



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO**

EDUARDO EMANUEL SÁTIRO VIEIRA

**CONSUMO ALIMENTAR DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA E
ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS GLICÊMICOS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA
EM DIABÉTICOS TIPO 2**

TERESINA - PI

2017

EDUARDO EMANUEL SÁTIRO VIEIRA

**CONSUMO ALIMENTAR DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA E
ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS GLICÊMICOS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA
EM DIABÉTICOS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Alimentos e Nutrição
Linha de Pesquisa: Nutrição e Saúde

Orientador:

Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

TERESINA - PI

2017

Universidade Federal do Piauí
Serviço de Processamento Técnico
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

V657c Vieira, Eduardo Emanuel Sátiro.
Consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e associação com parâmetros glicêmicos e resistência insulínica em diabéticos tipo 2 / Eduardo Emanuel Sátiro Vieira. -- 2017.
78 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2017.
“Orientador: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal.”
Bibliografia

1. Consumo de alimentos. 2. Aminoácidos de cadeia ramificada. 3. Diabetes. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 612.3

EDUARDO EMANUEL SÁTIRO VIEIRA

CONSUMO ALIMENTAR DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA E ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS GLICÊMICOS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM DIABÉTICOS TIPO 2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Alimentos e Nutrição
Linha de Pesquisa: Nutrição e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

Aprovada em ___/___/___

Banca Examinadora:

Presidente: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

1º Examinador: Prof. Dr. Augusto César Ferreira de Moraes

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Dilina do Nascimento Marreiro

Suplente: Prof^a. Dr^a. Adriana de Azevedo Paiva

DEDICATÓRIA

*À minha mãe,
por todo seu amor.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por permitir a conclusão desta etapa.

Ao Prof. **Leonardo**, pela oportunidade de ter contribuído para a minha formação. Por ter me acolhido como seu aluno e compartilhado seus ensinamentos. Pela lembrança dos momentos vivenciados e pela amizade. Por ser um professor, um profissional e um ser humano tão grandioso. Muito obrigado por tudo!

Às professoras **Adriana** e **Dilina**, pelas contribuições durante a etapa de qualificação.

À Profa. **Adriana**, por compartilhar seus ensinamentos sobre avaliação do consumo alimentar. Por todo esse carinho que guardo desde a minha graduação!

À Profa. **Dilina**, por todo o desejo em sempre contribuir com a minha formação. Por ser um exemplo de professora e pesquisadora!

À minha mãe, **Neci**, por ter sido minha primeira professora e ter me inspirado a acreditar na Educação. Por todo seu esforço para que eu pudesse chegar até aqui. Por todas as vezes que lutou pela minha vida e dividiu comigo a sua força, para que eu pudesse seguir em frente. Minha mãe, muito obrigado por me permitir trazer um pouco de orgulho a sua vida! Te darei sempre o meu melhor! Te amo!

A meu pai, **Edmundo**, meus irmãos, **Edwarton** e **Edwânio**, minhas cunhadas, **Riane** e **Jussane**, por serem a minha torcida para que eu possa conquistar os meus sonhos!

Aos meus sobrinhos, **Edwarton Segundo**, **Elisa**, **Ana**, **Anika** e **Clara**, por me proporcionarem as melhores risadas!

Ao meu avô, **Manoel Sátiro**, *in memoriam* que deixou a nossa casa há pouco tempo: seus ensinamentos estarão guardados para sempre no meu coração.

A **Vanessa**, **Laís**, **Lunna** e ao mexicano **Luís**, por todos os momentos de amizade ao longo desta etapa. Por terem sido a minha família em Teresina!

À **Vanessa**, por sua amizade ao longo desses anos. Por tudo que dividimos e aprendemos juntos! Por essa amizade que cresce cada vez mais e que levarei comigo. Vanessinha: que Deus possa te dar sempre o melhor!

Aos alunos de iniciação científica, **Nathanael, Grazi, Acácio, Nicolas, Geraldo e João Guilherme**, por toda a ajuda durante a etapa de coletas de dados.

Aos colegas de mestrado, **Larisse e Geovanni**, que, mesmo com suas pesquisas em andamento, estavam sempre dispostos a ajudar!

Ao Laboratório de Análises da Med Imagem, em especial ao Dr. **Erasmus**, pela realização das análises bioquímicas.

Ao Laboratório de Análises do Hospital Universitário, em especial ao Dr. **Couras** e às técnicas de enfermagem, por todo apoio durante a coleta dos dados.

Ao Laboratório de Análises do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais, em especial ao Dr. **Benedito**, pela realização das análises dos parâmetros do metabolismo proteico.

Ao setor de Nutrição Clínica, em especial à Profa. **Clélia** e à Nutricionista **Mara**, pela realização das análises de bioimpedância elétrica.

Ao colegas da minha turma de mestrado pela convivência.

Ao grupo de pesquisa **DOMEN** pela convivência e troca de conhecimentos.

As professoras **Hercília, Ana Roberta e Suyanne** pelo incentivo a pesquisa desde a minha graduação.

Aos estatísticos **Luana e Diogo**, pela consultoria na realização das análises.

Aos funcionários do departamento de Nutrição, em especial à **Luana** e Dona **Maísa**.

E aos funcionários do departamento de Biofísica e Fisiologia em especial à **Irlene**.

A todos os funcionários do setor de Endocrinologia do Hospital Universitário, recepcionistas, técnicas em enfermagem e médicos, pelo convívio diário durante a coleta dos dados.

A todos os voluntários que participaram da pesquisa e dispensaram seu tempo durante todas as etapas do estudo.

