) para verificar a composição nutricional dos alimentos no grupo “verde” (WEBER et al., 2016).

Verificou-se que estes alimentos possuíam uma densidade calórica $\leq 1,11$ kcal/g, de ácidos graxos saturados $\leq 0,01$ g/g, de colesterol $\leq 0,04$ mg/g e densidade de sódio $\leq 2,01$ mg/g. Assim, todos os alimentos com valores de densidade calórica, sódio, gordura saturada e colesterol iguais ou inferiores a esses pontos de corte foram atribuídos ao grupo “verde”. Alimentos que continham um ou duas densidades de nutrientes acima desses pontos de corte foram atribuídos no grupo “amarelo” (pães, cereais, macarrão, tubérculos, farinhas, oleaginosas, óleos vegetais e doces de frutas caseiros). Enquanto aqueles que continham três ou quatro densidades de nutrientes acima desses pontos de corte foram categorizados no grupo “azul” (carnes, queijos, ovos, manteiga, doces caseiros, leite condensado e creme de leite). Alguns alimentos por serem fontes de como gorduras *trans*, açúcar refinado, adoçantes artificiais e conservantes não deveriam ser consumidos. Portanto, outra classificação foi criada: o grupo “vermelho” constituído por alimentos ultraprocessados (Figura 3) (WEBER et al., 2016).



Fonte: BRASIL; HCOR, 2018.

Figura 3: Representação gráfica dos grupos alimentares na bandeira brasileira.

A ingestão calórica total da dieta para perda de peso, em caso de excesso de peso, foi calculado usando a fórmula de 20 kcal/kg de peso corporal atual. Para

manutenção de peso adequado, foi calculado utilizando a fórmula de 25 kcal/kg de peso corporal atual. Para facilitar a adesão à prescrição da dieta, a dieta foi projetada com valores entre 1.400 a 2.400 kcal (com intervalos de 200 kcal), estipulando a quantidade de alimentos verdes, amarelos e azuis. Um livro de receitas regionais brasileiras também foi elaborado e foi oferecido aos participantes como uma ferramenta educacional (WEBER et al., 2016).

- Programa de Educação Nutricional: baseado em estratégias divertidas, lúdicas e sugestões de alimentos a preços acessíveis. Com base nos grupos de cores mencionados, o guia alimentar foi criado utilizando as cores das bandeiras brasileiras como referência: o maior campo da bandeira é o verde, que se liga ao conceito de que os alimentos do grupo verde devem estar fortemente presentes na dieta. A segunda maior parte da bandeira é amarela, o que sugere que este grupo de alimentos deve ser um pouco menos prevalente na dieta. O grupo azul está presente apenas em uma pequena parte da bandeira, o que sugere que a ingestão de alimentos desse grupo deve ser altamente restrita. Em alusão à ausência de vermelho na bandeira brasileira, os alimentos do grupo vermelho não devem ser consumidos de forma alguma (Figura 3) (WEBER et al., 2016).

- Acompanhamento em visitas individuais, sessões em grupo e telefonemas: os participantes participaram de sessões individuais com um nutricionista a cada seis meses durante os anos do estudo. Os participantes receberam telefonemas, através do *Monitel* – um serviço de vigilância por telefone utilizado para verificar a adesão a dieta e para aplicação de alguns recordatórios de 24 horas (R24h), para avaliar sua compreensão da dieta e reforçar o aconselhamento nutricional. Durante os anos do estudo, os participantes participaram de duas sessões em grupo e uma sessão individual por ano, e receberam telefonemas a cada quatro meses (WEBER et al., 2016).

4.1.10. Controle de Qualidade dos Dados

A qualidade dos dados foi garantida pela introdução de dados automatizada, contato mensal com os investigadores, visitas de monitoramento aos centros e monitoramento estatístico central. O feedback aos investigadores foi fornecido mediante reuniões e newsletters periódicos (WEBER et al., 2016).

Com o intuito de obter a consistência dos dados digitados e minimizar erros por sub ou superestimação do consumo, os pesquisadores envolvidos com a coleta de dados foram capacitados constantemente. Além disso, foram selecionados aleatoriamente 20% dos R24h processados, para se avaliar a consistência dos dados (WEBER et al., 2016).

Quando necessário, foram solicitadas correções e os erros mais comuns utilizados como recurso para reforço nas capacitações. Os principais tipos de erros avaliados são os de digitação de medida caseira, a omissão ou duplicidade do alimento ou falta de detalhamento das informações coletadas (WEBER et al., 2016).

4.2. ESTUDO ATUAL

Fizeram parte da construção deste trabalho as informações provenientes do período inicial (visita clínica inicial e a de 15 dias), 12, 15, 18, 24 e 36 meses do estudo DICA-Br.

4.2.1. Casuística

Foram incluídos nas análises transversais 2.247 indivíduos de todos os centros participantes do estudo DICA-Br que apresentaram dados iniciais de consumo alimentar completos. Foram excluídos indivíduos com ingestão calórica diária não plausível (< 500 ou $> 6,000$ kcal/dia) (ANDRADE; PEREIRA; SICHIERI, 2003). Para as análises longitudinais foram incluídos 1.708 indivíduos que apresentarem dados completos de consumo alimentar (período inicial e 12 meses). Foram excluídos aqueles que não apresentaram dados de ingestão calórica diária plausível (período inicial e 12 meses), apresentaram evento cardiovascular antes da intervenção nutricional, não possuíam dados completos para as análises longitudinais (desfechos) e apresentaram um hiato maior que 30 dias entre a consulta inicial e a de 15 dias e que não apresentavam dados de consumo alimentar na visita clínica de 15 dias (Figura 4).

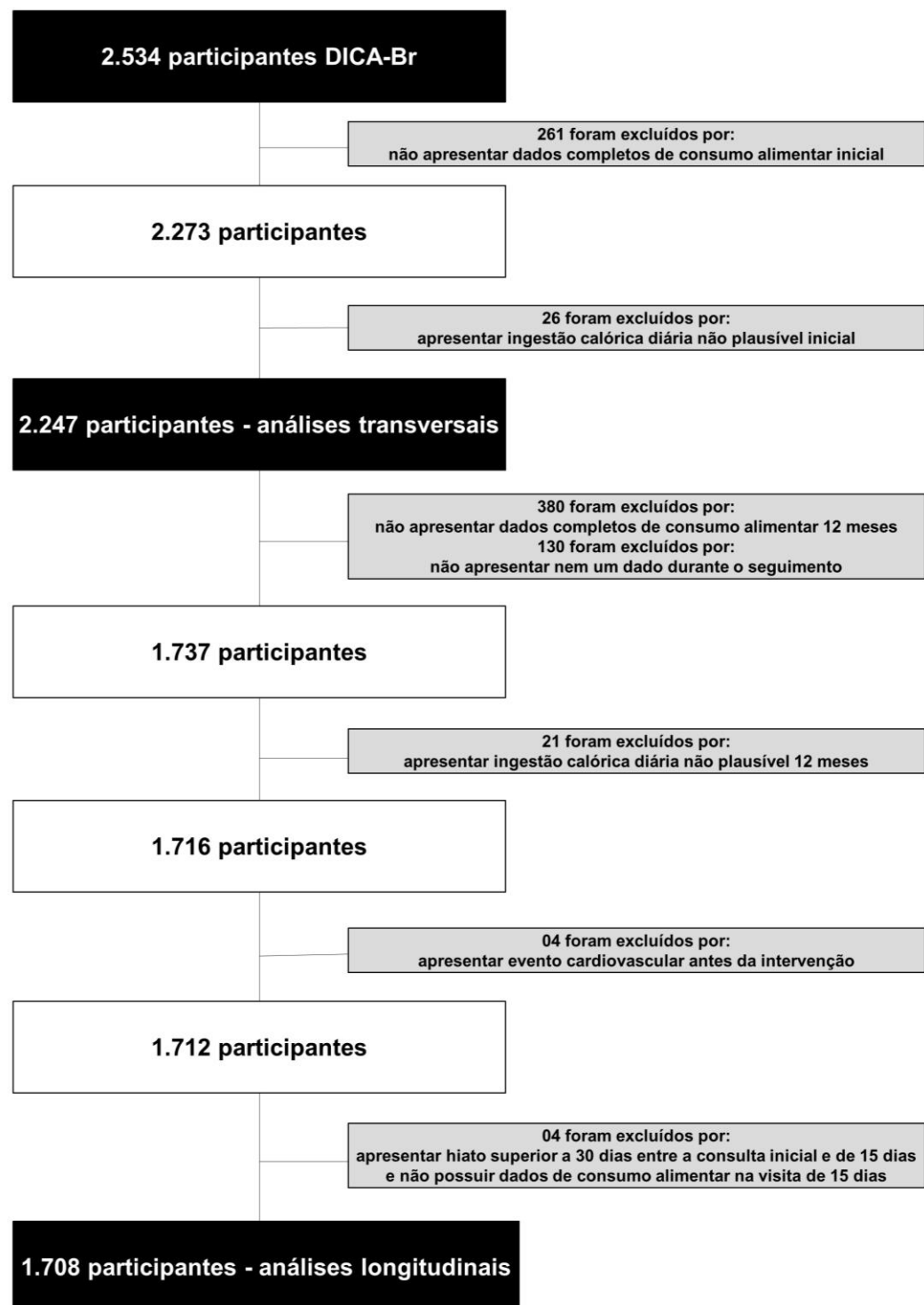


Figura 4: Critérios de inclusão e não inclusão do estudo atual.

4.2.2. Variáveis de Estudo

Para o presente estudo, foram utilizadas as variáveis socioeconômicas (escolaridade), demográficas (sexo e idade), comportamentais (tabagismo e atividade física), antropométricas (peso, estatura, IMC, PC e RCE), clínicas (exames laboratoriais, PA, diagnóstico de DCV, doenças relacionadas ao risco cardiovascular e uso de medicamentos), eventos clínicos e consumo alimentar (ingestão de aminoácidos, IG e grupos de alimentos).

a. Variáveis Socioeconômicas e Demográficas

As características socioeconômicas e demográficas envolveram escolaridade, idade (anos) e sexo. A escolaridade foi classificada de acordo com os anos de estudo nos seguintes níveis, a saber analfabeto (nenhum ano de estudo); ensino fundamental 1 (completo ou incompleto); ensino médio (completo ou incompleto); e ensino superior (completo ou incompleto).

b. Variáveis Comportamentais

As características comportamentais no estudo foram o tabagismo (nunca fumou, ex-fumante ou fumante) e a prática de atividade física. A prática de atividade física foi avaliada através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e os critérios para classificação foram os propostos por AVESANI; SANTOS; CUPPARI, 2003; HASKELL et al., 2007, como segue:

- ✓ Sedentário: indivíduo que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;
- ✓ Insuficientemente ativo: indivíduo que realizava atividades físicas, porém de forma insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpria as recomendações quanto à frequência ou duração;
- ✓ Ativo: indivíduo que praticava atividade vigorosa ≥ 3 dias na semana em um período ≥ 20 minutos por sessão ou atividade moderada ou caminhada ≥ 5 dias na semana em período ≥ 30 minutos por sessão ou qualquer atividade somada que resultava em prática ≥ 5 dias na semana por 150 minutos durante a semana;
- ✓ Muito ativo: indivíduo que praticava atividade vigorosa ≥ 5 dias na semana em um período ≥ 30 minutos por sessão ou atividade vigorosa em ≥ 3 dias da

semana por um período ≥ 20 minutos ou atividade moderada ≥ 5 dias da semana em um período de 30 minutos por sessão.

c. Variáveis Antropométricas, Clínicas e Bioquímicas

As variáveis antropométricas foram aferidas duplamente por entrevistadores treinados, utilizando-se a média de cada par de medidas (DE CASTRO et al., 2008) em cada centro colaborador.

Utilizou-se balança plataforma mecânica ou digital com precisão mínima de 100 gramas para aferição do peso corporal. A medida foi expressa em quilograma (kg). Para aferição da estatura utilizou-se estadiômetro acoplado a balança, estadiômetro portátil, fixo e tipo trena com precisão de 0,5 centímetros (cm), afixados em paredes lisas e sem rodapés. A estatura foi expressa em metros (m). Posteriormente o IMC foi calculado através da divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. O IMC foi expresso em quilogramas por metro quadrado (kg/m^2).

O PC foi aferido utilizando fita métrica inelástica e flexível, de material resistente. A medida foi realizada na altura do ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média. O resultado foi expresso em centímetros (cm). Por fim, a RCE foi calculada pela razão entre o perímetro da cintura (cm) e a estatura (cm).

As características clínicas avaliadas foram exames laboratoriais, PA, diagnóstico de DCV, doenças relacionadas ao risco cardiovascular e uso de medicamentos. As amostras de sangue em jejum foram coletadas e manuseadas de acordo com a prática de rotina de cada centro participante. As concentrações de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c e a glicemia de jejum foram determinadas pelo método colorimétrico enzimático de química seca sendo realizadas em cada centro colaborador. Para o LDL-c, foi calculado a fórmula de Friedewalds. O índice TyG foi calculado para avaliação da resistência à insulina utilizando a fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicerídeos em jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 2]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). A relação LDL-c / HDL-c também foi calculada. Finalmente, a PAD e PAS foram avaliadas por profissionais de saúde treinados, com o paciente em posição confortável, após 5 minutos de repouso com o auxílio de um esfigmomanômetro mecânico ou digital calibrado (SBC; SBH; SBN, 2010b).

d. Desfechos

O DM2 foi diagnosticado quando a glicemia de jejum estivesse $\geq 100\text{mg/dL}$ (SBD, 2019) e/ou uso de medicamentos para o controle do DM2 (hipoglicemiantes e/ou insulina). Já as dislipidemias foram diagnosticadas quando o LDL-c estivesse $\geq 130\text{mg/dL}$ e/ou TG $\geq 150\text{mg/dL}$ e/ou HDL-c $\leq 45\text{mg/dL}$ (SBC, 2017) e/ou uso de medicamentos para o controle das dislipidemias (hipolipemiantes). O IMC foi classificado em baixo peso ($< 18,5$ ou 23 kg/m^2), eutrofia (entre $18,5$ a $24,9$ ou $23,0$ a $27,9$), sobrepeso (entre $25,0$ a $29,9\text{ kg/m}^2$ ou $28,0$ a $29,9\text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30\text{ kg/m}^2$) para adultos ou idosos, respectivamente (OPAS, 2002; WHO, 2017b).

Os eventos clínicos/cardiovasculares avaliados durante a intervenção foram morte cardiovascular, parada cardíaca, IAM, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica ou hospitalização por angina instável. Todos os desfechos foram validados pelo comitê de adjudicação.

e. Avaliação do Consumo Alimentar

O inquérito alimentar utilizado para avaliação do consumo alimentar foi o recordatório de 24 horas (R24h), de qualquer dia da semana. O método utilizado para a aplicação do R24h teve como referência o *Automated Multiple-Pass Method* (AMPM) que consiste em uma entrevista guiada por cinco etapas, onde: 1) obtém-se do entrevistado uma lista de alimentos consumidos durante todo o dia; 2) pergunta-se a respeito de alimentos possivelmente esquecidos (ex.: balas, petiscos, refrigerantes, etc.); 3) obtém-se informações sobre os horários e locais da realização das refeições; 4) faz-se um detalhamento dos alimentos relatados e; 5) revisa-se os alimentos potencialmente esquecidos (MOSHFEIGH et al., 2008).

O estudo DICA-Br contou com um álbum fotográfico para padronização de medidas caseiras e porções de alimentos. Nele, foram ilustradas porções de alimentos e medidas caseiras relatadas pela população brasileira na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011a). Todos os pesquisadores de campo envolvidos com a coleta de dados foram capacitados pelos membros da coordenação do estudo DICA-Br e o treinamento envolveu uma etapa teórica, onde houve demonstração de um vídeo com metodologia e aplicação do R24h e outra parte prática, na qual houve aplicação do R24h entre os pesquisadores.

No presente estudo, o consumo inicial (inicial e/ou visita clínica de 15 dias) e o de 12 meses (visita clínica de 12 meses e/ou 15 meses) foram avaliados através da média de dois R24h de cada período. Adotou-se esse procedimento para que se diminuísse o número de indivíduos excluídos pela ausência de dados de consumo alimentar. A diferença entre o consumo alimentar inicial e aquele após 12 meses de estudo foi utilizado para avaliar a mudança no consumo.

Para estimar a ingestão calórica e de nutrientes, o programa computadorizado Nutri quanti® (GALANTE, 2007) foi utilizado, no qual se priorizou a utilização de tabelas de composição de alimentos brasileiras e americanas, na seguinte ordem: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2011), *Table of Nutrient Retention* (USDA, 2011); Tabela de Composição de Alimentos (PHILLIPI; ALVARENGA, 2013) e Tabela de Composição dos Alimentos (IBGE, 2011b). O software Nutri quanti® permitiu a inclusão de outros itens alimentares, de medidas caseiras e receitas. Os relatórios de consumo alimentar produzidos pelo sistema foram organizados por paciente, por refeição, por dia e por nutrientes. Por fim, o programa permitiu a conversão dos dados em planilhas com formato compatível com versões do software Microsoft Excel®.

Os itens de ingestão diária avaliados foram:

- Quilocalorias (kcal);
- Carboidratos totais (g);
- Fibras (g);
- Lipídeos totais (g);
- Ácidos graxos saturado, mono e poli-insaturado (g);
- Proteínas totais (g);
- Aminoácidos de cadeia ramificada e cardioprotetores;
- Índice glicêmico;
- Grupos de alimentos (g).

- Aminoácidos de Cadeia Ramificada e Cardioprotetores

A ingestão diária de BCAA (isoleucina, leucina e valina) e aminoácidos cardioprotetores (arginina, ácido glutâmico, cisteína, glicina, histidina, leucina e tirosina) foi estimada utilizando-se a tabela da *National Nutrient Database for Standard Reference* (USDA) (USDA, 2019), uma vez que tais dados não estão disponíveis nas tabelas brasileiras. Os alimentos presentes no R24h e não listados na tabela da USDA tiveram sua composição estimada considerando os alimentos que apresentaram composição nutricional semelhante e preparados com métodos de cozimento semelhantes, conforme o caso. No caso das preparações, essas foram desmembradas em seus ingredientes constituintes e no caso que não houver a opção da composição para o alimento cozido foi utilizada a composição do alimento cru. A avaliação do consumo de cada aminoácido foi realizada por meio de uma planilha padrão desenvolvida no Microsoft Excel® especialmente para esse fim.

- Índice Glicêmico

Os valores de IG dos alimentos foram derivados de um site criado e mantido pela University of Sydney (UNIVERSITY OF SYDNEY, 2019). O IG total da alimentação diária foi estimado multiplicando-se a quantidade de carboidratos disponíveis (carboidrato total – fibras) (g) de cada alimento por seu IG. Em seguida, a soma desses produtos foi dividida pela ingestão total diária de carboidratos (NEUHOUSER et al., 2006).

- Grupos de Alimentos

Os alimentos e preparações foram coletados através dos R24h e foram categorizados em 23 grupos alimentares (Tabela 5), por semelhança em relação à sua composição, adaptado da classificação proposta por Torreglosa, 2014.

Tabela 5: Categorização dos alimentos registrados no Estudo DICA-Br em grupos alimentares.

Grupos	Alimentos
Aves	Frango sem pele frito, frango com pele frito frango sem pele assado, frango com pele assado e vísceras de galinha
Alimentos <i>Diet e Light</i>	Achocolatado em pó <i>diet</i> e <i>light</i> , açúcar <i>light</i> , adoçante líquido, adoçante em pó, barra de cereais <i>light</i> e <i>diet</i> , biscoito doce <i>light</i> , biscoito salgado <i>light</i> , bolo <i>diet</i> , doce <i>diet</i> e <i>light</i> , frutas em caldas <i>diet</i> , gelatina <i>diet</i> , geleia de frutas <i>diet</i> , granola <i>light</i> , iogurte <i>light</i> , pão branco <i>light</i> , pão integral <i>light</i> , refrigerante <i>light</i> , suco artificial <i>diet</i> e <i>light</i> , refrigerante zero e <i>diet</i> e bebida à base de soja <i>light</i>
Bebidas Alcoólicas	Bebidas destiladas, cachaça, cerveja e vinhos
Café e Infusões	Café sem açúcar, café com açúcar, chá de ervas sem açúcar, chá preto sem açúcar e chá preto com açúcar
Carnes Processadas	Bacon, linguiça, hambúrguer (bife), presunto e salsicha
Carnes Vermelhas	Carne bovina cozida e grelhada, carne suína grelhada e assada e vísceras
Cereais e Grãos	Amido de milho, arroz branco, farinha de arroz, farinha de milho, farinha de trigo, macarrão, pão branco, pipoca (caseira), polenta e trigo cozido
Cereais Integrais	Arroz integral, aveia, cevada torrada, farinha de centeio, farinha de trigo integral, granola, macarrão integral, pão integral e quinoa
Doces e Açúcares	Açúcar cristal, açúcar mascavo, açúcar refinado, bala, doce de frutas caseiro, doce de leite pastoso, doce elaborado a base de leite caseiro, glucose de milho, mel de abelhas, melado e xarope de groselha industrializado

Frutas	Abacate, abacaxi, acerola, açai, água de coco, ameixa, amora, banana, caju, cacau em pó, caqui, carambola, cereja, coco, fruta do conde, frutas secas, goiaba, graviola, jabuticaba, jaca, jambo, kiwi, laranja, maçã, mamão, manga, melancia, melão, morango, nectarina, pêra, pêssego, uva, salada de frutas e suco natural sem açúcar ou com açúcar
Laticínios	Iogurte integral adoçado, iogurte natural desnatado, iogurte natural integral, leite desnatado, leite desnatado em pó, leite fermentado, leite integral, leite integral em pó, mingau caseiro, queijo cottage, queijo gorduroso, queijo ricota, requeijão cremoso e vitamina de frutas (caseira)
Legumes, Verduras e Tubérculos	Abóbora amarela, abobrinha verde, acelga, agrião, alface, almeirão, batata doce, batata, baroa, batata frita, batata inglesa, berinjela, beterraba, brócolis, cebola, cenoura, chicória, couve, couve-flor, chuchu, espinafre, farinha de mandioca, inhame, mandioca, mandioca frita, molho de tomate caseiro, nabo, pepino, pimentão, quiabo, rabanete, repolho, rúcula, shimeji, tapioca sem recheio, tomate e vagem
Leguminosas	Ervilha, feijão, grão de bico, lentilha e soja
Temperos e Especiarias	Especiarias, pimenta, sal refinado, temperos naturais e vinagre
Oleaginosas e Sementes	Amendoim, castanhas, nozes, semente de chia, semente de gergelim e semente de linhaça
Óleos e Gorduras	Azeite de oliva, maionese, manteiga, margarina e óleo vegetal
Ovos	Omelete, ovo de galinha cozido ou frito
Panificados Doces	Bolo de chocolate, bolo de festa confeitado, bolo simples e pão doce
Panificados Salgados	Hambúrgueres, salgados assados, salgados fritos, pão de queijo, pizzas, sanduíches e tortas salgadas
Peixes e Frutos do Mar	Frutos do mar, peixe assado ou frito, peixe em conserva (óleo ou azeite)
Preparações	Arroz à grega, cuscuz, dobradinha, estrogonofe, farofa de farinha de mandioca ovo e bacon, feijoada,

		lasanha, macarrão à bolonhesa, purê de batata, salada de legumes tipo maionese e sopa de legumes com macarrão
Produtos Pronto para o Consumo Doce	Alimentícios	Achocolatado em pó, barra de cereal, bebida à base de soja, bebida isotônica, bebidas lácteas, biscoito doce, biscoito recheado, cereais matinais, chocolate ao leite, chocolate meio amargo, doce industrializado, gelatina, geleia, leite com achocolatado, refrigerante, sorvete, suco industrializado e suplemento adoçado
Produtos Pronto para o Consumo Salgado	Alimentícios	Biscoito salgado, conservas, macarrão instantâneo, molho de tomate industrializado, palmito em conserva, salgadinhos tipo <i>chips</i> , shoyo, sopas instantâneas e temperos industrializados

4.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

4.3.1. Análise de Dados Transversais

Para verificação da normalidade das variáveis foi realizado o teste Shapiro-Wilk com nível de significância de 5% associado à avaliação de histogramas e boxplots. Os dados foram apresentados como média e seu respectivo desvio padrão ou mediana seguida do intervalo interquartil (p25-p75) de acordo com a normalidade das variáveis. Os dados foram apresentados em frequência absoluta para as variáveis categóricas.

O teste de Qui-quadrado de Pearson foi realizado para verificar as diferenças entre os tercis de leucina e IG (Artigo 1) e os quartis de índice TyG, histidina e leguminosas (Artigo 2) em relação às variáveis categóricas, a saber sexo, uso de anti-hipertensivos, uso de hipoglicemiantes, tabagismo, prática de atividade física, uso de bebida alcoólica, presença de DM2, HAS, dislipidemias, excesso de peso, DAC e DAP. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para verificar a diferença nas variáveis idade, antropométricas, metabólicas e de consumo alimentar entre os tercis de leucina e IG (Artigo 1) e os quartis de índice TyG, histidina e leguminosas (Artigo 2). Utilizou-se a correção de Bonferroni para realizar a comparação e detectar as diferenças entre os tercis/quartis. Para estimar a correlação entre variáveis leucina, IG, macronutrientes e grupos de alimentos foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (Artigo 1). Os nutrientes avaliados no Artigo 1 e 2 foram ajustados pela IC diária mediante o método residual (WILLETT; STAMPFER, 1998).

As análises estatísticas foram conduzidas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) 23.0 admitindo um nível de confiança de 5% para todas as análises realizadas.

O software MPlus®, versão 5.0, foi utilizado para realizar análise de caminhos (Artigo 1 e 2). Essa análise é um subconjunto da modelagem de equações estruturais (MEE) (BENTLER; STEIN, 1992). A MEE é uma técnica multivariada que permite compreender as complexas relações entre múltiplas variáveis, de forma simultânea, por meio de procedimentos estatísticos que combinam regressão múltipla, análise fatorial e análise de caminhos (AMORIM et al., 2010).

A construção do modelo teórico é a primeira etapa dessa análise, que é baseado nos elementos da literatura científica sobre os eventos estudados e expressa a hipótese investigada. Este modelo é representado graficamente pelo diagrama de caminhos que representa as relações de interesse (HOX; BECHGER, 1998). Um diagrama de caminhos é composto por variáveis diretamente observadas ou medidas, representadas por quadrados ou retângulos; por um conjunto de variáveis que não são medidas diretamente, conhecidas como variáveis latentes ou constructos, representadas por elipses; e por variáveis observadas que são utilizadas na construção de uma variável latente, denominadas variáveis indicadoras. As setas indicam uma relação causal direta entre duas variáveis (AMORIM et al., 2010).

O modelo de mensuração é uma etapa onde é elaborada e validada a variável latente por meio da análise fatorial confirmatória. A partir da especificação dos indicadores da variável, estima-se as cargas fatoriais que devem ser altas (superior a 0,50) e significantes ($p < 0,05$). Além disso, as correlações entre os indicadores não podem ser excessivamente altas, indicando a presença de validade discriminante, uma vez que cada indicador deve medir um aspecto diferente do construto. Além disso, recomenda-se que a variável latente possua, no mínimo, três variáveis observadas (KLINE, 2004).

O modelo estrutural, por sua vez, aborda uma combinação de variáveis diretamente observadas e variáveis latentes, no qual as relações previstas entre as variáveis no modelo teórico são especificadas e testadas (HAIR et al., 2009). Em ambos os modelos, um método de estimação dos parâmetros deve ser escolhido, conforme a distribuição e natureza das variáveis estudadas (HAIR et al., 2009). O estimador MLR (do inglês, *Robust Maximum Likelihood*) foi utilizado para estimar os parâmetros no presente trabalho, pois trata-se de um método robusto que não requer o pressuposto de distribuição normal multivariada dos dados e que imputa dados faltantes (KLINE, 2004).

Na MEE, as variáveis podem afetar a variável desfecho de forma direta ou indireta. Os efeitos diretos representam as relações diretas entre duas variáveis, isto é, que não são mediadas por outras variáveis do modelo, e podem ser interpretados similarmente a um coeficiente de regressão. Os efeitos indiretos, por sua vez,

expressam uma sequência de caminhos com, pelo menos, uma variável mediadora, e são calculados pela multiplicação dos efeitos diretos entre as variáveis pertencentes àquele caminho. Finalmente, o efeito total é calculado a partir da soma dos efeitos diretos e indiretos (HAIR et al., 2009; KLINE, 2004). Os efeitos são estimados a partir de coeficientes padronizados e não-padronizados. O uso de estimativas padronizadas facilita a interpretação, pois permite verificar as associações em termos de unidades de desvio padrão, já que cada variável foi medida em uma unidade diferente. Nesta etapa das análises, os coeficientes padronizados com os respectivos erros padrões e valores de p são estimados para todas as relações estabelecidas no modelo teórico (KLINE, 2004).

Para verificar o ajuste do modelo, são analisados o RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*) e o SRMR (*Standardized Root Mean Square Residual*), que se baseiam nos resíduos do modelo, onde valores menores que 0,06 indicam que o modelo teórico se ajusta bem aos dados (HOOPER; COUGHLAN; MULLEN, 2008; HU; BENTLER, 1999); o TLI (*Tucker-Lewis Index*) e CFI (*Comparative Fit Index*), quando apresentam valores superiores a 0,90 indicam um bom ajuste do modelo (AMORIM et al., 2010; BALTAR et al., 2013; KLINE, 2004).

