

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Uma revisão sobre os mecanismos da inflamação pós-prandial e sua  
relação com os componentes da dieta**

**Shaila Mourad**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

São Paulo  
2021

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Materiais e Métodos.....</b>	<b>5</b>
3.1 Critérios de inclusão.....	5
<b>4. Resultados e discussão.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1. Inflamação pós-prandial e tipo de refeição ingerida.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1.1 Carboidratos.....</b>	<b>8</b>
4.1.1.1 Fibras dietéticas.....	11
<b>4.1.2 Lipídios.....</b>	<b>14</b>
4.1.2.1 Metabolismo lipídico.....	14
4.1.2.2 Classificação e inflamação pós-prandial: visão geral.....	15
4.1.2.3 Ácidos graxos saturados.....	17
4.1.2.4 Ácidos graxos trans.....	17
4.1.2.5 Ácidos graxos insaturados.....	19
<b>4.1.3 Compostos fitoquímicos bioativos.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1.4 Probióticos.....</b>	<b>24</b>
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Referências.....</b>	<b>27</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGS.....	Ácido graxo saturado
ALA.....	Ácido alfa linolênico
CAT.....	Catalase
CCL5.....	Ligante 5 de quimiocina CC
DHA.....	Ácido docosahexanoico
EPA.....	Ácido eicosapentaenoico
EROs.....	Espécies reativas de oxigênio
GLP-1.....	Peptídeo semelhante a glucagon 1
HDL.....	High density lipoprotein
ICAM.....	Intercellular adhesion molecule
IL-1B.....	Interleucina 1 $\beta$
IL-4.....	Interleucina 4
IL-6.....	Interleucina 6
IL-10.....	Interleucina 10
LDL.....	Low density lipoprotein
LPS.....	Lipopolissacarídeo
NF-KB.....	Fator nuclear kappa B
NLRP3.....	Domínio pirina da família NLR contendo 3
PAI-1.....	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
PAMP.....	Padrões moleculares associados a patógeno
PCR.....	Proteína C-Reativa
PPAR $\gamma$ .....	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama
SICAM.....	Soluble Inter-cellular Adhesion Molecule-1
sVCAM-1.....	Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
SOD1.....	Superóxido dismutase 1
TG.....	Triglicérides
TLR4.....	Toll Like Receptor 4
TNF- $\alpha$ .....	Fator de Necrose Tumoral alfa
VLDL.....	Very low density lipoprotein

## RESUMO

MOURAD, S. **Uma revisão sobre os mecanismos da inflamação pós-prandial e sua relação com os componentes da dieta.** 2021. no. 1125-21. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia- Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

**INTRODUÇÃO:** A composição da dieta, em especial o perfil e a quantidade de lipídios presentes na refeição, influenciam qualitativamente e quantitativamente a resposta inflamatória do período pós-prandial. Há certos compostos, como fibras e compostos fenólicos bioativos, que são capazes de diminuir a inflamação pós-prandial. O quadro inflamatório transiente e de baixa intensidade característico do período pós-prandial está relacionado a uma piora da saúde e integridade do endotélio vascular, à resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Compreender de que forma a composição de macronutrientes e micronutrientes de uma refeição impacta o metabolismo pós-prandial pode servir como método de intervenção não-farmacêutica na diminuição da inflamação sistêmica decorrente de doenças crônicas inflamatórias, além de ser uma intervenção nutricional viável na prevenção da progressão de desfechos de diabetes mellitus tipo 2, obesidade, resistência insulínica e aterosclerose. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre os componentes da dieta e a resposta inflamatória pós-prandial. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Pesquisa nas bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science e Medline baseada nas palavras-chave: “inflammatory” OR “cytokines” OR “postprandial” OR “inflammation” OR “post-prandial” OR “meal” OR “diet”. **RESULTADOS:** A inflamação pós-prandial relacionada ao consumo de carboidratos pode-se manifestar em elevados níveis de IL-1 $\beta$  e IL-6, ativação do inflamassoma NLRP3 e resistência insulínica. O consumo de fibras, por outro lado, é capaz de diminuir os níveis de IL-6, TNF- $\alpha$  e aumentar os níveis de IL-10. Uma refeição rica em lipídios é capaz de aumentar a concentração de TNF- $\alpha$ , IL-6, inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1) e de moléculas de adesão, tais como ICAM-1 e VCAM-1 na circulação. O consumo de ácidos graxos saturados causa aumento imediato dos níveis de triglicérides e leva ao estresse oxidativo. O consumo de ácidos graxos *trans* aumenta a concentração de LDL e de proteína C reativa. Ingestão alimentos ricos em ácidos graxos insaturados aumenta a atividade da enzima antioxidante PON1, melhora as propriedades do HDL, diminui a oxidação do LDL, diminui as concentrações pós-prandiais de moléculas de adesão como sICAM-1 e sVCAM-1. O consumo de alimentos com compostos fitoquímicos bioativos diminui concentrações pós-prandiais de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Probióticos são capazes de diminuir respostas pós-prandiais de IL-6, CCL5 e TNF- $\alpha$  quando co-administrados em refeição rica em lipídios. **CONCLUSÃO:** O consumo de carboidratos de alto índice

glicêmico, refeições hiperlipídicas e ácidos graxos trans estão relacionados a um cenário pós-prandial pró-inflamatório quando comparados ao consumo de ácidos graxos poli-insaturados e de fibras.

## **1. Introdução**

O período pós-prandial, estado que segue imediatamente a ingestão de uma refeição, dispara um curso dinâmico de eventos em resposta ao alimento ingerido. É um importante período no qual uma inflamação transitória pode ocorrer (GOUVEIA-FIGUEIRA *et al.*, 2015). Sabemos ainda, que cada refeição provoca uma resposta inflamatória transiente e de baixa intensidade em comparação à resposta inflamatória clássica, que é dependente da qualidade e da quantidade do alimento ingerido (MARGIORIS, 2009).

Apesar de ser uma resposta inflamatória passageira, a importância do período pós-prandial deriva de que indivíduos com acesso a alimentos passam mais de 16 horas por dia no estado pós-prandial. Tanto a inflamação quanto a hiperglicemia e a hiperlipidemia decorrentes foram associadas a diversos quadros metabólicos em que há uma inflamação crônica basal, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose (MEESSEN *et al.*, 2019).

## **2. Objetivos**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os componentes da dieta e a resposta inflamatória pós-prandial, com enfoque aos componentes lipídicos provenientes da dieta, de modo a elucidar a relação desse fenômeno com o desenvolvimento de doenças crônicas inflamatórias.

## **3. Materiais e métodos**

Realizamos uma revisão na literatura para identificar publicações decorrentes de estudos clínicos e pré-clínicos, além de revisões sobre o tema. A revisão considerou as bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science e Medline. A pesquisa foi baseada nas palavras-chave: “inflammatory” OR “cytokines” OR “postprandial” OR “inflammation” OR “post-prandial” OR “meal” OR “diet”.

### **3.1. Critérios de inclusão**

Foram selecionados estudos clínicos publicados nos últimos vinte anos, ou seja, no período de

2000 a 2021. A determinação desse período foi realizada de acordo com uma breve pesquisa nas bases de dados previamente citadas, a qual mostrou um maior volume de artigos publicados após o ano 2000. Os artigos que estavam em língua inglesa, majoritariamente, e em língua portuguesa, minoritariamente, foram selecionados.

#### 4. Resultados e discussão

A tabela a seguir apresenta uma síntese dos principais resultados encontrados e serão discutidos a seguir:

<u>Nome do Estudo</u>	<u>Nutriente</u>	<u>Design do estudo</u>	<u>Parâmetro da inflamação pós-prandial</u>	<u>Observações</u>
MENG <i>et al.</i> , 2018	Carboidrato	Indivíduos que receberam durante 4,5 semanas dietas isoenergéticas, substituindo carboidratos simples, refinados e não refinados	Maior IL-6 simples > refinado > não refinado	Número de Participantes baixo (n =11)
TAY <i>et al.</i> , 2015	Carboidrato	Indivíduos obesos que receberam dietas hipocalóricas e isoenergéticas altas ou baixas em carboidratos. Parâmetros medidos após 24 e 52 semanas de protocolo	Dieta baixa em carboidratos aumentou mais o HDL e diminuiu triglicerídeos	Ambas as abordagens se comportaram de maneira similar na perda de peso
KHOURY <i>et al.</i> , 2014	Carboidrato	Homens em jejum que receberam achocolatado puro, achocolatado com 1,25% ou 2,5% de alginato	Adição de fibra induziu menor glicemia, insulinemia e apetite	Número de Participantes baixo (n =24)
HULL <i>et al.</i> , 2012	Carboidrato	Indivíduos que receberam iogurte controle ou iogurte acrescido de 6,25g ou 12,5g de polidextrose	Adição de fibra aumentou saciedade e diminuiu apetite	Participação de homens e mulheres
VITAGLIONE <i>et al.</i> , 2014	Carboidrato	Indivíduos obesos que receberam porções exatas de trigo refinado ou trigo 100% integral, durante 8 semanas.	Diminuição de TNF- $\alpha$ , aumento de IL-10 no grupo que recebeu trigo 100% integral	-

<u>Nome do Estudo</u>	<u>Nutriente</u>	<u>Design do estudo</u>	<u>Parâmetro da inflamação pós-prandial</u>	<u>Observações</u>
BAER <i>et al.</i> , 2004	Lipídio	Homens receberam dieta em que 8% da energia era proveniente de: 1) carboidratos; 2) ácido oleico; 3) ácido láurico, palmítico e mirístico; 4) ácido esteárico; 5) ácidos graxos trans e 6) 4% trans + 4% esteárico	Ácido graxo trans aumentou Proteína C reativa; IL-6 foi menor na dieta 2 quando comparada às dietas 3, 4 e 5	Apenas homens
AUSTIN <i>et al.</i> , 2021	Lipídio	Participantes receberam refeições isoenergéticas, em que mudava-se o teor de gorduras, a saber: 0 gorduras; apenas gorduras saturadas; apenas gorduras poli-insaturadas; mistura entre gorduras saturadas e poli-insaturadas	Ácidos graxos poli-insaturados, com ou sem ácidos graxos saturados, diminuíram níveis pós-prandiais de triglicerídeos	Número de Participantes baixo (n =15)
XU <i>et al.</i> , 2018	Lipídio	Participantes com síndrome metabólica que receberam AG ômega 3 ou placebo, durante 8 semanas.	Diminuição de TNF- $\alpha$ e triglicerídeos com AG ômega 3	-
PARK e colaboradores, 2018	Lipídio	Indivíduos com sobrepeso que receberam café da manhã com: 0g de abacate, 68g de abacate ou 136g abacate.	Ingestão de abacate induziu diminuição da glicemia e insulinemia pós-prandial e menor concentração de TNF- $\alpha$	-
DI RENZO <i>et al.</i> , 2019	Lipídio	Indivíduos saudáveis que receberam, durante 6 semanas, 40g de avelãs	Aumento de SOD-1 e CAT; aumento de PPAR $\gamma$ após suplementação com avelãs	Número de Participantes baixo (n =24)