À **CAPES**, pela concessão da bolsa de estudos.

À **UFPI**, pela minha formação acadêmica.

***“Façam todas as coisas para
a glória de Deus.” - 1 Coríntios 10:31.***

RESUMO

VIEIRA, E. E. S. **Consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e associação com parâmetros glicêmicos e resistência insulínica em diabéticos tipo 2.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Os aminoácidos de cadeia ramificada estão envolvidos em diversos processos metabólicos do organismo e, em particular, evidências sugerem a participação destes nutrientes na sensibilidade à insulina. No entanto, a relação entre o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e o controle glicêmico tem apresentado resultados inconsistentes. Assim, este estudo investigou a associação entre o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada, parâmetros glicêmicos e resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Trata-se de um estudo caso-controle, conduzido com 87 adultos (43 diabéticos e 44 controles), de ambos sexos, com idade entre 20 a 59 anos, realizado em um hospital público de Teresina, Piauí. A variável independente é o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada estimado por meio do *Multiple Source Method*; as variáveis dependentes: glicose de jejum, insulina séria, hemoglobina glicada e *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR); e as covariáveis nas análises de regressão múltipla: sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, etilismo, nível de atividade física, tempo de diabetes, consumo alimentar de energia total, fibra alimentar, colesterol dietético, gordura saturada, gordura insaturada, índice de massa corporal e circunferência da cintura. Foram avaliadas ainda as concentrações de proteínas plasmáticas totais, albumina, creatinina e ureia séricas. A média de idade do grupo controle e diabetes foi $50,3 \pm 6,1$ e $49,9 \pm 7,0$ anos, respectivamente. O consumo alimentar usual médio do grupo diabetes de isoleucina, leucina e valina foi 3,8; 6,2 e 4,1 g/dia, respectivamente. Não houve ingestão destes aminoácidos abaixo da recomendação em ambos os grupos. Nas análises de regressão linear verificou-se, após ajuste múltiplo, associação negativa entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada com a glicose de jejum [-0,01 (-0,03; 0,01)] e a hemoglobina glicada [-0,01 (-0,01; 0,01)] no grupo controle; e associação positiva com a hemoglobina glicada [0,01 (-0,01; 0,07)] no grupo diabetes. Apesar do consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada está adequado de acordo com as recomendações de ingestão em ambos os grupos, observamos efeito paradoxo sobre o metabolismo da glicose no presente estudo.

Palavras-chave: Consumo de alimentos. Aminoácidos de Cadeia Ramificada. Diabetes.

ABSTRACT

VIEIRA, E. E. S. **Consumption of branched-chain amino acids and its association with glycemic parameters and insulin resistance in patients with type 2 diabetes.** 2017. Thesis (Master) - Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

Branched-chain amino acids participate in various metabolic processes of the body and, in particular, evidence suggest the involvement of these nutrients on insulin sensitivity. However, the relationship between the consumption of branched-chain amino acids and glycemic control have shown inconsistent results. Thus, this study investigated an association among the usual dietary intake of branched-chain amino acids, glycemic parameters and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. This was a case-control study conducted on 87 adults (43 diabetics and 44 controls), of both sexes, aged between 20 and 59 years, performed in a public hospital in the city of Teresina, Piauí, Brazil. The independent variable is the usual food intake of branched-chain amino acids estimated using the Multiple Source Method; Dependent variables: fasting glucose, serum insulin, glycated hemoglobin and Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR); covariates in multiple regression analyzes: sex, age, income, education, smoking, alcoholism, physical activity level, diabetes time, total energy food intake, dietary fiber, dietary cholesterol, saturated fat, unsaturated fat, body mass index and waist circumference. Concentrations of total plasma proteins, serum albumin, creatinine and urea were also evaluated. The mean age of control group and diabetic group were 50.3 ± 6.1 and 49.9 ± 7.0 years, respectively. The average usual intake of diabetic group of isoleucine, leucine and valine was 3.8, 6.2 and 4.2 g/day, respectively. Both groups had adequate intakes of these nutrients. In the analysis of multiple linear regression it was observed, after the multiple adjustments, a negative association among the dietary intake of branched-chain amino acids with fasting glucose [-0.01 (-0.03; 0.01)] and glycated hemoglobin [-0, 01 (-0.01; 0.01)] in the control group; And positive association with glycated hemoglobin [0.01 (-0.01; 0.07)] in the diabetic group. In the present study, although branched-chain amino acids intake was found to be adequate, according to the recommended intake for both groups, we observed a paradoxical effect on glucose metabolism.

Keywords: Food consumption. Branched-Chain Amino Acids. Diabetes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada.....	23
Figura 2. Efeito do excesso de aminoácidos de cadeia ramificada na via de sinalização da insulina.....	26
Figura 3. Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.....	29
Quadro 1. Modelo teórico hierárquico para associação dos parâmetros do controle glicêmico e consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada. Teresina, Piauí, 2017.....	36
Figura 4. Controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2. Teresina, Piauí, 2017.....	40
Figura 5. Consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada (mg/Kg/d) dos grupos controle e caso comparado as recomendações de ingestão. Teresina, Piauí, 2017.....	43