No presente estudo (Artigo 1 e 2), utilizamos a análise de caminhos que estima simultaneamente as associações lineares entre variáveis diretamente observáveis de um modelo, avalia os efeitos totais, diretos e indiretos de cada variável sobre o desfecho e apresenta um fluxo causal direcional único (GAMBORG et al., 2009; HAIR et al., 2009; KLINE, 2004). O objetivo inicial das análises transversais era avaliar a relação entre o consumo de carboidratos, proteínas, aminoácidos e alimentos fonte (proteína e carboidrato) com os desfechos de risco cardiometabólico. Vários modelos teóricos foram construídos de acordo com a literatura contemplando essas relações. A possibilidade de construir variáveis latentes (construtos) com os BCAA, os aminoácidos cardioprotetores e os grupos de alimentos foi avaliada inicialmente. Entretanto, as variáveis dos construtos testados apresentaram correlações excessivamente altas, demonstrando que cada indicador estava medindo o mesmo aspecto do construto, ou cargas fatorais baixas e sem significância. Com base nesse resultado, o consumo de cada aminoácido foi testado separadamente nos modelos. Após todos os testes encontrou-se um modelo com

um bom ajuste demonstrando uma relação entre o consumo alimentar de leucina e o DM2, mediada pelo IMC e o índice TyG. Para se ter relações mais complexas entre a leucina da dieta, o desfecho e as variáveis mediadoras, foi avaliada uma correlação entre a variável leucina e algum grupo de alimento fonte de carboidratos que também apresentasse relação com o desfecho. Por fim, obteve-se o modelo final, que apresentou um bom ajuste e demonstrou a relação entre o consumo de leucina, o IG e o DM2, mediada pelo IMC e o índice TyG (Artigo 1). O modelo foi ajustado por idade, sexo, atividade física, e tabagismo. Ademais, após os testes encontrou-se mais um modelo com um bom ajuste demonstrando uma relação entre o consumo alimentar de histidina e a PAS, mediada pelo IMC e o índice TyG. Para se ter relações mais complexas entre a histidina da dieta, a PAS e as variáveis mediadoras foi avaliada uma correlação entre a variável histidina e algum grupo de alimento fonte de proteína, preferencialmente de origem vegetal, que também apresentasse relação com o desfecho. Além disso, a variável PAD foi introduzida no modelo e avaliou-se também sua relação com as demais variáveis do modelo. Assim, obteve-se o modelo final que apresentou um bom ajuste e demonstrou a relação do consumo de leguminosas e histidina com a PA, mediado pelo IMC e índice TyG, ajustado pela idade, sexo, atividade física, tabagismo, uso de antidiabéticos e anti-hipertensivos (Artigo 2).

4.3.2. Análise de Dados Longitudinais (Artigo 3)

Para verificação da normalidade das variáveis foi realizado o teste Shapiro-Wilk com nível de significância de 5% associado à avaliação de histogramas, e boxplots. Os dados foram apresentados como média e seu respectivo desvio padrão ou mediana seguida do intervalo interquartilico (p25-p75) de acordo com a normalidade das variáveis. Os dados foram apresentados em frequência absoluta para as variáveis categóricas.

O teste de Qui-quadrado de Pearson foi realizado para verificar as diferenças entre os grupos de evento cardiovascular em relação às variáveis categóricas, a saber sexo, tabagismo, prática de atividade física, nível de escolaridade, grupo de intervenção, presença de DM2, HAS, dislipidemias, excesso de peso, DAC, DAP e AVC. O teste de Mann Whitney foi utilizado para verificar a diferença nas variáveis de idade, idade, antropométricas e metabólicas entre os grupos de evento

cardiovascular. O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar as diferenças entre o consumo de aminoácidos do período inicial e após 12 meses. Ademais, uma regressão linear múltipla (stepwise) foi utilizada para identificar quais grupos alimentares mais contribuíam para o consumo de aminoácidos. Após uma análise pelo teste de Mann-Whitney não verificamos diferença na mudança do consumo alimentar de aminoácidos entre o grupo controle e experimental. Por isso, utilizamos todos os indivíduos, sem distinção do grupo de intervenção, na modelagem de riscos proporcionais de Cox.

As análises estatísticas foram conduzidas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) 23.0 admitindo um nível de confiança de 5% para todas as análises realizadas.

A mudança (12 meses – inicial) na ingestão diária de aminoácidos foi utilizada para determinar a incidência de eventos durante os 03 anos (36 meses) de seguimento do estudo. A variável tempo até a ocorrência de evento cardiovascular foi definida como tempo, em anos, entre a data inicial (entrada no estudo) e a data do evento ou fim do acompanhamento, ou seja, a data do último contato (censura). A data inicial foi considerada a da visita inicial ou a visita 15 dias, a utilização dessa última, excepcionalmente, para indivíduos com hiato maior que 30 dias entre a visita inicial e a de 15 dias. Foram censurados os indivíduos cujo o evento não foi por motivo cardiovascular ou que não teve evento identificado até os três anos de seguimento.

Foram utilizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para estimar a probabilidade de sobrevida até a data especificada. Para comparar as curvas de sobrevida estratificadas pelos quintis de consumo de aminoácidos foi utilizado os testes de Log-rank e de Peto que comparam os valores observados e esperados de cada estrato sob a hipótese nula de que é o mesmo em todos os estratos. As curvas foram elaboradas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) 23.0.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estimar a associação entre os quintis de mudança no consumo alimentar de aminoácidos (após 12 meses de seguimento) e a incidência de eventos cardiovasculares. Foi calculada a *hazard ratio* com seus respectivos intervalos de 95% de confiança de

acordo com as variáveis de interesse. A proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliada com base nos resíduos de Schoenfeld. Os modelos foram ajustados por fatores de confusão identificados a partir da literatura científica (COCATE et al., 2015a; JENNINGS et al., 2015). Modelo 1 ajustado pelas variáveis da linha de base idade (contínua), sexo, grupo de intervenção, escolaridade, IMC (contínua), tabagismo, melhora na prática de atividade física (após três anos) e mudança na ingestão calórica diária (após 12 meses); modelo 2 adicionalmente ajustado pelo consumo basal de cada aminoácido (contínua), respectivamente; e modelo 3 adicionalmente ajustado pela mudança na ingestão de ácidos graxos saturados, poli-insaturados ou monoinsaturados. As tendências lineares foram avaliadas atribuindo o valor mediano a cada quintil de consumo de aminoácidos e modelando esses valores como uma variável contínua. As análises foram realizadas utilizando *Software for Statistics and Data Science* (STATA®) versão 13.0.

5. REFERÊNCIAS

- ABETE, I.; PARRA, D.; MARTINEZ, J. A. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 545–551, 2008.
- ALTORF-VAN DER KUIL, W. et al. Dietary amino acids and the risk of hypertension in a Dutch older population: The Rotterdam Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 2, p. 403–410, 2013.
- AMORIM, L. D. A. F. et al. Structural equation modeling in epidemiology. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- ANDRADE, R. G.; PEREIRA, R. A.; SICHIERI, R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 5, p. 1485–1495, 2003.
- ASGHARI, G. et al. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. **Journal of Diabetes**, v. 10, n. 5, p. 357–364, 2018.
- AVESANI, C.; SANTOS, N.; CUPPARI, L. Guia de Nutrição: nutrição clínica do adulto. In: CUPPARI, L. (Ed.). . **Guia de Nutrição: nutrição clínica do adulto**. Barueri, São Paulo: Manole, 2003.
- BALTAR, V. et al. A structural equation modeling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. **European Journal of Epidemiology**, v. 28, n. 8, p. 677–688, 2013.
- BAZZANO, L. A. et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **Archives of internal medicine**, v. 161, n. 21, p. 2573–2578, 2001.
- BEALE, E. G. Insulin Signaling And Insulin Resistance Elmus. **Journal of Investigative Medicine**, v. 61, n. 1, p. 11–14, 2013.

BECERRA-TOMÁS, N.; PAPANDREOU, C.; SALAS-SALVADÓ, J. Legume Consumption and Cardiometabolic Health. **Advances in Nutrition**, v. 10, p. S437–S450, 2019.

BELLISLE, F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 9 SPEC. ISSUE 9A, p. 1644–1647, 2009.

BENTLER, P. M.; STEIN, J. A. Structural equation models in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 1, n. 2, p. 159–181, 1992.

BERNSTEIN, A. M. et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. **Circulation**, v. 122, n. 9, p. 876–883, 2010.

BOOTH, X. F. W. et al. Role of Inactivity in Chronic Diseases : Pathophysiological Mechanisms Metabolism Adipose Tissue Skeletal Muscle Immunity Digestion Cancer. **Physiological Reviews**, v. 97, p. 1351–1402, 2017

BRASIL. Guia Alimentar para a População Brasileira. **Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção à Saúde**, v. 2, 2014.

BRASIL. VIGITEL BRASIL 2014 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde**, 2015.

BRASIL. VIGITEL BRASIL 2019 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis**, 2020.

BRASIL; HCOR. Alimentação Cardioprotetora. Manual de Orientações para Profissionais da Saúde da Atenção Básica. **Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção à Saúde**, p. 126, 2018.

BRIGGS, M.; PETERSEN, K.; KRIS-ETHERTON, P. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular

Risk. **Healthcare**, v. 5, n. 2, p. 29, 2017.

BROWN, R. E.; WELSH, P.; LOGUE, J. Systematic review of clinical guidelines for lipid lowering in the secondary prevention of cardiovascular disease events. **Open Heart**, v. 7, n. 2, 2020.

BUDHATHOKI, S. et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Cohort. **JAMA Internal Medicine**, v. 179, n. 11, p. 1509–1518, 2019.

BUIL-COSIALES, P. et al. Consumption of fruit or fiber-fruit decreases the risk of cardiovascular disease in a mediterranean young cohort. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 1–13, 2017.

BUTLER, T. et al. Optimum nutritional strategies for cardiovascular disease prevention and rehabilitation (BACPR). **Heart**, v. 106, n. 10, p. 724–731, 2020.

CAVAGHAN, M. K.; EHRMANN, D. A.; POLONSKY, K. S. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 3, p. 329–333, 2000.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido Nítrico: Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 17, n. 6, p. 417–423, 2002.

CHAMPAGNE, C. Dietary interventions on blood pressure: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. **Nutrition Reviews**, v. 64, n. SUPPL. 1, p. S53–S56, 2006.

CHEN, Z. et al. Dietary protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from the Rotterdam Study and a meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 5, p. 411–429, 2020.

CHEUNG, B. M. Y.; LI, C. Diabetes and Hypertension : Is There a Common Metabolic Pathway ? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 14, p. 160–166, 2012.

COBIAC, L. J. et al. The eatwell guide: Modelling the health implications of

incorporating new sugar and fibre guidelines. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1–16, 2016.

COCATE, P. et al. Consumption of branched-chain amino acids is inversely associated with central obesity and cardiometabolic features in a population of Brazilian middle-aged men: Potential role of leucine intake. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 19, n. 7, p. 771–777, 2015a.

COCATE, P. G. et al. Red but not white meat consumption is associated with metabolic syndrome, insulin resistance and lipid peroxidation in Brazilian middle-aged men. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 2, p. 223–230, 2015b.

COUTINHO, V.; MENDES, R.; ROGERO, M. Bioquímica e Metabolismo de Proteínas e Aminoácidos. In: SILVA, S.; MURA, J. (Eds.). . **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. Segunda ed. São Paulo: Roca, 2010.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2019.

DA SILVA, J. T. et al. Development of a dietary index based on the Brazilian Cardioprotective Nutritional Program (BALANCE). **Nutrition Journal**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2018.

DAVE, H.; PREUSS, C. Human Insulin. **StatPearls [Internet]**, 2021.

DE ALMEIDA, A. P. et al. Branched-Chain amino acids intake is negatively related to body adiposity in individuals at cardiometabolic risk corporal em indivíduos com risco cardiometabólico. **Revista de Nutrição**, v. 33, p. 1–11, 2020.

DE CASTRO, V. et al. Variabilidade na aferição de medidas antropométricas: Comparação de dois métodos estatísticos para avaliar a calibração de entrevistadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 2, p. 278–286, 2008.

DE OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. **Arquivos**

Brasileiro de Cardiologia, v. 115, n. 3, p. 308–439, 2020.

DEHGHAN, M. et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2050–2062, 2017.

DEHGHAN, M. et al. Articles Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 6736, n. 18, p. 1–10, 2018.

DREWNOWSKI, A. Concept of a nutritious food: Toward a nutrient density score. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 4, p. 721–732, 2005.

ECKEL, R. H. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. **Circulation**, v. 129, n. 25 SUPPL. 1, p. 76–99, 2014.

FERNSTROM, J. D.; FERNSTROM, M. H. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 6, p. 1539–1547, 2007.

FREDERIX, I.; DENDALE, P.; SCHMID, J. Who needs secondary prevention ? **European Journal of Preventive Cardiology**, 2017.

FREEMAN, A.; PENNING, N. **Insulin Resistance**. Disponível em: <<https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/23567/>>. Acesso em: 21 out. 2020.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à Insulina Associada à Obesidade: Efeitos Anti-Inflamatórios do Exercício Físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139–147, 2014.

GALANTE, A. P. Desenvolvimento e validação de um método computadorizado para avaliação do consumo alimentar , preenchido por indivíduos adultos utilizando a Web. **Digital Library of Theses and Dissertations of USP.**, 2007.

GAMBORG, M. et al. Life course path analysis of birth weight, childhood growth, and adult systolic blood pressure. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 10, p. 1167–1178, 2009.

GAZIT, V. et al. L-cysteine increases glucose uptake in mouse soleus muscle and SH-SY5Y cells. **Metabolic Brain Disease**, v. 18, n. 3, p. 221–231, 2003.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação da resistência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 98, n. 2, p. 1–11, 2002.

GHOLAMI, F. et al. The effect of dairy consumption on the prevention of cardiovascular diseases : A meta-analysis of prospective studies. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2017.

GOYAL, R.; JIALAL, I. Diabetes Mellitus Type 2. **StatPearls [Internet]**, 2021.

GRASGRUBER, P. et al. Food consumption and the actual statistics of cardiovascular diseases: An epidemiological comparison of 42 European countries. **Food and Nutrition Research**, v. 60, p. 1–27, 2016.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

HAIR, J. et al. **Análise multivariada de dados**. Sexta ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HAMILTON, S. J. et al. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 18, n. 1, p. 1–23, 2018.

HARING, B. et al. Association of dietary protein consumption with incident silent cerebral infarcts and stroke: the ARIC Study. **Stroke**, v. 46, n. 12, p. 3443–3450, 2015.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1423–1434, 2007.

HOOPER, D.; COUGHLAN, J.; MULLEN, M. R. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. **Electronic Journal of Business Research Methods**, v. 6, n. 1, p. 53–60, 2008.

HOX, J.; BECHGER, T. An introduction to structural equation modeling. **Family Science Review**, v. 11, p. 354–373, 1998.

HU, L. T.; BENTLER, P. M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. **Structural Equation Modeling**, v. 6, n. 1, p. 1–55, 1999.

HUANG, T. et al. Consumption of whole grains and cereal fiber and total and cause-specific mortality: Prospective analysis of 367,442 individuals. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. p. 150, 2011a.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Tabela de Composição dos Alimentos. 2011b.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, 2013.

IZAR, M. C. DE O. et al. Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 160–212, 2021.

JAKOBSEN, M. U. et al. Intake of dairy products and associations with major

atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–28, 2021.

JENNINGS, A. et al. Amino acid intakes are inversely associated with arterial stiffness and central blood pressure in women. **Journal of Nutrition**, v. 145, n. 9, p. 2130–2138, 2015.

JENNINGS, A. et al. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. **International Journal of Cardiology**, v. 223, p. 992–998, 2016.

JIAN, S. et al. Association and interaction between triglyceride – glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 00, n. 00, p. 1–8, 2017.

JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial hypertension-diagnosis and treatment. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 115, n. 33–34, p. 557–558, 2018.

JØRSTAD, H. et al. The scientific basis for secondary prevention of coronary artery disease : recent contributions from the Netherlands. **Netherlands Heart Journal**, v. 28, p. 136–140, 2020.

JUAN, J. et al. Whole Grain Consumption and Risk of Ischemic Stroke: Results from Two Prospective Cohort Studies. **Stroke**, v. 12, n. 48, p. 3203–3209, 2017.

KHAN, T. A.; SIEVENPIPER, J. L. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. s2, p. 25–43, 2016.

KIM, D. Y.; KIM, S. H.; LIM, H. Association between dietary carbohydrate quality and the prevalence of obesity and hypertension. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 31, n. 5, p. 587–596, 2018.

KIM, M. K. et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2017.

KIRWAN, J. P. et al. A whole-grain diet reduces cardiovascular risk factors in overweight and obese adults: A randomized controlled trial. **Journal of Nutrition**, v. 146, n. 11, p. 2244–2251, 2016.

KLINE, R. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. Segunda Ed ed. New York: Guilford Press, 2004.

KONDO, T. et al. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. **Circulation Journal**, v. 83, p. 1980–1985, 2019.

KURIHARA, A. et al. Vegetable protein intake was inversely associated with cardiovascular mortality in a 15-year follow-up study of the general Japanese population. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 26, n. 2, p. 198–206, 2019.

LAYMAN, D. K.; WALKER, D. A. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 1, p. 319S–323S, 2006.

LEE, D. Y. et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective longitudinal study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–14, 2016.

LI, S. et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2019.

LI, S. S. et al. Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 12, 2017.

LI, Y. et al. Saturated Fat as Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 14, p. 1538–48, 2016.

LI, Y. C. et al. The ratio of dietary branched-chain amino acids is associated with a lower prevalence of obesity in young northern chinese adults: An internet-based cross-sectional study. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9573–9589, 2015.

LOUZADA, M. L. DA C. et al. Alimentação e Saúde: A Fundamentação Científica do Guia Alimentar para a População Brasileira. **Editora da Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo**, p. 1–132, 2019.

LOW, S. et al. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 143, p. 43–49, 2018.

LYNCH, C. J.; ADAMS, S. H. BCAA in metabolic signalling and insulin resistance. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 12, p. 723–736, 2014.

MA, Y. et al. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS). **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 520–532, 2019.

MAGDALON, J.; FESTUCCIA, W. T. Regulation of adiposity by mTORC1. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 15, n. 4, p. 507–511, 2017.

MANCUSI, C. et al. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. **High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention**, v. 27, n. 6, p. 515–526, 2020.

MAO, Q. et al. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. **Disease markers**, v. 2019, p. 6891537, 2019.

MARAKI, M. I.; SIDOSSIS, L. S. Physiology in medicine: Update on lifestyle determinants of postprandial triacylglycerolemia with emphasis on the mediterranean lifestyle. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 309, n. 5, p. E440–E449, 2015.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. et al. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 111, n. 2, p. 291–306, 2020.

MCALLAN, L. et al. Impact of leucine on energy balance. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 69, n. 1, p. 155–163, 2013.

MELÉNDEZ-HEVIA, E. et al. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. **Journal of Biosciences**, v. 34, n. 6, p. 853–872, 2009.

MELS, C. M. et al. Central systolic pressure and a nonessential amino acidmetabolomics profile: TheAfrican Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease andHypertension. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 6, p. 1157–1166, 2019.

MIKAEL, L. DE R. et al. Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 3, p. 253–258, 2017.

MILLER, V. et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2037–2049, 2017.

MINGYANG, S. et al. Animal and plant protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from two prospective US cohort studies. **JAMA Internal Medicine**, v. 1, n. 176, p. 1453–1463, 2016.

MIRMIRAN, P. et al. Contribution of dietary amino acids composition to incidence of cardiovascular outcomes: A prospective population-based study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 27, n. 7, p. 633–641, 2017a.

MIRMIRAN, P. et al. Dietary protein and amino acid profiles in relation to risk of dysglycemia: Findings from a prospective population-based study. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1–9, 2017b.

MIRMIRAN, P. et al. Dietary intakes of branched chain amino acids and the incidence of hypertension: A population-based prospective cohort study. **Archives of Iranian Medicine**, v. 22, n. 4, p. 182–188, 2019.

MONTALESCOT, G. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 34, n. 38, p. 2949–3003, 2013.

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

MOURA, E. C. et al. Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (2006). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. suppl 1, p. 20–37, 2008.

MURAKAMI, K. et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic index and load, and body mass index: A cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 8, p. 986–995, 2007.

NAGATA, C. et al. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 8, p. 1226–1232, 2013.

NAGHSHI, S. et al. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **The BMJ**, v. 370, 2020.

NAVARRO-GONZÁLEZ, D. et al. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. **Preventive Medicine**, p. 1–7, 2016.

NEUHOUSER, M. L. et al. Development of a glycemic index database for food frequency questionnaires used in epidemiologic studies. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 6, p. 1604–1609, 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. p. 1–93, 2002.

PANAGIOTAKOS, D. B.; POLYCHRONOPOULOS, E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. **Lipids in Health and Disease**, v. 4, p. 2–7, 2005.

PARK, G. M. et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2020.

PARTULA, V. et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 1, p. 195–207, 2020.

PEREIRA, M. C.; RIBEIRO, L. Stresse, Catecolaminas e Risco Cardiovascular. **Arquivos de Medicina**, v. 26, n. 6, p. 245–253, 2012.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 4, p. 2133–2233, 2018.

PHILLIPI, S.; ALVARENGA, M. **Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional**. Quarta ed. São Paulo: Manole, 2013.

QIN, L.-Q. et al. Higher Branched-Chain Amino Acid Intake Is Associated with a Lower Prevalence of Being Overweight or Obese in Middle-Aged East Asian and Western Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 2, p. 249–254, 2011.

RAMOTOWSKI, B. et al. Smoking and cardiovascular diseases : paradox greater than expected? **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 129, n. 10, p. 700–706, 2019.

REEDS, P. J.; BURRIN, D. Glutamate and Glutamine in Metabolism. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 988990, 2000.

REHMAN, H. et al. Secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Findings from registries and large cohorts. **Indian Heart Journal**, v. 72, n. 5, p. 337–344, 2020.

ROBERTSON, R. P. et al. b-Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic. **Diabetes**, v. 5, n. 9, 2004.

RUIZ-CANELA, M. et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 4, p. 582–592, 2016.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 2, p. 187–191, 2017.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 46, n. 2, p. 189–197, 2016.

SANTIAGO, S. et al. Carbohydrate quality, weight change and incident obesity in a Mediterranean cohort: The SUN Project. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 3, p. 297–302, 2015.

SATIJA, A.; HU, F. B. Plant-based diets and cardiovascular health Ambika. **Trends Cardiovasc Medicine**, v. 28, n. 7, p. 447–441, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. Suplemento 2, p. e179-264, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. Suplemento 3, p. 1–83, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Atualização da Diretriz

Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 109, n. 1–63, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - SBN. VI Brazilian guidelines on hypertension. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 95, n. Suplemento I, p. 1–51, 2010a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - SBN. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia de Cardiologia**, v. 95, n. (1 supl.1), p. 1–51, 2010b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. p. 1–489, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH et al. I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. Suplemento I, p. 1–27, 2005.

SEMENKOVICH, C. F. Insulin resistance and atherosclerosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1813–1822, 2006.

SHAH, R.; MURTHY, V.; FREEDMAN, J. E. Nuts, Cardiovascular Health, and Diabetes: Will a Nut a Day Keep the (Heart) Doctor Away? **Circulation Research**, v. 124, n. 6, p. 825–826, 2019.

SHAHOUD, J.; SANVICTORES, T.; AEDDULA, N. Physiology, Arterial Pressure Regulation. **StatPearls [Internet]**, 2021.

SHANG, X. et al. Dietary protein from different food sources, incident metabolic syndrome and changes in its components: An 11-year longitudinal study in healthy community-dwelling adults. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 6, p. 1540–1548, 2017.

SIERI, S. et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: A pan-European cohort study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 3, p. 631–643, 2020.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SIRI-TARINO, P. et al. SFA vs PUFA vs CHO for CDV prevention and treatment. **Annual Review of Nutrition**, n. 161, p. 517–543, 2016.

STAMLER, J. et al. Glutamic Acid – the Main Dietary Amino Acid – and Blood Pressure: The INTERMAP Study. **Circulation**, v. 120, n. 3, p. 221–228, 2009.

TANG, L. et al. Cardiovascular risk factor control and adherence to recommended lifestyle and medical therapies in persons with coronary heart disease (from the national health and nutrition examination survey 2007-2010). **American Journal of Cardiology**, v. 112, n. 8, p. 1126–1132, 2013.

TEO, K. et al. Prevalence of a Healthy Lifestyle Among Individuals With Cardiovascular Disease in High-, Middle- and Low-Income Countries. **Jama**, v. 309, n. 15, p. 1613, 2013.

THARREY, M. et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: The Adventist Health Study-2 cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1603–1612, 2018.

TIELEMANS, S. M. A. J. et al. Associations of plant and animal protein intake with 5-year changes in blood pressure: The Zutphen Elderly Study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 24, n. 11, p. 1228–1233, 2014.

TITUS, A.; MARAPPA-GANESHAN, R. Physiology, Endothelin. **StatPearls [Internet]**, 2021.

TOBA, H. et al. Oral L-histidine exerts antihypertensive effects via central histamine

H3 receptors and decreases nitric oxide content in the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 37, n. 1, p. 62–68, 2010.

TORREGLOSA, C. R. **Padrões alimentares e fatores de risco em indivíduos com doença cardiovascular**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2014.

TRAUTWEIN, E. A.; MCKAY, S. The role of specific components of a plant-based diet in management of dyslipidemia and the impact on cardiovascular risk. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 2011.

UNIVERSITY OF SYDNEY. **Glycemic Index**. Disponível em: <<http://www.glycemicindex.com/>>. Acesso em: 2 mar. 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. Table of Nutrient Retention Factors. 2011.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. **Food Data Central**. Disponível em: <<https://fdc.nal.usda.gov/>>. Acesso em: 19 fev. 2020.

VAN AERDE, M. A. et al. Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality : the Hoorn Study. **European Journal of Nutrition**, v. 52, p. 609–616, 2013.

VEGA, G. L. et al. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. **Journal of Investigative Medicine**, v. 62, n. 2, p. 345–349, 2014.

VIRTANEN, H. E. K. et al. Intake of Different Dietary Proteins and Risk of Heart Failure in Men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. **Circulation**:

Heart Failure, v. 11, n. 6, p. 1–12, 2018.

VOLLMER, W. M. et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 135, n. 12, p. 1019–1028, 2001.

WANDERS, A. J. et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: A systematic review of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 9, p. 724–739, 2011.

WANG, L. et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2020.

WEBER, B. et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). **American Heart Journal**, v. 171, n. 1, p. 73- 81.e2, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2017a. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 5 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **BMI classification**. 2017b. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Hypertension**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1>. Acesso em: 28 out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Diabetes**. 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 20 out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Tobacco. 2020b. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>>. Acesso em: 7 jul. 2021.

WILLETT, W.; STAMPFER, M. Overview of nutritional epidemiology. In: WILLETT, W. C. (Ed.). . **Nutritional Epidemiology**. Second ed. New York: Oxford University Press, 1998. p. 272.

XAVIER, H. et al. V Brazilian Guidelines of dyslipidemias prevention of atherosclerosis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1–22, 2013.

YANG, P. et al. The positive association of branched-chain amino acids and metabolic dyslipidemia in Chinese Han population. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2016.

YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. 1, p. 14–24, 2013.

YU, D. et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and refined carbohydrates are associated with risk of stroke: A prospective cohort study in urban Chinese women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 1345–1351, 2016.

YU, E.; HU, F. B. Dairy Products, Dairy Fatty Acids, and the Prevention of Cardiometabolic Disease: a Review of Recent Evidence. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 20, n. 5, p. 24, 2019.

YU, E.; MALIK, V. S.; HU, F. B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 23, p. 914–926, 2018.

ZAZPE, I. et al. Association between a dietary carbohydrate index and cardiovascular disease in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 26, n. 11, p. 1048–1056, 2016.

ZHENG, R.; MAO, Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: A 9-year longitudinal population-based study. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2017.

ZHENG, Y. et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and

incidence of type 2 diabetes. **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 5, p. 1482–1492, 2016.

ZHOU, Y. et al. Triglyceride Glucose Index and Prognosis of Patients With Ischemic Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. June, 2020.

6. RESULTADOS

Artigo 1 - Insulin resistance mediates the association between leucine intake, dietary glycemic index, and type 2 diabetes in secondary care patients

Submetido para Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

Alinne P. Almeida¹, Leidjaira L. Juvanhol¹, Ângela C. Bersch-Ferreira², Camila R. Torreglosa², Aline Marcadenti^{2,3}, Bernardete Weber⁴, Josefina Bressan¹, Helen H.M. Hermsdorff¹.

Affiliations: 1- Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. 2- Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração (IP-HCor). 3- Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC). 4- Superintendência de Responsabilidade Social – Hospital do Coração.