<u>Nome do Estudo</u>	<u>Nutriente</u>	<u>Design do estudo</u>	<u>Parâmetro da inflamação pós-prandial</u>	<u>Observações</u>
GIUSEPPE <i>et al.</i> , 2008	Compostos fitoquímicos bioativos	Indivíduos saudáveis que consomem até 20g de chocolate meio amargo a cada 3 dias foram comparados com indivíduos que não consomem nenhum tipo de chocolate	Grupo que consome chocolate apresenta menores níveis de PCR	-
SCHELL <i>et al.</i> , 2019	Compostos fitoquímicos bioativos	Indivíduos com diabetes tipo II receberam refeições café da manhã com 0g de framboesas ou 250g de framboesas	Grupo que recebeu framboesa apresentou menores níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$	Número de Participantes baixo (n=15)
SANTAGELLO <i>et al.</i> , 2016	Compostos fitoquímicos bioativos	Indivíduos com diabetes tipo II consumiram azeite de oliva refinado durante 4 semanas e, depois deste período, consumiram azeite de oliva extra virgem durante 4 semanas.	No final das 8 semanas, observou-se redução da glicemia, hemoglobina glicada e visfatina	Número de Participantes baixo (n=11)

Tabela 1: Resumo de alguns ensaios clínicos discutidos nesta revisão

#### 4.1. Inflamação pós-prandial e tipo de refeição ingerida

##### 4.1.1 Carboidratos

Carboidratos são o principal substrato do metabolismo energético e diversas classificações são propostas para esses macronutrientes, sendo a maioria delas relacionada à estrutura química. Os carboidratos são moléculas formadas por monômeros de glicose, lactose ou frutose (CUMMINGS; STEPHEN, 2007). Monossacarídeos são formados por 1 monômero, dissacarídeos são formados por 2 monômeros, oligossacarídeos são formados por 3 a 9 monômeros e polissacarídeos são formados por 10 ou mais monômeros. (CUMMINGS; STEPHEN, 2007)

Devido à variabilidade da resposta glicêmica que cada carboidrato pode induzir, foi proposta mais uma classificação: o índice glicêmico. O índice glicêmico é calculado por grama de carboidrato e, basicamente, alimentos de alto índice glicêmico produzem um pico maior de glicose sanguínea pós-prandial e uma maior resposta geral de glicose durante as 2 primeiras horas após o consumo desse alimento (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002; VENN; GREEN, 2007). Além do índice glicêmico, outra classificação proposta é a de carga glicêmica: a carga glicêmica é calculada

multiplicando-se o índice glicêmico do alimento pela quantidade total de carboidrato presente em uma porção do mesmo, e nos fornece uma visão global sobre o quanto de insulina é demandada fisiologicamente em resposta à digestão de cada carboidrato. (VEGA-LÓPEZ; VENN; SLAVIN, 2018). A classificação dos carboidratos baseado em seu índice glicêmico, carga glicêmica e tamanho da cadeia de monômeros que formam o composto é interessante para determinar a biodisponibilidade e também a velocidade de absorção que determinado carboidrato vai apresentar *in vivo* (ENGLYST; ENGLYST, 2005). Nesse sentido, diversos estudos foram consistentes em mostrar que o efeito agudo de carboidratos de baixo índice glicêmico relaciona-se a menor resposta glicêmica e insulinêmica. (VEGA-LÓPEZ; VENN; SLAVIN, 2018)

A Associação Americana de Diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006) recomenda que monitorar a ingestão de carboidratos é uma estratégia importante para controlar o impacto glicêmico de uma refeição. Sobretudo, preconiza que monitorar a carga e o índice glicêmico da refeição fornece um benefício adicional no controle do diabetes do que apenas considerar a quantidade total de carboidratos da mesma. Essa recomendação baseia-se no fato de que a liberação de insulina é dada pelo estímulo glicêmico, que por sua vez é maior em alimentos de alto índice glicêmico. Antes de ser liberada, a insulina é transcrita, processada e armazenada em vesículas pelas células  $\beta$ -pancreáticas. Quando há aumento de glicose plasmática ocorre exocitose das vesículas que contém insulina, culminando na sua atuação nos tecidos (YAU; MACLAREN; SPERLING, 2018).

Os disparos exacerbados e crônicos nas células  $\beta$  pancreáticas para produção de insulina podem culminar na diminuição da função dessas células ao mesmo tempo em que a resistência insulínica se instala (RACHDAOUI, 2000). Uma das causas da resistência insulínica é a inflamação de baixo grau e transitória (como a observada no período pós-prandial). Assim, estratégias dietéticas para diminuir esse quadro inflamatório se mostram interessantes no controle da resistência à insulina, que envolve diversas vias metabólicas.

Uma das vias metabólicas que tem alta relação com a resistência à insulina é a via do *Toll-like* receptor (TLR), especialmente o TLR-4 que pertence a essa família de receptores capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), LPS e também alguns ligantes endógenos, como AGS e LDL oxidado. O TLR-4, quando se liga a AGS, pode aumentar a expressão do gene IK $\beta$ -quinase (IKK $\beta$ ) e de mediadores pró-inflamatórios como IL-6 e IL-1 $\beta$  nos macrófagos do tecido adiposo, além de levarem a uma mudança de fenótipo de macrófagos de M2 para M1 - sendo este um fenótipo altamente inflamatório e relacionado à resistência insulínica (ZAND; MORSHEDZADEH; NAGHASHIAN, 2017). A IL-1 $\beta$  exerce seus efeitos inflamatórios por induzir a sinalização de diversas cascatas metabólicas as quais podem levar à indução da atividade da óxido

nítrico sintase que estimula a produção de altos níveis de óxido nítrico intracelular. A óxido nítrico sintase é predominantemente governada pelo fator de transcrição NF-kB, que representa uma família de fatores de transcrição que podem regular uma grande variedade de genes envolvidos em respostas imunes e inflamatórias: NF-kB atua como mediador central da indução de genes pró-inflamatórios (LIU *et al.*, 2017).

DROR *et al.*, (2017) documentaram que o aumento pós-prandial na glicose plasmática é capaz de levar a uma elevação aguda de IL-1 $\beta$ , derivada de macrófagos, o que contribui para secreção de insulina pós-prandial através dos receptores de IL-1 expressos abundantemente nas células  $\beta$  (as células  $\beta$  pancreáticas apresentam maior expressão de receptores de IL-1 do que qualquer outro tecido). A insulina secretada reforça um estado inflamatório por estimular os macrófagos a produzirem mais IL-1 $\beta$ . Além disso, a insulina secretada aumenta a captação de glicose via transportador GLUT-1 (isoforma expressa abundantemente em células do sistema imune), com produção subsequente de espécies reativas de oxigênio, ativando o inflamassoma NLRP3. O inflamassoma NLRP3 é um sensor crítico de sobrecarga de nutrientes, e processa pró-IL-1 $\beta$  a sua forma ativa em várias desordens metabólicas (DROR *et al.*, 2017).

Além de estar relacionado ao processo aterosclerótico, o inflamassoma NLRP3 também está associado à obesidade e o desenvolvimento de resistência à insulina. Como observaram VANDANMAGSAR *et al.*, (2011), o inflamassoma NLRP3 desempenha um papel fundamental por conseguir regular a magnitude e o desenvolvimento da inflamação, com impacto na sinalização da insulina. Além disso, os autores citados observaram que a expressão de IL-1 $\beta$  e do NLRP3 no tecido adiposo coincidiram com o desenvolvimento de resistência à insulina e quadros mais graves de diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos obesos.

Como abordado anteriormente, o índice glicêmico dos carboidratos relaciona-se com os disparos de insulina que, por sua vez, relacionam-se com a inflamação sendo que as desordens metabólicas como diabetes tipo 2 e obesidade são marcadas por um quadro inflamatório persistente. CERIELLO *et al.*, (2002) demonstraram que em pacientes com diabetes tipo 2, ocorre um aumento significativo de nitrotirosina no período pós-prandial. O mesmo grupo demonstrou que a concentração plasmática de nitrotirosina em jejum foi significativamente maior em pacientes diabéticos do que no controle saudável (CERIELLO *et al.*, 2001). A nitrotirosina, um indicador indireto da produção de peroxinitrito, é capaz de induzir disfunção endotelial, que é um complicador de alguns fatores de risco cardiovasculares. (MIHM; JING; BAUER, 2000). Para avaliar o efeito do índice glicêmico sobre alguns parâmetros metabólicos, (MENG *et al.*, 2018) dividiram adultos em três grupos: esses grupos receberam dietas isoenergéticas e com porcentagem similar de energia proveniente de

carboidratos, sendo que um recebia maior porção de carboidratos simples (principalmente sacarose e xarope de milho rico em frutose), outro grupo recebia mais carboidratos refinados (principalmente arroz branco, pão branco) e o restante recebia carboidratos não refinados (principalmente arroz integral, pão integral). Após mais de 4 semanas de estudo, verificou-se que o grupo que recebeu carboidratos simples tinha secreção maior de IL-6 do que o grupo que recebeu carboidratos refinados e este, por sua vez, maior do que o grupo que recebeu carboidratos não-refinados.