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Variáveis sociodemográficas/econômicas e de estilo de vida dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....38
- Tabela 2.** Parâmetros antropométricos e do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....39
- Tabela 3.** Parâmetros relacionados ao metabolismo proteico (proteínas totais, albumina, creatinina e ureia) dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....40
- Tabela 4.** Consumo alimentar de energia, macronutrientes, colesterol, gordura saturada, insaturada e fibra alimentar dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....41
- Tabela 5.** Consumo alimentar usual ajustado dos aminoácidos de cadeia ramificada em g/dia e mg/Kg/dia dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....42
- Tabela 6.** Análise de Regressão Linear para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e os parâmetros do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....44
- Tabela 7.** Análise de Regressão Múltipla para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e os parâmetros do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.....45
- Tabela 8.** Análise de Regressão Linear não ajustada e ajustada para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia

ramificada e HOMA-IR dos grupos controle e diabetes. Teresina,
Piauí, 2017.....46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - American Diabetes Association

Akt/PKB - Proteína serina/treonina quinase

ATP – Adenosina trifosfato

BCAT - Aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada

BCATc - Aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada citosólica

BCATm - Aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada mitocondrial

BCKD - Desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada

DRI - Dietary Reference Intakes

EAR - Estimated Average Requirement

GLUT - Glucose Transporters

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

IMC - Índice de Massa Corpórea

IOM - Institute of Medicine

IPAQ - International Physical Activity Questionnaire

IR - Receptor de insulina

IRS1 - Substrato de receptor de insulina 1

KIC - α -cetoisocaproato

KIM - α -ceto- β -metilvalerato

KIV - α -cetoisovalerato

MET - Equivalente metabólico

MSM - Multiple Source Method

mTOR - Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

mTORC1 - Complexo 1 da proteína alvo da rapamicina em mamíferos

mTORC2 - Complexo 2 da proteína alvo da rapamicina em mamíferos

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PDK1 - Proteína quinase dependente de fosfoinosítídeos-1

PI3-k - Fosfatidil-inositol-3-quinase

R24h- Recordatório alimentar de 24 horas

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos do Brasil

UL - *Upper Limit*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	19
2.1 Diabetes tipo 2.....	19
2.2 Aminoácidos de Cadeia Ramificada.....	21
2.3 Consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada, resistência insulínica e diabetes tipo 2.....	24
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivo Específico	28
4. MÉTODOS	29
4.1 Caracterização do estudo.....	29
4.2 Dados sociodemográficos/econômicos e de estilo de vida	30
4.3 Dados antropométricos	31
4.4 Consumo alimentar	32
4.5 Análises bioquímicas.....	34
4.5.1 Parâmetros glicêmicos	34
4.5.2 Parâmetros do metabolismo proteico.....	35
4.6 Resistência insulínica.....	35
4.7 Análise estatística	35
4.8 Aspectos Éticos	37
5. RESULTADOS.....	38
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÃO	52
8 REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICES	65
Apêndice A - Formulário para coleta de dados	66
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
ANEXOS.....	71
Anexo A - Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ	72

Anexo B - Recordatório Alimentar de 24 horas	74
Anexo C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética	75

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é um grupo de doenças metabólicas com prevalência crescente em nível mundial, especialmente nos países de média e baixa renda (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016). O diabetes tipo 2 representa a forma mais frequente da doença, sendo, sua progressão comumente associada ao aumento do risco de nefropatias, retinopatias, neuropatia periférica e eventos cardiovasculares (SONG et al., 2015; HUANG et al., 2014).

No Brasil, o diabetes tipo 2 foi considerado a sétima principal razão de mortes entre diversas causas no ano de 2013 (NAGHAVI et al., 2015). Aliado a isso, essa doença tem contribuído com expressivas despesas ao sistema público de saúde do país em cuidados médicos (SARAIVA et al., 2016; BORGES; FERRAZ; CHACRA, 2014).

Nesse contexto, considerando que a etiologia do diabetes tipo 2 envolve principalmente fatores de risco comportamentais, o desenvolvimento de estratégias dietéticas são incentivadas no controle da doença (LEY et al., 2014; MANN; MORENGA, 2013). Em particular, dietas com elevado teor proteico, bem como a suplementação com aminoácidos, sobretudo aminoácidos de cadeia ramificada, tem sido associado com maior controle glicêmico (AJALA; ENGLISH; PINKNEY, 2013; MANDERS et al., 2006; TONG et al., 2014; GUO et al., 2010).

Os aminoácidos de cadeia ramificada, que incluem isoleucina, leucina e valina, pertencem ao grupo dos aminoácidos essenciais e, portanto, a alimentação constitui a principal forma de sua obtenção (WU, 2013). Esses aminoácidos estão envolvidos em diversos processos metabólicos do organismo como na síntese proteica, e além disso, evidências sugerem a participação destes nutrientes no metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina (ZHANG et al., 2017; YANG et al., 2010; LYNCH; ADAMS, 2014).

Nos últimos anos, a avaliação do consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada como variável independente tem apresentado crescente atenção na literatura, evidenciando associação inversa com parâmetros metabólicos, sobretudo relacionados a obesidade (QIN et al., 2011; COCATE et al., 2015; JENNINGS et al., 2016; LI et al., 2015).

Quanto ao diabetes tipo 2, a relação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e o risco da doença em adultos saudáveis mostrou-se controversa (NAGATA et al., 2013; ZHENG et al., 2016). Por outro lado, até o

presente momento, nenhum estudo avaliou o consumo alimentar usual dos aminoácidos de cadeia ramificada em diabéticos tipo 2 em tratamento da doença.

Ademais, considerando os efeitos positivos da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada no controle glicêmico (GUO et al., 2010; TONG et al., 2014; MANDERS et al., 2006), esperamos, no nosso estudo, que o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada associe inversamente com parâmetros do controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2.