Corresponding author: Helen Hermana Miranda Hermsdorff helenhermana@ufv.br
Department of Nutrition and Health, UFV campus, Viçosa - Minas Gerais 36570-900

Abstract

Background and Aims: Insulin resistance (IR) is an important mediator of the relationship between food intake and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Most of the few studies that have evaluated this relationship relied on the triglyceride-glucose index (TyG index) tool. Here, the aim was to evaluate the association between leucine intake, glycemic index, and T2DM with related mediators in individuals throughout secondary cardiovascular prevention. **Methods:** Sociodemographic, anthropometric, clinical, and food intake data were recorded from the baseline of the Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial. Path analysis was used to explore the relationships between variables. **Results:** 2,247 participants with a median age of 63.0 (45 - 91) years were evaluated, from which 58.8% (n= 1,321) were males. The TyG index showed positive association with T2DM (SC = 0.356; $p < 0.001$) and was negatively associated with leucine intake (SC= -0.046; $p = 0.028$). The glycemic index (GI) was positively associated with body mass index (BMI) (SC= 0.072; $p = 0.001$), and BMI had an indirect positive effect on T2DM that was mediated by the TyG index (SC= 0.078; $p < 0.001$). Leucine intake had indirect negative effect on T2DM, mediated by the TyG index (SC= -0.016; $p = 0.029$), while GI had indirect positive effect on T2DM mediated by BMI and TyG index (SC= 0.006; $p = 0.002$). **Conclusion:** Leucine intake and GI showed indirect association with T2DM, mediated by TyG and BMI, in individuals of secondary care in cardiology. Trial registration ClinicalTrials.gov identifier: NCT01620398. Registered 15 June 2012

Keywords: triglycerides-glucose (TyG) index; body mass index; path analysis; food intake; structural equation model; cardiovascular diseases

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by high blood glucose levels ¹. T2DM is a consequence of insulin resistance (IR), an impaired response to insulin stimulation in target tissues (liver, muscles, and adipose tissue). IR affects glucose disposal, resulting in increased insulin production by beta cells and a state of hyperinsulinemia. Furthermore, excess body weight and body fat contribute to metabolic changes that lead to increased insulin, IR, and cardiometabolic risk, further contributing to the development of T2DM ².

Several techniques are used to diagnose IR, such as *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), and hyperinsulinemic-euglycemic clamp, the latter considered the gold standard. However, all these tests have limitations; they can be expensive, time-consuming, complex, invasive, or difficult to apply in population studies ^{3,4}. The triglyceride-glucose index (TyG) reflects the muscle IR and has shown high sensitivity and specificity to diagnose IR ⁵. Moreover, it is an accessible, simple, and easy-to-apply test ³. The TyG index has been previously linked to T2DM ^{6,7} and cardiovascular diseases (CVD) ^{8,9}, but few studies have evaluated the relationships of IR with T2DM, CVD, and food consumption using the TyG index ¹⁰.

Food intake is an important adjustable factor in the development of IR, T2DM, and in the reduction of the recurrence of cardiac events in secondary care patients in cardiology ¹¹. Foods that have a high glycemic index (GI) (≥ 70) may increase the risk of developing such outcomes ^{12,13}. These foods induce higher blood glucose concentrations ¹⁴, which can lead to several metabolic changes in muscles, liver, adipose tissue, and pancreas, overall contributing to the IR etiology ^{2,15}. In addition, protein intake is also an important factor for maintaining cardiometabolic health, and its effects may be related to the amino acid composition of the various protein dietary sources ^{16,17}.

Leucine, one of the nine essential amino acids ¹⁸, is the main component of branched-chain amino acids (BCAA) ¹⁹. Leucine plays an important role in protein synthesis and other metabolic functions, such as regulation of blood sugar levels ¹⁸, but further studies are needed to assess the relationships and possible mechanisms between BCAA intake, GI, IR, and T2DM, in secondary care patients in cardiology

aiming at the prevention of future events.

Therefore, the objective of the present study was to evaluate the association between leucine intake, glycemic index, and T2DM, as well as the mediating role of body mass index (BMI) and TyG index, in secondary care patients in cardiology.

Methods

Data were obtained from the baseline of the multicenter study Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program Trial). The BALANCE Program Trial was designed and coordinated by researchers from the “Instituto de Pesquisa” (IP) of the “Hospital do Coração” (HCor) in partnership with the “Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde” (PROADI-SUS) of the Brazilian Ministry of Health, and registered on the ClinicalTrials.gov (NCT01620398). The BALANCE Trial was a nationwide multicenter project with 34 collaborating centers spread across the five regions of Brazil. The main objective of this study was to investigate the effects of the Brazilian cardioprotective food program on the secondary prevention of cardiovascular events. The methodology was detailed in a previous publication ²⁰.

Participants

Adult and elderly individuals of both sexes, aged 45 years or older, who had at least one CVD (coronary disease, stroke, or peripheral vascular disease) in the last ten years were included. All eligibility criteria are reported in the study protocol ²⁰. From the 2,535 individuals recruited in the program, this study included 2,247 that had complete baseline data on food consumption. Individuals who had non-plausible daily caloric intake (< 500 or > 6,000 kcal/day) were also excluded from the analyses

Ethics

The study was approved by the Hcor Ethics Committee (Protocol number n°: 1.171.748), Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa (Protocol number n°: 882,612 and 1,020,056), and by all the ethics committees of the other centers participating in the study, in accordance to Brazilian and international ethical principles ²². The study started only after all the centers' protocols were approved ²⁰ and the participants signed an informed consent form.

Food Assessment

Energy intake, contents of carbohydrates, fibers, proteins, cardioprotective amino acids (arginine, glutamic acid, cysteine, glycine, histidine, leucine, and tyrosine), BCAA (isoleucine, leucine, and valine), and lipids, and food groups (whole grains, refined grains, vegetables, nuts and seeds, dairy products, legumes, fruits, eggs, fish, red meat, and chicken) were evaluated through mean food consumption recorded by two 24-h dietary recalls (R24h). Quantitative analysis of the foods was conducted in the Nutriquant® software. All participant centers in this study collected the same data.

The amino acid contents in food items were estimated based on the National Nutrient Database for Standard Reference (USDA) ²³. The foods reported in the R24h and not listed in the USDA table had their composition estimated by comparison to those that have similar nutritional composition and cooking methods. The food preparations were broken down into their constituent ingredients and, if no compositional match for the cooked food was found, the composition of the raw foods was used instead.

The amino acid intake was estimated using an electronic spreadsheet (Microsoft Excel®) developed especially for this purpose. GI values for individual foods were obtained from a website created and maintained by the University of Sydney (Australia) ²⁴. Total dietary GI was obtained by multiplying the amount of available carbohydrate (g) of each food item by its GI. Then, the sum of these products was divided by the total carbohydrate intake ²⁵. Foods and preparations were categorized into food groups by compositional similarity ²⁶. All food intake variables were adjusted for daily calorie intake using the residual method ²⁷.

Demographic and behavior variables

Information on demographic variables (sex and age), health-related behavior (physical activity practice and smoking), medication usage (antidiabetics and antihypertensive drugs), and cardiovascular diseases (coronary artery disease [CAD] and peripheral vascular disease) were obtained through structured questionnaires applied by trained interviewers.

Anthropometry and blood pressure

Trained professionals measured body weight (kg), height (m), and waist circumference (WC) (cm) ²⁸. Body mass index (BMI) of individuals was obtained using the equation weight/height^2 (kg/m^2), and participants were classified as excess body weight when $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (adults) or 27 kg/m^2 (elderly) ^{29,30}. The waist-to-height ratio was calculated with WC/height ³¹. Blood pressure was measured following the American Heart Association's recommendations. Hypertension was diagnosed for Systolic Blood Pressure (SBP) $\geq 130 \text{ mmHg}$ and/or Diastolic Blood Pressure (DBP) $\geq 85 \text{ mmHg}$ and/or use of any antihypertensive drug ³².

Metabolic Biomarkers

Blood samples were collected after 12-14 h of fasting. The classical cardiovascular risk markers fasting glycemia, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and high-density lipoprotein (HDL-c) were monitored. Low-density lipoprotein (LDL-c) was calculated by the Friedewald formula.

TyG index was calculated by the formula $\text{Ln} [\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$ ⁵. The LDL-c/HDL-c ratio was also calculated. Dyslipidemia was considered when: $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$; and/or $\text{LDL-c} \geq 130 \text{ mg/dL}$; and/or $\text{HDL-c} \leq 45 \text{ mg/dL}$; and/or use of lipid-lowering medication ³³. T2DM was diagnosed if fasting blood glucose $\geq 100 \text{ mg/dL}$ or use the antidiabetics and/or insulin ³⁴.

Statistical analysis

All the exploratory analyses were performed on the SPSS v.23 software for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of the data. The data were presented as median (interquartile range), mean $\pm$ standard deviation, or absolute and relative frequency, when appropriate. Tertiles of the leucine intake and GI were compared by the Kruskal–Wallis test for continuous variables, and the linear trend of categorical variables was assessed by the chi-square test. Spearman's correlation was used to evaluate the relationship between leucine intake, GI, and food groups.

The MPlus® software, version 5.0, was used to explore the relationships between variables through path analysis. Path analysis, a subset of structural equation modeling ³⁵, is an extension of the regression analysis that simultaneously

estimates the linear associations between all variables in a model ³⁶. It allows the evaluation of the total, direct, and indirect effects of each variable on the outcome. Direct effects represent the direct relationships between two variables, having an interpretation similar to a regression coefficient. Indirect effects, in turn, express a sequence of paths with at least one intermediate or mediating variable, and are obtained by multiplying the direct effects between the variables belonging to that path. Finally, the total effect is calculated from the sum of direct and indirect effects between two variables ^{37,38}. In this study, the term “effect” is used to denote association, not causality.

The first goal of this study was to evaluate the relationships of intake of carbohydrates, proteins, amino acids, or source foods with T2DM. Several theoretical models were constructed according to the literature. All the variables that were collected and that are available in the present study were considered to mediate the relationship between food consumption and T2DM. The possibility of constructing latent variables or constructs (a set of variables) ³⁸ with the BCAA was also evaluated; however, the construct variables showed excessively high correlations, demonstrating that, in this case, each indicator was measuring the same aspect of the construct ³⁷. Based on this result, the intake of each amino acid was tested separately.

After finding a model with a good fit and with an amino acid that was related to T2DM (leucine), the correlation between leucine and groups of foods that are sources of carbohydrate or protein and that also had a relationship with the outcome (T2DM) were evaluated. The goal was to enrich the model and bring more complex relationships between food consumption, the outcome, and the mediators. Finally, the final model was obtained (Figure 1), which presented a good fit and demonstrated the relationship between leucine intake from food, GI, and T2DM. Additional adjustments to the model were age, sex, physical activity and smoking.

The results were presented as standardized coefficients (SC) with their respective *p* values. The Robust Maximum Likelihood method was used to estimate the parameters. This estimator is a robust method that does not require the assumption of normal multivariate data distribution ³⁷. To verify the fit of the model, Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) and Standardized Root Mean

Square Residual (SRMR) were evaluated. These values are based on model residuals, with values <0.06 indicating that the theoretical model fits the data ^{39,40}. Also, we evaluated Tucker-Lewis Index (TLI) and Comparative Fit Index (CFI), with values above 0.90 indicating a good fit of the model ³⁷. The significance level was set at 5% for all analyses.

Results

The sample included 2,247 participants who underwent secondary care for CVD. The median age was 63 (45 - 91) years and 58.8% (n= 1,321) were males. Among individuals with T2DM, 54.9% (n= 797) were sedentary, 53.4% (n= 1,106) had CAD, 53.3% (n= 1156) hypertension, 54.8% (n= 1,009) dyslipidemia, and 56.9% (n= 792) excess body weight. The mean of the TyG index, leucine intake, and GI were 8.6 ± 1.9 , 8.3 ± 25.6 g/d, and 67.3 ± 34.8 , respectively.

The participants that were included in the last tertile of leucine intake presented lower BMI values, waist-to-height ratio, SBP, total cholesterol, LDL-c, and HDL-c when compared to the first tertile. Besides, this group had fewer participants with excess body weight and more males compared to the first tertile (Table 1).

Table 1: Baseline characteristics of participants according to leucine intake, BALANCE Program Trial (n= 2,247).

Variables	Tertiles of leucine intake (g/d)			p value
	T1 (n= 749)	T2 (n=748)	T3 (n=750)	
Leucine (g/d)	2.7 (2.6-3.2) ^a	4.4 (4.0-4.9) ^b	7.3 (6.2-9.0) ^{b,c}	<0.001
Age (years)	63.0 (57.0-70.0)	62 (57.0-69.0)	63.0 (57.0-69.0)	0.357
Male (%)	334 (25.3) ^a	448 (33.9) ^b	539 (40.8) ^{b,c}	<0.001
Use of Antidiabetics (%)	313 (33.7)	316 (34.1)	299 (32.2)	0.625
Use of Antihypertensive (%)	715 (33.6)	711(33.4)	700 (32.9)	0.262
Smokers (%)	453 (32.6)	455 (32.7)	482 (34.7)	0.225
Physical Activity Practice (%)	237 (34.4)	499 (34.4)	453 (31.2)	0.051
Diabetes (%)	395 (33.4)	341 (32.0)	369 (34.7)	0.375
Dyslipidemia (%)	606 (33.0)	603 (32.8)	630 (34.3)	0.170
Hypertension (%)	730 (33.7)	720 (33.2)	718 (33.1)	0.264
Excess body weight (%)	500 (35.9) ^a	445 (32.0) ^b	446 (32.1) ^{b,b}	0.005
CAD (%)	682 (32.9)	692 (33.4)	699 (33.7)	0.284
PAD (%)	91 (35.4)	86 (33.5)	80 (31.1)	0.664
Weight (kg)	73.7 (64.9-83.6) ^a	74.2 (64.0-84.5) ^a	76.9 (67.6-85.7) ^{b,b}	0.001
BMI (kg/m ²)	29.1 (26.2-32.4) ^a	28.1 (25.2-31.4) ^b	28.2 (25.6-31.7) ^{b,b}	0.001
WC (cm)	99.3 (91.9-107.0)	99.0 (90.8-106.5)	99.5 (92.0-107.0)	0.343
Waist-to-height ratio	0.62 (0.58-0.68) ^a	0.61 (0.57-0.66) ^b	0.61 (0.56-0.65) ^{b,b}	<0.001
SBP (mmHg)	130 (120-145) ^a	130 (120-140) ^b	123 (116-140) ^{b,c}	<0.001
DBP (mmHg)	80 (70-90)	80 (70-89)	80 (70-85)	0.050
Total cholesterol (mg/dL)	168 (144-202) ^a	162(138-192) ^b	160 (137-191) ^{b,b}	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	138 (98-194)	131 (94-184)	135 (95-193)	0.157
LDL-c (mg/dL)	89 (70-115) ^a	86 (66-110) ^b	84 (65-108) ^{b,b}	0.004
HDL-c (mg/dL)	42(35-51) ^a	41 (34-50) ^a	39 (33-47) ^{b,b}	<0.001
Blood glucose (mg/dL)	102 (92-126)	103 (91-125)	102 (91-123)	0.806
TyG index	8.9 (8.5-9.3)	8.9 (8.4-9.3)	8.9 (8.5-9.3)	0.419
LDL-c / HDL-c	3.3 (2.1-5.2)	3.3 (2.2-4.8)	3.4 (2.3-5.2)	0.241

Data presented as frequency (%) or median and quartiles (p25-p75), when appropriate. *p* values according to Chi-square test for linear trends or Kruskal-Wallis test, when appropriate. Different letters represent significant differences, as assessed by the Bonferroni test. BMI: body mass index; CAD: coronary disease; DBP: diastolic blood pressure; HDL-c: high-density lipoprotein; LDL-c: low-density lipoprotein; LDL-c/HDL-c: LDL-c/HDL-c ratio; PAD: peripheral artery disease; SBP: systolic blood pressure; TyG: triglycerides/blood glucose index; WC: waist circumference.

In addition, patients in the last tertile of GI presented higher values of weight, BMI, and WC than those in the first tertile. Also, lower values of HDL-c were observed in those in the last tertile of GI. However, the third tertile more often included males, smokers and with excess body weight individuals (Table 2).

Table 2: Baseline characteristics of participants according to the glycemic index (GI), BALANCE Program Trial (n= 2,247).

Variables	Tertiles of GI			p value
	T1 (n= 749)	T2 (n=749)	T3 (n=749)	
GI	41.5 (35.6-46.1) ^a	59.1 (54.9-63.5) ^b	91.0 (77.2-115.1) ^{b,c}	<0.001
Age (years)	63.0 (57.0-70.0)	63.0 (57.0-69.0)	62.0 (57.0-69.0)	0.315
Male (%)	373 (28.2) ^a	438 (33.2) ^b	510 (38.6) ^{b,c}	<0.001
Use of Antidiabetics (%)	312 (33.6)	438 (33.3)	440 (33.5)	0.956
Use of Antihypertensive (%)	709 (33.3)	710 (33.4)	707 (33.3)	0.975
Smokers (%)	437 (31.4) ^a	450 (32.4) ^a	503 (36.2) ^{b,b}	0.001
Physical Activity Practice (%)	261 (34.8)	237 (31.6)	252 (33.6)	0.337
Diabetes (%)	398 (33.6)	393 (33.2)	392 (33.1)	0.946
Dyslipidemia (%)	600 (32.6)	615 (33.4)	624 (33.9)	0.267
Hypertension (%)	722 (33.)	722 (33.3)	724 (33.4)	0.842
Excess body weight (%)	441 (31.7) ^a	453 (32.6) ^a	497 (35.7) ^{b,a}	0.006
CAD (%)	696 (33.6)	689 (33.2)	688 (33.2)	0.701
PAD (%)	94 (36.6)	84 (32.7)	79 (30.7)	0.464
Weight (kg)	73.1 (63.0-82.3) ^a	74.5 (65.6-84.3) ^b	77.4 (69.1-87.3) ^{b,c}	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.2 (25.1-31.6) ^a	28.2 (25.6-31.7) ^a	28.9 (26.3-32.3) ^{b,b}	0.001
WC(cm)	98.0 (90.0-105.1) ^a	99.0 (91.0-106.3) ^a	101.0 (94.0-108.3) ^{b,b}	<0.001
Waist-to-height ratio	0.61 (0.56-0.66)	0.61 (0.57-0.66)	0.62 (0.57-0.67)	0.066
SBP (mmHg)	130 (120-140)	130 (120-140)	130 (120-140)	0.568
DBP (mmHg)	80 (70-88)	80 (70-89)	80 (70-88)	0.657
Total cholesterol (mg/dL)	164 (140-196)	160 (138-193)	164 (138-196)	0.233
Triglycerides (mg/dL)	133 (94-188)	135 (96-189)	137 (97-195)	0.364
LDL-c (mg/dL)	87 (68-112)	8 (65-109)	89 (67-114)	0.190
HDL-c (mg/dL)	42 (34-51) ^a	40 (34-48) ^b	40 (33-49) ^{b,b}	0.006
Blood glucose (mg/dL)	103 (91-123)	101 (91-125)	103 (91-126)	0.681
TyG index	8.9 (8.5-9.3)	8.8 (8.5-9.3)	8.9 (8.5-9.3)	0.276
LDL-c / HDL-c	3.2 (2.1-4.9)	3.4 (2.2-5.1)	3.4 (2.3-5.2)	0.134

Data presented as frequency (%) or median and quartiles (p25-p75), when appropriate. p values according to Chi-square test for linear trends or Kruskal-Wallis test, when appropriate. Different letters represent significant differences, as assessed by the Bonferroni test. BMI: body mass index; CAD: coronary disease; DBP: diastolic blood pressure; GI: glycemic index; HDL-c: high-density lipoprotein; LDL-c: low-density lipoprotein; LDL-c/HDL-c: LDL-c/HDL-c ratio; PAD: peripheral artery disease; SBP: systolic blood pressure; TyG: triglycerides/blood glucose index; WC: waist circumference.

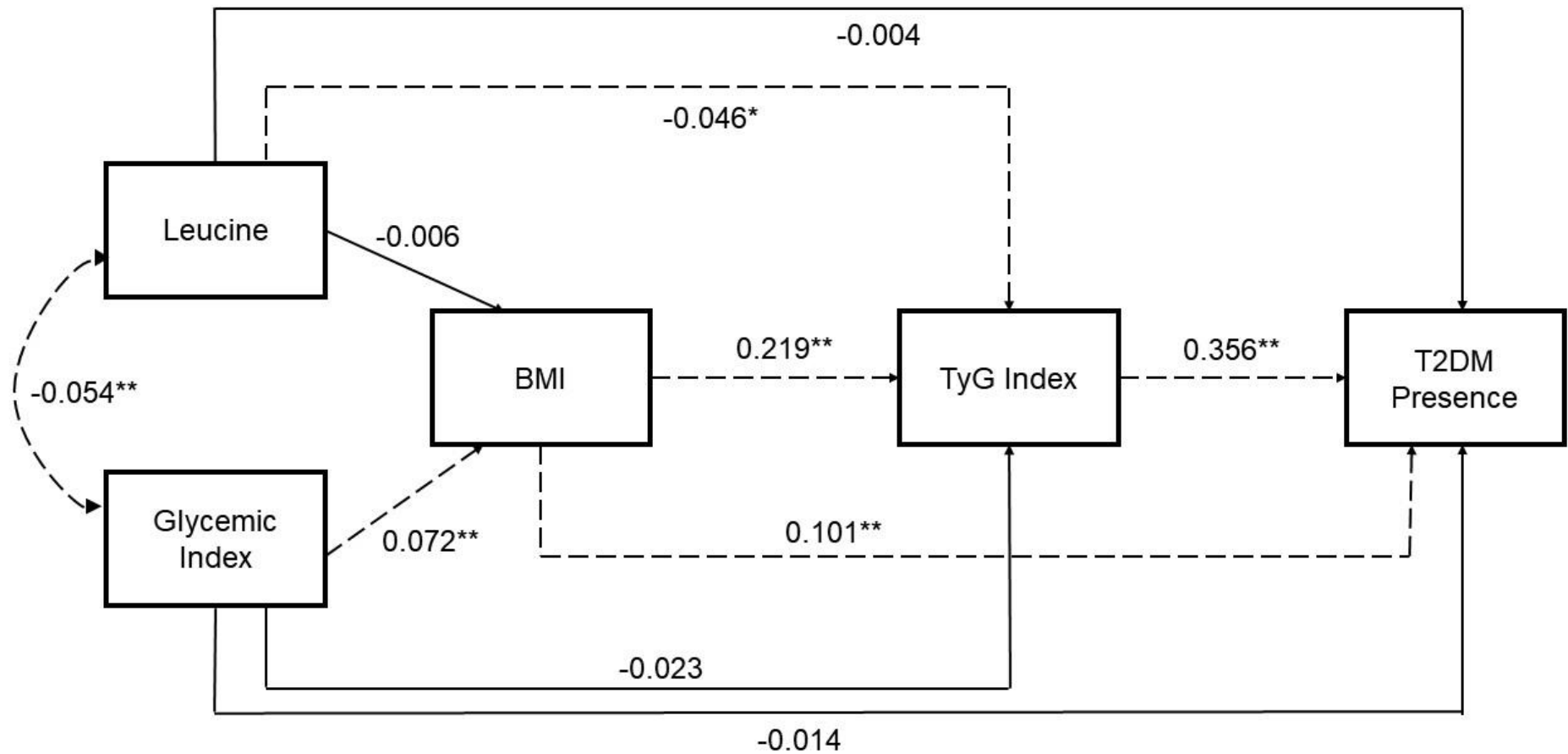
Leucine intake correlated positively with caloric intake, macronutrient intake, and all food groups. GI correlated positively with caloric intake, macronutrient intake, refined grains, eggs, and red meat. (Table 3).

Table 3: Spearman's correlation between the leucine intake or GI and nutrients and food consumption, BALANCE Program Trial (n= 2,247).

Variables	Leucine intake (g/d)		GI	
	r	p value	r	p value
Caloric Intake (kcal/d)	0.621	<0.001	0.402	<0.001
Carbohydrates (g/d)	0.369	<0.001	0.439	<0.001
Fiber (g/d)	0.409	<0.001	0.081	<0.001
Total Lipids (g/d)	0.566	<0.001	0.242	<0.001
Proteins (g/d)	0.814	<0.001	0.160	<0.001
Cardioprotective amino acids (g/d)	0.955	<0.001	0.056	0.008
BCAA (g/d)	0.999	<0.001	-0.038	0.063
Whole grains (g/d)	0.177	<0.001	-0.118	<0.001
Refined grains (g/d)	0.207	<0.001	0.260	<0.001
Vegetables (g/d)	0.138	<0.001	-0.014	0.503
Nuts and seeds (g/d)	0.211	<0.001	-0.072	0.001
Dairy products (g/d)	0.204	<0.001	-0.009	0.660
Legumes (g/d)	0.266	<0.001	-0.063	0.003
Fruits (g/d)	0.146	<0.001	-0.001	0.943
Eggs (g/d)	0.079	<0.001	0.048	0.022
Fish (g/d)	0.254	<0.001	-0.013	0.523
Red Meat (g/d)	0.268	<0.001	0.063	0.003
Chicken (g/d)	0.215	<0.001	-0.049	0.020

p values according Spearman's Correlation. Data from baseline. BCAA: branched amino acids; GI: Glycemic Index.

Path analysis (Figure 1) direct effects showed that leucine intake was negatively associated with TyG index (SC= -0.046; p= 0.028). The GI, in turn, associated positively with BMI (SC= 0.072; p= 0.001). Positive associations of BMI with TyG index (SC= 0.219; p< 0.001) and T2DM (SC= 0.101; p< 0.001), and of TyG index with T2DM (SC= 0.356; p< 0.001) were also observed. Finally, leucine intake was negatively correlated with GI (r= -0.054; p< 0.001).



Dashed lines indicate paths with statistical significance. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. Model additionally adjusted for sex, age, physical activity, and smoking. BMI: body mass index; T2DM: type 2 diabetes mellitus; TyG: triglycerides/blood glucose index.

Figure 1: Path model of relationships between variables and T2DM presence, from the baseline data of the BALANCE Program Trial (n=2,247).

Table 4 presents the direct, indirect, and total effects for the relationships between leucine intake, GI, BMI, TyG index, and T2DM. A significant negative indirect effect was observed for the TyG index-mediated relationship between leucine intake and T2DM (SC= -0.016; $p= 0.029$). A significant positive indirect effect of GI on T2DM (SC= 0.006; $p= 0.002$), mediated by BMI and TyG index, was also found, as well as an indirect effect of BMI on T2DM mediated by TyG index (SC= 0.078; $p< 0.001$).

Table 4: Direct, indirect, and total coefficients for the mediation relations of the path model, from baseline data of from the BALANCE Program Trial (n=2,247).

Relationship	Mediators	Effects	Standardized coefficient	Standard error	<i>p</i> value
Leucine intake → T2DM Presence	BMI TyG BMI → TyG	Direct	-0.004	0.019	0.844
			-0.001	0.002	0.714
		Indirect	-0.016	0.008	0.029
			0.000	0.001	0.714
		Total	-0.021	0.021	0.315
GI → T2DM Presence	BMI TyG BMI → TyG	Direct	-0.014	0.020	0.474
			0.007	0.003	0.005
		Indirect	-0.008	0.010	0.410
			0.006	0.002	0.002
		Total	-0.009	0.022	0.663
BMI → T2DM Presence	TyG	Direct	0.101	0.020	<0.001
		Indirect	0.078	0.008	<0.001
		Total	0.179	0.020	<0.001

p value in bold has statistical significance ($p < 0.05$). BMI: body mass index; GI: Glycemic Index; T2DM: type 2 diabetes mellitus; TyG: triglycerides/blood glucose index.

Discussion

This study presents an important contribution to the understanding of the relationships of the dietary GI, adiposity (BMI), insulin resistance (TyG), and daily leucine intake with T2DM, in individuals of secondary care in cardiology. The first important result is the indirect negative effect of leucine intake on T2DM, mediated by the TyG index.

Leucine is the main component of BCAA, and other studies have found an inverse association between BCAA consumption and IR ⁴¹, T2DM ⁴², and excess body weight, the latter an important risk factor for IR ^{19,43,44}. Leucine can undergo oxidation in skeletal muscle, modulating insulin signaling and, thus, the use of

glucose by the muscle, which subsequently contributes to the circulating glucose balance ^{45,46}. Leucine could also improve the insulin action by modulating the activity of the enzyme phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase). This enzyme, in turn, favors the translocation of the glucose transporter 4 (GLUT4) in the cell membrane, improving glucose uptake in peripheral tissues, such as the muscle, one of the main sites of IR development. It is known that, when there is impaired muscle glucose uptake, excess glucose returns to the liver, increasing *de novo* lipogenesis (DNL) and circulating free fatty acids, further contributing to IR ^{2,47,48}. Moreover, leucine consumption also showed a positive correlation with the consumption of whole grains, fruits, legumes, and fish, all of which are part of a healthy eating pattern that contributes to glycemic and lipid control, and body composition.

Another important result was the indirect positive effect of dietary GI on T2DM, mediated by BMI and TyG index, and a positive relationship between the GI and the BMI. GI is a classification of carbohydrates according to their postprandial effect on blood sugar concentrations, and it was found here that GI displayed a stronger association with cardiometabolic alterations than the total carbohydrates ⁴⁹. Other studies have also reported a relationship between high GI values and BMI ^{50–52}. The consumption of high-GI meals induces hormonal changes that influence the availability of metabolic fuels in the postprandial period, stimulate hunger, and inhibit fat oxidation; consequently, it can contribute to excessive body weight gain ⁵³. The GI also inversely correlated with the consumption of whole grains, nuts, seeds, and legumes. The components of these foods (such as soluble fibers, vegetable proteins, and other bioactive substances) can control weight gain through the positive effects on energy regulation ^{52,54}. Moreover, an increased intake of calories and refined carbohydrates (many of these foods also have high GI) can cause a positive energy balance, weight gain, and obesity, which is an important risk factor for the development of T2DM ^{1,53}.