Embora monitorar o índice glicêmico dos carboidratos seja uma estratégia preconizada pela Associação Americana de Diabetes, a mesma afirma que a perda de peso é recomendada para indivíduos obesos e que apresentam ou estão sob risco de desenvolver diabetes tipo 2. Para atingir a perda de peso, a abordagem primária e principal é reduzir a ingestão energética (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006). A perda de peso é uma intervenção fundamental para controlar a inflamação em indivíduos com sobrepeso. O excesso de tecido adiposo está fortemente relacionado a concentrações elevadas de biomarcadores de inflamação como PCR, IL-6, TNF- $\alpha$  e receptores de TNF, sendo que a inflamação sistêmica pode ser a base do desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas à obesidade (ALVAREZ *et al.*, 2009). MANNING *et al.*, (2008) demonstraram que houve um aumento significativamente maior nas concentrações plasmáticas de IL-6 em indivíduos obesos, se comparados a indivíduos eutróficos quando ambos ingerem o mesmo tipo de refeição, sugerindo que a obesidade aumenta a resposta de citocinas inflamatórias no período pós-prandial.

Diminuir a ingestão energética com o objetivo de perder peso, como recomenda a Associação Americana de Diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006) vai ao encontro do que TAY *et al.* (2015) reportaram: tanto uma dieta hipocalórica baixa em carboidratos como uma dieta hipocalórica rica em carboidratos quando unidas à um programa de mudança de estilo de vida (como prática constante de atividade física) foram capazes de promover intensa perda de peso, melhorar a resistência à insulina e diminuir o risco de doenças cardiovasculares em adultos obesos com diabetes tipo 2. A dieta baixa em carboidratos, se comparada à rica em carboidratos, foi capaz de reduzir ainda mais as medicações que os indivíduos tomavam por conta da diabetes e melhorou o perfil lipídico diurno, bem como promoveu uma melhora na estabilidade de glicose sanguínea. O estudo clínico desenhado por TAY, J. *et al.* (2015) consistia em dietas isoenergéticas com baixa ou alta oferta de carboidratos. Avaliando-se o desfecho de perda de peso, ambas se comportaram de maneira similar, sugerindo que o déficit energético é um fator primordial para emagrecimento.

#### **4.1.1.1 Fibras dietéticas**

As fibras podem ser definidas como carboidratos solúveis e não solúveis, não digeríveis, que são encontrados intrínsecos e intactos nas plantas, bem como outros carboidratos não digeríveis e sintéticos (GIBSON *et al.*, 2017). Dentre as fibras não sintéticas, podemos citar: celulose, goma guar, pectina, alginato e inulina e, dentre as fibras sintéticas, temos compostos como polidextrose e galactooligossacarídeos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

No Brasil, as alegações funcionais permitidas para alguns dos constituintes dessa classe de compostos englobam efeitos benéficos na saúde tais como: auxiliar no funcionamento do intestino, reduzir o colesterol sanguíneo e auxiliar na absorção de cálcio dos alimentos e na sua retenção nos ossos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA *et al.*, 2018).

Além das alegações permitidas por legislação, alguns estudos clínicos apresentam resultados consistentes com a hipótese de que algumas fibras são capazes de ajudar no controle glicêmico. Um desses estudos foi o de KHOURY *et al.*, (2014), com homens saudáveis que receberam três refeições: achocolatado, achocolatado acrescido de alginato e achocolatado acrescido de o dobro de alginato que a segunda refeição. Verificou-se que o achocolatado acrescido de alginato foi capaz de diminuir o pico de glicose, se comparado à refeição de achocolatado sem alginato e que o pico de insulina, 30 minutos após essa refeição foi cerca de 50% menor nos indivíduos que tomaram achocolatado com alginato do que aqueles que tomaram o achocolatado isoladamente, mostrando que o alginato pode diminuir os picos glicêmicos e de insulina que se verificam no período pós-prandial. Anos antes desse estudo, HULL *et al.*, (2012) selecionaram adultos saudáveis e administraram a eles três iogurtes 90 minutos antes de um almoço *ad libitum*: o primeiro era o iogurte controle; o segundo, iogurte com polidextrose; o terceiro, iogurte com o dobro de polidextrose que o segundo. Os participantes que consumiram o terceiro iogurte ingeriram significativamente menor quantidade de energia no almoço, sendo que esse déficit não foi compensado no resto do dia. Os participantes que consumiram iogurtes com polidextrose tiveram aumento de saciedade e diminuição de apetite após o consumo dessa bebida, sendo que o segundo iogurte causou menor desconforto abdominal. Esses achados sugerem que o consumo de algumas fibras pode ser uma estratégia viável para controle de peso, uma vez que podem proporcionar redução de ingestão energética. As fibras podem, também, ter impacto benéfico sob o contexto da inflamação pós-prandial. MANNING *et al.*, (2008) verificaram que a concentração plasmática de IL-6 foi menor após uma refeição de baixo índice glicêmico e rica em fibras, se comparada a uma refeição de alto índice glicêmico e pobre em fibras. A ingestão de refeições ricas em fibras diminui a inflamação aguda. O mecanismo relacionado aos efeitos anti-inflamatórios das fibras dietéticas ainda não está bem elucidado e são necessários mais estudos a respeito, mas sugere-se que

as fibras são capazes de interferir em algum estado transiente de estresse oxidativo que ocorre após a ingestão de macronutrientes, apresentando atividade antioxidante. (ESPOSITO, K. *et al.*, 2003a).

LIESE *et al.*, (2005) avaliaram dados de quase 1000 participantes e concluíram que a ingestão de fibras foi positivamente associada à sensibilidade à insulina, já que encontraram nessas pessoas menores concentrações plasmáticas de insulina em jejum, de forma inversamente proporcional ao acúmulo de tecido adiposo. Em outro estudo, indivíduos adultos obesos receberam produtos refinados derivados do trigo ou produtos contendo grãos de trigo 100% integral (rico em fibras). Após 8 semanas de acompanhamento, observou-se que o grupo que recebeu produtos de trigo totalmente integral apresentou significativa redução sérica de concentração TNF- $\alpha$  e significativo aumento de IL-10 (citocina anti-inflamatória), bem como presença de cerca de duas vezes mais ácido ferúlico nas fezes, se comparado ao grupo controle (VITAGLIONE *et al.*, 2014). O ácido ferúlico é um dos compostos fenólicos mais presentes nos grãos de trigo (PHENOL EXPLORER, 2021a) e suas propriedades benéficas à saúde podem ser atribuídas à modulação da microbiota, com melhora da função intestinal (SONG *et al.*, 2020). Em outro estudo conduzido com participantes que apresentavam síndrome metabólica, os indivíduos passaram por duas intervenções dietéticas de 4 semanas: uma rica em carboidratos saudáveis (64g de fibras por dia, sendo proveniente de amido resistente (21g/dia), arabinoxilano (16g/dia) e de outros tipos de fibra) e a outra rica em carboidratos refinados, tendo 18g de fibras por dia, 4g/dia provenientes de arabinoxilano e 3g/dia provenientes de amido resistente. Os autores verificaram que os parâmetros de lipídemia pós-prandial melhoraram nos indivíduos após a dieta rica em fibras, que apresentaram menores concentrações de triglicerídeos plasmáticos, maiores concentrações de ácidos graxos livres e maior expressão do gene que leva à transcrição da enzima lipase lipoproteica (LPL)(SCHIOLDAN *et al.*, 2017). A LPL é uma enzima determinante para a depuração de triglicerídeos plasmáticos, hidrolisando-os a ácidos graxos e glicerol, moléculas que conseguem ser utilizadas como fonte de energia nos tecidos (KERSTEN, 2014).

As propriedades benéficas das fibras alimentares foram também verificadas em crianças. NICOLUCCI e colaboradores (2017) desenharam um estudo com crianças obesas ou com sobrepeso, sendo que um grupo recebeu bebida controle de maltodextrina e o outro grupo recebeu inulina enriquecida com oligofrutose uma vez por dia, durante 16 semanas. Após esse período, as crianças que receberam inulina apresentaram significativa redução de gordura corporal e das concentrações séricas de IL-6 e de triglicerídeos, mostrando que os prebióticos podem ser uma intervenção plausível na população pediátrica com sobrepeso. Um mecanismo proposto para esse efeito benéfico na saúde é de que as fibras podem estimular seletivamente a proliferação de algumas populações bacterianas na microbiota intestinal, a exemplo de *Bifidobacterium* spp. O decréscimo de espécies desse gênero,

bem como do gênero *Bacteroidetes* foi encontrado em adultos que apresentam diabetes se comparados a indivíduos saudáveis (SCHWIERTZ *et al.*, 2010).

#### **4.1.2 Lipídios**

##### **4.1.2.1. Metabolismo Lipídico**

Após serem absorvidos, os lipídios da dieta são incluídos nos quilomícrons, que são lipoproteínas sintetizadas pelos enterócitos, que apresentam densidade baixa e alta concentração de triglicerídeos. Os quilomícrons são transportados do intestino para a circulação linfática e posteriormente para a circulação sistêmica. Na circulação sanguínea, os quilomícrons interagem com as lipoproteínas de densidade alta (HDL), que são lipoproteínas de maior densidade e ricas em fosfolipídios, se comparadas aos quilomícrons. Nessa interação entre HDL e quilomícrons, os quilomícrons recebem novas apolipoproteínas em sua estrutura. Nos capilares do sistema circulatório, a enzima lipase lipoproteica degrada as triglicérides dos quilomícrons em ácidos graxos e glicerol, que podem ser captados pelos tecidos periféricos. Após a ação da LPL, os quilomícrons, agora com menor quantidade de triglicerídeos e com diferente conteúdo de apolipoproteínas em sua superfície, são chamados de quilomícrons remanescentes e podem ser internalizados pelo fígado (KLOP *et al.*, 2012). Os lipídios que chegam ao fígado através dos quilomícrons remanescentes ou que são sintetizados no próprio órgão são secretados na forma de partículas de densidade muito baixa (VLDL) para a circulação sanguínea, onde podem intercambiar apolipoproteínas e receber colesterol das HDL. Os triglicerídeos das VLDL podem ser hidrolisados pela LPL, liberando ácidos graxos livres e glicerol, o que converte as VLDL a VLDL remanescentes, com menor conteúdo de triglicerídeos.