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 Diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 é uma doença metabólica definida clinicamente por um estado de hiperglicemia crônico. Os mecanismos envolvidos nesse quadro, incluem principalmente redução gradual da secreção da insulina e resistência à ação desse hormônio em tecidos periféricos insulino-dependentes, como o muscular, adiposo e hepático. Ademais, a diminuição da massa das células β -pancreáticas e a disfunção das mesmas também ocorre em indivíduos com a doença (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014; SKYLER et al., 2017).

A etiologia da doença é complexa e multifatorial, envolvendo a interação de fatores ambientais e genéticos. Com relação aos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, destacam-se alimentação inadequada, inatividade física e a obesidade, especialmente a abdominal (VAZQUEZ et al., 2007; ALMEIDA-PITITTO et al., 2015).

Estima-se que 422 milhões de adultos tinham o diabetes em 2014 no mundo, com o Brasil na quarta posição entre os países com maiores taxas de prevalência da doença (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016). No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/2013), cerca de 6,2% da população adulta com mais de 18 anos referiram diagnóstico médico dessa desordem, onde no Estado do Piauí essa taxa foi de 5% (ISER et al., 2015).

O diagnóstico médico do diabetes tipo 2 de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016) e *American Diabetes Association* (ADA, 2017) é definido quando os valores de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicose ≥ 200 mg/dL após teste de tolerância oral a glicose ou em avaliação casual. E, ainda, quando hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em medidas repetidas.

Em indivíduos com diabetes tipo 2 diagnosticado, o controle metabólico da doença é fundamental para um melhor prognóstico, bem como redução de comorbidades. Assim, as metas do tratamento para pacientes com a doença consiste em glicemia de jejum até 130 mg/dL e hemoglobina glicada $< 7\%$ (SBD, 2016; ADA, 2017).

Com relação aos aspectos bioquímicos do metabolismo da glicose, em condições metabólicas normais, a glicose entra nas células β -pancreáticas humana

por difusão facilitada via transportadores de glicose do tipo 2 (GLUT2), embora também seja descrito expressão do GLUT1 e GLUT3 nessas células (THORENS, 2015; McCULLOCH et al., 2011). No citosol, a glicose é fosforilada por ação da glicoquinase, formando a glicose-6-fosfato, que é posteriormente oxidada, gerando adenosina trifosfato (ATP) e subsequente despolarização da membrana plasmática por inibição dos canais de potássio sensíveis ao ATP. Por conseguinte, ocorre abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}), com consequente influxo de íons Ca^{2+} e exocitose dos grânulos de insulina (TARASOV; DUSONCHET; ASHCROFT, 2004; RORSMAN; BRAUN, 2013).

Na primeira fase da secreção da insulina em estímulo à glicose, ocorre um pico de liberação desse hormônio provavelmente devido à proximidade de parte de seus grânulos à membrana plasmática das células β -pancreáticas humana. A fase seguinte compreende um declínio desse fluxo, seguido por secreção constante de insulina, até regulação das concentrações de glicose (SEINO; SHIBASAKI; MINAMI, 2011; BRAUN et al., 2009).

A captação da glicose pelas células-alvo, como células musculares e adiposas, é realizada por meio dos transportadores GLUT4. Esse processo é dependente da ligação da insulina ao seu receptor tirosina quinase de insulina (IR), onde após esse hormônio ligar-se a subunidade α extracelular do IR na célula-alvo, ocorre autofosforilação da subunidade β intracelular do IR e consequente recrutamento e fosforilação do substrato 1 do IR (IRS-1), que subsequentemente fosforila a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-k) (BRYANT; GOVERS; JAMES 2002; MUECKLER; THORENS, 2013).

A PI3-k na sua forma ativa promove a fosforilação da proteína serina/treonina quinase (Akt/PKB), mediada pela ação da proteína quinase dependente de fosfoinosítídeos-1 (PDK1) em treonina 308, e também por meio do complexo 2 da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTORC2) em serina 473 (SARBASSOV; ALI; SABATINI, 2005). Além disso, Akt/PKB pode ser diretamente fosforilada por PI3-k em serina 473/474 (TSUCHIYA; KANNO; NISHIZAKI, 2014). Na etapa, seguinte Akt/PKB induz a translocação das vesículas de GLUT4, para a membrana plasmática, possibilitando assim, o influxo da glicose na célula-alvo e sua posterior utilização ou armazenamento (BRYANT; GOVERS; JAMES 2002).

Na presença do diabetes tipo 2, um dos fatores que levam à alteração na homeostase glicêmica é a redução da sensibilidade dos tecidos-alvos à ação da

insulina, que pode estar associado especialmente a defeitos na translocação dos transportadores GLUT4 (LETO; SALTIEL, 2012). Além disso, nesses pacientes, as células β -pancreáticas perdem gradativamente a capacidade de secretar insulina, sendo essa disfunção de cerca de 60% (ROSENGREN et al., 2012).

Nesse sentido, tem sido apontado que a disfunção das células β parece ser decorrente da desregulação da metilação do DNA. Ademais, o estresse oxidativo presente no diabetes parece contribuir para a diminuição da massa funcional dessas células (SPIJKER et al., 2015; GUO et al., 2013).

Além disso, alterações na homeostase da insulina presente no diabetes tipo 2 também podem estar relacionados com falhas no mecanismo do fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP e, assim, comprometendo o metabolismo da glicose (ASHCROFT; RORSMAN, 2013). No entanto, é oportuno mencionar que, na fase inicial da doença, os defeitos na secreção da insulina podem ser, em parte, reversíveis (HALBAN et al., 2014).