A positive relationship between BMI and the TyG index was found, in line with other studies ^{8,9,55}. Individuals with excess weight and body fat, especially visceral fat, have a low-grade inflammation able to inhibit insulin signaling in adipocytes. Lipolysis is more sensitive to insulin action; a failure in this activity, especially in visceral adipose tissue, increases free circulating fatty acids, directly affecting liver and muscle metabolism and contributing to the IR. In obesity, the function of beta-

cells in pancreatic islets (the only site of insulin production) is increased, contributing to the increase in insulin secretion that contributes to a state of hyperinsulinemia, favoring an IR condition ^{2,15}.

IR plays a well-documented role in the development of T2DM, and the data found in this study corroborate this statement. Excess glucose returns to the liver due to impaired muscle glucose absorption, increasing lipogenesis and circulating free fatty acids. The increase in lipogenesis further increases the TG production and free fatty acids, causing ectopic deposition of fat in the liver, muscle, and adipose tissue, increasing IR. With IR, hepatic glucose production undergoes dysregulation, and glucose concentrations rise ². This increase in plasma glucose concentrations is detected by the pancreatic beta-cell, which increases insulin secretion to compensate for hyperglycemia, resulting in hyperinsulinemia. The continuous stimulation of insulin secretion caused by peripheral IR results in hypertrophy of the beta-cells, which, over time, stop secreting insulin in a normal way. The continuous dysregulation of beta-cells functioning contributes to the development of T2DM ^{56,57}. The TyG index reflects muscle IR ⁵⁸, which is an important site for IR development ². An increase in plasma TG may interfere with the normal metabolism of muscle glucose, causing a reduction in insulin sensitivity ^{2,58}. Other tests that use fasting insulin alone may be inappropriate, as insulin secretion is reduced due to the hyperglycemia present in individuals with T2DM ⁵⁹. Altogether, these points showcase why the TyG index is a good method to predict IR ^{3,5,55}. Path analysis allows the testing of direct and indirect effects between two variables through the mediation of a third variable ⁶⁰. In our study, BMI and TyG mediated the relationship between GI and T2DM, and TyG mediated the relationship between leucine intake and T2DM. In this sense, path analysis contributed to further the understanding of the relationships of foods and nutrients with the development of T2DM.

This study has strengths, such as being a multicenter study that evaluated a large number of individuals with CVD, from all regions of Brazil. It also used the path model for data analysis, which allows a better understanding of the relationships between the variables. The concomitant assessment of these relationships in the present study is yet another strength because most of the other studies evaluate these associations individually. Lastly, this was the first study to demonstrate the mediating role of the TyG index in the relationship between intake food and T2DM.

An important limitation of the present study is its cross-sectional design, which makes it impossible to infer a cause-effect relationship within the results. Further, the present study did not measure serum leucine concentrations, nor evaluate the contribution of each food to the consumption of amino acids or the presence of alcohol consumption. Finally, the food consumption was evaluated only by R24h.

Conclusion

Leucine intake showed an indirect negative effect on T2DM, mediated by TyG index, while GI had an indirect positive effect on T2DM, mediated by TyG and BMI. The relationships between leucine, GI, and cardiometabolic risk markers indicate the importance of assessing food consumption and adopting nutritional strategies to promote food quality improvements, reducing the incidence of cardiovascular events recurrence in this population.

Acknowledgments

We thank all the patients for participating in this project, and all contributing centers: Cristiane Kovacs - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP. Annie S B Moreira - Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro-RJ e Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro-RJ. Rosileide S Torres - Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, Belém-PA. Helyde A Marinho - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus-AM. Cristina H de Matos - Universidade Vale do Itajaí, Itajaí-SC. Renata T A Bertacco - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS. Gabriela C Souza - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS. Gabriela S Shirmann - Universidade da Região da Campanha, Bagé-RS. Francisca E Z Nagano - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. Maria E M Ramos - Hospital Universitário Associação Educadora São Carlos, Canoas-RS. Soraia Poloni - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Raquel M El Kik - Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Naoel H Feres - Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá-MT. Eliane S Dutra - Hospital Universitário de Brasília, Brasília-DF. Ana P P F Carvalho - Hospital das Clínicas de Goiânia, Goiânia-GO. Marta M David - Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande-MS. Isa G Rodrigues - Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco, Recife-PE. Antonio C S Sousa - Hospital São Lucas, Aracaju-SE. Amanda G L Coura - Hospital

Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande-PB. Josilene M F Pinheiro - Hospital Universitário Ana Bezerra, Santa Cruz-RN. Sandra M L Vasconcelos - Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL. Andreza M Penafort - Universidade de Fortaleza, Fortaleza-CE. Daniele M O Carlos - Hospital de Messejana, Fortaleza-CE. Viviane Sahade - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-BA. Adriana B Luna - Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE. José A F Neto - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA. Emilio H Moriguchi - Associação Veranense de Assistência em Saúde, Veranópolis-RS. Maria C O Izar - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP. Sônia L Pinto - Universidade Federal de Tocantins, Palmas-TO. Hospital São Vicente de Paulo, Luciano M Backes - Passo Fundo-RS. Simone R Souza - Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro-RJ. Magali C C - COTENUT, Porto Alegre – RS.

Authors' contributions

ACBF, CRT, and BW worked in the conception and design of the study. ACBF, CRT, BW, HHMH, and JB performed data collection. ACBF, AM, APA, BW, CRT, LJL, JB, and HHMH performed the assembly, analysis and interpretation of the data. APA and HHMH wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by the Hospital do Coração (HCor) as part of the PROADI-SUS, in partnership with the Brazilian Ministry of Health. This study was also funded in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) -Financial Code 001. J Bressan and HHM Hermsdorff are research productivity fellows of CNPq (Ministry of Science and Technology, Brazil).

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. WHO. Diabetes [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Freeman A, Pennings N. Insulin Resistance [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/23567/>
3. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–51.
4. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação da resistência. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;98(2):1–11.
5. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304.
6. Lee DY, Lee ES, Kim JH, Park SE, Park CY, Oh KW, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One*. 2016;11(9):1–14.
7. Low S, Khoo KCJ, Irwan B, Sum CF, Subramaniam T, Lim SC, et al. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:43–9.
8. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2019;2019:6891537.
9. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1–11.
10. Da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1–8.
11. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23):914–26.
12. Yu D, Zhang X, Shu XO, Cai H, Li H, Ding D, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and refined carbohydrates are associated with risk of stroke: A prospective cohort study in urban Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1345–51.
13. Yu E, Rimm E, Qi L, Rexrode K, Albert CM, Sun Q, et al. Diet, lifestyle, biomarkers, genetic factors, and risk of cardiovascular disease in the nurses' health studies. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1616–23.

14. Briggs M, Petersen K, Kris-Etherton P. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk. *Healthcare*. 2017;5(2):29.
15. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14–24.
16. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2020;370.
17. Mirmiran P, Bahadoran Z, Ghasemi A, Azizi F. Contribution of dietary amino acids composition to incidence of cardiovascular outcomes: A prospective population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):633–41.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6106, Leucine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucine>
19. Li YC, Li Y, Liu LY, Chen Y, Zi TQ, Du SS, et al. The ratio of dietary branched-chain amino acids is associated with a lower prevalence of obesity in young northern chinese adults: An internet-based cross-sectional study. *Nutrients*. 2015;7(11):9573–89.
20. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J*. 2016;171(1):73-81.e2.
21. Andrade RG, Pereira RA, Sichieri R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica*. 2003;19(5):1485–95.
22. World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
23. United States Department of Agriculture. Food Data Central [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>
24. University of Sydney. Glycemic Index [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <http://www.glycemicindex.com/>
25. Neuhouwer ML, Tinker LF, Thomson C, Caan B, Van Horn L, Sneltselaar L, et al. Development of a glycemic index database for food frequency questionnaires used in epidemiologic studies. *J Nutr*. 2006;136(6):1604–9.
26. Torreglosa CR. Padrões alimentares e fatores de risco em indivíduos com doença cardiovascular. Universidade de São Paulo; 2014.
27. Willett W, Stampfer M. Overview of nutritional epidemiology. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology*. Second. New York: Oxford University Press; 1998. p. 272.
28. World Health Organization. WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008.

- 2008;(December):8–11.
29. OPAS. Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. 2002.
 30. WHO. BMI classification [Internet]. 2017. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
 31. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56(5):303–7.
 32. American Heart Association (AHA). Understanding blood pressure Reading [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
 33. SBC. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1–63).
 34. SBD. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019;1–489.
 35. Bentler PM, Stein JA. Structural equation models in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(2):159–81.
 36. Gamborg M, Andersen PK, Baker JL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen T, Jensen G, et al. Life course path analysis of birth weight, childhood growth, and adult systolic blood pressure. *Am J Epidemiol*. 2009;169(10):1167–78.
 37. Kline R. Principles and practice of structural equation modeling. Segunda Ed. New York: Guilford Press; 2004.
 38. Hair J, Black W, Babin B, RE A, Tatham R. Análise multivariada de dados. Sexta. Porto Alegre: Bookman; 2009.
 39. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model*. 1999;6(1):1–55.
 40. Hooper D, Coughlan J, Mullen MR. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electron J Bus Res Methods*. 2008;6(1):53–60.
 41. Jennings A, MacGregor A, Pallister T, Spector T, Cassidy A. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. *Int J Cardiol*. 2016;223:992–8.
 42. Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1226–32.
 43. de Almeida AP, Fortes FS, Silveira BKS, Reis N de A, Hermsdorff HHM. Branched-Chain amino acids intake is negatively related to body adiposity in individuals at cardiometabolic risk corporal em indivíduos com risco cardiometabólico. *Rev Nutr*. 2020;33:1–11.

44. Qin L-Q, Xun P, Bujnowski D, Daviglius ML, Van Horn L, Stamler J, et al. Higher Branched-Chain Amino Acid Intake Is Associated with a Lower Prevalence of Being Overweight or Obese in Middle-Aged East Asian and Western Adults. *J Nutr.* 2011;141(2):249–54.
45. Baum JI, O'Connor JC, Seyler JE, Anthony TG, Freund GG, Layman DK. Leucine reduces the duration of insulin-induced PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2005;288(1 51-1):86–91.
46. Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: An evolutionary perspective. *Aging (Albany NY).* 2011;3(5):464–78.
47. Layman DK, Walker DA. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2006;136(1):319S–323S.
48. Magdalon J, Festuccia WT. Regulation of adiposity by mTORC1. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(4):507–11.
49. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Rimm EB, Willett WC, et al. Saturated Fat as Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;66(14):1538–48.
50. Ma Y, Su C, Wang H, Wang Z, Liang H, Zhang B. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(3):520–32.
51. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M. Dietary fiber intake, dietary glycemic index and load, and body mass index: A cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(8):986–95.
52. Abete I, Parra D, Martinez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr.* 2008;27(4):545–51.
53. Santiago S, Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Sánchez-Tainta A, Sayón-Orea C, De La Fuente-Arrillaga C, et al. Carbohydrate quality, weight change and incident obesity in a Mediterranean cohort: The SUN Project. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(3):297–302.
54. Juan J, Liu G, Willett WC, Hu FB, Rexrode kathryn M, Sun Q. Whole Grain Consumption and Risk of Ischemic Stroke: Results from Two Prospective Cohort Studies. *Stroke.* 2017;12(48):3203–9.
55. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):8–10.
56. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest.* 2000;106(3):329–33.

57. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. b-Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic. Diabetes. 2004;5(9).
58. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Clin Pract.* 2013;67(7):665–72.
59. Bastard JP, Lavoie ME, Messier V, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of two new surrogate indices including parameters not using insulin to assess insulin sensitivity/resistance in non-diabetic postmenopausal women: A MONET group study. *Diabetes Metab.* 2012;38(3):258–63.
60. Amorim LDAF, Fiaccone RL, Santos CAST, Santos TN dos, Moraes LTLP de, Oliveira NF, et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica.* 2010;26(12):2251–62.

Artigo 2 - Adiposity and insulin resistance mediate the inverse association between legume intake and blood pressure in individuals in secondary cardiovascular prevention

Legume intake and blood pressure

Submetido para British Journal of Nutrition

Alinne Paula de Almeida¹, Leidjaira Lopes Juvanhol¹, Ângela Cristine Bersch-Ferreira², Camila Ragne Torreglosa², Aline Marcadenti^{2,3}, Bernardete Weber⁴, Josefina Bressan¹, Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹.

Affiliations: 1- Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. 2- Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital do Coração. 3- Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC). 4- Superintendência de Responsabilidade Social – Hospital do Coração.

Corresponding author: Helen Hermana Miranda Hermsdorff helenhermana@ufv.br
Department of Nutrition and Health, UFV campus, Viçosa - Minas Gerais 36570-900

Abstract

This study aimed to evaluate the association between legume intake and blood pressure, as well as the mediating role of cardiometabolic risk factors in patients in secondary cardiovascular prevention. Sociodemographic, anthropometric, clinical, and food intake data were collected from the baseline of the multicenter study Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial - BALANCE (RCT: NCT01620398). The relationships between variables were explored through path analysis. In total, 2,247 individuals with a median age of 63.0 (45 - 91) years, 58.8% (n= 1,321) male, and 96.5% (n= 2,168) with diagnosis of hypertension were included. Negative associations were observed between histidine intake and systolic blood pressure (SBP) (SC= -0.057; p= 0.012), and between legume intake and body mass index (BMI) (SC= -0.061; p= 0.006). BMI was positively associated with TyG index (SC= 0.173; p< 0.001), SBP (SC= 0.144; p< 0.001) and diastolic blood pressure (DBP) (SC= 0.177; p< 0.001), and TyG index was positively associated with DBP (SC= 0.079; p= 0.001). A negative indirect effect was observed between the intake of legumes, SBP and DBP, mediated by BMI (SC = -0.009; p = 0.011; SC = -0.011; p = 0.010, respectively). In addition, an indirect negative effect was found between the intake of legumes and the DBP, mediated simultaneously by BMI and TyG index (SC = -0.001; p = 0.037). In conclusion, legume intake presented a negative indirect association with blood pressure, mediated by insulin resistance (TyG) and adiposity (BMI) in individuals of secondary care in cardiology.

Keywords: triglycerides-glucose (TyG) index; body mass index; path analysis; food intake; dietary plant proteins

Introduction

Hypertension (HTN) is a multifactorial clinical condition characterized by sustained high blood pressure levels. It affects 1.13 million people worldwide and is considered one of the main risk factors for cardiovascular diseases (CVD) ^{1,2}. Moreover, the HTN is a recognized metabolic consequence of insulin resistance (IR), an impaired response to insulin stimulation in target tissues (liver, muscles, and adipose tissue) ³. Among the various techniques used to assess IR, the triglycerides-glucose index (TyG) stands out as an easy-to-apply test with high sensitivity and specificity ⁴. The TyG index has already been associated with the presence of HTN or high blood pressure ^{5–8}.

Excess body weight and body fat also contribute to metabolic changes that lead to increased insulin levels, IR, and cardiometabolic risk, contributing to the development of HTN ^{3,9,10}. However, few studies have evaluated the interrelationship between IR, assessed by the TyG index, excess body weight, and food consumption ¹¹ on increased blood pressure.

Food is an important adjustable factor for the prevention of cardiometabolic disorders, such as HTN, and the reduction in the recurrence of cardiac events in secondary care patients in cardiology ¹². The legume food group, which consists of beans, peas, and lentils ¹³, has important bioactive components, such as folate, iron, potassium, magnesium, soluble fiber, and amino acids. These components have beneficial effects on energy regulation and metabolic functions, helping to maintain an adequate weight and, consequently, blood pressure ^{2,14,15}. Previous studies have found an inverse association between vegetal protein intake and cardiovascular health with lower prevalence of metabolic syndrome ¹⁶, HTN ¹⁷, and CVD ¹⁸.

Amino acids can play an important role in CVD ^{19–21}. Some amino acids with potential cardioprotective roles ¹⁹, such as glutamic acid, arginine, glycine, cysteine, leucine, and histidine are present in meat, fish, eggs, dairy products, vegetables, fruits, legumes, whole cereals, and nuts. They act through the nitric oxide synthesis pathway ^{22,23}, catecholamine synthesis control ²⁴, and glycemic control ^{25–27}. However, studies that assess the relationship between the cardioprotective amino acids intake, their main dietary sources, and cardiometabolic risk factors are scarce ^{19,28}. Therefore, further studies are needed to investigate the relationships between amino acids and food groups with blood pressure levels, mainly in secondary care

patients in cardiology. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the association between legume intake and blood pressure, as well as the mediating role of cardiometabolic factors in individuals in secondary cardiovascular prevention.

Methods

This study was conducted with the baseline data of the multicenter study Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program Trial). The BALANCE Program Trial was designed and coordinated by researchers from the Instituto de Pesquisa (IP) of Hospital do Coração (HCor) in partnership with the Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) of Brazilian Ministry of Health, registered on the ClinicalTrials.gov (NCT01620398). The study was a multicenter project conducted throughout the country, with 34 collaborating centers spread across the five regions of Brazil. The main objective of this study was to investigate the effects of the Brazilian cardioprotective food program on the secondary prevention of cardiovascular events. The methodology of this project is detailed elsewhere ²⁹.

Subjects

Adult and elderly individuals of both sexes, aged 45 years or older, who had at least one CVD (coronary disease, stroke, and/or peripheral vascular disease) within the last 10 years were included. All eligibility criteria are reported in the study protocol ²⁹.

Among the 2,535 participants of the BALANCE Program Trial, 2,247 had complete basal data on food consumption and were included. Individuals who had non-plausible daily caloric intake (< 500 or > 6,000 kcal/day) were excluded from the analyses ³⁰.

Ethics

The study was approved by the Hcor Ethics Committee (Protocol number nº: 1.171.748), Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa (Protocol number nº: 882,612 and 1,020,056), and by all the ethics committees of the other participating centers, following Brazilian and international ethical principles ³¹. The study began only after all centers approved the protocols ²⁹ and the patients signed an informed consent form.

Food Assessment

Energy intake, contents of carbohydrates, fibers, proteins, cardioprotective amino acids (arginine, glutamic acid, cysteine, glycine, histidine, leucine, and tyrosine), branched amino acids (BCAA, isoleucine, leucine, and valine), and lipids, and food groups (cereals, vegetables, nuts and seeds, dairy products, legumes, fruits, eggs and meats, and fish) were evaluated by the mean food consumption recorded in two 24-hour dietary recalls (R24h). Quantitative analysis of the foods was performed on the Nutriquant® software. All centers participating in this study collected the same data. Amino acid intake was estimated using the National Nutrient Database for Standard Reference (USDA) ³². The estimated composition of foods reported in the R24h, but not listed in the USDA table, was obtained by comparison with those that had similar nutritional compositions and cooking methods. The preparations were split into their constituent ingredients and, if no compositional match could be found for a prepared food, the composition of the raw ingredients was used instead. Amino acids intake was estimated with an electronic spreadsheet (Microsoft Excel®) developed especially for this purpose. Foods and preparations were categorized into food groups by compositional similarity ³³. All food intake variables were adjusted for daily calorie intake using the residual method ³⁴.

Demographic and behavior variables

Data on demographic characteristics (sex and age), health-related behavior (physical activity and smoking), medication usage (antidiabetic and antihypertensive drugs), and history of cardiovascular diseases (coronary disease and peripheral vascular disease) were collected by structured questionnaires applied by trained interviewers.

Anthropometry and blood pressure

Weight (kg), height (m), and waist circumference (WC, cm) ³⁵ were measured by trained professionals. Body mass index (BMI) was calculated as $\text{weight}/\text{height}^2$ (kg/m^2), and participants were classified with excess body weight when $\text{BMI} \geq 25$ kg/m^2 (adults) or $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ (elderly) ^{36,37}. The waist-to-height ratio was calculated by dividing WC by height (cm) ³⁸. Blood pressure was measured following the American Heart Association's recommendations. Hypertension was diagnosed when Systolic

Blood Pressure (SBP) $\geq$ 130 mmHg and/or Diastolic Blood Pressure (DBP) $\geq$ 85 mmHg and/or use the antihypertensive drug ³⁹.

Metabolic Biomarkers

Blood samples were collected after 12–14 h of fasting. Classical cardiovascular risk markers, such as fasting glycemia, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and high-density lipoprotein (HDL-C) were evaluated. Low-density lipoprotein (LDL-C) was determined by the Friedewald formula. TyG index was calculated by the formula $\text{Ln} [\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$ ⁴. The LDL-c/HDL-c ratio was also calculated. Dyslipidemia was defined as the presence of one or more of the following conditions: TG $\geq$ 150 mg/dL; LDL-c $\geq$ 130 mg/dL; HDL-c $\leq$ 45 mg/dL; use of lipid-lowering medication ⁴⁰. T2DM was diagnosed when fasting blood glucose $\geq$ 100 mg/dL or the patient was using antidiabetic drugs ⁴¹.

Statistical analysis

All descriptive statistics were analyzed on the SPSS v.23 software for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The normality of the data was evaluated by the Shapiro-Wilk test. The data are presented here as mean $\pm$ standard deviation, median (interquartile range), or absolute and relative frequency, when appropriate. Comparisons across quartiles of legume intake, histidine intake, and TyG index, were assessed by Kruskal–Wallis test or the Chi-square test, for continuous and categorical variables, respectively.

The MPlus® software, version 5.0, was used to explore the interrelationships between variables through path analysis. Path analysis, a subset of structural equation modeling ⁴², is an extension of the regression analysis that simultaneously estimates the linear associations between all variables in a model ⁴³, which allows the evaluation of the total, direct, and indirect effects of each variable on the outcome. Direct effects represent the direct relationships between two variables, interpreted similarly to a regression coefficient. Indirect effects, on the other hand, express a sequence of paths with at least one intermediate or mediating variable, and are obtained by multiplying the direct effects between the variables belonging to that path. Finally, the total effect is calculated from the sum of direct and indirect

effects between two variables ^{44,45}. In this study, the term “effect” is used to indicate association, not causality.

To evaluate the relationships of the intake of proteins, amino acids, or source foods with blood pressure levels (SBP and DBP), several theoretical models were constructed according to the scientific literature on these relationships. All variables collected and available in the database that could mediate the relationship between food consumption and blood pressure were included in the models. The possibility of constructing latent variables or constructs (sets of variables) ⁴⁵, with food groups, BCAA, and cardioprotective amino acids was also evaluated; however, the construct variables showed excessively high correlations, indicating that, in this case, the indicators were measuring the same aspect of the constructs ⁴⁴. Based on these findings, the intake of each amino acid was tested separately.

After finding a model with a good fit and with an amino acid (histidine) that was related to blood pressure, the correlation between histidine and groups of foods that are sources of protein and also had a relationship with the outcome (*i.e.*, blood pressure) was evaluated. This procedure was implemented aiming at enriching the model and bringing more complex relationships between food consumption, the outcome, and the potential mediators. Finally, the final model was constructed (Figure 1), which presented a good fit and demonstrated the relationship of the consumption of legumes and histidine from food and blood pressure. Additional adjustments to the model were age, sex, physical activity, smoking, the use of antidiabetic and antihypertensive drugs.

The results are presented as standardized coefficients (SC), with their respective standard error and *p* values. The Robust Maximum Likelihood method was used to estimate the parameters. This is a robust estimator that does not require the assumption of normal multivariate data distribution ⁴⁴. To verify the fit of the model, the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) and Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) were evaluated. These values are based on model residuals, with values <0.06 indicating that the theoretical model fits the data ^{46,47}. Finally, the Tucker-Lewis Index (TLI) and Comparative Fit Index (CFI) were estimated, with values above 0.90 indicating a good fit ⁴⁴. For all analyses, the significance level was set at 5%.

Results

The sample included 2,247 participants who underwent secondary care for CVD. The median age was 63.0 (45-91) years, 58.8% (n=1,321) of the participants were male, and 96.5% (n =2,168) were diagnosed with hypertension. The mean of the SBP and DBP was 129.6 mmHg $\pm$ 22.7 and 78.6 mmHg $\pm$ 14.36, respectively. The mean of the TyG index, BMI, and legume and histidine intake was 8.6 ± 1.9 , $29.1 \text{ kg/m}^2 \pm 4.9$, $76.8 \text{ g/d} \pm 85.5$ and $1.79 \text{ g/d} \pm 0.96$, respectively.

The characteristics of the participants, according to quartiles of legume intake, histidine intake, and TyG index (Q1 and Q4) are displayed in Table 1. Regarding legume intake, participants in the last quartile had lower BMI, waist-to-height ratio, total cholesterol, and HDL-c than those in the first quartile. However, these individuals had higher values of LDL-c/HDL-c ratio compared to participants in the first quartile. Participants in the last quartile of histidine intake had lower BMI, waist-to-height ratio, SBP, total cholesterol, LDL-c, and HDL-c compared to the first quartile, and those with excess body weight were more often placed in the first quartile of histidine intake. Moreover, those in the last quartile of the TyG index presented higher values of anthropometry, blood pressure, and metabolic markers compared to the first quartile. Use of antidiabetic drugs and individuals with diabetes, dyslipidemias, and excess body weight were most often found in the last quartile (Table 1).

The participants in the last quartile of legume intake exhibited higher values of intake of calories, carbohydrates, fiber, proteins, cardioprotective amino acids, BCAA, cereals, vegetables, eggs, and meats, when compared to the first quartile (Table 2). Furthermore, the subjects in the last histidine intake quartile had higher values of caloric and macronutrient intake, compared to the first quartile. Additionally, the participants in the last quartile of the TyG index displayed only lower values of carbohydrate intake (Table 2).

Table 1: Baseline characteristics of participants according to legume intake, histidine intake, and TyG index quartiles, BALANCE Program Trial.