As VLDL remanescentes também são reconhecidas pelo fígado e internalizadas - esse passo é fundamental para o *clearance* de colesterol, pois as VLDL remanescentes são ricas em colesterol que receberam das HDL e o fígado é o único órgão capaz de degradar colesterol pela síntese de ácidos biliares. As VLDL remanescentes também podem sofrer ação da lipase hepática e serem transformadas a lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que dão origem às lipoproteínas de densidade baixa (LDL) que podem ser captadas por tecidos periféricos e pelo fígado (YANG *et al.*, 2020). Altas concentrações plasmáticas de LDL derivam da alta produção dessas partículas ou do seu baixo *clearance*. Tanto a produção como o *clearance* de LDL dependem da expressão de receptores de LDL pelo fígado que são determinados pelo conteúdo de colesterol dos hepatócitos: quanto mais colesterol, menor a expressão desses receptores de LDL pelo fígado (FEINGOLD *et al.*, 2021) e uma das causas desse maior conteúdo de colesterol é a ingestão excessiva de lipídios (MINEO, 2020).

O consumo excessivo de lipídios e a hipertrigliceridemia que se observa no período pós-prandial resulta em altas concentrações de quilomícrons, VLDL e seus remanescentes. Existe uma concepção de iniciação de aterosclerose, justamente, pelos remanescentes de quilomícrons e VLDL: essas partículas são capazes de entrar no espaço sub-endotelial e isso geralmente é um processo não patológico, porque os remanescentes são capazes de deixar esse espaço sub-endotelial. Porém, a retenção desses remanescentes pode ocorrer na presença de excesso de matriz extracelular e proteoglicanos, sendo que eles podem ser facilmente fagocitados por macrófagos residentes no espaço sub-endotelial, além de o próprio fato de haver remanescentes circulantes também contribuir para a presença dos macrófagos nesse espaço. Os monócitos podem se ligar a esses remanescentes, ativando-se e se diferenciando em macrófagos que expressam moléculas de adesão em sua superfície, estimulando a expressão de moléculas de adesão no endotélio, permitindo que haja macrófagos residentes no endotélio e que migram do endotélio para o espaço sub-endotelial. Esses macrófagos mudam para um fenótipo altamente aterogênico quando em cenário de alta e prolongada concentração de remanescentes (KLOP *et al.*, 2012). Há outros mecanismos propostos que correlacionam a hipertrigliceridemia pós-prandial ao desenvolvimento de aterosclerose. Diversos estudos (ZHAO *et al.*, 2021) verificaram que a vasodilatação apresenta um dano transitório no período pós-prandial e está inversamente relacionada à concentração de triglicerídeos plasmáticos. Esse fator contribui para a progressão da aterosclerose à medida que um desequilíbrio entre as funções vasodilatadoras e vasoconstritoras do endotélio é uma das características da disfunção endotelial que se observa nessa doença.

Outro fator que contribui para a disfunção endotelial é o estresse oxidativo (KHROSRAVI *et al.*, 2019) e a relação entre este fator e a hiperlipidemia pós-prandial foi observada em um estudo conduzido por TSAI *et al.*, (2004), em que verificaram que a hipertrigliceridemia pós-prandial estava relacionada a um decréscimo dos níveis de GSH-PX, que é uma enzima antioxidante. Esses autores verificaram na urina dos sujeitos a presença de 8-PGF-2, que é um radical livre produto da modificação oxidativa do ácido araquidônico.

#### **4.1.2.2. Classificação e inflamação pós-prandial: visão geral**

Os lipídios ou gorduras são macronutrientes e podem ser classificados de diversas maneiras, sendo uma delas a presença ou não de ácidos graxos em sua estrutura. Os ácidos graxos, por sua vez, podem ser classificados pelo tamanho da cadeia (pequena, média, longa e muito longa), presença, número e posição de duplas ligações na cadeia lateral (saturados, monoinsaturados (n-7 ou n-9),

polinsaturados (n-3, n6, n9)) além da configuração e conjugação das ligações duplas (*cis*, *trans*, duplas ligações conjugadas ou não-conjugadas) (LIEBISCH *et al.*, 2020).

A distinção entre os tipos de ácidos graxos é fundamental, uma vez que quantidade e qualidade destes compostos em uma refeição desempenha um papel central na fisiologia e fisiopatologia da resposta inflamatória pós-prandial. A inflamação de baixa intensidade mostrou-se um importante fator no comprometimento da funcionalidade do endotélio vascular, fígado, epitélio gastrointestinal e tecido adiposo - tal importância deriva do fato de que a maior parte da população está em constante estado pós-prandial (MARGIORIS, 2009). Este tipo de inflamação é um dos principais contribuintes para o processo aterosclerótico (MAGNÉ *et al.*, 2010) e, inclusive, a magnitude da lipídemia pós-prandial é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e tem sido sugerida como um fator preditivo para o risco de infarto agudo do miocárdio (BURDGE; CALDER, 2005). A hipertrigliceridemia pós-prandial aumenta os níveis circulantes de leucócitos e resulta na ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) em monócitos (MAGNÉ *et al.*, 2010).

A ingestão de uma refeição mista contendo lipídios pode aumentar as endotoxinas plasmáticas, sendo que essa endotoxemia está relacionada a um aumento de concentrações plasmáticas de IL-6 e a um cenário pró-inflamatório (LAUGARETTE *et al.*, 2007). A endotoxemia acontece quando, devido a um aumento da permeabilidade intestinal, as partículas de LPS passam do lúmen intestinal para a lâmina própria, caindo na circulação sanguínea, podendo provocar inflamação a nível sistêmico (ROHR *et al.*, 2019). A endotoxemia leva a um aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS) (PEARCE; HILL; TREMELLEN, 2019) e isso pode estar relacionado a um perfil aterogênico: o aumento de EROS pode provocar mudança na estrutura de células do endotélio e isso pode culminar em uma lesão endotelial, que é o primeiro passo de uma lesão aterosclerótica; além de que o aumento de EROS facilita a oxidação do LDL, e o LDL oxidado estimula de moléculas de adesão, recrutando monócitos que podem se diferenciar em macrófagos, fagocitando o LDL oxidado e dando origem a células espumosas, um marcador da progressão do processo aterosclerótico (KHROSRAVI *et al.*, 2019).

Não apenas os lipídios levam a um aumento de LPS que, por sua vez, está relacionado ao aumento de citocinas inflamatórias, como também os lipídios por si só levam a um aumento desse quadro inflamatório no período pós-prandial: Em indivíduos saudáveis, uma refeição rica em lipídios é capaz de aumentar a circulação no plasma sanguíneo de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), e de moléculas de adesão, tais como ICAM-1 e SICAM-1 (NAPPO *et al.*, 2002). Portanto, há uma íntima relação entre lipídios provenientes da dieta, endotoxemia, inflamação pós-prandial, EROS e aterosclerose, mostrando que mesmo que a

inflamação pós-prandial seja um quadro transitório, as cascatas metabólicas ativadas podem culminar no desenvolvimento de doenças marcadas pela inflamação crônica, como é o caso da aterosclerose.

#### 4.1.2.3 Ácidos graxos saturados

A Associação Americana Cardiovascular (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2017) pontua que as doenças cardiovasculares estão dentre as maiores causas de mortes em todo o mundo e recomenda uma redução no consumo de ácidos graxos saturados a fim de reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Uma única refeição rica em gordura saturada é capaz de causar um aumento imediato nas triglicérides (TG), estresse oxidativo e inflamação, que correspondeu a uma piora pós-prandial na disfunção do endotélio, na vasoconstrição e pressão arterial sistólica (MAFFEIS *et al.*, 2012). Uma refeição rica em gorduras, com metade da quantidade desse macronutriente correspondendo a gorduras saturadas, modifica propriedades do endotélio e sua função antiplaquetária para um perfil mais aterogênico, sendo que estas mudanças podem ser parcialmente diminuídas pela presença de substâncias antioxidantes, que podem estar presentes na dieta (ESPOSITO, K. *et al.*, 2003b).

#### 4.1.2.4 Ácidos graxos trans

A maioria dos ácidos graxos *trans* da dieta se origina durante o processo de hidrogenação de ácidos graxos poli-insaturados, em que a posição de duplas ligações naturalmente presentes na configuração *cis* pode ser alterada para a configuração *trans* (KUMMEROW, 2009).

Os ácidos graxos *trans* são capazes de inibir a conversão de ácido linoleico em ácido araquidônico. A menor disponibilidade de ácido araquidônico prejudica a produção de prostaglandina H2 pela enzima COX. Essa prostaglandina é precursora de tromboxanos, prostaciclina (PGI2) e prostaglandina E2 (PGE2) (KUMMEROW, 2009). Um balanço adequado entre tromboxano que é responsável pela agregação plaquetária e prostaciclina que inibem a agregação plaquetária é fundamental para que o sistema hemostático não tenha desordens pró-trombóticas e nem pró-hemorragicas (CHENG, Y. *et al.*, 2002). A presença de ácidos graxos *trans* inibe a liberação de PGI2 pelas células, favorecendo um cenário de agregação plaquetária com formação de trombos (KUMMEROW; MAHFOUZ; ZHOU, 2007).

O consumo de ácidos graxos *trans* pode comprometer a funcionalidade do endotélio, além de estar relacionado a um cenário pró-inflamatório. Nesse sentido, Baer, D.J. *et al.*, (2004) desenharam um estudo para avaliar o papel de diferentes ácidos graxos nas concentrações de marcadores de inflamação em homens adultos e saudáveis. Para isso, planejaram uma dieta com aproximadamente a mesma quantidade de macronutrientes, onde 8% da energia total eram provenientes de: 1) carboidratos; 2) ácido oleico; 3) ácido láurico, palmítico e mirístico; 4) ácido esteárico; 5) ácidos graxos *trans* e 6) 4% *trans* + 4% esteárico. Os autores verificaram que as concentrações de proteína C reativa e de e-Selectina foram maiores após consumo de uma dieta rica em ácidos graxos *trans* do que após o consumo de uma dieta rica em carboidratos e que as concentrações de IL-6 foram menores após consumo da dieta rica em ácido oleico do que após o consumo das dietas 3, 4 e 5. Os achados sugerem que a ingestão de ácidos graxos *trans*, além de aumentarem a concentração de proteína C reativa (que, por si só, já é um risco para doenças cardiovasculares), aumentam também a concentração de LDL, fator também de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, sugerem que o consumo de um padrão de dieta rico em ácido oleico pode exercer um efeito protetor em relação a doenças cardiovasculares.