2.2 Aminoácidos de Cadeia Ramificada

Os aminoácidos de cadeia ramificada compreendem a isoleucina, leucina e valina, que constituem o grupo dos nove aminoácidos classificados como nutricionalmente essenciais, ou seja, não são sintetizados pelo organismo e, desse modo, necessitam ser obtidos por meio da alimentação (TOM; NAIR, 2006; WU, 2013).

Diversos processos metabólicos do corpo humano envolvem a participação dos aminoácidos de cadeia ramificada, como na manutenção do conteúdo proteico e síntese de aminoácidos não essenciais, como a glutamina e alanina. E, ainda, na regulação do processo anabólico e indiretamente na produção de neurotransmissores (WU, 2013; NICASTRO et al., 2012; ZHANG et al., 2017).

No organismo humano, os aminoácidos de cadeia ramificada representam cerca de 30% do conteúdo de aminoácidos totais. Em um indivíduo adulto saudável as concentrações de isoleucina, leucina e valina no plasma correspondem em média a 220, 120 e 63 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente (TOM; NAIR, 2006; MARCHINI et al., 1998).

Em alimentos, a isoleucina, leucina e valina em conjunto consistem em aproximadamente 20% do conteúdo proteico total. Os alimentos constituídos majoritariamente por proteínas de alto valor biológico, como carnes, incluindo aves e

peixes, leite e produtos lácteos e ovos, apresentam quantidades expressivas desses aminoácidos (BROSNAN; BROSNAN, 2006; CHARTRAND et al., 2017).

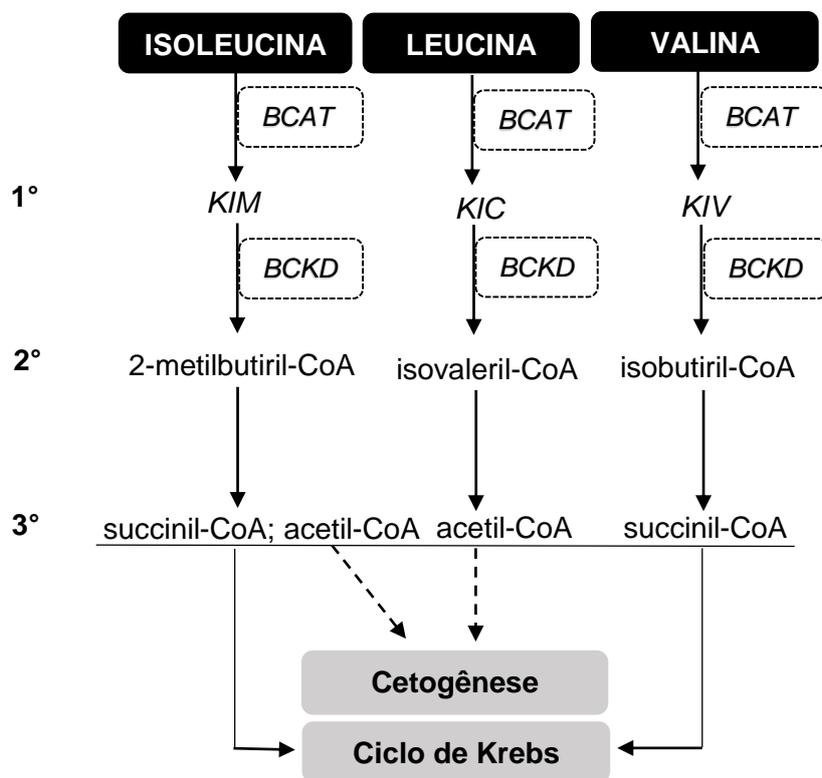
A recomendação diária de ingestão alimentar para proteínas e aminoácidos essenciais, do *Institute of Medicine* (IOM), por meio das *Dietary Reference Intakes* (DRI), considerando a *Estimated Average Requirement* (EAR) para adultos com idade igual ou superior a 19 anos, preconiza uma ingestão alimentar de 0,66 g/kg de proteínas por dia. Com relação aos aminoácidos de cadeia ramificada, são estabelecidos os valores para isoleucina, leucina e valina de 15, 34 e 19 mg/Kg por dia, respectivamente (IOM, 2005).

Quanto ao *Upper Limit* (UL) é importante destacar que ainda não foram definidos valores de tolerância máxima de ingestão para esses aminoácidos (IOM, 2005). Nesse sentido, um estudo conduzido com adultos saudáveis de peso corporal médio de 71,4 Kg, sugeriu UL para leucina de 500 mg/Kg/dia ou 35 g/dia (ELANGO et al., 2012). Ademais, foi proposto recentemente para idosos saudáveis de aproximadamente 70 kg, o mesmo UL supracitado para adultos (RASMUSSEN et al., 2016).

Ainda sobre esse aspecto, é conhecido na literatura que a ingestão excessiva de leucina pode associar-se inversamente com os níveis plasmáticos de isoleucina e valina, provavelmente devido ao aumento da oxidação desses aminoácidos, bem como da síntese proteica induzida pela leucina (SHIMOMURA, HARRIS, 2006).

Com relação ao metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, na primeira etapa, os aminoácidos isoleucina, leucina e valina são inicialmente catabolizados, especialmente no músculo esquelético, por meio da reação de transaminação, mediada pela ação da enzima aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (*BCAT*), que apresenta as isoformas mitocondrial (*BCATm*) e citosólica (*BCATc*), esta última expressa predominantemente no cérebro (SURYAWAN et al., 1998). Esse processo consiste na transferência do grupo α -amino de cada aminoácido de cadeia ramificada ao α -cetoglutarato e subsequente conversão à cetoácidos distintos, onde a isoleucina, leucina e valina formam α -ceto- β -metilvalerato (*KIM*), α -cetoisocaproato (*KIC*) e α -cetoisovalerato (*KIV*), respectivamente. Além disso, também ocorre formação de glutamato a partir do α -cetoglutarato, catalisada pela enzima glutamato-desidrogenase (HOLECEK, 2011; YANG et al., 2016; MONIRUJJAMAN; FERDOUSE, 2014) (Figura 1).