Variables n	Legumes Intake			Histidine Intake			TyG Index		
	Q1 (n=592)	Q4 (n=564)	p value	Q1 (n= 561)	Q4 (n=562)	p value	Q1 (n=564)	Q4 (n=560)	p value
Age (years)	62.0 (57.0-69.0)	62.0 (57.0-69.0)	0.246	63.0 (57.00-70.0)	62.0 (57.0-68.3)	0.590	63.0 (58.0-70.0)	61.0 (55.0-68.0)	0.009
Male (%)	321 (24.3)	407 (30.8)	<0.001	227 (17.2)	348 (26.3)	<0.001	338 (25.6)	335 (25.4)	0.725
Use of Antidiabetics (%)	240 (25.9)	248 (26.7)	0.498	231 (24.9)	230 (24.8)	0.932	153 (16.5)	368 (39.7)	<0.001
Use of Antihypertensive (%)	558 (26.2)	535 (25.2)	0.156	532 (25.0)	523 (24.6)	0.306	519 (24.4)	537 (25.3)	0.072
Smokers (%)	366 (26.3)	376 (27.1)	0.119	327 (23.5)	361 (26.0)	0.185	332 (23.9)	368(26.5)	0.160
Physical Activity Practice (%)	192 (25.6)	183 (24.4)	0.300	173 (23.1)	202 (26.9)	0.101	202 (26.9)	163 (21.7)	0.016
Diabetes (%)	318 (26.9)	307 (26.0)	0.565	298 (25.2)	294 (24.9)	0.994	179 (15.1)	456 (38.5)	<0.001
Dyslipidemias (%)	482 (26.2)	479 (26.0)	0.164	448 (24.4)	482 (26.2)	0.040	344 (18.7)	550 (29.9)	<0.001
Hypertension (%)	569 (26.2)	548 (25.3)	0.469	544 (25.1)	538 (24.8)	0.558	536 (24.7)	543 (25.0)	0.381
Excess body weight (%)	376 (27.0)	321 (23.1)	0.070	377 (27.1)	343 (24.7)	0.023	285 (20.5)	406 (29.2)	<0.001
CAD (%)	554 (26.7)	514 (24.8)	0.435	506 (24.4)	529 (25.5)	0.014	513 (24.7)	526 (25.4)	0.299
PAD (%)	69 (26.8)	62 (24.1)	0.851	69 (26.8)	58 (22.6)	0.738	63 (24.5)	71 (27.6)	0.761
Weight (kg)	74.9 (65.5-86.0)	74.7 (65.2-84.2)	0.265	73.2 (64.9-83.4)	77.7 (68.6-86.5)	<0.001	71.3 (61.7-80.3)	77.6 (68.8-88.0)	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.7 (28.8-32.4)	28.0 (25.1-31.1)	0.003	29.3 (26.3-32.5)	28.3 (25.6-31.8)	0.001	27.2 (24.4-30.2)	29.8 (26.9-32.9)	<0.001
WC (cm)	99.8 (91.5-108.0)	98.5 (91.0-105.8)	0.395	99.3 (92.0-107.1)	100.0 (92.7-108.0)	0.119	95.8 (88.0-102.8)	102.5 (95.5-110.7)	<0.001
Waist-to-height ratio	0.61 (0.57-0.67)	0.60 (0.56-0.65)	0.002	0.63 (0.58-0.68)	0.61 (0.57-0.65)	<0.001	0.59 (0.54-0.64)	0.64 (0.59-0.68)	<0.001
SBP (mmHg)	130 (120-140)	130(120-140)	0.893	130 (120-145)	127(116-140)	<0.001	130 (115-140)	130 (120-143)	0.007
DBP (mmHg)	80 (70-90)	80 (70-90)	0.927	80 (70-89)	80 (70-86)	0.326	80 (70-85)	80 (70-90)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	166 (140-198)	159 (136-190)	0.014	168 (142-201)	160 (137-189)	<0.001	150 (131-176)	181 (156-213)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	137 (98-187)	139(96-194)	0.733	135 (95-191)	136 (94-192)	0.864	77 (60-91)	244 (192-315)	<0.001
LDL-c (mg/dL)	86 (66-112)	85 (64-109)	0.257	89 (69-116)	84 (65-111)	0.003	79 (57-101)	89 (65-114)	<0.001
HDL-c (mg/dL)	42 (35-51)	39 (32-47)	<0.001	41 (35-52)	39 (33-47)	<0.001	44 (34-56)	37 (32-44)	<0.001
Blood glucose (mg/dL)	102.02 (92-126)	103 (92-127)	0.546	103 (92-127)	103 (91-125)	0.594	91 (79-99)	139 (109-184)	<0.001
TyG index	8.9 (8.5-9.3)	8.9 (8.5-9.4)	0.527	8.9 (8.5-9.3)	8.9 (8.5-9.3)	0.660	8.2 (7.9-8.3)	9.7 (9.5-9.9)	<0.001
LDL-c / HDL-c	3.4 (2.2-4.8)	3.7 (2.4-5.4)	0.040	3.3 (2.1-5.1)	3.5 (2.3-5.1)	0.427	1.7 (1.3-2.2)	6.7 (4.6-9.0)	<0.001

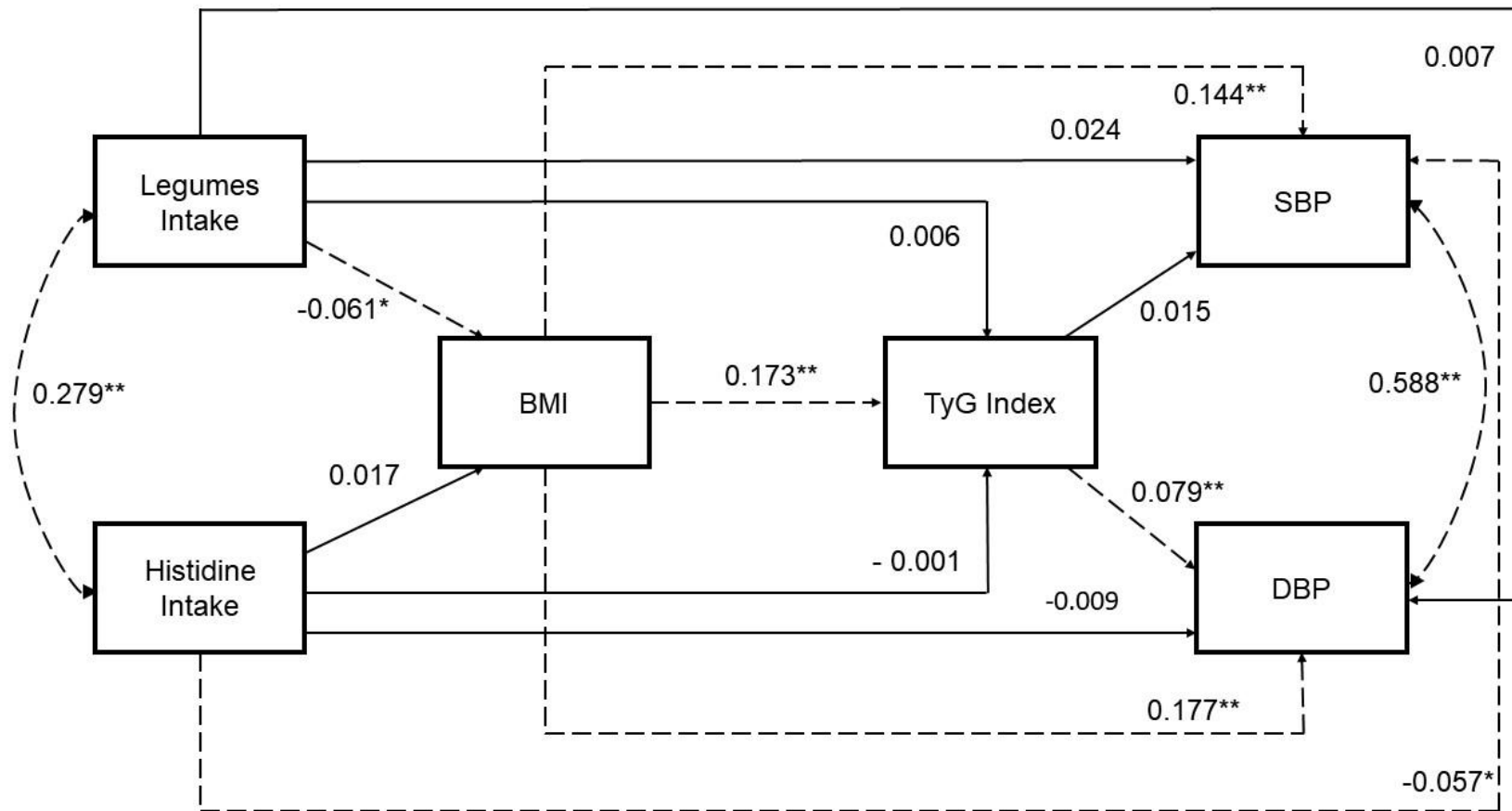
Data presented as frequency (%) or median and quartiles (p25-p75), when appropriate. p values according to Chi-square test for linear trends or Kruskal-Wallis test, when appropriate. Different letters represent significant differences, as assessed by the Bonferroni test. BMI: body mass index; CAD: coronary disease;

DBP: diastolic blood pressure; HDL-c: high-density lipoprotein; LDL-c: low-density lipoprotein; LDL-c/HDL-c: LDL-c/HDL-c ratio; PAD: peripheral artery disease; SBP: systolic blood pressure; TyG: triglycerides/blood glucose index; WC: waist circumference. Legumes: Q1 (0.00-0.00 g/d) and Q4 (140.00-225.00 g/d); Histidine Q1 (0.69-1.01 g/d) and Q4 (2.2.46-3.40 g/d); TyG index: Q1 (7.86-8.34) and Q4 (9.48-9.99).

Table 2: Nutrients and food consumption of participants at baseline according to legume intake, histidine intake, and TyG index quartiles, BALANCE Program Trial.

Variables	Legume Intake			Histidine Intake			TyG Index		
	Q1 (n=592)	Q4 (n=564)	p value	Q1 (n=561)	Q4 (n=562)	p value	Q1 (n=564)	Q4 (n=560)	p value
Caloric Intake (kcal/d)	1374.2 (1046.8-1853.6)	1515.7 (1227.9-1928.5)	<0.001	1007.4 (819.3-1268.6)	1873.6 (1504.4-229.1)	<0.001	1439.9 (1102.3-1785.7)	1371.4 (1047.7-1779.1)	0.114
Carbohydrates (g/d)	184.1 (142.8-253.9)	213.5 (170.5-277.2)	<0.001	156.1 (120.3-200.9)	226.5 (177.8-299.7)	<0.001	200.5 (150.5-258.6)	184.6 (145.2-237.3)	0.010
Fiber (g/d)	12.5 (8.0-17.5)	28.8 (22.3-35.4)	<0.001	14.0 (9.7-18.4)	22.2 (16.3-31.7)	<0.001	17.8 (12.6-24.9)	17.5 (12.8-24.8)	0.168
Total Lipids (g/d)	37.5 (24.3-56.3)	37.8 (26.9-52.1)	0.830	23.4 (16.5-32.3)	52.8 (37.8-71.0)	<0.001	35.4 (23.9-49.3)	36.8 (25.7-54.4)	0.152
Proteins (g/d)	63.6 (45.9-88.5)	75.4 (58.4-102.8)	<0.001	40.6 (32.3-50.4)	104.9 (89.3-127.9)	<0.001	67.1 (49.8-87.8)	65.2 (48.1-91.5)	0.558
Histidine (g/d)	1.4 (0.9-2.0)	2.0 (1.5-2.7)	<0.001	0.9 (0.7-1.0)	2.8 (2.5-3.4)	<0.001	1.6 (1.1-2.2)	1.6 (1.1-2.2)	0.837
Cardioprotective Amino Acids (g/d)	22.2 (15.3-32.2)	31.0 (23.0-41.4)	<0.001	13.9 (10.9-16.0)	41.8 (36.6-50.7)	<0.001	24.9 (18.1-34.8)	24.1 (17.5-33.8)	0.503
BCAA (g/d)	8.8 (5.9-12.6)	12.5 (9.2-16.6)	<0.001	5.4 (4.2-6.3)	17.2 (14.9-20.4)	<0.001	9.9 (7.2-14.0)	9.7 (6.9-13.7)	0.274
Cereals (g/d)	136.3 (77.6-214.0)	230.0 (163.5-325.0)	<0.001	142.5 (87.5-195.0)	222.0 (150.0-324.6)	<0.001	177.8 (112.6-252.4)	176.0 (120.0-257.3)	0.661
Vegetables (g/d)	64.5 (6.5-156.4)	90.8 (32.1-184.8)	<0.001	60.0 (15.0-130.3)	93.8 (40.0-192.0)	<0.001	75.0 (22.5-155.5)	75.0 (24.3-160.8)	0.278
Nuts and seeds (g/d)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.210	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.426	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.329
Dairy products (g/d)	155.0 (27.3-300.0)	181.4 (32.8-320.8)	0.080	140.0 (9.0-252.5)	211.3 (68.5-369.3)	<0.001	185.0 (40.0-333.8)	155.0 (35.0-310.0)	0.210
Legumes (g/d)	0.0 (0.0-0.0)	160.0 (140.0-225.0)	<0.001	34.0 (0.0-70.0)	80.0 (20.0-160.0)	<0.001	52.5 (0.0-105.0)	65.0 (0.0-130.0)	0.124
Fruits (g/d)	196.3 (40.0-370.0)	205.5 (55.0-410.0)	0.381	155.0 (40.0-335.0)	252.5 (70.0-441.3)	<0.001	240.0 (58.5-403.8)	198.8 (56.3-382.4)	0.168
Eggs and meats (g/d)	100.0 (40.0-169.5)	136.0 (77.2-210.0)	<0.001	55.0 (25.0-85.0)	207.1 (140.0-292.7)	<0.001	110.0 (58.1-170.0)	118.8 (60.0-180.0)	0.239

In the path analysis model (Figure 1), histidine intake was negatively associated with SBP (SC= -0.057; $p = 0.012$) and legume intake was negatively associated with BMI (SC= -0.061; $p = 0.006$). Conversely, BMI was positively associated with TyG index (SC= 0.173; $p < 0.001$), SBP (SC= 0.144; $p < 0.001$) and DBP (SC= 0.177; $p < 0.001$). TyG index was positively associated with DBP (SC= 0.079; $p = 0.001$). Histidine and legume intake ($r = 0.279$; $p < 0.05$), and SBP and DBP ($r = 0.588$; $p < 0.01$) were positively correlated.



Dashed lines indicate paths with statistical significance. $^*p<0.05$; $^{**}p<0.001$. The model was additionally adjusted for sex, age, physical activity, smoking, use of antihypertensive and hypoglycemic agents. BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure TyG: triglycerides/blood glucose index.

Figure 1: Path model of relationships between food intake, cardiometabolic risk factors, and blood pressure, constructed based on the baseline data from the BALANCE Program Trial (n= 2,247).

Table 3 presents the direct, indirect, and total effects of the relationships between histidine and legume intake, BMI, TyG index, SBP, and DBP. Significant negative indirect effects were observed for BMI mediated relationships of legume intake with SBP (SC= -0.009; $p= 0.011$) and DBP (SC= -0.010; $p= 0.011$). An indirect negative effect of legume intake on DBP, mediated simultaneously by BMI and TyG index (SC= -0.001; $p=0.037$), was also observed.

Table 3: Direct, indirect, and total coefficients of the mediation relationships of the path model, using baseline data from the BALANCE Program Trial (n=2,247).

Relationship	Mediators	Effects	Standardized coefficient	Standard error	<i>p</i> value
Legume intake → SBP		Direct	0.024	0.022	0.269
	BMI	Indirect	-0.009	0.003	0.011
	TyG		0.000	0.0.00	0.774
	BMI → TyG		0.000	0.000	0.524
		Total	0.016	0.022	0.484
Histidine intake → SBP		Direct	-0.057	0.023	0.012
	BMI	Indirect	0.002	0.003	0.434
	TyG		0.000	0.000	0.954
	BMI → TyG		0.000	0.000	0.622
		Total	-0.054	0.023	0.017
Legume intake → DBP		Direct	0.007	0.022	0.749
	BMI	Indirect	-0.011	0.004	0.010
	TyG		0.001	0.002	0.756
	BMI → TyG		-0.001	0.000	0.037
		Total	-0.004	0.022	0.846
Histidine intake → DBP		Direct	-0.009	0.022	0.670
	BMI	Indirect	0.003	0.004	0.433
	TyG		0.000	0.002	0.954
	BMI → TyG		0.000	0.000	0.452
		Total	-0.006	0.022	0.779
BMI → SBP	TyG	Direct	0.144	0.022	<0.001
		Indirect	0.003	0.004	0.513
		Total	0.147	0.022	<0.001
BMI → DBP	TyG	Direct	0.177	0.023	<0.001
		Indirect	0.014	0.004	0.00
		Total	0.190	0.023	<0.001

p-values in bold have statistical significance ($p < 0.05$). BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure TyG: triglycerides/blood glucose index.

Discussion

This study contributes to the understanding of the relationships of intake of

legumes and cardioprotective amino acids with blood pressure levels, as well as the mediating role of metabolic risk factors for HTN, such as adiposity (BMI) and IR (TyG index).

The first relevant results in the study are the negative indirect association of legume intake with SBP, mediated by BMI, and with DBP, mediated by BMI and TyG. Besides, the intake of legumes is negatively and directly associated with BMI. In this sense, legumes, which are rich in fiber, can control body weight owing to their reduced energy density, favoring the reduction of calorie intake. Furthermore, legumes require more chewing before ingestion, increasing satiety and, thus, contributing to reducing the size of the consumed portions. Finally, nutrients from legumes are absorbed slowly, contributing to a greater feeling of satiety ⁴⁸. Altogether, the consumption of legumes can directly influence body weight control, which in turn can prevent IR, both of which are important risk factors for the onset of uncontrolled blood pressure.

Additionally, legumes contain micronutrients, phytosterols, and polyphenols, which bring other health benefits ^{49,50}. Isoflavones and anthocyanins, bioactive compounds of the flavonoids class (polyphenols), have high antioxidant activity and can act on IR control. Anthocyanins activate the AMP-activated protein kinase (AMPK), which in turn promotes the translocation of glucose transporter 4 (GLUT4) on the membrane, facilitating the transport and uptake of glucose to the muscle and, consequently, improving insulin sensitivity. Furthermore, the activation of AMPK contributes to the increasing of adiponectin in adipocytes. The adiponectin has documented anti-inflammatory and anti-diabetic effects. In turn, isoflavones can act on the adipose tissue by inhibiting the activity of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ), an essential regulator of adipocyte differentiation. PPAR γ can decrease the accumulation of lipids in adipocytes, which contributes to glucose and lipid homeostasis regulation. Also, isoflavones can act in the adipose tissue to reduce the concentration of resistin, an adipokine known to promote IR ⁵¹.

Legumes are also good sources of proteins, including histidine, a recognized cardioprotective amino acid ⁵². Based on that, another outstanding result was the direct and negative effect of histidine intake on SBP. Other authors have also found that a higher histidine intake was associated with lower values of SBP, DBP ¹⁹, and

risk of CVD ^{19,28}. The inverse association between serum concentrations of histidine and SBP has also been found ⁵³. Histamine is a compound synthesized from histidine by the histidine decarboxylase. When the body release histamine, it can bind to the H3 receptor, a type of histaminergic receptor in the brain. As a consequence, the central nervous system signaling may result in increased nitric oxide concentrations ²³, which has the effect of relaxing vascular smooth muscle, thereby reducing vascular resistance ⁵⁴.

Positive direct associations between BMI and the TyG index and between BMI and SBP/DBP were observed as well. Individuals with excess weight and body fat, mainly visceral fat, have a low-grade chronic inflammation, which inhibits insulin signaling in the adipocytes. Lipolysis is more sensitive to the action of insulin. A failure to suppress lipolysis through the effect of insulin, especially in insulin-resistant visceral adipose tissue, leads to increased concentrations of free circulating fatty acids. These higher concentrations directly affect liver and muscle metabolism, further contributing to IR.

In obesity, the function of beta cells in pancreatic islets (the only site of insulin production) increases, augmenting the insulin secretion and contributing to hyperinsulinemia, overall favoring IR ^{3,55,56}. In addition, the interaction of alterations caused by excess weight, such as IR, inflammation, oxidative stress, and increased activity of the sympathetic nervous system, can result in endothelial dysfunction, changes in body hemodynamics, and increased blood pressure levels ^{57,58}. Moreover, the TyG index showed a positive direct association with DBP; other studies had already found an association between the TyG index and HTN ^{59–62}. The IR may be involved in the molecular processes related to the development of HTN.

The mechanisms that link the cerebral and peripheral action of insulin are uncertain, but they likely involve the sympathetic and parasympathetic flows ⁶³. The IR contributes to increased sympathetic nervous system activity and, consequently, adrenaline and norepinephrine secretion, also increasing peripheral vascular resistance and cardiac output ⁶⁴. Insulin, through the INSR-IRS1-PI3K-Akt-eNOS signaling pathway, stimulates the nitric oxide activation, favoring the vasodilation process of the vessels ⁶⁵. However, there is a negative modulation of this pathway in IR conditions, reducing nitric oxide production. In this study, an association of IR

(TyG index) was found only with DBP. This relationship can be justified by the fact that the increase in DBP or isolated diastolic HTN is mainly related to the rise in peripheral vascular resistance ^{66–68}. It is known that IR favors the increase in peripheral vascular resistance through increased activity of the sympathetic nervous system ⁶⁴. Muscle is an important site for the development of IR ³. An increase in TG concentrations in the plasma may interfere with the normal metabolism of muscle glucose, causing a reduction in insulin sensitivity ^{3,5}. One of the advantages of using the TyG index is that it reflects muscle IR ⁵, making it a good method to predict IR ^{4,69,70}.

The present study found relationships between legume intake and SBP (mediated by BMI) and DBP (mediated by BMI and IR). This finding was only possible through the application of path analysis, which allowed the verification of direct and indirect effects between two variables ⁷¹. It should be noted that both BMI and IR are important risk factors for HTN ^{2,3}, and because the variables of food consumption assessed here have a direct effect on these risk factors, they can also contribute to the development of HTN. It is also noteworthy that dietary strategies are very important during the treatment of secondary care patients in cardiology to control blood pressure, aiming at a better quality of life and the prevention of the recurrence of cardiovascular events ¹².

The strengths of the present study are its multicenter design, which evaluated a large number of individuals with CVD in all five regions of Brazil, and the robust data analysis strategy, including the path model analysis, which allows a simultaneous assessment of linear associations between all variables in a single model. The use of the TyG index to assess IR has been demonstrated to have a good predictive value in determining cardiometabolic risk ^{5,59,61,72}. This is one of the first studies to investigate the relationship between food intake and TyG index, and the first to indicate TyG as a metabolic pathway between food intake and blood pressure.

However, there are also a few limitations. First, the cross-sectional design makes it hard to infer a cause-effect relationship between the results found here. Secondly, alcohol consumption was not evaluated, and food consumption was assessed exclusively through the R24h. Finally, we did not measure serum histidine

concentrations; however, plasma concentrations of amino acids may not directly reflect the consumption of these nutrients through the diet ^{20,73}.

Conclusion

The higher consumptions of histidine and legumes have direct and mediated effects, respectively, that promote lower blood pressure. These results may contribute to the planning of dietary strategies for individuals with CVD, considering the beneficial effects of amino acids and vegetable food sources of protein on cardiovascular health.

Acknowledgments

We thank all the patients for participating in this project, and all participating centers: Cristiane Kovacs - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP. Annie S B Moreira - Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro-RJ e Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro-RJ. Rosileide S Torres - Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, Belém-PA. Helyde A Marinho - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus-AM. Cristina H de Matos - Universidade Vale do Itajaí, Itajaí-SC. Renata T A Bertacco - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS. Gabriela C Souza - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS. Gabriela S Shirmann - Universidade da Região da Campanha, Bagé-RS. Francisca E Z Nagano - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. Maria E M Ramos - Hospital Universitário Associação Educadora São Carlos, Canoas-RS. Soraia Poloni - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Raquel M El Kik - Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Naoel H Feres - Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá-MT. Eliane S Dutra - Hospital Universitário de Brasília, Brasília-DF. Ana P P F Carvalho - Hospital das Clínicas de Goiânia, Goiânia-GO. Marta M David - Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande-MS. Isa G Rodrigues - Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco, Recife-PE. Antonio C S Sousa - Hospital São Lucas, Aracaju-SE. Amanda G L Coura - Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande-PB. Josilene M F Pinheiro - Hospital Universitário Ana Bezerra, Santa Cruz-RN. Sandra M L Vasconcelos - Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL. Andreza M Penafort - Universidade de Fortaleza,

Fortaleza-CE. Daniele M O Carlos - Hospital de Messejana, Fortaleza-CE. Viviane Sahade - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-BA. Adriana B Luna - Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE. José A F Neto - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA. Emilio H Moriguchi - Associação Veranense de Assistência em Saúde, Veranópolis-RS. Maria C O Izar - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP. Sônia L Pinto - Universidade Federal de Tocantins, Palmas-TO. Hospital São Vicente de Paulo, Luciano M Backes - Passo Fundo-RS. Simone R Souza - Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro-RJ. Magali C C - COTENUT, Porto Alegre – RS.

Authors' contributions

ACBF, CRT, and BW worked in the conception and design of the study. ACBF, CRT, BW, HHMH, and JB performed data collection. ACBF, AM, APA, BW, CRT, LJL, JB, and HHMH performed the assembly, analysis and interpretation of the data. APA and HHMH wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by the Hospital do Coração (HCor) as part of the PROADI-SUS, in partnership with the Brazilian Ministry of Health. This study was also funded in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) -Financial Code 001. J Bressan and HHM Hermsdorff are research productivity fellows of CNPq (Ministry of Science and Technology, Brazil).

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. WHO. Hypertension [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 28]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
2. SBC. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(Suplemento 3):1–83.
3. Freeman A, Pennings N. Insulin Resistance [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/23567/>
4. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6(4):299–304.
5. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. Int J Clin Pract. 2013;67(7):665–72.
6. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. Eur J Clin Invest. 2016;46(2):189–97.
7. Navarro-gonzález D, Sánchez-íñigo L, Pastrana-delgado J, Fernández-montero A, Martinez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. Prev Med (Baltim). 2016;1–7.
8. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):11–6.
9. Bala C, Gheorghe-Fronea O, Pop D, Pop C, Caloian B, Comsa H, et al. The association between six surrogate insulin resistance indexes and hypertension: A population-based study. Metab Syndr Relat Disord. 2019;17(6):328–33.
10. Li S, Guo B, Chen H, Shi Z, Li Y, Tian Q, et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. Sci Rep. 2019;9(1):1–9.
11. Da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):1–8.
12. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(23):914–26.
13. Mahan L, Foster L, Dahl WJ. Beans , Peas , and Lentils : Health Benefits 1

- Where Can I Get More. 2016;(May):6–8.
14. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170):434–45.
 15. Abete I, Parra D, Martinez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr*. 2008;27(4):545–51.
 16. Shang X, Scott D, Hodge A, English DR, Giles GG, Ebeling PR, et al. Dietary protein from different food sources, incident metabolic syndrome and changes in its components: An 11-year longitudinal study in healthy community-dwelling adults. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1540–8.
 17. Tielemans SMAJ, Kromhout D, Altorf-van der Kuil W, Geleijnse JM. Associations of plant and animal protein intake with 5-year changes in blood pressure: The Zutphen Elderly Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(11):1228–33.
 18. Mingyang S, Teresa TF, Frank BH, Walter CW, Valter L, Andrew TC, et al. Animal and plant protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *JAMA Intern Med*. 2016;1(176):1453–63.
 19. Jennings A, MacGregor A, Welch A, Chowienczyk P, Spector T, Cassidy A. Amino acid intakes are inversely associated with arterial stiffness and central blood pressure in women. *J Nutr*. 2015;145(9):2130–8.
 20. Jennings A, MacGregor A, Pallister T, Spector T, Cassidy A. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. *Int J Cardiol*. 2016;223:992–8.
 21. Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, Chan Q, Kesteloot H, Ueshima H, et al. Glutamic Acid – the Main Dietary Amino Acid – and Blood Pressure: The INTERMAP Study. *Circulation*. 2009;120(3):221–8.
 22. Reeds PJ, Burrin D. Glutamate and Glutamine in Metabolism. *J Nutr*. 2000;130:988990.
 23. Toba H, Nakamori A, Tanaka Y, Yukiya R, Tatsuoka K, Narutaki M, et al. Oral l-histidine exerts antihypertensive effects via central histamine H3 receptors and decreases nitric oxide content in the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(1):62–8.
 24. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr*. 2007;137(6):1539–47.
 25. Gazit V, Ben-Abraham R, Vofsi O, Katz Y. L-cysteine increases glucose uptake

- in mouse soleus muscle and SH-SY5Y cells. *Metab Brain Dis*. 2003;18(3):221–31.
26. Layman DK, Walker DA. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2006;136(1):319S–323S.
 27. Magdalon J, Festuccia WT. Regulation of adiposity by mTORC1. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(4):507–11.
 28. Mirmiran P, Bahadoran Z, Ghasemi A, Azizi F. Contribution of dietary amino acids composition to incidence of cardiovascular outcomes: A prospective population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):633–41.
 29. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J*. 2016;171(1):73-81.e2.
 30. Andrade RG, Pereira RA, Sichieri R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica*. 2003;19(5):1485–95.
 31. World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
 32. United States Department of Agriculture. Food Data Central [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>
 33. Torreglosa CR. Padrões alimentares e fatores de risco em indivíduos com doença cardiovascular. Universidade de São Paulo; 2014.
 34. Willett W, Stampfer M. Overview of nutritional epidemiology. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology*. Second. New York: Oxford University Press; 1998. p. 272.
 35. World Health Organization. WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. 2008;(December):8–11.
 36. OPAS. Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. 2002.
 37. WHO. BMI classification [Internet]. 2017. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
 38. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56(5):303–7.
 39. American Heart Association (AHA). Understanding blood pressure Reading

- [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
40. SBC. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1–63).
 41. SBD. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019;1–489.
 42. Bentler PM, Stein JA. Structural equation models in medical research. *Stat Methods Med Res.* 1992;1(2):159–81.
 43. Gamborg M, Andersen PK, Baker JL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen T, Jensen G, et al. Life course path analysis of birth weight, childhood growth, and adult systolic blood pressure. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1167–78.
 44. Kline R. Principles and practice of structural equation modeling. Segunda Ed. New York: Guilford Press; 2004.
 45. Hair J, Black W, Babin B, RE A, Tatham R. Análise multivariada de dados. Sexta. Porto Alegre: Bookman; 2009.
 46. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model.* 1999;6(1):1–55.
 47. Hooper D, Coughlan J, Mullen MR. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electron J Bus Res Methods.* 2008;6(1):53–60.
 48. Wanders AJ, van den Borne JJGC, de Graaf C, Hulshof T, Jonathan MC, Kristensen M, et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: A systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011;12(9):724–39.
 49. Briggs M, Petersen K, Kris-Etherton P. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk. *Healthcare.* 2017;5(2):29.
 50. Li SS, Mejia SB, Lytvyn L, Stewart SE, Viguiliouk E, Ha V, et al. Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
 51. Clark JL, Taylor CG, Zahradka P. Rebelling against the (Insulin) Resistance : A Review of the Proposed Insulin-Sensitizing Actions of Soybeans , Chickpeas , and Their Bioactive Compounds. *Nutrients.* 2018;10:434.
 52. Kessler AT, Raja A. Biochemistry, Histidine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538201/>
 53. Mels CM, Delles C, Louw R, Schutte AE. Central systolic pressure and a nonessential amino acidmetabolomics profile: TheAfrican Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease

- andHypertension. *J Hypertens*. 2019;37(6):1157–66.
54. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido Nítrico: Revisão. *Acta Cir Bras*. 2002;17(6):417–23.
 55. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14–24.
 56. Miniñane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999–1012.
 57. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33–34):557–8.
 58. Jordana B. Cohen, MD M. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10).
 59. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2019;2019:6891537.
 60. Zheng R, Mao Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: A 9-year longitudinal population-based study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–7.
 61. Zhou Y, Pan Y, Yan H, Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Triglyceride Glucose Index and Prognosis of Patients With Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2020;11(June).
 62. Zhu B, Wang J, Chen K, Yan W, Wang A, Wang W, et al. A high triglyceride glucose index is more closely associated with hypertension than lipid or glycemic parameters in elderly individuals: A cross-sectional survey from the Reaction Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1).
 63. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–233.
 64. Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, Lenders JW, Thien T, Lutterman JA. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(1):15–22.
 65. Beale EG. Insulin Signaling And Insulin Resistance Elmus. *J Investig Med*. 2013;61(1):11–4.
 66. Luna RL, Luna LC. Is diastolic pressure losing its clinical usefulness? *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):19–21.
 67. Wang Y, Xing F, Liu R, Liu L, Zhu Y, Wen Y, et al. Isolated diastolic hypertension associated risk factors among Chinese in Anhui Province, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(4):4395–405.
 68. Ahmed S, Pervin S, Biswas T, Chowdhury MAH, Hasnat MA, Shuvra MMR.