Antes de Baer *et al.*, (2004), outros autores já haviam reportado os potenciais efeitos maléficos dos ácidos graxos *trans* na saúde cardiovascular. Em estudo prospectivo, OOMEN *et al.*, (2001) acompanharam dezenas de participantes por 10 anos que foram divididos em três grupos de acordo com o consumo de ácidos graxos *trans*. Os pesquisadores verificaram que, após os ajustes estatísticos, o risco de doença coronariana era cerca de duas vezes maior entre o grupo que consumia mais ácidos graxos *trans* em relação ao grupo que consumia menos. Em meta análise de 43 estudos, (ZHU; BO; LIU, 2019) verificaram que o consumo de ácidos graxos *trans* está relacionado ao risco de doença cardiovascular e apresenta relação dose-resposta.

WILLETT *et al.*, (1993) apontaram que a gordura *trans* proveniente de fontes vegetais (quando sofrem processo de hidrogenação) seria mais prejudicial do que a gordura *trans* proveniente de fonte ruminante (presente na gordura animal). Por outro lado, OOMEN *et al.*, (2001) avaliaram, também, o consumo de diferentes fontes de ácidos graxos *trans* no risco de doenças coronarianas e verificaram que ácidos graxos *trans* provenientes tanto de fonte ruminante como de fonte vegetal causaram um risco similar nos indivíduos para desenvolvimento de doenças coronarianas. Apesar desses resultados parecerem discordantes, é viável pensar que os ácidos graxos *trans* provenientes de fontes vegetais desempenham um papel mais prejudicial por estarem presentes na dieta em maior quantidade e diversidade de alimentos do que os ácidos graxos *trans* presentes em animais (ZHU; BO; LIU, 2019).

#### 4.1.2.5 Ácidos graxos insaturados

A Associação Americana do Coração (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2007) recomenda o consumo de gorduras poli-insaturadas, principalmente ácido linoleico, pois estas diminuem o risco de doenças cardiovasculares (um pouco mais do que as gorduras monoinsaturadas, principalmente ácido oleico) quando substituem gorduras saturadas.

No contexto de gorduras poli-insaturadas, estudos em humanos mostraram-se consistentes sobre os efeitos benéficos dos ácidos graxos tipo ômega 3 na redução do risco de doenças cardiovasculares (LEE *et al.*, 2009). Dentro dessa classe de ácidos graxos, ganham destaque três compostos: ALA, EPA e DHA, sendo que ALA exerce seus principais efeitos através da modulação de lipoproteínas, enquanto EPA e DHA reduzem a síntese de triacilgliceróis e adiposidade (POUDYAL *et al.*, 2011).

AUSTIN *et al.*, (2021) verificaram que as concentrações de triglicerídeos foram significativamente menores nos indivíduos que receberam refeições contendo apenas EPA e DHA ou EPA, DHA e óleo de coco, se comparados ao grupo placebo e ao grupo que recebeu apenas óleo de coco, mostrando os efeitos benéficos de redução de hiperlipidemia que ácidos graxos poli-insaturados, isolados e também quando combinados com alimentos ricos em ácidos graxos saturados, podem oferecer. Os efeitos benéficos do ômega 3 também foram verificados em pacientes com síndrome metabólica, que apresentaram diminuição de concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  e triglicerídeos após 12 semanas de suplementação com EPA e DHA (XU *et al.*, 2018).

A dieta rica em ácidos graxos mono e poli-insaturados é comum na população mediterrânea e vem se mostrando eficaz pela menor incidência de doenças cardiovasculares nos seus adeptos (ESTRUCH *et al.*, 2013). Em um estudo com 100 participantes que receberam dieta rica em azeite de oliva extra virgem; outros 100 que receberam dieta mediterrânea rica em oleaginosas e outros 96 que se alimentaram com uma dieta baixa em gordura (controle), verificou-se após 1 ano de intervenção que a dieta mediterrânea melhora as funções do HDL em indivíduos com alto risco cardiovascular (HERNAÉZ *et al.*, 2017). Nesses indivíduos ocorreu maior capacidade de efluxo de colesterol pelas HDL; aumentou-se o transporte reverso de colesterol e este fator foi medido pela maior atividade da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), que atua no transporte de colesterol dos tecidos para o fígado. Esses dois fatores contribuem para a chegada de mais partículas de colesterol para o fígado, único órgão capaz de degradar o colesterol (YANG *et al.*, 2020). Além disso, HERNAÉZ *et al.*, (2017) verificaram, ainda, que dieta mediterrânea rica em azeite extra virgem aumentou a atividade da

paraoxonase (PON1), enzima que desempenha um papel antioxidante, aumentando a capacidade antioxidante do HDL, passo fundamental para prevenir a progressão da aterosclerose. A dieta mediterrânea rica em azeite de oliva também melhorou a capacidade de vasodilatação do endotélio: o aumento do HDL aumentou a capacidade da produção de óxido nítrico, pelas células endoteliais e as partículas de HDL estavam enriquecidas em esfingosina-1-fosfato, baixo teor de lipídios oxidados e alta capacidade de promover efluxo de colesterol dependente de ABCG1. Nesse estudo, a dieta pobre em gordura, aumentou os valores de índice de inflamação do HDL (HII) ao contrário da dieta mediterrânea, que não aumentou esse índice, sugerindo um possível benefício adicional da dieta mediterrânea (HERNAÉZ *et al.*, 2017). Baixos valores de HII estão relacionados a maiores efeitos anti-inflamatórios do HDL e o HII costuma estar elevado em pessoas com doenças cardiovasculares.

Em estudo conduzido com indivíduos obesos que recebiam dieta mediterrânea ou que mantiveram seus hábitos alimentares, o grupo que recebeu a dieta mediterrânea teve concentração plasmática de glicose e de insulina pós-prandial significativamente menor do que o grupo controle após a primeira refeição com esse padrão dietético (VITALE *et al.*, 2020). Após 8 semanas seguindo esse padrão alimentar, esses mesmos achados foram ainda mais expressivos, além de que verificou-se aumento da sensibilidade à insulina no período pós-prandial e diminuição das concentrações de LDL plasmáticas no grupo da dieta mediterrânea.

PACHECO e colaboradores (2007) analisaram o impacto do consumo de ácido oleico nas concentrações pós-prandiais de duas moléculas de adesão, sICAM-1 e sVCAM-1, que participam do recrutamento de leucócitos para o espaço subendotelial. O estudo foi realizado entre indivíduos que apresentavam hipertrigliceridemia, sendo que metade deles era normotenso e metade era hipertenso e entre indivíduos saudáveis também. Esses grupos receberam uma refeição rica em ácidos graxos saturados e outra rica em ácido oleico, e verificou-se que uma refeição rica em ácido oleico foi capaz de diminuir as concentrações pós-prandiais de sICAM-1 e sVCAM-1 nos indivíduos saudáveis, nos hipertrigliceridêmicos-normotensos e nos hipertrigliceridêmicos-hipertensos, sugerindo que uma refeição rica em ácido oleico pode levar à uma redução no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, inclusive, em sujeitos que já apresentam alguma ativação permanente do endotélio vascular, uma vez que esse ácido graxo monoinsaturado atenua a resposta inflamatória nesse local no período pós-prandial.

O azeite de oliva é um componente importante na dieta mediterrânea pois, além de apresentar ácidos graxos insaturados, possui uma série de compostos fenólicos bioativos. Esses compostos, em especial o hidroxitirosol, protegem componentes do sangue contra o estresse oxidativo: este é causado pela presença de espécies reativas de oxigênio no sangue, que causam danos a proteínas e

ao próprio DNA (PERRONE *et al.*, 2019). Além disso, o hidroxitirosol reduz o risco de doenças cardiovasculares, uma vez que diminui a oxidação de LDL (COLICA *et al.*, 2017) e, por aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico nos tecidos, antagoniza o desenvolvimento de disfunções endoteliais (PERRONE *et al.*, 2019). A ingestão de azeite de oliva extra virgem durante 4 semanas demonstrou beneficiar pacientes que apresentam diabetes tipo II, pois verificou-se neles diminuição na concentração de glicose plasmática em jejum, e melhora de composição corporal, se comparado ao período anterior de 4 semanas, em que se consumiu azeite de oliva refinado. Também se verificou que as concentrações séricas de visfatina diminuíram drasticamente após o consumo de azeite de oliva extra virgem (SANTAGELO *et al.*, 2016). A visfatina é uma citocina pró-inflamatória que o tecido adiposo pode expressar e verificou-se que pacientes que apresentam diabetes tipo 2 apresentam elevados níveis dessa citocina (CHEN, M.P. *et al.*, 2006) sugerindo um possível mecanismo anti-inflamatório pelo qual o azeite de oliva extra virgem pode agir em pacientes com diabetes tipo 2.

O azeite de oliva extra virgem possui maior quantidade e diversidade de compostos fenólicos bioativos (PHENOL EXPLORER, 2021b) do que o azeite de oliva refinado (PHENOL EXPLORER, 2021c) sendo legítimo pensar que os benefícios adicionais de um em relação ao outro se deem pela presença desses compostos.

Outro alimento presente na natureza rico em ácidos graxos insaturados é o abacate. Além de ácidos graxos insaturados, o abacate contém quantidades significativas de fibra alimentar e de compostos fenólicos bioativos, principalmente luteína (DREHER; DAVENPORT, 2013). PARK e colaboradores (2018) avaliaram o impacto do consumo de abacate no café da manhã de indivíduos obesos e/ou com sobrepeso em alguns parâmetros metabólicos. Para isso, os indivíduos foram divididos em três grupos: o primeiro grupo recebeu a refeição controle (sem abacate), o segundo grupo 68g de abacate e o terceiro grupo recebeu 136g abacate. O segundo e o terceiro grupo apresentaram significativo decréscimo de glicemia pós-prandial e diminuição do pico de insulina após 6h da refeição se comparados ao grupo controle, além disso, as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$  foram menores no terceiro grupo do que no grupo controle.