Figura 1. Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada.



Aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (*BCAT*); Desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada (*BCKD*); α -ceto- β -metilvalerato (*KIM*), α -cetoisocaproato (*KIC*) e α -cetoisovalerato (*KIV*). Fonte: elaborado pelo autor.

Na etapa seguinte, a enzima desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada (*BCKD*) promove a reação de descarboxilação oxidativa, convertendo de forma irreversível os cetoácidos formados anteriormente, ou seja, *KIM*, *KIC* e *KIV*, em 2-metilbutiril-CoA, isovaleril-CoA e isobutiril-CoA, respectivamente. Posteriormente, esses compostos são oxidados, resultando na formação de nicotinamida adenina dinucleótido reduzido (NADH), dióxido de carbono (CO_2) e intermediários do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs), sendo acetil-CoA e succinil-CoA o produto final da isoleucina; acetil-CoA da leucina; e succinil-CoA da valina. E, ainda, a acetil-CoA proveniente da isoleucina e leucina podem ser direcionados para produção de acetoacetato (HARPER; MILLER; BLOCK, 1984; O'CONNELL, 2013; HOLECEK, 2011; ZHANG et al., 2017; YANG et al., 2016) (Figura 1).

2.3 Consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada, resistência insulínica e diabetes tipo 2

Os aminoácidos de cadeia ramificada participam de processos básicos, como a síntese proteica mas, além disso, atuam na regulação de várias vias metabólicas, incluindo a homeostase glicêmica. Aliado a isso, isoleucina, leucina e valina podem participar na síntese e regulação da insulina, que encontra-se comprometida em indivíduos com resistência à ação desse hormônio ou com diabetes tipo 2 (LYNCH; ADAMS, 2014; ZHANG et al., 2017).

A princípio, o consumo alimentar de leite e produtos lácteos foi sugerido a apresentar associação inversa com o risco de desenvolvimento da resistência à insulina e diabetes tipo 2 (MALIK et al., 2011; GAO et al., 2013). Apesar de ainda não terem sido elucidados os mecanismos envolvidos, o efeito do consumo de leite e produtos lácteos no controle glicêmico tem sido atribuído à proteína do soro do leite, em especial ao seu conteúdo de aminoácidos de cadeia ramificada (TURNER; KEOGH; CLIFTON, 2015; NILSSON et al., 2007; PATEL et al., 2015).

Em particular, o aumento da ingestão dietética por meio da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada, sobretudo a leucina, têm demonstrado melhorar o metabolismo da glicose em modelo animal de obesidade e diabetes (TONG et al., 2014; GUO, et al., 2010; LI et al, 2013). No entanto, outras pesquisas não reportam esse efeito (TORRES-LEAL et al., 2011; BAUM et al., 2016).

Em indivíduos com diabéticos tipo 2, a ingestão de uma bebida contendo caseína e leucina, na proporção 0,3 g/Kg e 0,1 g/Kg respectivamente, levou a redução de 11% na glicose circulante (MADERS, et al.; 2006). Em contrapartida, a suplementação em idosos com diabetes tipo 2, por meio de uma dose diária de 7,5 g de leucina durante seis meses, não promoveu alteração das concentrações de glicose de jejum, teste de tolerância oral à glicose, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR e perfil lipídico (LEENDRS et al., 2011).

Quanto a ingestão por meio da dieta, alguns estudos tem apresentado resultados positivos. Nagata et al. (2013) avaliaram a relação entre o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2. Os autores verificaram que mulheres japonesas saudáveis, com maiores médias de consumo alimentar de leucina, valina e ACR total (soma dos três aminoácidos) tinham uma taxa de risco 38%; 39% e 43% menor de diabetes tipo 2,

respectivamente. Já, um estudo realizado com adultos chineses saudáveis, o consumo alimentar médio de leucina foi inversamente relacionado com a glicemia de jejum para os homens e, o consumo alimentar médio de ACR total apresentou relação inversa com a glicemia pós prandial em ambos os sexos (LI et al., 2015).

Nesse contexto, é oportuno mencionar a ação dos aminoácidos de cadeia ramificada, em aumentar no tecido hepático a expressão de mRNA de GLUT2 e da enzima glicoquinase, além de inibir a produção da enzima glicose 6-fosfatase e desse modo, reduzindo a hidrólise da glicose 6-fosfato a glicose (HIGUCHI et al., 2011). Ademais, existem evidências que esses aminoácidos, em especial a leucina, promovam no tecido muscular a captação da glicose por meio da via PI3-K e PKC, independente da via mTOR (NISHITANI et al, 2002).

Por outro lado, Cocate et al. (2015) não encontrou relação entre o consumo de aminoácidos de cadeia ramificada e as concentrações de glicose de jejum, em homens adultos. No entanto, foi observado que os indivíduos com maior ingestão de ACR total tinham menor média de insulina circulante.