- Undiagnosed isolated systolic and diastolic hypertension subtypes and their correlates in Bangladesh: A nationwide survey. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2019;10(1):12–9.
69. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):8–10.
 70. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347–51.
 71. Amorim LDAF, Fiaccone RL, Santos CAST, Santos TN dos, Moraes LTLP de, Oliveira NF, et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica.* 2010;26(12):2251–62.
 72. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, DeFina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J Investig Med.* 2014;62(2):345–9.
 73. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2013;8(1):52–61.

Artigo 3 - Mudança na ingestão de aminoácidos e incidência de eventos cardiovasculares: seguimento de três anos em pacientes em atenção secundária em cardiologia

Change in amino acids intake and incidence of cardiovascular events: 3-y follow-up of patients in cardiology secondary care

Alinne Paula de Almeida¹, Leidjaira Lopes Juvanhol¹, Ângela Cristine Bersch-Ferreira², Camila Ragne Torreglosa², Aline Marcadenti^{2,3}, Bernardete Weber⁴, Josefina Bressan¹, Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹.

Afiliações: 1- Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. 2- Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração (IP-HCor). 3- Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC). 4- Superintendência de Responsabilidade Social – Hospital do Coração.

Autor correspondente: Helen Hermana Miranda Hermsdorff helenhermana@ufv.br
Departamento de Nutrição e Saúde, UFV campus, Viçosa - Minas Gerais 36570-900

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre a mudança na ingestão de aminoácidos após um ano na incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos em atenção secundária em cardiologia. **Métodos:** O presente estudo é uma análise secundária do Estudo DICA-Br que avaliou a incidência de eventos cardiovasculares ao longo de três anos de acordo com a mudança na ingestão de aminoácidos após um ano de acompanhamento. Dados sociodemográficos, antropométricos, comportamentais e clínicos foram coletados no período inicial do estudo. Ademais, a ingestão alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e cardioprotetores foram coletados tanto no período inicial como após o primeiro ano de intervenção. **Resultados:** No presente estudo prospectivo, foram incluídos 1.708 pacientes (57 – 70 anos de idade) de ambos os sexos que apresentavam dados completos de consumo alimentar. Após três anos de acompanhamento ocorreram 200 (11,7%) casos de eventos cardiovasculares em toda amostra. Os participantes que apresentaram aumento na ingestão (g/d) de arginina (HR= 0,49; IC de 95%= 0,27-0,82), glicina (HR= 0,46; IC de 95%= 0,27-0,78), leucina (HR= 0,52; IC de 95%= 0,31-0,88), valina (HR= 0,52; IC de 95%= 0,30-0,88), BCAA (HR= 0,47; IC de 95%= 0,28-0,82) e aminoácidos cardioprotetores (HR= 0,55; IC de 95%= 0,32-0,95) após 12 meses apresentaram um risco significativamente menor de eventos cardiovasculares. Ademais, a mudança no consumo de oleaginosas e sementes; cereais integrais e frutas contribuíram com 10,6% para a mudança na ingestão de aminoácidos cardioprotetores. **Conclusões:** O aumento na ingestão de aminoácidos com ação potencialmente cardioprotetora prediz negativamente a recorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos em tratamento na atenção secundária em cardiologia, indicando relevância da avaliação da ingestão alimentar e de seu uso no cuidado dessa população. Trial registration ClinicalTrials.gov identifier: NCT01620398. Registered 15 June 2012.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares. Atenção Secundária à Saúde. Aminoácidos.

Abstract

Objective: To evaluate the association between changing the amino acid intake after one year and the incidence of cardiovascular events in the three follow-up years in individuals in secondary cardiovascular prevention. **Methods:** The present study is a secondary analysis of the BALANCE Program that assessed the incidence of cardiovascular events over three years according to the change in amino acid intake after one year of follow-up. Sociodemographic, anthropometric, behavioral and clinical information was collected the initial period of the study. Furthermore, intakes of branched-chain and cardioprotective amino acids were collected both at baseline and after the first year of intervention. **Results:** The present prospective study included 1,708 patients (aged 57-70, both genders) and their detailed food intake data. After the three follow-up years, there were 200 cases (11.7%) of cardiovascular events in the entire sample. Those participants who had increased their intake of arginine (HR = 0.49; 95% CI = 0.27-0.82), glycine (HR = 0.46; 95% CI = 0.27-0.78), leucine (HR = 0.52; 95% CI = 0.31-0.88), valine (HR = 0.52; 95% CI = 0.30-0.88), BCAA (HR = 0.47; 95% CI = 0.28-0.82), and cardioprotective amino acids (HR = 0.55; 95% CI = 0.32-0.95) exhibited significantly less risk of cardiovascular events after 12 months. In addition, improving the consumption of oilseeds, seeds, whole grains, and fruits contributed to 10.6% of the change in the intake of cardioprotective amino acids. **Conclusions:** Increasing the intake of amino acids with cardioprotective potential negatively predicted the recurrence of cardiovascular events in individuals under secondary cardiology care indicating the relevance of the assessment of food intake and its use in the care of this population. Trial registration ClinicalTrials.gov identifier: NCT01620398. Registered 15 June 2012.

Keywords: Cardiovascular Diseases. Secondary Care. Amino Acids

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um dos maiores problemas de saúde pública mundial, representando 31% de todas as mortes globais ¹. Para os pacientes já diagnosticados com DCV, a prevenção secundária é fundamental pois envolve um conjunto de ações que tem como objetivo a retomada de uma vida ativa e satisfatória e redução da recorrência de eventos cardiovasculares ². Ademais, a prevenção secundária reduz gastos públicos advindos de hospitalizações e custos indiretos por perda da produtividade devido à ausência no trabalho ³.

As ações mais utilizadas durante o tratamento na atenção secundária em cardiologia são as com medicamentos (aspirina, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas), os procedimentos cirúrgicos (cirurgia de revascularização cardíaca, angioplastia com balão, reparação e substituição da válvula cardíaca, transplante de coração e implantação de coração artificial) e a cessação do tabagismo ¹. Porém, a adoção de um hábito alimentar saudável é parte importante do processo de intervenção ^{4,5}. Uma alimentação adequada em calorias e nutrientes pode garantir o controle de fatores de risco cardiometabólico ^{6,7}. Nesse contexto, a ingestão de proteínas é importante para a manutenção da saúde cardiometabólica e seus efeitos podem estar relacionados à composição de aminoácidos de várias fontes alimentares ^{8,9}.

Alguns aminoácidos apresentam funções potencialmente cardioprotetoras ¹⁰, como ácido glutâmico, arginina, glicina, cisteína, leucina e histidina, e podem atuar em vias de modulação do diâmetro vascular ^{11,12}, do controle da pressão arterial (PA) ¹³, controle da glicemia ^{14–16} e da rigidez arterial ^{17,18}. A leucina, principal componente dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) ¹⁹, participa na síntese de proteínas e pode atuar na melhora da ação da insulina ^{20–22}. No entanto, estudos que avaliam o efeito cardioprotetor da ingestão de aminoácidos e a recorrência de eventos cardiovasculares são, até o momento, inexistentes.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a mudança na ingestão de aminoácidos (cardioprotetores e os BCAA) após um ano na incidência de eventos cardiovasculares durante três anos de acompanhamento em pacientes em atenção secundária em cardiologia.

Métodos

Programa DICA-Br

O estudo multicêntrico “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado (DICA-Br)” registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01620398), investigou os efeitos do programa alimentar cardioprotetor brasileiro na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, abrangendo 34 centros colaboradores espalhados pelas cinco regiões brasileiras. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hcor (Parecer nº: 1.171.748), pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Pareceres nº: 882,612 e 1,020,056), e por todos os comitês de ética dos outros centros participantes do estudo de acordo com os princípios éticos brasileiros e internacionais. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram critérios de inclusão do DICA-Br ter idade igual ou superior a 45 anos, de ambos os sexos, que apresentassem pelo menos dos seguintes indicadores de DCV estabelecida: (a) doença arterial coronariana (definida por infarto agudo do miocárdio prévio; angina estável ou instável; história de estenose aterosclerótica $\geq 70\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária na angiografia coronária convencional ou por tomografia computadorizada; ou história de angioplastia, implante de stent ou cirurgia de revascularização do miocárdio); (b) doença cerebrovascular; e (c) doença arterial periférica (relação tornozelo/braço $< 0,9$ de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo angiográfico ou doppler demonstrando estenose $> 70\%$ em uma artéria não cardíaca, claudicação intermitente, cirurgia vascular para doença aterosclerótica, amputação devido a aterosclerose doença ou aneurisma da aorta). Os critérios de exclusão foram condições neurocognitivas ou psiquiátricas que poderiam dificultar a coleta de dados clínicos confiáveis; expectativa de vida inferior a seis meses; gravidez ou lactação; falência hepática com histórico de encefalopatia ou anasarca; insuficiência renal com indicação de diálise; insuficiência cardíaca congestiva; transplante prévio de órgãos; uso de cadeira de rodas; ou quaisquer restrições para recebimento de dieta via oral

Os participantes selecionados foram randomizadamente alocados em um grupo controle ou um experimental ²³ e acompanhados por período mínimo de 36 meses ou máximo de 48 meses, no período de março de 2013 a dezembro de 2017 ²³. As avaliações de antropometria, pressão arterial, exames bioquímicos, tabagismo e medicação ocorreram nos períodos inicial, 06, 12, 18, 24, 36 e 48 meses. As informações de atividade física foram coletadas no período inicial, 18, 24, 36 e 48 meses. Já o consumo alimentar foi avaliado no período inicial e a cada três meses até o fim do estudo. Os eventos clínicos/cardiovasculares foram avaliados no período de 06, 12, 18, 24, 36 e 48 meses ²³.

Com exceção dos dados relativos ao consumo alimentar, os demais dados foram digitados em formulário eletrônico apropriado (Electronic Case Report Form eCRF®) ²³.

Desfechos

O desfecho primário nesse estudo é a ocorrência de eventos cardiovasculares, durante três anos de acompanhamento, como seguem morte cardiovascular, parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica ou hospitalização por angina instável.

Casuística

O presente estudo é uma análise secundária do Estudo DICA-Br com delineamento prospectivo com seguimento de três anos. Nós incluímos 1.708 indivíduos que apresentaram dados completos de consumo alimentar no período inicial e de 12 ou 15 meses do programa DICA-Br. Aqueles indivíduos com ingestão calórica diária não plausível (< 500 ou $> 6,000$ kcal/dia) em ambos os tempos ³¹ e, ou, que apresentaram um hiato maior que 30 dias entre a consulta inicial e a segunda consulta (15 dias) e, ou, que não apresentavam dados de consumo alimentar na visita clínica de 15 dias foram excluídos (Figura 1)

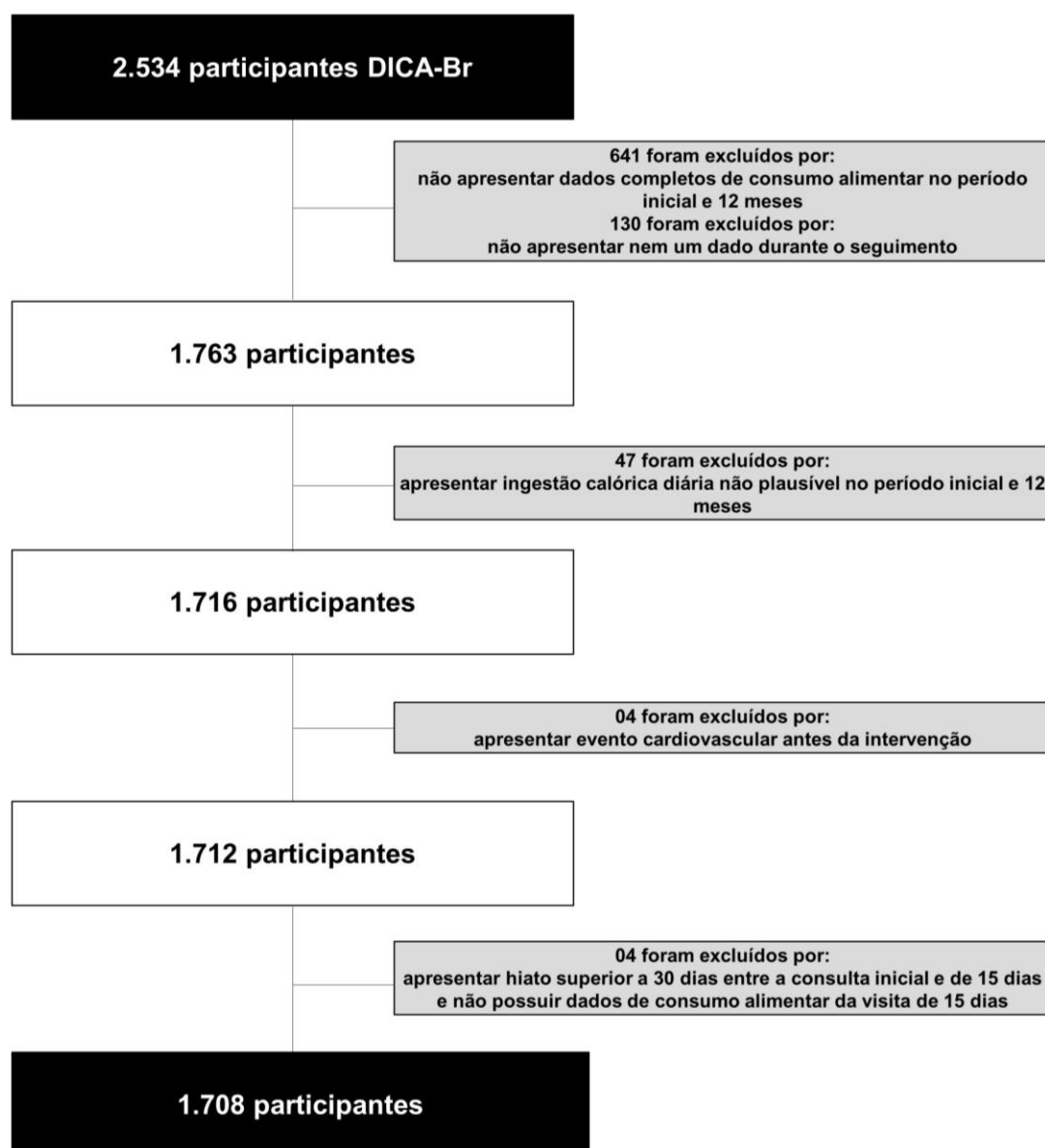


Figura 1: Critérios de elegibilidade.

Para o presente estudo utilizamos os dados de antropometria, PA, exames bioquímicos, tabagismo e medicação foram referentes ao período inicial. A atividade física avaliada foi a do período inicial e após três anos de acompanhamento. O consumo alimentar avaliado foi o do período inicial e após 12 meses de acompanhamento. E por fim, os eventos clínicos/cardiovasculares foram avaliados no período de 06, 12, 18, 24 e 36 meses.

Avaliação do consumo alimentar

Os dados referentes ao consumo alimentar foram coletados através de um recordatório de 24 horas (R24h) utilizando o método *Automated Multiple-Pass Method* (AMPM) ³² e posteriormente foram inseridos no programa computadorizado Nutri quanti® ³³. Os dados poderiam ser provenientes de qualquer dia da semana. No presente estudo, o consumo basal (inicial e visita clínica de 15 dias) e o de 12 meses (visita clínica de 12 meses e/ou 15 meses) foram avaliados mediante média de dois R24h de cada período.

A ingestão de BCAA (isoleucina, leucina e valina) e aminoácidos cardioprotetores (arginina, ácido glutâmico, cisteína, glicina, histidina, leucina e tirosina) foi estimada utilizando-se a tabela da *National Nutrient Database for Standard Reference* (USDA) ³⁴, uma vez que tais dados não estão disponíveis nas tabelas brasileiras. Os alimentos presentes no R24h e não listados na tabela da USDA tiveram sua composição estimada considerando os alimentos que apresentaram composição nutricional semelhante e preparados com métodos de cozimento semelhantes, conforme o caso. No caso das preparações, essas foram desmembradas em seus ingredientes constituintes e no caso que não houver a opção da composição para o alimento cozido será utilizada a composição do alimento cru.

Os alimentos consumidos também foram categorizados em grupos alimentares (cereais integrais; outros cereais; hortaliças e verduras; oleaginosas e sementes; frutas; leguminosas; ovos; carnes processadas, carnes vermelhas; peixes e frutos do mar e aves) por semelhança em relação à sua composição ³⁵.

Variáveis demográficas e comportamentais

Informações sobre variáveis demográficas (sexo e idade), medicamentos (anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou insulina e hipolipemiantes) comportamento relacionado à saúde (prática de atividade física e tabagismo) e doenças cardiovasculares (doença arterial coronariana [DAC], doença vascular periférica [DAP] e doença cérebro vascular) foram obtidas na visita clínica inicial por meio de questionários aplicados por entrevistadores treinados.

Antropometria e pressão arterial

Profissionais treinados mensuraram peso corporal (kg), altura (m) e perímetro da cintura (cm) ³⁶ durante a visita clínica inicial. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido através da equação $\text{peso}/\text{altura}^2$ (kg/m^2), e os participante foram classificados em excesso de peso quando $\text{IMC} \geq 25$ (adultos) ou 27 (idosos) ^{37,38}. A relação cintura (cm) /altura (cm) também foi calculada ³⁹. A PA também foi aferida na visita clínica inicial de acordo com as recomendações da American Heart Association's. Foi considerado hipertensão arterial (HAS) quando pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg e/ou pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos ⁴⁰.

Biomarcadores metabólicos

Durante a visita clínica inicial, as amostras de sangue de um período de jejum de 12-14 horas foram coletadas. Os biomarcadores de risco cardiovascular avaliados foram glicemia, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), e lipoproteína de alta densidade (HDL-c). A proteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada pela fórmula de Friedewald.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foi diagnosticado quando a glicemia de jejum estivesse $\geq 100\text{mg}/\text{dL}$ ⁴¹ e/ou uso de medicamentos para o controle do DM2 (hipoglicemiantes e/ou insulina). Já as dislipidemias foram diagnosticadas quando o LDL-c estivesse $\geq 130\text{mg}/\text{dL}$ e/ou TG $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ e/ou HDL-c $\leq 45\text{mg}/\text{dL}$ ⁴² e/ou uso de medicamentos para o controle das dislipidemias (hipolipemiantes). O índice TyG foi (Índice triglicerídeos/glicemia) calculado para avaliação da resistência à insulina utilizando a fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicerídeos em jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 2]$ ⁴³.

Análises Estatísticas

Para verificação da normalidade das variáveis foi realizado o teste Shapiro-Wilk com nível de significância de 5% associado à avaliação de histogramas, boxplots e o coeficiente de assimetria (skewness). Os dados foram apresentados como média e seu respectivo desvio padrão ou mediana seguida do intervalo interquartilico (p25-p75) de acordo com a normalidade das variáveis. Os dados

foram apresentados em frequência absoluta para as variáveis categóricas.

O teste de Qui-quadrado de Pearson e teste de Mann-Whitney foram realizados para verificar as diferenças entre grupos. O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar as diferenças entre a ingestão inicial e da visita clínica de 12 meses. Ademais, uma regressão linear múltipla (stepwise) foi utilizada para identificar quais grupos alimentares mais contribuíam para a ingestão de aminoácidos.

Após uma análise pelo teste de Mann-Whitney (Tabela suplementar) não verificamos diferença na mudança na ingestão de aminoácidos entre o grupo controle e experimental. Por isso, utilizamos todos os indivíduos, sem distinção do grupo de intervenção, na modelagem de riscos proporcionais de Cox. As análises estatísticas foram conduzidas com auxílio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 23.0 admitindo um nível de confiança de 5% para todas as análises realizadas.

A mudança na ingestão (12 meses – inicial) de aminoácidos foi utilizada para determinar a incidência de eventos durante os três anos (36 meses) de seguimento do estudo. A variável tempo até a ocorrência de evento cardiovascular foi definida como tempo, em anos, entre a data inicial (entrada no estudo) e a data do evento ou fim do acompanhamento, ou seja, a data do último contato (censura). A data inicial foi considerada a da visita inicial ou a visita 15 dias, a utilização dessa última, excepcionalmente, para indivíduos com hiato maior que 30 dias entre a visita inicial e a de 15 dias. Foram censurados os indivíduos cujo o evento não foi por motivo cardiovascular ou que não teve evento identificado até os três anos de seguimento.

As curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram usadas para estimar a probabilidade de sobrevida até a data especificada. Para comparar as curvas de sobrevida estratificadas pelos quintis de ingestão de aminoácidos foi utilizado os testes de Log-rank e de Peto que comparam os valores observados e esperados de cada estrato sob a hipótese nula de que é o mesmo em todos os estratos. As curvas foram elaboradas com auxílio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 23.0.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estimar a associação entre os quintis de mudança na ingestão de aminoácidos (após 12 meses de seguimento) e a incidência de eventos cardiovasculares. Foi calculada a

hazard ratio com seus respectivos intervalos de 95% de confiança de acordo com as variáveis de interesse. A proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliada com base nos resíduos de Schoenfeld. Os modelos foram ajustados por fatores de confusão identificados a partir da literatura científica ^{10,44}. As tendências lineares foram avaliadas atribuindo o valor mediano a cada quartil de ingestão de aminoácidos e modelando esses valores como uma variável contínua. Todas as análises foram realizadas utilizando Software for Statistics and Data Science (STATA®) versão 13.0.

Resultados

Dos 1.708 pacientes em cuidados secundários para DCV, 60,8% (n= 1.038) eram homens, com mediana de idade de 63 (57 - 70) anos. Entre os indivíduos que apresentaram novos eventos cardiovasculares, houve uma maior prevalência de pessoas com hipertensão, maiores valores de relação cintura/altura e menores de valores de HDL-c (Tabela 1).

Tabela 1: Características da linha de base dos participantes de acordo com a incidência de DCV, Estudo DICA-Br (n= 1.708).

Variáveis	Total (n=1.708)	Incidência de DCV		p
		Não (n=1.508)	Sim (n=200)	
Idade (anos)	63,0 (57,0-70,0)	63,0 (57,0-70,0)	62,0 (58,0-69,0)	0,728
Homens (%)	1,038 (60,8)	927 (89,3)	111 (10,7)	0,104
Grupo Experimental (%)	852 (49,9)	751 (88,1)	101 (11,9)	0,853
Ensino Fundamental (%)	754 (44,1)	658 (87,3)	96 (12,7)	0,292
Fumantes (%)	1,044 (61,1)	920 (88,1)	124 (11,9)	0,787
Pratica Atividade Física (%)	607 (35,5)	548 (90,3)	59 (9,7)	0,053
DM2 (%)	892 (52,2)	776 (87,0)	116 (13,0)	0,082
Dislipidemias (%)	1,376 (80,6)	1,212 (88,1)	164 (11,9)	0,584
HAS (%)	1,649 (96,5)	1,450 (87,9)	199 (12,1)	0,015
Excesso de peso corporal (%)	1,064 (62,3)	931 (87,5)	133 (12,5)	0,173
DAC (%)	1,580 (92,5)	1,390 (88,0)	190 (12,0)	0,154
DAP (%)	187 (10,9)	162 (86,6)	25 (13,4)	0,455
AVC (%)	202 (11,8)	174 (86,1)	28 (13,9)	0,311
Peso (kg)	75,2 (65,6-84,6)	75,0 (65,6-85,5)	75,9 (65,6-85,8)	0,420
IMC (kg/m ²)	28,4 (25,6-31,7)	27,7 (24,6-31,1)	27,5 (23,9-31,3)	0,110
PC (cm)	99,3 (91,9-106,5)	99,0 (91,6-106,2)	100,6 (92,7-108,1)	0,111
Relação PC/altura	0,61 (0,57-0,66)	0,61 (0,57-0,66)	0,62 (0,58-0,68)	0,037
PAS (mmHg)	130 (120-140)	130 (120-140)	128 (120-140)	0,973
PAD (mmHg)	80 (70-86)	80 (70-86)	80 (70-88)	0,656
Colesterol Total (mg/dL)	160,0 (136,0-192,0)	161,0 (137,0-191,0)	160,0 (132,0-197,5)	0,920
Triglicerídeos (mg/dL)	135,0 (97,0-188,0)	135,0 (97,0-187,0)	137,5 (98,0-201,0)	0,331
LDL-c (mg/dL)	86,0 (67,0-110,0)	86,0 (67,0-110,0)	84,0 (67,3-112,0)	0,821
HDL-c (mg/dL)	41,0 (34,0-50,0)	41,0 (34,0-50,0)	39,0 (33,0-48,8)	0,033
Glicemia de jejum (mg/dL)	102,0 (91,0-124,0)	102,0 (91,0-123,0)	104,0 (91,3-137,5)	0,175
Índice TyG	8,9 (8,5-9,3)	8,9 (8,5-9,3)	8,9 (8,6-9,4)	0,093

Dados são apresentados em mediana (p25-p75). Valor de p de acordo com o teste Mann-Whitney. AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica DM2: diabetes mellitus tipo 2; DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PC: perímetro da cintura; TyG: índice triglicerídeos/glicemia.

Após uma média de 3,03 anos de acompanhamento, verificamos uma incidência de 200 (11,7%) casos de eventos cardiovasculares, sendo que com o avanço dos anos de acompanhamento a sobrevivência livre de eventos cardiovasculares apresentou uma constante redução (Figura 2).

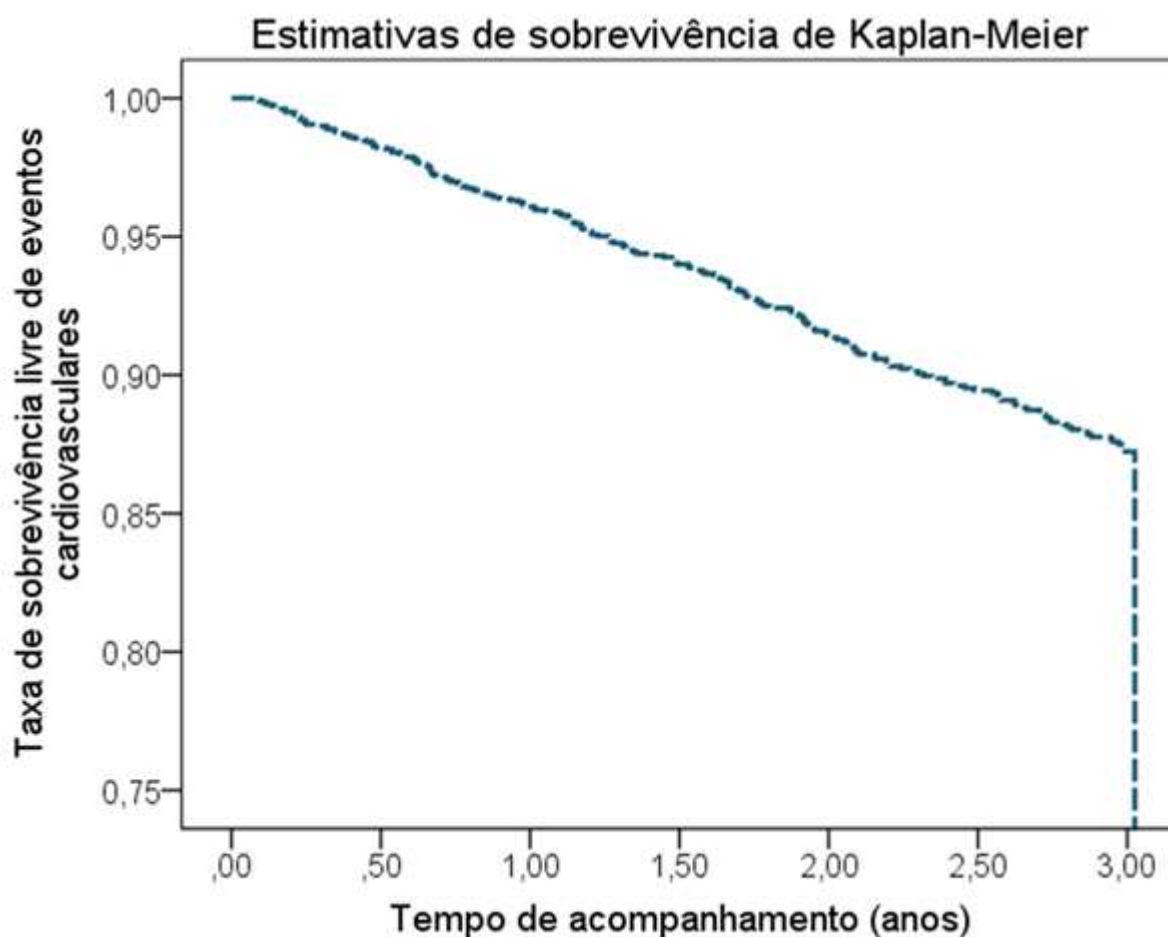


Figura 2: Sobrevivência livre de eventos cardiovasculares pela análise de Kaplan-Meier, Estudo DICA-Br (n= 1.708).