Em estudo prospectivo conduzido com 24 indivíduos saudáveis (DI RENZO *et al.*, 2019), foi administrado 40g de avelãs durante 6 semanas, e foram acompanhados parâmetros como composição corporal e medidas antropométricas, além de uma análise nutrigenômica de alguns genes envolvidos em vias anti-inflamatórias e antioxidantes. Ao final do período, não houve significativa mudança nos parâmetros de composição corporal, sugerindo que as avelãs não causaram perda e nem ganho de gordura corporal. Por outro lado, verificou-se um aumento de duas das principais enzimas antioxidantes, SOD-1 e CAT, que são capazes de catalisar a reação que transforma o ânion superóxido,

extremamente reativo, em água e oxigênio. Nesse mesmo estudo, verificou-se um aumento de PPAR $\gamma$ , enzima que contribui para modular o estresse oxidativo e a resposta antioxidante: agonistas de PPAR $\gamma$  regulam negativamente a expressão de genes pró-inflamatórios e modulam a atividade de vários fatores de transcrição, como NF- $\kappa$ B, AP-1 e Stat3 que regulam a inflamação (GARCIA-BATES *et al.*, 2008)

#### 4.1.3 Compostos fitoquímicos bioativos

Evidências acumuladas nas últimas décadas indicam que o consumo de compostos fenólicos bioativos é benéfico na regulação do metabolismo, bem como na prevenção do desenvolvimento e progressão de doenças crônicas (CORY *et al.*, 2018).

A epigallocatequina-galato (ECGC) é um composto fenólico bioativo presente em alguns alimentos como o chá verde e é capaz de mediar ações anti-inflamatórias. SINGH *et al.*, (2002) verificaram que a ECGC inibe a produção óxido nítrico induzida por IL-1B em células humanas, por interferir na ativação de NF-KB. KURIYAMA, S. *et al.*, (2006) verificaram, em estudo prospectivo, uma relação inversamente proporcional entre consumo de chá verde e mortalidade por doenças cardiovasculares: os participantes que consumiram 5 xícaras de chá verde por dia, se comparados aos que consumiram 1 xícara de chá verde ao dia, tinham risco de mortalidade por doenças cardiovasculares 16% menor (durante 11 anos de acompanhamento) e 26% menor (durante 7 anos de acompanhamento): esse foi um achado em participantes saudáveis e sem histórico prévio de hipertensão.

A proteína C reativa (PCR) é uma das principais substâncias secretadas pelo fígado em resposta ao aumento de citocinas inflamatórias como IL-6 e IL-1B, inclusive, altas concentrações séricas de PCR estão associadas a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e tem sido usada como fator preditivo e sensível à risco agudo de eventos cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2000). Em estudo conduzido com pouco mais de 8000 indivíduos adultos, CHUN *et al.*, (2008) verificaram que a ingestão de flavonoides totais e também flavonóis individuais, antocianidinas e isoflavonas foram inversamente associados às concentrações séricas de PCR. Dentre os compostos flavonóides investigados, quercetina, kaempferol, malvidina, peonidina, daidzeína e genisteína tiveram associações inversas com a concentração sérica de PCR. Sendo assim, a ingestão diária de flavonóides específicos têm potencial anti-inflamatório e, portanto, pode reduzir os riscos de DCV. Outro estudo que avaliou as concentrações séricas de PCR foi o de Giuseppe *et al.*, (2008). Eles avaliaram pouco mais de 2000 indivíduos saudáveis os quais foram divididos em um grupo controle (que nunca consome nenhum tipo de chocolate) e o grupo que regularmente consome apenas chocolate amargo. Após ajustarem

demais variáveis que poderiam influenciar nesse resultado (como por exemplo: sexo dos participantes, idade, e consumo de outros alimentos que podem alterar as concentrações de PCR), os pesquisadores verificaram que o consumo de chocolate meio amargo diminui as concentrações de PCR. Um mecanismo proposto que pode explicar os efeitos anti-inflamatórios do chocolate amargo é que esse tipo de chocolate é derivado do cacau e apresenta flavonoides, especialmente (-)epicatequina, (+)catequina e procianidina dimérica (PHENOL EXPLORER, 2021d). Esses compostos aparentemente inibem a fosforilação de IKB $\alpha$  que, quando não fosforilada, mantém-se ligada ao NF-KB impedindo que este fator de transcrição fique livre e consiga migrar para o núcleo da célula e ativar a transcrição de genes pró-inflamatórios (MACKENZIE *et al.*, 2004).

Em ensaio randomizado controlado feito com homens não fumantes, entre 40 e 65 anos e que apresentavam sobrepeso, OH *et al.*, (2020) avaliaram o efeito que uma mistura de especiarias (composta por: manjericão, folha de louro, pimenta preta, pimenta caiena, entre outros) dentro de uma refeição rica em lipídios e em carboidratos e o que causam na concentração de algumas citocinas no período pós-prandial. OH *et al.*, (2020) avaliaram que essa mistura de especiarias reduz significativamente a secreção de IL-1B 4 horas após uma refeição rica em lipídios e em carboidratos, se comparada a uma refeição também rica em lipídios e carboidratos, porém ausente da mesma mistura de especiarias. Esse achado pode sugerir que a ingestão de especiarias pode ser capaz de diminuir a inflamação pós-prandial. Algumas especiarias podem desempenhar papel anti-inflamatório devido à presença de compostos bioativos. Por exemplo, a curcumina, composto bioativo presente no açafrão, é capaz de exercer efeitos imunomodulatórios em indivíduos obesos, por alterar as concentrações circulantes de IL-1B e IL-4. (GANJALI *et al.*, 2014)

Em estudo conduzido com indivíduos diagnosticados com diabetes tipo II, SCHELL *et al.* (2019) forneceram a um grupo de participantes uma refeição rica em lipídios, e a outro grupo, uma refeição de mesma quantidade de macronutrientes, porém acrescida dos polifenóis da framboesa. Os pesquisadores averiguaram que o consumo dos polifenóis da framboesa diminuiu a concentração de glicose plasmática pós-prandial nos participantes 2 a 4h após o consumo de uma refeição rica em lipídios, quando comparados à refeição controle e tendem a diminuir as concentrações séricas de triglicerídeos, especialmente 4h depois da ingestão dessa refeição. Além disso, o consumo de framboesas foi associado a uma menor concentração significativa de biomarcadores de inflamação, especialmente IL-6 e TNF- $\alpha$ . Além de melhorar esses parâmetros inflamatórios, a dose de framboesas que foi ingerida pelos participantes não foi desconfortável, sugerindo que o consumo de framboesas pode, sim, ter relevância prática no manejo de intervenções nutricionais eficientes para indivíduos diagnosticados com diabetes tipo II.

Os fitoesteróis e fitoestanois são compostos bioativos presentes em vegetais, e apresentam funções biológicas importantes (GHAEDI *et al.*, 2020). Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, cerca de 90 indivíduos receberam, durante 6 meses, placebo ou 3g de estanois. O objetivo era verificar se os estanois eram capazes de reduzir os níveis de LDL por interferirem na ligação das partículas de LDL aos proteoglicanos ou por evitarem o acúmulo de LDL na parede da artéria. O grupo que recebeu a suplementação com estanois apresentou perfil lipídico metabolicamente mais favorável, sendo que a susceptibilidade de agregação das partículas de LDL foi menor em relação ao placebo (RUUTH *et al.*, 2020). Alguns mecanismos foram propostos para a ação de esteróis e estanois no manejo de dislipidemias e prevenção de doenças cardiovasculares. Os esteróis e estanois são moléculas muito parecidas estruturalmente com o colesterol, tanto que a absorção do colesterol e outros esteróis acontece, primeiramente, com a participação desses compostos na formação das micelas, que servem como veículo para “carregar” essas moléculas hidrofóbicas. As micelas, então, se aproximam da borda-escova do enterócito e, dessa forma, os enterócitos são capazes de absorver esse conteúdo lipídico via NPC1L1 (proteína de membrana que transporta esteróis e estanois do lúmen intestinal para interior do enterócito). No enterócito, o colesterol livre é esterificado pela enzima ACAT2 e, a partir dessa esterificação, sofrem ação da proteína de transferência microssomal de triglicerídios (MTP) e podem participar da formação dos quilomícrons que vão para o sistema linfático e circulação. Entretanto, a maior parte dos esteróis vegetais sofre um refluxo para o lúmen através da ação do heterodímero ABCG5/G8. Os esteróis vegetais agem tanto inibindo a absorção do colesterol proveniente da dieta quanto do colesterol que é produzido endogenamente. Um mecanismo proposto é interromper a formação da micela (etapa de solubilização no lúmen intestinal), que é fundamental para a entrada do colesterol no enterócito, a partir de onde pode alcançar a circulação (GYLLING *et al.*, 2014).

#### 4.1.4 Probióticos

Os probióticos podem ser definidos como microorganismos que, se administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios de saúde ao hospedeiro (HILL *et al.*, 2014).

Os efeitos benéficos que a administração de probióticos podem conferir a indivíduos que apresentam diabetes tipo 2 foi verificado por FIROUZI *et al.*, (2016) em ensaio clínico com mais de 100 participantes. Nesse ensaio, os participantes receberam sachês de placebo ou sachês que continham  $10^{10}$  CFUs de cada uma das espécies a seguir: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* and *Bifidobacterium infantis*.

Após 12 semanas de estudo, verificou-se que os participantes que receberam probióticos tiveram significativa redução nos níveis de hemoglobina glicada e de insulina em jejum, se comparado ao grupo que recebeu placebo. Pouco se sabe sobre os mecanismos pelos quais os probióticos podem agir na melhora da hemoglobina glicada e da insulina em pacientes com diabetes tipo 2, porém verificou-se que em animais diabéticos os probióticos podem promover a liberação de GLP-1 (YADAV *et al.*, 2013). Em uma revisão de 9 estudos clínicos com participantes diabéticos sugere-se que estes indivíduos, quando tratados com análogos de GLP-1, apresentam, de fato, níveis menores de hemoglobina glicada (JANZEN; STEUBER; NISLY, 2016).

Em ensaio duplo-cego, randomizado e cruzado feito com homens saudáveis, praticantes de atividade física e sem aparente restrição e/ou intolerância alimentar, BURTON *et al.*, (2017) demonstraram que as respostas de citocinas inflamatórias IL-6, CCL5 e TNF- $\alpha$  a uma refeição rica em lipídios foram significativamente menores quando intervenções dietéticas com administração de iogurte probiótico e leite acidificado foram realizadas nesses indivíduos. Nesse estudo, o iogurte probiótico foi preparado por fermentação e continha *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATC 53103) e o leite acidificado contém glucono delta-lactona, para mimetizar textura, pH e propriedades físicas do iogurte. Burton *et al.*, (2017) sugerem que, ao se comparar o leite acidificado com o iogurte probiótico, ambos se comportam de maneira semelhante na resposta inflamatória pós-prandial a uma refeição rica em lipídios, e o iogurte e o leite são capazes de reduzir significativamente essa resposta inflamatória, se comparados à resposta inflamatória pós-prandial a uma refeição rica em lipídios mas com ausência de iogurte probiótico ou leite. A modulação da microbiota durante a intervenção feita com o leite acidificado pode ser um mecanismo inesperado da resposta anti-inflamatória que alguns derivados do leite podem apresentar.