Com o intuito de investigar se a variação genética influencia a associação entre consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada e resistência à insulina, Jennings et al. (2016) realizaram um estudo com mulheres gêmeas monozigóticas e dizigóticas. A prevalência de resistência à insulina foi menor nos pares de mulheres gêmeas com maior ingestão de ACR total. Os autores sugerem que a relação é independente de fatores genéticos, pois a significância manteve-se para as monozigóticas, após estratificação por zigoto.

É importante destacar que os aminoácidos de cadeia ramificada, em especial a leucina, estimula a exocitose da insulina pelas células β pancreáticas, por meio da despolimerização da membrana, decorrente do incremento de ATP proveniente da participação do derivado do catabolismo da leucina, o acetil-CoA, no ciclo de Krebs (YANG et al., 2010).

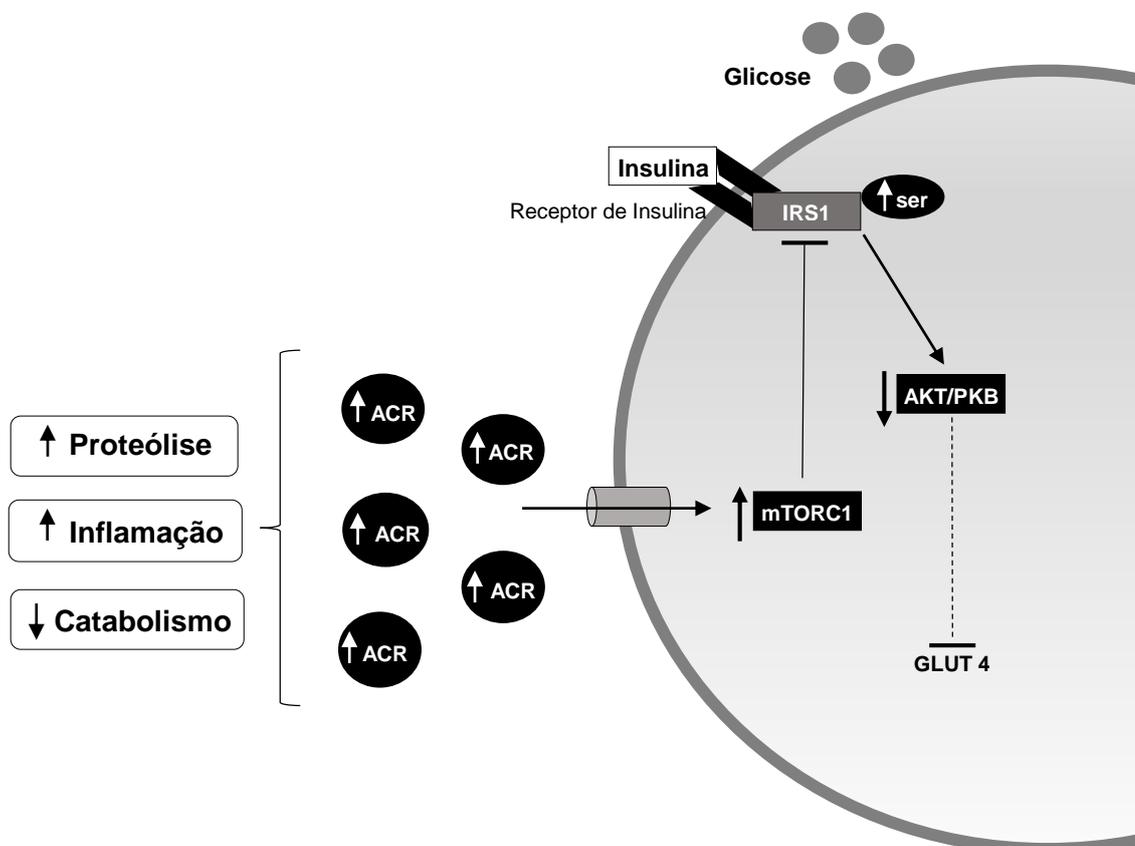
Outro mecanismo de participação dos aminoácidos de cadeia ramificada no metabolismo da insulina, refere-se ao aumento da oxidação de glutamato a α -cetoglutarato pela leucina, por meio da ativação alostérica da enzima glutamato desidrogenase. O α -cetoglutarato contribui para aumento da razão ATP/ADP e, conseqüentemente secreção de insulina (TOMITA et al., 2011; LI et al., 2014).

Em contrapartida, alguns estudos tem demonstrado efeitos negativos do consumo alimentar desses aminoácidos. Zheng et al. (2016) demonstraram uma taxa

de risco de 12% maior de diabetes tipo 2 em indivíduos americanos saudáveis, no grupo com maiores médias de consumo alimentar de ACR total, em ambos os sexos. Já, Javidan et al (2015) ao avaliar a ingestão alimentar de adultos com lesão da medula espinhal constatou que isoleucina e valina foram associados positivamente com as concentrações de glicose.

Nesse sentido, destaca-se que concentrações elevadas de aminoácidos de cadeia ramificada, como ocorre na obesidade e diabetes, podem ativar persistentemente, no músculo esquelético, a via mTORC1, regulando negativamente AKT/PKB. Desse modo, o mTORC1 ativa a proteína quinase S6K1, ou ainda diretamente, promove inibição da atividade do IRS1 por fosforilação em serina 307, e assim, comprometendo o metabolismo da glicose (FIEHN et al., 2010; PATTI et al., 1998; BAR-PELED; SABATINI, 2014; CARLSON; WHITE; RONDINONE, 2004) (Figura 2).

Figura 2. Efeito do excesso de aminoácidos de cadeia ramificada na via de sinalização da insulina.