Ao comparar as curvas de sobrevida livre de eventos cardiovasculares de acordo com os quintis de mudança na ingestão de aminoácidos pelo teste de Log-Rank e Peto não verificamos diferença ($p>0,05$) (Figura 3).

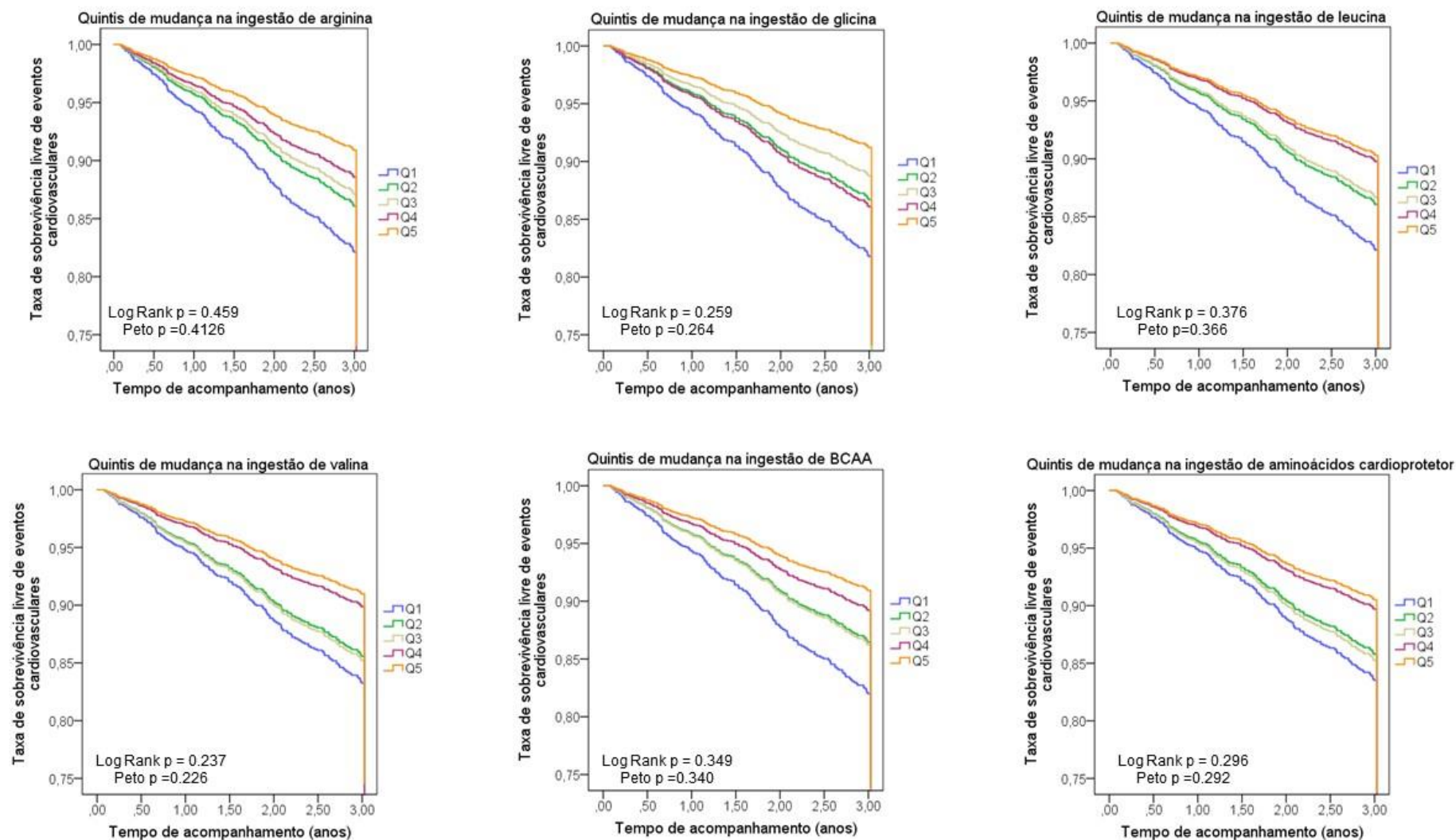


Figura 3: Sobrevivência livre de eventos cardiovasculares pela análise de Kaplan-Meier de acordo com quintis de mudança na ingestão de aminoácidos, Estudo DICA-Br ($n = 1.708$).

Os participantes no maior quintil (Q5) de mudança para ingestão de arginina, glicina, leucina, valina, BCAA e aminoácidos cardioprotetores apresentaram uma incidência (51%, 54%, 48%, 48%, 53% e 45%, respectivamente) menor de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento do que aqueles no quintil inferior (Q1), independente de fatores de confusão (Tabela 2). Em um terceiro modelo (dados não mostrados), ajustado adicionalmente pela mudança na ingestão de ácido graxo saturado, ácido graxo monoinsaturado e ácido graxo poli-insaturado, os indivíduos no último quintil de mudança na ingestão de arginina (HR= 0,48; IC de 95%= 0,28-0,81), glicina (HR= 0,46; IC de 95%= 0,27-0,77), leucina (HR= 0,52; IC de 95%= 0,30-0,88), valina (HR= 0,51; IC de 95%= 0,30-0,88), BCAA (HR= 0,48; IC de 95%= 0,28-0,82) e aminoácidos cardioprotetores (HR= 0,55; IC de 95%= 0,32-0,95) continuaram apresentando menor risco para eventos cardiovasculares comparado ao primeiro quintil. Ademais, ao analisar o *p* de tendência identificamos que o aumento na ingestão de aminoácidos, independente do quintil, diminui o risco de incidência de eventos cardiovasculares.

Tabela 2: *Hazard ratios* (intervalos de 95% confiança) da incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com a mudança na ingestão diária de aminoácidos, Estudo DICA-Br (n= 1.708).

Quintis de mudança na ingestão de arginina (gramas/dia)						
	Q1 (ref)	Q2 HR (95% IC)	Q3 HR (95% IC)	Q4 HR (95% IC)	Q5 HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-4,80 até -2,37	-1,43 até -0,83	-0,40 até 0,02	0,41 até 1,04	1,84 até 4,08	
Número de eventos	49	42	39	37	33	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,87 (0,58-1,32)	0,79 (0,52-1,21)	0,77 (0,50-1,18)	0,65 (0,42-1,02)	0,047
Modelo 1	0 (ref)	0,82 (0,54-1,28)	0,77 (0,49-1,19)	0,67 (0,42-1,08)	0,52 (0,32-0,89)	0,008
Modelo 2	0 (ref)	0,76 (0,49-1,19)	0,70 (0,45-1,10)	0,62 (0,38-0,99)	0,49 (0,27-0,82)	0,003
Quintis de mudança na ingestão de cisteína (gramas/dia)						
	Q1 (ref)	Q2 HR (95% IC)	Q3 HR (95% IC)	Q4 HR (95% IC)	Q5 HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-0,73 até -0,45	-0,29 até -0,16	-0,08 até -0,01	0,08 até 0,18	0,33 até 0,60	
Número de eventos	46	36	42	35	41	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,75 (0,48-1,15)	0,94 (0,62-1,43)	0,71 (0,45-1,11)	0,90 (0,59-1,37)	0,580
Modelo 1	0 (ref)	0,69 (0,43-1,10)	0,88 (0,56-1,39)	0,67 (0,40-1,10)	0,78 (0,46-1,34)	0,389
Modelo 2	0 (ref)	0,80 (0,48-1,33)	1,08 (0,64-1,84)	0,84 (0,46-1,51)	0,99 (0,53-1,85)	0,903
Quintis de mudança na ingestão de glicina (gramas/dia)						
	Q1 (ref)	Q2 HR (95% IC)	Q3 HR (95% IC)	Q4 HR (95% IC)	Q5 HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-4,04 até -1,97	-1,16 até -0,73	-0,34 até -0,01	0,33 até 0,73	1,38 até 3,24	
Número de eventos	49	40	35	45	31	

Modelo Bruto	0 (ref)	0,84 (0,55-1,28)	0,71 (0,46-1,09)	0,89 (0,59-1,35)	0,63 (0,40-0,98)	0,063
Modelo 1	0 (ref)	0,78 (0,50-1,20)	0,65 (0,41-1,03)	0,82 (0,52-1,29)	0,50 (0,30-0,84)	0,011
Modelo 2	0 (ref)	0,71 (0,46-1,11)	0,59 (0,37-0,95)	0,75 (0,047-1,19)	0,46 (0,27-0,78)	0,004
Quintis de mudança na ingestão de ácido glutâmico (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-17,09 até -6,97	-4,17 até -2,63	-1,30 até -0,18	1,22 até 2,92	5,00 até 11,92	
Número de eventos	44	41	48	35	32	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,94 (0,61-1,44)	1,12 (0,74-1,69)	0,76 (0,49-1,20)	0,74 (0,47-1,17)	0,138
Modelo 1	0 (ref)	0,87 (0,55-1,36)	1,09 (0,70-1,71)	0,66 (0,40-1,10)	0,66 (0,39-1,13)	0,074
Modelo 2	0 (ref)	0,80 (0,50-1,29)	1,00 (0,64-1,60)	0,61 (0,36-1,03)	0,61 (0,35-1,06)	0,039
Quintis de mudança na ingestão de histidina (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-1,84 até -1,03	-0,69 até -0,40	-0,19 até 0,01	0,23 até 0,48	0,82 até 1,54	
Número de eventos	48	36	45	34	37	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,77 (0,50-1,19)	0,93 (0,62-1,39)	0,74 (0,47-1,14)	0,75 (0,49-1,16)	0,231
Modelo 1	0 (ref)	0,73 (0,46-1,15)	0,87 (0,56-1,34)	0,68 (0,42-1,10)	0,66 (0,40-1,10)	0,204
Modelo 2	0 (ref)	0,81 (0,49-1,34)	1,00 (0,60-1,68)	0,80 (0,45-1,42)	0,79 (0,43-1,43)	0,694
Quintis de mudança na ingestão de isoleucina (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-2,80 até -1,57	-0,98 até -0,56	-0,28 até 0,01	0,33 até 0,73	1,26 até 2,38	
Número de eventos	47	43	38	37	35	

Modelo Bruto	0 (ref)	0,90 (0,59-1,36)	0,80 (0,52-1,22)	0,79 (0,51-1,21)	0,71 (0,46-1,10)	0,100
Modelo 1	0 (ref)	0,85 (0,55-1,32)	0,73 (0,46-1,15)	0,73 (0,45-1,17)	0,59 (0,35-0,99)	0,034
Modelo 2	0 (ref)	0,95 (0,58-1,55)	0,84 (0,50-1,55)	0,85 (0,49-1,50)	0,69 (0,38-1,27)	0,231
Quintis de mudança na ingestão de leucina (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-5,80 até -3,04	-1,84 até -1,07	-0,51 até 0,20	0,55 até 1,31	2,34 até 4,79	
Número de eventos	48	42	43	32	35	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,89 (0,59-1,35)	0,92 (0,61-1,38)	0,68 (0,44-1,07)	0,71 (0,46-1,10)	0,068
Modelo 1	0 (ref)	0,83 (0,54-1,29)	0,80 (0,52-1,24)	0,61 (0,37-0,99)	0,57 (0,34-0,95)	0,013
Modelo 2	0 (ref)	0,76 (0,49-1,19)	0,73 (0,47-1,14)	0,55 (0,33-0,91)	0,52 (0,31-0,88)	0,005
Quintis de mudança na ingestão de tirosina (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-2,08 até -1,16	-0,78 até -0,46	-0,20 até 0,00	0,25 até 0,57	0,93 até 1,77	
Número de eventos	46	43	42	32	37	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,95 (0,62-1,44)	0,92 (0,61-1,40)	0,69 (0,44-1,08)	0,78 (0,50-1,20)	0,126
Modelo 1	0 (ref)	0,92 (0,60-1,42)	0,83 (0,53-1,30)	0,60 (0,37-1,00)	0,67 (0,40-1,12)	0,050
Modelo 2	0 (ref)	1,02 (0,63-1,64)	0,95 (0,57-1,59)	0,71 (0,40-1,25)	0,79 (0,44-1,42)	0,246
Quintis de mudança na ingestão de valina (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-3,64 até -1,89	-1,17 até -0,70	-0,31 até 0,01	0,38 até 0,84	1,47 até 3,06	
Número de eventos	45	44	46	33	32	

Modelo Bruto	0 (ref)	0,99 (0,65-150)	1,05 (0,70-1,60)	0,74 (0,47-1,17)	0,69 (0,44-1,09)	0,058
Modelo 1	0 (ref)	0,92 (0,60-1,42)	0,95 (0,62-1,47)	0,64 (0,39-1,04)	0,56 (0,33-0,95)	0,012
Modelo 2	0 (ref)	0,85 (0,54-1,33)	0,87 (0,56-1,37)	0,58 (0,35-0,97)	0,52 (0,30-0,88)	0,004
Quintis de mudança na ingestão de BCAA (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-12,75 até -6,59	-4,04 até -2,32	-1,12 até 0,02	1,27 até 2,91	5,14 até 10,57	
Número de eventos	48	41	44	34	33	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,86 (0,57-1,31)	0,93 (0,62-1,41)	0,72 (0,47-1,12)	0,67 (0,43-1,04)	0,053
Modelo 1	0 (ref)	0,80 (0,52-1,24)	0,83 (0,53-1,27)	0,64 (0,39-1,03)	0,53 (0,31-0,89)	0,008
Modelo 2	0 (ref)	0,73 (0,47-1,15)	0,75 (0,48-1,17)	0,58 (0,35-0,94)	0,47 (0,28-0,82)	0,003
Quintis de mudança na ingestão de aminoácidos cardioprotetores (gramas/dia)						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	(ref)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	HR (95% IC)	p de tendência
p25-p75	-40,30 até 17,08	-9,71 até -5,52	-2,17 até 0,37	4,04 até 8,62	14,00 até 33,04	
Número de eventos	45	43	46	34	32	
Modelo Bruto	0 (ref)	0,97 (0,64-1,47)	1,04 (0,69-1,57)	0,76 (0,49-1,18)	0,69 (0,44-1,09)	0,069
Modelo 1	0 (ref)	0,93 (0,60-1,45)	0,98 (0,63-1,51)	0,67 (0,41-1,10)	0,61 (0,36-1,02)	0,029
Modelo 2	0 (ref)	0,85 (0,54-1,35)	0,88 (0,56-1,40)	0,60 (0,36-1,01)	0,55 (0,32-0,95)	0,011

Modelo 1: ajustado pelas variáveis da linha de base idade (contínua), sexo, grupo de intervenção, escolaridade, IMC (contínua), tabagismo, melhora na prática de atividade física (após três anos) e mudança na ingestão calórica (após 12 meses).

Modelo 2: adicionalmente ajustado pela ingestão basal de cada aminoácido (contínua), respectivamente.

Valores em negrito apresentam significância.

Aminoácidos cardioprotetores: arginina, cisteína, glicina, ácido glutâmico, histidina, leucina e tirosina; BCAA (aminoácido de cadeia ramificada): isoleucina, leucina e valina; IMC: índice de massa corporal.

A tabela 3 mostra a contribuição da mudança no consumo dos grupos alimentares fonte de proteína na variação na ingestão de aminoácidos após doze meses. Destaca-se que a mudança no consumo de oleaginosas e sementes; cereais integrais; peixes e frutos do mar, aves e carnes vermelhas contribuíram 18,2% para a mudança na ingestão de BCAA. Ademais, a mudança no consumo de oleaginosas e sementes; cereais integrais e frutas contribuíram com 10,6% na mudança na ingestão de aminoácidos cardioprotetores.

Tabela 3: Principais grupos de alimentos que contribuíram para a mudança de ingestão de aminoácidos após 12 meses, Estudo DICA-Br (n= 1.708).

Mudança na ingestão de Arginina		
Mudança no consumo de grupos alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,167	0,167
Cereais integrais	0,006	0,173
Mudança na ingestão de Glicina		
Mudança no consumo de grupos alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,167	0,167
Cereais integrais	0,005	0,172
Peixes e frutos do mar	0,002	0,174
Mudança na ingestão de Isoleucina		
Mudança no consumo de grupos alimentar	R²	R² acumulado
Peixes e frutos do mar	0,206	0,206
Aves	0,105	0,311
Carnes vermelha	0,184	0,495
Leguminosas	0,036	0,531
Lácteos	0,017	0,548
Carnes processada	0,013	0,561
Ovos	0,008	0,569
Cereais integrais	0,004	0,573
Oleaginosas e sementes	0,001	0,574
Mudança na ingestão de Leucina		
Mudança no consumo de grupos de alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,166	0,166
Cereais integrais	0,006	0,172
Peixes e frutos do mar	0,004	0,176
Aves	0,002	0,178
Carnes vermelha	0,001	0,179
Mudança na ingestão de Valina		
Mudança no consumo de grupos de alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,166	0,166
Cereais integrais	0,006	0,172
Peixes e frutos do mar	0,002	0,174
Mudança na ingestão de BCAA		
Mudança no consumo de grupos de alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,166	0,166
Cereais integrais	0,005	0,171
Peixes e frutos do mar	0,006	0,177
Aves	0,003	0,180
Carnes vermelhas	0,002	0,182
Mudança na ingestão de aminoácidos cardioprotetores		
Mudança no consumo de grupos de alimentar	R²	R² acumulado
Oleaginosas e sementes	0,103	0,103
Cereais integrais	0,002	0,105
Frutas	0,001	0,106

R² e R² acumulado de acordo com regressão linear múltipla (stepwise).

Discussão

Neste estudo prospectivo, aqueles indivíduos em atenção secundária que tiveram aumento na ingestão de BCAA e aminoácidos cardioprotetores tiveram menor risco para eventos cardiovasculares. Essas associações se mantiveram significativas mesmo após o ajuste para uma série de covariáveis importantes, incluindo fatores de estilo de vida, composição corporal e outros nutrientes. No geral, nossos resultados fornecem mais informações sobre a importância da composição e das fontes alimentares dos aminoácidos nos desfechos cardiovasculares.

Nesse sentido, verificamos um efeito protetor do aumento na ingestão de arginina, glicina e leucina, assim como, o somatório de aminoácidos com ação potencialmente cardioprotetora (ácido glutâmico, arginina, cisteína, glicina, histidina, leucina e tirosina) na incidência de eventos cardiovasculares. Estudos que avaliaram a relação da ingestão de aminoácidos de ação potencialmente cardioprotetora com a PA central (preditor da aterosclerose)¹⁰, velocidade de onda de pulso (preditor de DCV)¹⁰ e DCV⁹ em homens e mulheres adultos também relataram uma associação negativa.

A arginina, um dos aminoácidos com ação potencialmente cardioprotetora, é o precursor fisiológico do óxido nítrico ¹¹ que tem como função a modulação do diâmetro vascular e na resistência vascular devido a sua habilidade de relaxamento do músculo liso vascular ⁴⁵. Por sua vez, a glicina atua de forma importante na biossíntese e estabilidade do turnover do colágeno ^{17,18}, que, em quantidade elevada, pode ocasionar aumento na rigidez arterial levando ao aumento da PA ⁴⁶. Em nossa amostra, na qual 96,5% (n=1.649) dos indivíduos tem hipertensão é fundamental que as estratégias alimentares priorizem alimentos fontes de aminoácidos com ação cardioprotetora, como peixes, ovos, laticínios, hortaliças, legumes, frutas, legumes, cereais integrais e nozes ^{9,10}, para que ocorra o controle da PA, visando a prevenção da recorrência de eventos cardiovasculares.

Estudos verificaram uma associação inversa entre ingestão de BCAA e fatores de risco cardiometabólico, tais como excesso de peso ^{44,47-49}, resistência à insulina (RI) ^{44,48}, DM2 ⁵⁰, síndrome metabólica ⁴⁴ e PA ⁴⁸. Porém, essa relação entre a ingestão de BCAA e fatores de risco cardiovascular ainda é conflitante ⁵¹⁻⁵³. No presente estudo, também verificamos uma associação inversa entre a mudança na ingestão de leucina, valina e os BCAA com a incidência de eventos

cardiovasculares. Os BCAA (leucina, isoleucina e valina) são aminoácidos essenciais presentes em alimentos como a carne, peixes, ovos e produtos lácteos, e atuam como moléculas sinalizadoras no controle da homeostase energética, da glicemia e do peso corporal ^{44,54–56}.

Esse efeito protetor encontrado também pode ser justificado pela ação da leucina, principal componente dos BCAA. A disponibilidade de leucina na alimentação pode beneficiar mecanismos centrais e periféricos que influenciam na regulação do balanço energético e no aumento da saciedade. Quando essa é liberada no trato gastrointestinal após a hidrólise da proteína da alimentação, estimula a produção de hormônios anorexigênicos (colecistocinina e peptídeo-1 semelhante ao glucagon) e inibe a produção de hormônio orexigênico (grelina). Além disso, a leucina induz a ativação do neuropeptídeo hipotálamo pró-opiomelanocortina, assim como regula negativamente a sinalização do neuropeptídeo Y. No sistema nervoso central, estes sinais podem afetar a ingestão de alimentos, aumentando a saciedade ⁵⁷. Além desse fator, a leucina pode sofrer oxidação no músculo esquelético, modulando a sinalização da insulina e, assim, o uso da glicose pelo músculo, que posteriormente contribui para o equilíbrio da glicose circulante ^{21,22}.

O excesso de peso e de gordura corporal são os principais fatores que contribuem para alterações metabólicas que levam ao aumento da insulina e consequentemente a RI ^{58,59}, por sua vez, a RI é considerada a ligação central das doenças metabólicas como DM2, HAS e dislipidemias, e um fator de risco importante para o desenvolvimento das DCV ⁶⁰. Após três anos de acompanhamento os indivíduos presentes no quinto quintil de mudança na ingestão de leucina e BCAA (que aumentaram a ingestão) apresentaram redução de IMC e perímetro da cintura, além disso, também apresentaram melhora nos parâmetros como PAS, PAD, LDL-c, TG e glicemia (dados não mostrados) que são potenciais mediadores para o controle e redução dos eventos cardiovasculares. Um ponto importante a ser considerado é o fato que as medianas de ingestão de aminoácidos diminuíram após 12 meses de acompanhamento independente do grupo de intervenção (dados não mostrados). Assim, podemos realmente verificar que aqueles indivíduos com maior aumento na ingestão de aminoácidos apresentaram uma menor incidência de eventos cardiovasculares ao longo do tempo de acompanhamento.

Os grupos de alimentos que mais contribuíram para o aumento na ingestão de aminoácidos após 12 meses foi o das oleaginosas e sementes; cereais integrais; peixes e frutos do mar. A fonte alimentar (vegetal ou animal) dos aminoácidos é um fator importante na associação com parâmetros de risco cardiometabólico e os eventos cardiovasculares. Fontes proteicas de origem animal estão associadas positivamente com os desfechos cardiovasculares ^{61–63}. Já um maior consumo de proteínas advindas de fontes vegetais como leguminosas, nozes, legumes, hortaliças, cereais integrais e frutas está associado a um menor risco de alterações e eventos cardiovasculares ^{8,61,64–67}. Além da ação cardioprotetora dos aminoácidos, ressalta-se que esses alimentos também são ricos em fibras, micronutrientes, fitoesteróis, polifenóis e ácidos graxos mono e poli-insaturados ^{68,69} que podem exercer um efeito sinérgico para a proteção cardiovascular. Ademais, uma alimentação saudável é crucial no tratamento de indivíduos da atenção secundária em cardiologia para que se tenha uma diminuição da recorrência e mortalidade por DCV ^{5,7}.

Nosso estudo apresentou alguns pontos fortes como, ser um estudo multicêntrico que avaliou um grande número de indivíduos com DCV em todas as regiões do Brasil; ter um desenho prospectivo, com acompanhamento de três anos; avaliou a mudança no consumo alimentar após um ano de intervenção nutricional e, não apenas o consumo inicial associado aos desfechos; e avaliou a ingestão de aminoácidos de maneira individual e em grupos (BCAA e aminoácidos cardioprotetores). No entanto, também existem algumas limitações, tais o consumo de álcool não foi avaliado e o consumo alimentar foi avaliado exclusivamente por meio do R24h. Finalmente, não avaliamos as concentrações séricas de aminoácidos; no entanto, as concentrações plasmáticas de aminoácidos podem não refletir diretamente a ingestão desses nutrientes através da alimentação ^{48,70}.

Conclusão

No presente estudo, um aumento na ingestão de aminoácidos de ação potencialmente cardioprotetora está associado a uma menor incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos em atenção secundária em cardiologia. Além disso, os principais grupos de alimentos contribuintes para essa mudança na ingestão de aminoácidos são de origem vegetal ou peixes e frutos do mar, ou seja, todos ricos

em nutrientes e compostos bioativos que apresentam funções importantes na saúde cardiovascular. Assim, nossos resultados indicam a importância da promoção da alimentação adequada e saudável, com ênfase nas fontes de aminoácidos cardioprotetores, como estratégia no controle da recorrência de eventos cardiovasculares.

Agradecimentos

Agradecemos a participação dos pacientes no estudo e a contribuição dos pesquisadores de cada centro: Cristiane Kovacs - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP. Annie S B Moreira - Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro-RJ e Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro-RJ. Rosileide S Torres - Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, Belém-PA. Helyde A Marinho - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus-AM. Cristina H de Matos - Universidade Vale do Itajaí, Itajaí-SC. Renata T A Bertacco - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS. Gabriela C Souza - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS. Gabriela S Shirmann - Universidade da Região da Campanha, Bagé-RS. Francisca E Z Nagano - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. Maria E M Ramos - Hospital Universitário Associação Educadora São Carlos, Canoas-RS. Soraia Poloni - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Raquel M El Kik - Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS. Naoel H Feres - Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá-MT. Eliane S Dutra - Hospital Universitário de Brasília, Brasília-DF. Ana P P F Carvalho - Hospital das Clínicas de Goiânia, Goiânia-GO. Marta M David - Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande-MS. Isa G Rodrigues - Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco, Recife-PE. Antonio C S Sousa - Hospital São Lucas, Aracaju-SE. Amanda G L Coura - Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande-PB. Josilene M F Pinheiro - Hospital Universitário Ana Bezerra, Santa Cruz-RN. Sandra M L Vasconcelos - Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL. Andreza M Penafort - Universidade de Fortaleza, Fortaleza-CE. Daniele M O Carlos - Hospital de Messejana, Fortaleza-CE. Viviane Sahade - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-BA. Adriana B Luna - Hospital

Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE. José A F Neto - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA. Emilio H Moriguchi - Associação Veranense de Assistência em Saúde, Veranópolis-RS. Maria C O Izar - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP. Sônia L Pinto - Universidade Federal de Tocantins, Palmas-TO. Hospital São Vicente de Paulo, Luciano M Backes - Passo Fundo-RS. Simone R Souza - Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro-RJ. Magali C C - COTENUT, Porto Alegre – RS.

Financiamento

O estudo foi financiado pelo Hospital do Coração (HCor) através da parceria entre PROADI-SUS e Ministério da Saúde. Este estudo também foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) — Código 001. J Bressan e HHM Hermsdorff são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Potenciais conflitos de interesse

Nenhum potencial conflito de interesses relevante para este artigo foi relatado.

Referências

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 5]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):1–23.
3. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):308–439.
4. Brown RE, Welsh P, Logue J. Systematic review of clinical guidelines for lipid lowering in the secondary prevention of cardiovascular disease events. *Open Hear.* 2020;7(2).
5. Butler T, Kerley CP, Altieri N, Alvarez J, Green J, Hinchliffe J, et al. Optimum nutritional strategies for cardiovascular disease prevention and rehabilitation (BACPR). *Heart.* 2020;106(10):724–31.
6. Louzada ML da C, Canella DS, Jaime PC, Monteiro CA. Alimentação e Saúde: A Fundamentação Científica do Guia Alimentar para a População Brasileira. 2019. 1–132 p.
7. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23):914–26.
8. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2020;370.
9. Mirmiran P, Bahadoran Z, Ghasemi A, Azizi F. Contribution of dietary amino acids composition to incidence of cardiovascular outcomes: A prospective population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7):633–41.
10. Jennings A, MacGregor A, Welch A, Chowienczyk P, Spector T, Cassidy A. Amino acid intakes are inversely associated with arterial stiffness and central blood pressure in women. *J Nutr.* 2015;145(9):2130–8.
11. Reeds PJ, Burrin D. Glutamate and Glutamine in Metabolism. *J Nutr.* 2000;130:988990.
12. Toba H, Nakamori A, Tanaka Y, Yukiya R, Tatsuoka K, Narutaki M, et al. Oral l-histidine exerts antihypertensive effects via central histamine H3 receptors and decreases nitric oxide content in the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(1):62–8.
13. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr.* 2007;137(6):1539–47.