## 5. Conclusão

A revisão bibliográfica sobre a resposta inflamatória pós-prandial e sua relação com os componentes da dieta pode ser entendida, principalmente, pelo efeito dos carboidratos e dos lipídios na refeição.

Postprandial mediated inflammatory effects	
Macronutrients	Inflammatory effect
Glucose	↑
N-3 PUFAs	↓
Lipids	↑
Fiber	↓

  

Inflammatory mediators	
LPS	↑
TLR4	↑
Nf-kB	↑
ROS	↑
TNF- $\alpha$	↑
IL-6	↑
IL-1 $\beta$	↑
IL-10	↓

Figura 1: Nutrientes relacionados à inflamação pós-prandial e seus mediadores. Fonte: Adaptado de MEESSEN *et al.*, 2019

Os carboidratos de alto índice glicêmico podem elevar rapidamente os níveis de glicose plasmática, elevando os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, produção de espécies reativas de oxigênio e ativação do inflamassoma NLRP3. Por outro lado, as fibras podem diminuir esse pico de glicose, aumentar a saciedade, diminuir apetite, e diminuir níveis de IL-6.

O consumo excessivo de lipídios e a hipertrigliceridemia que se observa no período pós-prandial resulta em altas concentrações de quilomícrons, VLDL e seus remanescentes, endotoxemia, aumento de produção de espécies reativas de oxigênio e aumento dos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1, ICAM-1 e SICAM-1. Os ácidos graxos *trans* aumentam a concentração de PCR e LDL. Por outro lado, o consumo de ácidos graxos insaturados está relacionado a uma diminuição dos níveis de triglicerídeos, TNF- $\alpha$ , SICAM-1, sVCAM-1 e visfatina; Aumento da capacidade antioxidante do HDL, SOD-1, CAT e PPAR $\gamma$ .

## 6. Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA *et al.* **INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 28, DE 26 DE JULHO DE 2018**. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Edição 144, seção 1, p. 141, 2018. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550)> Acesso em: 08 mai. 2021

ALVAREZ, J.A. *et al.* Fasting and postprandial markers of inflammation in lean and overweight children. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89.4, p. 1138-1144, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667459/>>. Acesso em: 4 fev. 2021

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, suppl. 1, p. s4-s42, 2006. Disponível em: <[https://care.diabetesjournals.org/content/29/suppl\\_1/s4](https://care.diabetesjournals.org/content/29/suppl_1/s4)> Acesso em: 07 mai. 2021

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Dietary Fats and Cardiovascular Disease A Presidential Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, p. e1-e23, 2017. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000510>> Acesso em: 08 mai. 2021

AUSTIN, G. *et al.* Postprandial lipaemia following consumption of a meal enriched with medium chain saturated and/or long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. A randomised cross-over study. **Clinical Nutrition**, v. 40, issue 2, p. 420-427, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684486/>> Acesso em: 23 mai. 2021

BAER, D.J., *et al.* Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 969–973, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15159225/>> Acesso em: 2 mai. 2021.

BURDGE, G.C., CALDER, P.C. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? **The British Journal of Nutrition**, v. 93, p. 3-9, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705218/>>. Acesso em: 6 fev. 2021

§

BURTON, K.J., *et al.* Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. **British Journal of Nutrition**, v. 117, p. 1312-1322, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558854/>> Acesso em: 1 mai. 2021

§

CERIELLO, A., *et al.* Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. **Diabetologia**, v. 44, p. 834-838, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508267/>> Acesso em: 6 fev. 2021

§

CERIELLO, A., *et al.* Role of Hyperglycemia in Nitrotyrosine Postprandial Generation. **Diabetes Care**, v. 8, p. 1439-1443, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145247/>> Acesso em: 6 fev. 2021

CHEN, M.P. *et al.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, issue 1, p. 295–299, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234302/>> Acesso em: 10 mai. 2021

CHENG, Y. *et al.* Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. **Science**, v. 296, p. 539-541, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11964481/>> Acesso em: 8 mai. 2021

CHUN, O.K., *et al.* Serum C-Reactive Protein Concentrations Are Inversely Associated with Dietary Flavonoid Intake in U.S. Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 138, p. 753-760, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18356331/>> Acesso em: 02 mai. 2021. §

§

COLICA, C. *et al.* Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-14, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855976/>> Acesso em: 02 mai. 2021. §

§

CORY, H. *et al.* The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. **Frontiers in Nutrition**, v. 5. article 87, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298133/>> Acesso em: 03 jun. 2021

§

CUMMINGS, J.H., STEPHEN, A.M. Carbohydrate terminology and classification. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, suppl 1, p. s5-s18, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17992187/>> Acesso em: 08 mai. 2021. §

§

DI RENZO, L. *et al.* A Hazelnut-Enriched Diet Modulates Oxidative Stress and Inflammation Gene Expression without Weight Gain. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1-11, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354906/>> Acesso em: 08 mai. 2021

§

DREHER, M.L., DAVENPORT, A.J. Hass avocado composition and potential health effects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 53, p. 738-750, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638933/>> Acesso em: 08 mai. 2021

§

DROR, D. *et al.* Postprandial macrophage-derived IL-1 $\beta$  stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, p. 283-292, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092375/>>. Acesso: 4 fev. 2021

DUEWELL, P. *et al.* NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals that form early in disease. **Nature**, v. 464, p. 1357-1361, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946640/>> Acesso em: 20 fev. 2021

ENGLYST, K.N., ENGLYST, H.N. Carbohydrate bioavailability. **British Journal of Nutrition**, v. 94, issue 1, p. 1-11, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115326/>> Acesso em: 19 mai. 2021

ESPOSITO, K. *et al.* Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, p. 1135-1140, 2003a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668275/>> Acesso em: 8 fev. 2021.

ESPOSITO, K. *et al.* Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, p. 139-143, 2003b. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499333/>> Acesso em: 6 fev. 2021.

ESTRUCH, R. *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, issue 14. p. 1279-1290, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432189/>> Acesso em: 14 mai. 2021

FEINGOLD, K.R. *et al.* Introduction to Lipids and Lipoproteins. **Endotext [Internet]**, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>> Acesso em: 23 mai. 2021

FIORUZI, S. *et al.* Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 54, issue 4, p. 1535-1550, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988693/>> Acesso em: 11 mai. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Review of the Scientific Evidence on the Physiological Effects of Certain Non-Digestible Carbohydrates, **Office of Nutrition and Food Labeling Center for Food Safety and Applied Nutrition**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/science-review-isolated-and-synthetic-non-digestible-carbohydrates>> Acesso em: 08 mai. 2021

FOSTER-POWELL, K., HOLT, S.H.A., BRAND-MILLER, J.C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, p. 5-56, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12081815/>> Acesso em: 08 mai. 2021

GANJALI, S. *et al.* Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. **The Scientific World Journal**, v. 2014, Article ID 898361, 6 pages, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678280/>> Acesso em: 20 fev. 2021

GARCIA-BATES, T.M. *et al.* Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Its Ligands in the Treatment of Hematological Malignancies. **PPAR Research**, v. 2008, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408681/>> Acesso em: 08 mai. 2021

GHAEDI, E. *et al.* Phytosterol Supplementation Could Improve Atherogenic and Anti-Atherogenic Apolipoproteins: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 1, p. 82-92, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074692/>> Acesso em: 01 nov. 2021

GIBSON, G. R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v.14, n.8, p.491-502, 2017. Disponível em: <[www.nature.com/nrgastro](http://www.nature.com/nrgastro)>. Acesso em: 18 ago. 2020.

GIUSEPPE, R.D. *et al.* Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. **The Journal of Nutrition - Nutritional Epidemiology**, v. 138, issue 10, p. 1939-1945, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806104/>> Acesso em: 09 mai. 2021

GOUVEIA-FIGUEIRA, S. *et al.* Profiling the Oxylin and Endocannabinoid Metabolome by UPLC-ESI-MS/MS in Human Plasma to Monitor Postprandial Inflammation. **PLoS One**, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186333/>>. Acesso em: 4 fev. 2021

GYLLING, H. *et al.* Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 232, issue 2, p. 346-360, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468148/>> Acesso em: 03 jun. 2021

HERNAÉZ, A. *et al.* Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals A Randomized Controlled Trial. **Circulation**, v. 135, issue 7, p. 633–643. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28193797/>> Acesso em: 03 jun. 2021

HILL, C. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 506–514, 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>> Acesso em: 11 mai. 2021

HULL, S. *et al.* Consuming polydextrose in a mid-morning snack increases acute satiety measurements and reduces subsequent energy intake at lunch in healthy human subjects. **Appetite**, v. 59, p. 706-712, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885981/>> Acesso em: 08 mai. 2021

JANZEN, K.M., STEUBER, T.D., NISLY, S.A. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, issue 8, p. 656-665, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252246/>> Acesso em: 11 mai. 2021

KERSTEN, S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, issue 7, p. 919-933, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721265/>> Acesso em: 19 mai. 2021

KHOURY, D.E. *et al.* Effect of sodium alginate addition to chocolate milk on glycemia, insulin, appetite and food intake in healthy adult men. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, p. 613-618, 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ejcn201453>> Acesso em: 08 mai. 2021

KHROSRAVI, M. *et al.* The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. **Biological Chemistry**, v. 400, issue 6, p. 711-732, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864421/>> Acesso em: 18 mai. 2021.

KLOP, B. *et al.* Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. **International Journal of Vascular Medicine**, v. 2012, 11 p., 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179890/>> Acesso em: 23 mai. 2021

KURIYAMA, S., *et al.* Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. **JAMA**, v. 296, n. 10, p. 1255-1265, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968850/>> Acesso em: 02 mai. 2021.