14. Gazit V, Ben-Abraham R, Vofsi O, Katz Y. L-cysteine increases glucose uptake in mouse soleus muscle and SH-SY5Y cells. *Metab Brain Dis.* 2003;18(3):221–31.
15. Layman DK, Walker DA. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2006;136(1):319S–323S.
16. Magdalon J, Festuccia WT. Regulation of adiposity by mTORC1. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(4):507–11.
17. Meléndez-Hevia E, De Paz-Lugo P, Cornish-Bowden A, Cárdenas ML. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J Biosci.* 2009;34(6):853–72.
18. Mels CM, Delles C, Louw R, Schutte AE. Central systolic pressure and a nonessential amino acidmetabolomics profile: TheAfrican Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease andHypertension. *J Hypertens.* 2019;37(6):1157–66.
19. Li YC, Li Y, Liu LY, Chen Y, Zi TQ, Du SS, et al. The ratio of dietary branched-chain amino acids is associated with a lower prevalence of obesity in young northern chinese adults: An internet-based cross-sectional study. *Nutrients.* 2015;7(11):9573–89.
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6106, Leucine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucine>
21. Baum JI, O'Connor JC, Seyler JE, Anthony TG, Freund GG, Layman DK. Leucine reduces the duration of insulin-induced PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2005;288(1 51-1):86–91.
22. Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: An evolutionary perspective. *Aging (Albany NY).* 2011;3(5):464–78.
23. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J.* 2016;171(1):73-81.e2.
24. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 SUPPL. 1):76–99.
25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003.
26. SBC. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(Suplemento 2):e179-264.

27. SBC, SBH, SBN. VI Brazilian guidelines on hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(Suplemento I):1–51.
28. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 2009;
29. SBH, SBC, SBEM, SBD, ABESO. I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(Suplemento I):1–27.
30. Xavier H, Izar M, Faria Neto J, Asaad M, Rocha V, Sposito A, et al. V Brazilian Guidelines of dyslipidemias prevention of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1–22.
31. Andrade RG, Pereira RA, Sichieri R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica.* 2003;19(5):1485–95.
32. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler W V., et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):324–32.
33. Galante AP. Desenvolvimento e validação de um método computadorizado para avaliação do consumo alimentar , preenchido por indivíduos adultos utilizando a Web. *Digit Libr Theses Diss USP.* 2007;
34. United States Departament of Agriculture. Food Data Central [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>
35. Torreglosa CR. Padrões alimentares e fatores de risco em indivíduos com doença cardiovascular. Universidade de São Paulo; 2014.
36. World Health Organization. WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008. 2008;(December):8–11.
37. OPAS. Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. 2002.
38. WHO. BMI classification [Internet]. 2017. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
39. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
40. American Heart Associantion (AHA). Understanding blood pressure Reading [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
41. SBD. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019;1–489.
42. SBC. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1–63).

43. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304.
44. Cocate P, Natali A, de Oliveira A, Alfenas R, Hermsdorff H. Consumption of branched-chain amino acids is inversely associated with central obesity and cardiometabolic features in a population of Brazilian middle-aged men: Potential role of leucine intake. *J Nutr Heal Aging*. 2015;19(7):771–7.
45. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido Nítrico: Revisão. *Acta Cir Bras*. 2002;17(6):417–23.
46. Mikael L de R, de Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PV de O, et al. Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253–8.
47. Qin L-Q, Xun P, Bujnowski D, Daviglus ML, Van Horn L, Stamler J, et al. Higher Branched-Chain Amino Acid Intake Is Associated with a Lower Prevalence of Being Overweight or Obese in Middle-Aged East Asian and Western Adults. *J Nutr*. 2011;141(2):249–54.
48. Jennings A, MacGregor A, Pallister T, Spector T, Cassidy A. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. *Int J Cardiol*. 2016;223:992–8.
49. de Almeida AP, Fortes FS, Silveira BKS, Reis N de A, Hermsdorff HHM. Branched-Chain amino acids intake is negatively related to body adiposity in individuals at cardiometabolic risk corporal em indivíduos com risco cardiometabólico. *Rev Nutr*. 2020;33:1–11.
50. Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1226–32.
51. Zheng Y, Li Y, Qi Q, Hruby A, Manson JAE, Willett WC, et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2016;45(5):1482–92.
52. Asghari G, Farhadnejad H, Teymoori F, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. *J Diabetes*. 2018;10(5):357–64.
53. Mirmiran P, Teymoori F, Asghari G, Azizi F. Dietary intakes of branched chain amino acids and the incidence of hypertension: A population-based prospective cohort study. *Arch Iran Med*. 2019;22(4):182–8.
54. Lynch CJ, Adams SH. BCAA in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):723–36.
55. Ruiz-canela M, Toledo E, Clish CB, Liang L, Corella D, Ros E, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. *Clin Chem*. 2016;62(4):582–92.
56. Yang P, Hu W, Fu Z, Sun L, Zhou Y, Gong Y, et al. The positive association of

- branched-chain amino acids and metabolic dyslipidemia in Chinese Han population. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):1–8.
57. McAllan L, Cotter PD, Roche HM, Korpela R, Nilaweera KN. Impact of leucine on energy balance. *J Physiol Biochem.* 2013;69(1):155–63.
 58. Freeman A, Pennings N. Insulin Resistance [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/23567/>
 59. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14–24.
 60. Jian S, Su-mei N, Xue C, Jie Z, Xue-sen W. Association and interaction between triglyceride – glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens.* 2017;00(00):1–8.
 61. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2010;122(9):876–83.
 62. Haring B, Misialek JR, Rebholz CM, Petruski-Ivleva N, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Association of dietary protein consumption with incident silent cerebral infarcts and stroke: the ARIC Study. *Stroke.* 2015;46(12):3443–50.
 63. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, Barbillon P, Delattre M, Fraser GE. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: The Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol.* 2018;47(5):1603–12.
 64. Mingyang S, Teresa TF, Frank BH, Walter CW, Valter L, Andrew TC, et al. Animal and plant protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *JAMA Intern Med.* 2016;1(176):1453–63.
 65. Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Goto A, Kotemori A, et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Cohort. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1509–18.
 66. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2001;161(21):2573–8.
 67. Chen Z, Glisic M, Song M, Aliahmad HA, Zhang X, Mounmdjian AC, et al. Dietary protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from the Rotterdam Study and a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(5):411–29.
 68. Briggs M, Petersen K, Kris-Etherton P. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk. *Healthcare.* 2017;5(2):29.
 69. Li SS, Mejia SB, Lytvyn L, Stewart SE, Viguiouk E, Ha V, et al. Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).

70. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):52–61.

Tabela Suplementar: Mudança no consumo de aminoácidos após 12 meses de Estudo DICA-Br, de acordo com os grupos de intervenção (n= 1.708).

Mudança no Consumo de Aminoácidos (gramas/dia)	Grupos		p
	Controle (n=856)	Experimental (n=852)	
Arginina	-0,11 (-1,34 até 1,09)	-0,30 (-1,53 até 0,99)	0,148
Cisteína	-0,03 (-0,25 até 0,19)	-0,06 (-0,32 até 0,16)	0,012
Glicina	-0,15 (-1,04 até 0,76)	-0,23 (-1,25 até 0,71)	0,206
Ácido Glutâmico	-0,56 (-3,98 até 3,05)	-0,97 (-4,42 até 2,78)	0,202
Histidina	-0,05 (-0,61 até 0,50)	-0,13 (-0,74 até 0,46)	0,051
Isoleucina	-0,07 (-0,92 até 0,81)	-0,22 (-1,08 até 0,65)	0,045
Leucina	-0,07 (-1,72 até 1,47)	-0,42 (-2,14 até 1,22)	0,083
Tirosina	-0,03 (-0,70 até 0,60)	-0,14 (-0,83 até 0,53)	0,043
Valina	-0,10 (-1,11 até 0,91)	-0,26 (-1,31 até 0,77)	0,115
BCAA	-0,27 (-3,77 até 3,27)	-0,91 (-4,54 até 2,62)	0,095
Aminoácidos cardioprotetor	-0,44 (-8,92 até 8,90)	-1,34 (-10,66 até 7,99)	0,287

Dados são apresentados em mediana (p25-p75). Valor de p de acordo com o teste Mann-Whitney.

7. CONCLUSÕES GERAIS

Diante de nossos resultados, a ingestão de leucina tem associação direta e negativa com a RI (avaliada pelo índice TyG), bem como uma associação indireta e negativa com a presença de DM2, mediada pela RI. O IG da dieta, por sua vez, relaciona-se indireta e positivamente com a presença de DM2, mediada pelo índice TyG e o IMC. Ainda, o consumo de leguminosas tem uma associação negativa e indireta com a PA, mediada pela RI e a adiposidade, destacando-se a ingestão diária de histidina que tem uma relação direta e negativa com a PAS. Também, o aumento na ingestão de arginina, glicina, leucina, valina, BCAA e aminoácidos cardioprotetores após 12 meses se mostra como um fator de proteção para ocorrência de novos eventos cardiovasculares em indivíduos da atenção secundária em saúde.

Dessa forma, a adoção de uma alimentação adequada e saudável, baseada em alimentos como leguminosas, oleaginosas, sementes, grãos integrais, frutas, verduras, hortaliças e peixes e frutos do mar pode conferir um efeito cardioprotetor no controle de fatores de risco cardiometabólico, como a RI, adiposidade e PA, bem como na incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos já acometidos por essas doenças. Ademais, a avaliação do consumo alimentar de pacientes da atenção secundária em cardiologia é uma ação importante para que se possa criar estratégias alimentares mais individualizadas e que atenda de maneira mais específica as necessidades nutricionais desses pacientes.

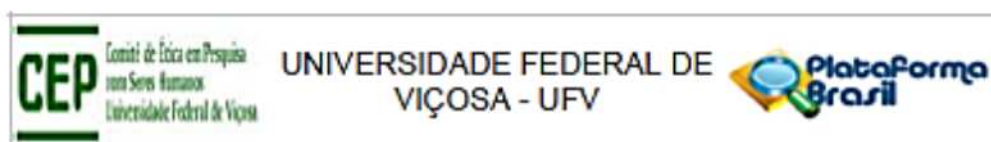
Finalmente, acreditamos, mediante nossos resultados, que a adoção de análises estatísticas mais robustas nos permite uma avaliação mais complexa entre as variáveis de exposição (consumo alimentar) e os desfechos (DM2, HAS e eventos cardiovasculares), além de identificar possíveis mediadores dessas relações. Com base nessas análises, as estratégias de intervenção podem ser aplicadas de maneira mais completa favorecendo melhores resultados clínicos aos pacientes.

8. ANEXO

ANEXO I – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos – Hcor

 Hospital do Coração HCor Associação do Sanatório Sírio	HOSPITAL DO CORAÇÃO/ ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO SÍRIO - ASS	 Plataforma Brasil												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: um ensaio clínico randomizado														
Pesquisador: Bernardete Weber														
Área Temática:														
Versão: 26														
CAAE: 03218512.D.1001.0060														
Instituição Proponente: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio														
Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 1.171.748														
Data da Relatoria: 14/07/2015														
Apresentação do Projeto: BRAZILIAN CARDIOPROTECTIVE DIET TRIAL - Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular. Serão recrutados cerca de 2000 pacientes, em 40 centros distribuídos no Território Nacional, por recrutamento competitivo.														
Objetivo da Pesquisa: Primário: avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina ou óbito. Secundário: avaliar a efetividade do plano alimentar na redução de fatores de risco (colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC, circunferência da cintura).														
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco mínimo. A pesquisa não envolve riscos potenciais aos participantes, visto que as recomendações de dietoterapia para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares são condutas consagradas pela comunidade científica. Por ser inédita e contar com regionalização da alimentação, a pesquisa pode contribuir com a definição de uma dieta brasileira cardioprotetora de fácil execução em nível nacional.														
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%; text-align: right;">CEP: 04.004-030</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Paraisópolis</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SÃO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)3886-4688</td> <td>Fax: (11)3886-4689</td> <td style="text-align: right;">E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo		CEP: 04.004-030	Bairro: Paraisópolis			UF: SP	Município: SÃO PAULO		Telefone: (11)3886-4688	Fax: (11)3886-4689	E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br
Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo		CEP: 04.004-030												
Bairro: Paraisópolis														
UF: SP	Município: SÃO PAULO													
Telefone: (11)3886-4688	Fax: (11)3886-4689	E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br												

ANEXO II - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Josefina Bressan

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 03218512.0.2002.5153

Instituição Proponente: Universidade Federal de Viçosa - UFV

Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sirio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.020.056

Data da Relatoria: 10/04/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto já foi aprovado por este Comitê com parecer número 882.612 de 17/11/14. Trata-se de uma emenda ao referido projeto estendendo o tempo de acompanhamento dos pacientes de 12 para 48 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de: parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina ou óbito. **Secundário:** avaliar a efetividade do plano alimentar na redução de fatores de risco (colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC, circunferência da cintura).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos de acordo com a Resolução 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda implica em adequações ao projeto que foram devidamente apresentadas e justificadas.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior
 Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
 UF: MG Município: VICOSA
 Telefone: (31)3899-2492 Fax: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

 CEP Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Viçosa	UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA - UFV	
--	---	---

Continuação do Parecer: 1.020.096

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de acordo com a Resolução 466/12.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado pedido de emenda.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

VICOSA, 13 de Abril de 2015

Assinado por:
 Patricia Aurélla Del Nero
 (Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior			
Bairro: Campus Universitário		CEP: 36.570-900	
UF: MG	Município: VICOSA		
Telefone: (31)3899-2492	Fax: (31)3899-2492	E-mail: cep@ufv.br	

ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



ESTUDO DIETA CARDIOPROTETORA TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INTRODUÇÃO

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que as doenças do coração representam a principal causa de morte no Brasil e no Mundo. Estudos demonstram que a alimentação adequada pode diminuir o risco para a maioria dos casos de doença do coração como, por exemplo, infarto e derrame.

O Brasil é um país tropical, muito rico em alimentos considerados saudáveis, como frutas, verduras, legumes e grãos. Elaborar um Programa Alimentar que valorize os alimentos brasileiros e respeite as diferenças culturais entre as regiões do Brasil pode ser fundamental para diminuir estas doenças.

Estudos de avaliação do efeito de uma dieta/orientação nutricional na prevenção de doenças cardiovasculares apresentam tempo de seguimento de pelo menos três anos. Isto é, para avaliar o efeito da dieta parece ser necessário acompanhar os pacientes sob orientação, por um período de pelo menos três anos.

OBJETIVOS

É por isso que estamos propondo aumentar o tempo de seguimento desta pesquisa que tinha, a princípio, um tempo de seguimento de 12 meses, para um seguimento de até 48 meses. Após este período, avaliaremos o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor, na redução de doenças cardíacas e também do colesterol, as gorduras no sangue, glicemia, o açúcar do sangue, a pressão alta e a obesidade.

Por verificarmos a necessidade de ampliar o tempo de acompanhamento, é que o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a continuar no estudo por mais um tempo, até novembro de 2017.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO / COMO É O ESTUDO?

COMO É O ESTUDO?

Se o(a) senhor(a) estiver no grupo A, o(a) senhor(a) continuará recebendo orientação do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor. A forma de acompanhamento será a seguinte:

- Até 24 meses (dois anos), consultas a cada seis meses.
- Após 24 meses (dois anos), o(a) senhor(a) passará a ter além de consultas individuais encontros em grupo com os outros participantes da pesquisa. Assim, o contato passará a ser a cada 4 meses.

Nas consultas será solicitado ao senhor que realize um exame de sangue, será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta. O objetivo dos encontros em grupo será de incentivar a troca de experiências entre os participantes e estimular a adesão à dieta. Além dessas visitas presenciais, o(a) senhor(a) também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador deste estudo, que fica em São Paulo/SP, e que tem objetivo de verificar como está sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e esclarecer dúvidas da orientação nutricional. Essas ligações são realizadas nos meses em que o(a) senhor(a) não tem contato presencial com o pesquisador.



Se o(a) senhor(a) estiver no grupo B, o(a) senhor(a) continuará recebendo orientação da sua alimentação específica para suas necessidades. A forma de acompanhamento será a seguinte:

- o Até 48 meses, consultas a cada seis meses.

Nas consultas será solicitado ao senhor que realize um exame de sangue, será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta. Além dessas visitas presenciais, o(a) senhor(a) também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador deste estudo, que fica em São Paulo/SP, e que tem objetivo de verificar como está sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e esclarecer dúvidas da orientação nutricional. Essas ligações são realizadas nos meses em que o(a) senhor(a) não tem contato presencial com o pesquisador.

DESCONFORTOS E RISCOS

Talvez o(a) senhor(a) sinta um pequeno desconforto no momento da coleta de sangue, devido a picada de agulha da seringa. Mas este desconforto é momentâneo. Também não sofrerá nenhum risco em participar do projeto, pois as orientações nutricionais de ambos os grupos (A e B) já são validadas por diversas sociedades médicas brasileiras e internacionais, o que estamos prevendo é apenas a forma de orientar, de abordar o tema com o paciente.

BENEFÍCIOS

Como benefícios, o senhor poderá ter seu colesterol, gordura e açúcar no sangue, peso e pressão do sangue reduzidos, e terá acesso aos resultados de todos os exames.

Sua participação é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) pode desistir e retirar seu consentimento em qualquer momento durante o decorrer da pesquisa, sem que isso prejudique sua assistência pela equipe de saúde.

EFEITOS ADVERSOS

Não é previsto efeitos adversos ao estudo, visto que a composição da dieta já é validada. Estamos apenas comparando duas formas de orientação da dieta, a forma didática de se prescrever algo já consolidado. De qualquer forma, está garantido seu direito de indenização diante de eventuais danos decorrente da intervenção.

OUTRAS INFORMAÇÕES

O (a) senhor (a) não terá nenhum custo por participar da pesquisa. Os gastos com transporte, exames laboratoriais e lanche (nos dias dos exames de sangue), serão ressarcidos pela pesquisa.

Seus dados são secretos e sigilosos de acordo com as normas brasileiras durante todas as fases da pesquisa. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade será preservada.

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá esclarecer dúvidas através dos seguintes contatos:

- Dra Bernardete Weber – Investigadora Principal: fone (xx-11) 3053-6611 (ramal 1124).
- Dr Otávio Berwanger – Investigador Responsável: fone (xx-11) 3053-6611 (ramal 8201).
- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração: fone (xx-11) 3886-4688. Para esclarecimentos sobre aspectos éticos do estudo. Rua Abrão Dib, 50 – Térreo – São Paulo, SP
- Contato por e-mail: projetoedicabr@gmail.com



COMO PARTICIPAR?

A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Para isso o(a) senhor(a) deve assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O senhor receberá uma cópia deste termo, com todas as informações e contatos dos pesquisadores. O(a) senhor(a) poderá deixar de participar do estudo em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, poderá retirar seu consentimento em qualquer momento.

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente desse estudo. Ainda, declaro que recebi todos os esclarecimentos necessários para compreender o estudo e tive tempo suficiente para decidir minha participação no estudo.

Nome do Paciente: _____

(ou representante legal)

Assinatura do Paciente: _____ Data: _____

(ou representante legal)

Investigador: _____

Assinatura: _____ Data: _____

ANEXO IV – Formulários DICA-Br - Admissional



ADMISSÃO			
Identificação		Iniciais do paciente	
n° do centro	n° do paciente	N° do prontuário	
Nome do paciente: _____			
Sexo:	☐ masculino DN: / /	Idade:	
☐ feminino		Estrangeiro: Sim ☐ Não ☐	
CPF: _____		Doc. de identificação: _____	
E-mail: _____			
Endereço: _____		Complemento: _____	
Cidade: _____		Estado: _____ CEP: _____	
Fone residencial: _____		Fone comercial: _____ Ramal: _____	
Fone celular: _____			
Pessoa de contato # 1 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)			
Nome: _____		Relação com o paciente: _____	
E-mail: _____			
Endereço: _____		Complemento: _____	
Cidade: _____		Estado: _____ CEP: _____	
Fone residencial: _____		Fone comercial: _____ Ramal: _____	
Fone celular: _____			
Pessoa de contato # 2 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)			
Nome: _____		Relação com o paciente: _____	
E-mail: _____			
Endereço: _____		Complemento: _____	
Cidade: _____		Estado: _____ CEP: _____	
Fone residencial: _____		Fone comercial: _____ Ramal: _____	
Fone celular: _____			
CRF preenchido por: _____ Data: _____			
Observações:			



ELEGIBILIDADE

Identificação

nº do centro

nº do paciente

Iniciais do paciente

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Incluir paciente que apresentar as seguintes características:

Idade $\geq$ 45 anos;

☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial coronariana (DAC) / Insuficiência coronariana (IOC) nos últimos 10 anos:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $>$ 70% do diâmetro de qualquer artéria coronária);
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; História de positividade a um teste de esforço com radionuclídeos, teste de esforço na ecocardiografia ou testes de esforço cardiovascular farmacológico demonstrando isquemia cardíaca);

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

- DAC tratada (Angioplastia/ stent / revascularização

☐ Sim ☐ Não

- Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; História de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia (mesmo que sem sintomas) ou um defeito segmentar fixo no teste por imagem de radionuclídeo (mesmo que sem sintomas);

☐ Sim ☐ Não

Evidência de AVC Isquêmico / AIT / AVE / Derrame nos últimos 10 anos:

- Diagnóstico médico de acidente vascular cerebral ou AIT; evidência de acidente vascular cerebral prévio na tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética;

☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial periférica (DAP) nos últimos 10 anos:

- DAP assintomática (relação tornozelo/braço $<$ 0,90 de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo anlográfico ou doppler demonstrando estenose $>$ 70% em uma artéria não cardíaca);
- DAP sintomática (Claudicação Intermitente)
- DAP tratada (Cirurgia vascular para doença aterosclerótica)
- Amputação (Amputação por causa arterial)
- Aneurisma de aorta
- O paciente apresenta uma ou mais das doenças citadas?

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Excluir paciente que apresente qualquer das características abaixo (nenhuma pode estar presente):

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impeça a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínico dos investigadores);
- Expectativa de vida menor do que 6 meses (exemplo: neoplasia metastática);
- Gravidez ou lactação;

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

☐ Sim ☐ Não

CRF preenchido por: _____ Data: _____

02



ELEGIBILIDADE

Identificação
nº do centro

nº do paciente

Iniciais do paciente

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca: ☐ Sim ☐ Não
- Insuficiência renal com indicação de diálise: ☐ Sim ☐ Não
- Insuficiência cardíaca congestiva: ☐ Sim ☐ Não
- Realizou transplante de órgãos: ☐ Sim ☐ Não
- Realizou gastroplastia: ☐ Sim ☐ Não
- É cadeirante: ☐ Sim ☐ Não
- Apresenta dificuldade para receber dieta VO: ☐ Sim ☐ Não
- O paciente apresenta uma ou mais das características citadas? ☐ Sim ☐ Não

PACIENTE ELEGÍVEL:

- Randomizar o paciente: ☐ Sim ☐ Não
- Se não, favor indicar a principal razão: ☐ Sim ☐ Não
- Recusa do paciente para assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: ☐ Sim ☐ Não
- Dificuldades com o sistema de randomização eletrônica: ☐ Sim ☐ Não
- Óbito antes da randomização: ☐ Sim ☐ Não
- Outra - favor indicar a principal razão: _____ ☐ Sim ☐ Não

CRF preenchido por: _____ Data: _____



RANDOMIZAÇÃO

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

A Randomização é feita exclusivamente via Internet pelo site:

<http://hcor.novatela.com.br/dicabr>

Para qual grupo o sistema alocou este paciente:

GRUPO 1 (PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR);

☐

GRUPO 2 (APENAS RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES);

☐

Data da randomização / /

CRF preenchido por: _____ Data: _____

ANEXO V – Formulários DICA-Br – Visita Clínica Inicial



DADOS BASAIS

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente DATA

1. Antropometria

Peso 1(Kg) Altura (m.) Peso 2(Kg) IMC (Kg/m²) Peso médio(kg) Circunferência da cintura 1 (cm) Circunferência da cintura 2 (cm) Circunferência da cintura média (cm)

1. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg) Pressão arterial diastólica (mmHg)

3. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl) LDL colesterol (mg/dl) HDL colesterol (mg/dl) Triglicérides (mg/dl) Glicemia de jejum (mg/dl)

4. Medicação

Anticoagulantes

AAS Sim NãoClopidogrel Sim NãoPrasugrel Sim NãoTicagrelor Sim NãoWarfarina Sim NãoOutro anticoagulante Sim NãoEspecificar:

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores Sim NãoDiurético tiazídico Sim NãoInibidor de ECA Sim NãoBloq. receptor Angiotensina II Sim NãoBloqueador de Renina Sim NãoAntagonista de canais de cálcio Sim NãoAntidiprantes e estatina Sim Não

Hipoglicemiantes

Metformina Sim NãoInsulina Sim NãoOutro hipoglicemiante oral Sim NãoEspecificar:

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____



DADOS BÁSIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

5. Características clínicas

Hipertensão arterial

☐ Sim ☐ Não

Diabetes Mellitus

☐ Sim ☐ Não

Dislipidemia

☐ Sim ☐ Não

História familiar de DAC

☐ Sim ☐ Não

Fumante ☐

Ex-fumante ☐

Nunca fumou ☐

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

Frequência de exposição a outras
pessoas fumando

Nunca ☐

1-2x/sem ☐

3-6x/sem ☐

Diário ☐

6. Fator Atividade Física

☐ Sedentário

☐ Atividade leve

☐ Atividade média

☐ Atividade alta

CRF preenchido por: _____ Data: _____



RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR



Recordatório Data

Pesquisador

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: Você é quem deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado)

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

ANEXO VI – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 15 dias




VISITA CLÍNICA DE 15 DIAS

Identificação
 n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA / /

Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

☐ Óbito Data do óbito ____/____/____
☐ Óbito Cardiovascular
☐ Desistência
☐ Esquecimento
☐ Internação

1. Medicação

Anticoagulantes

AAS ☐ Sim ☐ Não

Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não

Prasugrel ☐ Sim ☐ Não

Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não

Warfarina ☐ Sim ☐ Não

Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

Observações:

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não

Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não

Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não

Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não

Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não

Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ Não

Insulina ☐ Sim ☐ Não

Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____



RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR



Recordatório: Data:

Pesquisador:

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: 'Você é quem deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado')

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

ANEXO VII – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 45 dias



VISITA CLÍNICA DE 45 DIAS

 Identificação
 n° do centro

 n° do paciente

 Iniciais do paciente

 DATA / /

 Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

- ☐ Óbito ☐ Esquecimento
☐ Óbito Cardiovascular ☐ Internação
☐ Desistência

Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

- AAS ☐ Sim ☐ Não
 Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não
 Prasugrel ☐ Sim ☐ Não
 Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não
 Warfarina ☐ Sim ☐ Não
 Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não
 Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não
 Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não
 Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não
 Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não
 Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não
 Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

- Metformina ☐ Sim ☐ Não
 Insulina ☐ Sim ☐ Não
 Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

 Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

 Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

 AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

 Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

 Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

 Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data / /

2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

CRF preenchido por: _____ Data: _____

16

Observações:



RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR



Recordatório Data

Pesquisador

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: Você é quem deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado)

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

ANEXO VIII – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 06 meses




VISITA CLÍNICA DE 6 MESES

Identificação
 n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA /

Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

☐ Óbito
☐ Óbito Cardiovascular
☐ Desistência

☐ Esquecimento
☐ Internação

Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

AAS

☐ Sim ☐ Não

Clopidogrel

☐ Sim ☐ Não

Prasugrel

☐ Sim ☐ Não

Ticagrelor

☐ Sim ☐ Não

Warfarina

☐ Sim ☐ Não

Outro anticoagulante

☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores

☐ Sim ☐ Não

Diurético tiazídico

☐ Sim ☐ Não

Inibidor de ECA

☐ Sim ☐ Não

Bloq. receptor Angiotensina II

☐ Sim ☐ Não

Bloqueador de Renina

☐ Sim ☐ Não

Antagonista de canais de cálcio

☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

Metformina

☐ Sim ☐ Não

Insulina

☐ Sim ☐ Não

Outro hipoglicemiante oral

☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
 Data /

CRF preenchido por: _____ Data: _____



VISITA CLÍNICA 6 MESES

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

3. Antropometria

Peso 1(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso 2(Kg)

Peso médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

4. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mhg)

5. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

6. Características clínicas

Parou de fumar? ☐ Sim ☐ Não

Números de cigarros/dia

Frequência de exposição a outras pessoas fumando

Mantida ☐ Reduzida ☐

7. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____



RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR



Recordatório Data

Pesquisador

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: Você é quem deve responder esta questão, não sófio a resposta ao entrevistado)

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

ANEXO IX – Formulários DICA-Br – Visita Clínica 12 meses



VISITA CLÍNICA DE 12 MESES

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente DATA / / Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

☐ Óbito ☐ Esquecimento☐ Óbito Cardiovascular ☐ Internação☐ Desistência Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

AAS ☐ Sim ☐ NãoClopidogrel ☐ Sim ☐ NãoPrasugrel ☐ Sim ☐ NãoTicagrelor ☐ Sim ☐ NãoWarfarina ☐ Sim ☐ NãoOutro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ NãoDiurético tiazídico ☐ Sim ☐ NãoInibidor de ECA ☐ Sim ☐ NãoBloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ NãoBloqueador de Renina ☐ Sim ☐ NãoAntagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ NãoAntilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ NãoInsulina ☐ Sim ☐ NãoOutro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / / Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / / AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / / Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / / Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / / Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem Data / /

CRF preenchido por: _____ Data: _____



VISITA CLÍNICA 12 MESES

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

3. Antropometria

Peso 1(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso 2(Kg)

Peso médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

4. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mhg)

5. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

6. Características clínicas

Parou de fumar? ☐ Sim ☐ Não

Números de cigarros/dia

Frequência de exposição a outras pessoas fumando

Mantida ☐ Reduzida ☐

Recordatório de 24H (Atenção! Deverá ser inserido em www.zeroonze.com.br/nutriquant/)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____



RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR



Recordatório		Data	
Pesquisador			

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: Você é quem deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado)

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]