KUMMEROW, F.A. The negative effects of hydrogenated trans fats and what to do about them. **Atherosclerosis**, v. 205, p. 458-465, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19345947/>> Acesso em: 08 mai. 2021

KUMMEROW, F.A., MAHFOUZ, M.M., ZHOU, Q. Trans fatty acids in partially hydrogenated soybean oil inhibit prostacyclin release by endothelial cells in presence of high level of linoleic acid. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 84, p. 138-153, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991616/>> Acesso em: 08 mai. 2021

LAUGARETTE, F. *et al.* Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 22, p. 53–59, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303729/>> Acesso em: 18 mai. 2021

LIEBISCH, G. *et al.* Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures. **Journal of Lipid Research**, v. 61, issue 12, p. 1539-1555, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037133/>> Acesso em: 08 mai. 2021

LIESE, A.D. *et al.* Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes Care**, v. 28. n 12, p. 2832-2838, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16306541/>> Acesso em: 07 mai. 2021

LIU, T., *et al.* NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661633/#:~:text=NF%2D%CE%BAB%20is%20an%20inducible,genes%20and%20thereby%20regulate%20inflammation.>> Acesso em: 4 fev. 2021

MACKENZIE, G.G. *et al.* Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF- $\kappa$ B activation at multiple steps in Jurkat T cells. **The FASEB Journal**, v. 18, issue 1. p. 167-169, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14630700/>> Acesso em: 09 mai. 2021

MAFFEIS, C. *et al.* Pro-atherogenic postprandial profile: Meal-induced changes of lipoprotein sub-fractions and inflammation markers in obese boys. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 22, p. 959-965, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475311000032#!>> Acesso em: 4 fev. 2021

MAGNÉ, J., *et al.* Early postprandial low-grade inflammation after high-fat meal in healthy rats: possible involvement of visceral adipose tissue. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, p. 550-555, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19361974/>> Acesso em: 4 fev. 2021

MANNING, P.J., *et al.* Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n.9, p. 2046-2052, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19186329/>>. Acesso em: 8 fev. 2021

MARGIORIS, A.N. Fatty acids and postprandial inflammation. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, p. 129-137, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19202384/>>. Acesso em: 4 fev. 2021

MEESEN, E.C.E. *et al.* Human Postprandial Nutrient Metabolism and Low-Grade Inflammation: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 11, p. 1-21, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817857/>> Acesso em: 18 mai. 2021

MENG, H. *et al.* Effect of Dietary Carbohydrate Type on Serum Cardiometabolic Risk Indicators and Adipose Tissue Inflammatory Markers. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, issue 9. p. 3430–3438, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982704/>> Acesso em: 19 mai. 2021.

MIHM, M.J., JING, L., BAUER, J.A. Nitrotyrosine Causes Selective Vascular Endothelial Dysfunction and DNA Damage. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 36, p. 182-187, 2000. Disponível em <[https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2000/08000/Nitrotyrosine\\_Causes\\_Selective\\_Vascular.7.aspx](https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2000/08000/Nitrotyrosine_Causes_Selective_Vascular.7.aspx)> Acesso em: 6 fev. 2021

MINEO, C. Lipoprotein Receptor Signaling in Atherosclerosis. **Cardiovascular Research**, v. 116, issue 7, p. 1254-1274, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31834409/>> Acesso em: 23 mai. 2021

NAPPO, F. *et al.* Postprandial Endothelial Activation in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients: Role of Fat and Carbohydrate Meals. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, p. 1145-1150, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923038/>> Acesso em: 8 fev. 2021

NICOLUCCI, A. C. *et al.* Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. **Gastroenterology**, v. 153, p. 711-722, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596023/>> Acesso em: 07 mai. 2021

OH, S. *et al.* Spices in a High-Saturated-Fat, High-Carbohydrate Meal Reduce Postprandial Proinflammatory Cytokine Secretion in Men with Overweight or Obesity: A 3-Period, Crossover, Randomized Controlled Trial. **The Journal of Nutrition: Nutritional Immunology**, v. 150, issue 6, p. 1600-1609, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211803/>> Acesso em: 20 fev. 2021.

OOMEN, C.M. *et al.* Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. **The Lancet**, v. 357, issue 9258, p. 746-751, 2001. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673600041660/fulltext>> Acesso em: 07 mai. 2021

PACHECO, Y.M. *et al.* A meal rich in oleic acid beneficially modulates postprandial sICAM-1 and sVCAM-1 in normotensive and hypertensive hypertriglyceridemic subjects. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 19, p. 200-205, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651961/>> Acesso em: 05 mai. 2021

PARK, E., EDIRISINGHE, I., BURTON-FREEMAN, B. Avocado Fruit on Postprandial Markers of Cardio-Metabolic Risk: A Randomized Controlled Dose Response Trial in Overweight and Obese Men and Women. **Nutrients**, v. 10., issue 1287, p. 1-16, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213052/>> Acesso em: 08 mai. 2021

PEARCE, K.L., HILL, A., TREMELLEN, K.P. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. **Basical and Clinical Andrology**, v. 29, p. 1-9, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114691/>> Acesso em: 18 mai. 2021.

PERRONE, M.A. *et al.* Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivates on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: a nutrigenomic approach for cardiovascular prevention.

**Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 20, p. 419-426, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593559/>> Acesso em: 02 mai. 2021.

PHENOL EXPLORER - Hard wheat, whole grain flour. Disponível em: <http://phenol-explorer.eu/contents/food/210>> Acesso em: 10 mai. 2021

PHENOL EXPLORER - Olive, oil, extra virgin. Disponível em: <http://phenol-explorer.eu/contents/food/822>> Acesso em: 10 mai. 2021

PHENOL EXPLORER - Olive, oil, refined. Disponível em: <http://phenol-explorer.eu/contents/food/823>> Acesso em: 10 mai. 2021

PHENOL EXPLORER. Coffee and cocoa - Cocoa - Chocolate - Chocolate, dark. Disponível em: <http://phenol-explorer.eu/contents/food/439>> Acesso em: 9 mai. 2021

POUDYAL, H. *et al.* Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. **Progress in Lipid Research**, v. 50, issue 4, p. 372-387, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762726/>> Acesso em: 23 mai. 2021

RACHDAOUI, N. Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 1770, p. 1-21, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150819/>> Acesso em: 07 mai. 2021

RIDKER, P.M., *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 836-843, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733371/>> Acesso em: 02 mai. 2021.

ROHR, M.W. *et al.* Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. **Advances in Nutrition**, v. 11, p. 77-91, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268137/>> Acesso em: 18 mai. 2021

RUUTH, M. *et al.* Plant Stanol Esters Reduce LDL (Low-Density Lipoprotein) Aggregation by Altering LDL Surface Lipids The BLOOD FLOW Randomized Intervention Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis,**

and **Vascular Biology**, v. 40, p. 2310–2321, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611242/> Acesso em: 03 jun. 2021

SANTAGELO, C. *et al.* Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, issue 11, p. 1295-1301, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344308/> Acesso em: 10 mai. 2021

SHELL, J. *et al.* Raspberries Improve Postprandial Glucose and Acute and Chronic Inflammation in Adults with Type 2 Diabetes. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 74, p. 165-174, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763939/> Acesso em: 02 mai. 2021.

SCHIOLDAN, A.G. *et al.* Effects of a diet rich in arabinoxylan and resistant starch compared with a diet rich in refined carbohydrates on postprandial metabolism and features of the metabolic syndrome. **European Journal of Nutrition**, v. 57, issue 2, p. 795-807, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070639/> Acesso em: 19 mai. 2021

SCHWIERTZ, A. *et al.* Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18. n. 1, p. 190-195, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498350/> Acesso em: 07 mai. 2021

SINGH, R. *et al.* Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits Interleukin-1–Induced Expression of Nitric Oxide Synthase and Production of Nitric Oxide in Human Chondrocytes. **ARTHRITIS & RHEUMATISM**, v. 46, n. 8, p. 2079-2086, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209512/> Acesso em: 02 mai. 2021.

SONG, Y. *et al.* Feruloylated oligosaccharides and ferulic acid alter gut microbiome to alleviate diabetic syndrome. **Food Research International**, v. 137, 109410, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233097/> Acesso em: 10 mai. 2021

TAY, J. *et al.* Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102. p. 780–790, 2015. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224300/> Acesso em: 01 mai. 2021

TSAI, W.C. *et al.* Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. **Clinical Science**, v. 106, p. 315–319, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561213/>  
Acesso em: 03 jun. 2021

VANDANMAGSAR *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Nature Medicine**, v. 17, n. 2, p. 179-188, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217695/> Acesso em: 20 fev. 2021

VEGA-LÓPEZ, S., VENN, B.J., SLAVIN, J.L. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. **Nutrients**, v. 10, issue 1361, p. 1-27, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249012/> Acesso em: 19 mai. 2021.

VITAGLIONE, P. *et al.* Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, issue 2, p. 251-261, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25646321/> Acesso em: 07 mai. 2021

VITALE, M. *et al.* Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: Can SCFAs play a role? **Official Journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, issue 2, p. 428-437, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698959/> Acesso em: 14 mai. 2021

VENN, B.J., GREEN, T.J. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, suppl 1, p. S122–S131, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17992183/> Acesso em: 07 mai. 2021

WILLETT, W.C. *et al.* Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. **The Lancet**, v. 341, issue 8845, p. 581-585, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094827/> Acesso em: 07 mai. 2021

XU, F. *et al.* Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 236, issue 4, p. 1273-1279, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30519766/>> Acesso em: 23 mai. 2021

YADAV, H. *et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 35, p. 25088-25097, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836895/>> Acesso em: 11 mai. 2021

YANG, H. *et al.* Cholesterol in LDL receptor recycling and degradation. **Clinica Chimica Acta**, v. 500, p. 81-86, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770510/>> Acesso em: 23 mai. 2021

YAU, M. MACLAREN, M.K., SPERLING, M. Etiology and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. **Endotext [Internet]**, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29714936/>> Acesso em: 07 mai. 2021

ZAND, H., MORSHEDZADEH, N., NAGHASHIAN, F., Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365222/>> Acesso em: 07 mai. 2021

ZHAO, Y. *et al.* Mechanisms of Atherosclerosis Induced by Postprandial Lipemia. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8116525/>> Acesso em: 03 jun. 2021

ZHU, Y., BO, Y., LIU, Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. **Lipids in Health and Disease**, v. 18, issue 1, p. 1-14, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954077/>> Acesso em: 15 mai. 2021

DocuSigned by:  
*Shaila Mourad*  
2BACF1E571DB4FE...