Aminoácidos de cadeia ramificada (ACR); Proteína alvo da rapamicina em mamíferos complexo 1 (mTORC1); Proteína serina/treonina quinase B (PKB); Substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1); Transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4). Fonte: Elaborado pelo autor.

Nessa perspectiva, a privação da ingestão alimentar de isoleucina, leucina e valina tem apresentado efeitos positivos no controle glicêmico, promovendo redução do HOMA-IR, por diminuir os níveis de insulina, via aumento da fosforilação de RI e AKT no tecido hepático, adiposo e muscular em modelo animal, bem como regulação negativa da via mTOR/S6K1 e consequente redução da fosforilação da proteína 6 ribossômica (S6) no tecido hepático humano (XIAO et al., 2011; XIAO et al., 2014).

Um provável mecanismo da privação de aminoácidos de cadeia ramificada e aumento da sensibilidade a insulina, é a ativação de GCN2, uma proteína serina quinase, que atua como sensor de baixas concentrações destes aminoácidos, via fosforilação da subunidade α do fator de iniciação eucariótico 2 (eIF-2) em serina 51, inibindo a via mTORC1 (GALLINETTI; HARPUTLUGIL; MITCHELL, 2013; YUAN et al., 2017; AVEROUS et al., 2016).

Diante do exposto, verifica-se uma relação controversa sob os efeitos da ingestão dos aminoácidos de cadeia ramificada e o metabolismo da glicose e resistência insulínica. Ademais, informações sobre o tema são limitadas, destacando-se a importância de estudos com esse enfoque, que poderão contribuir na elaboração de condutas dietoterápicas em relação à ingestão dos aminoácidos em questão por parte desse grupo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada, parâmetros glicêmicos e resistência insulínica em pacientes diabéticos tipo 2.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada entre os grupos;
- Analisar a adequação do consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada;
- Avaliar os parâmetros do controle glicêmico (glicose de jejum, insulina e hemoglobina glicada) e resistência insulínica (HOMA-IR);
- Associar o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada, parâmetros glicêmicos e resistência insulínica entre os grupos, ajustando por outras variáveis do estudo.

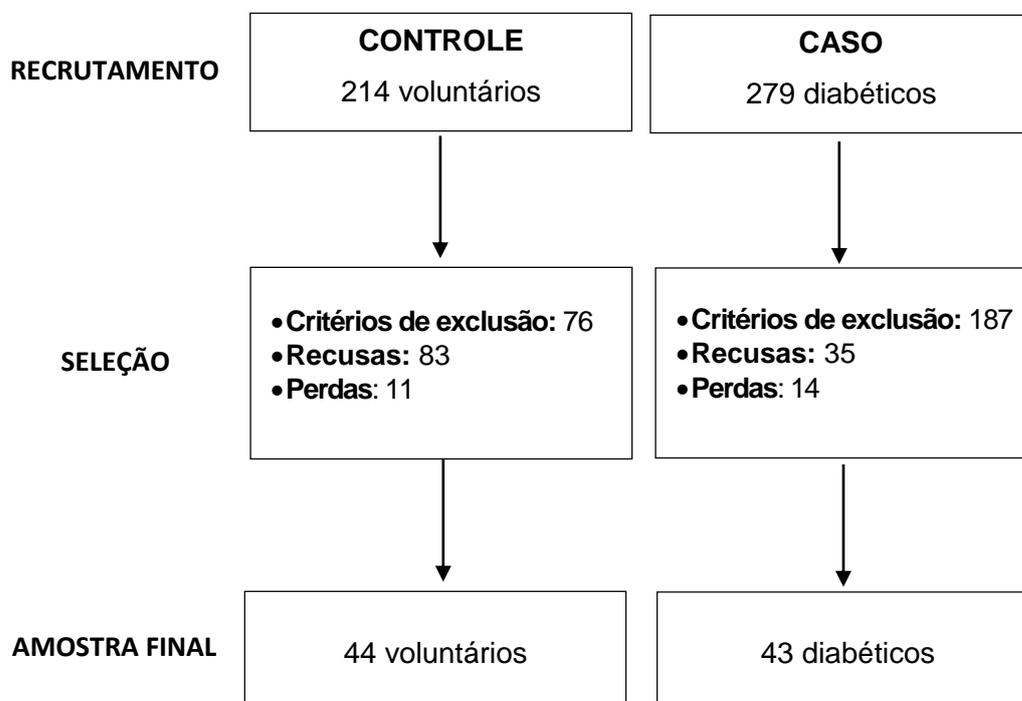
4 MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

O estudo é do tipo caso-controle, realizado no período de maio a dezembro de 2016 no Ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

O fluxograma de seleção dos participantes do estudo é apresentado na figura 3.

Figura 3. Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.



O grupo de diabéticos (grupo caso) foi composto por 43 pacientes, que representa o número de pacientes consecutivos, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 59 anos, que receberam atendimento por demanda espontânea no Ambulatório do setor de Endocrinologia do Hospital Universitário/UFPI no período de realização da pesquisas e que atenderam aos seguintes critérios:

- Diagnóstico médico prévio do Diabetes tipo 2 e tempo da doença superior a seis meses;

- Não fazer uso de terapia com insulina;
- Ausência de complicações concomitante como insuficiência renal crônica, doença hepática, retinopatias, neuropatias e amputação de membros;
- Não ter referido uso de suplementos proteicos ou vitamínico/mineral.

O grupo controle foi constituído de 44 voluntários saudáveis com comparabilidade ao grupo diabetes em relação ao sexo, idade e indicadores sociodemográficos. O recrutamento dos controles foi realizado por meio de divulgação através de cartazes e folder no referido hospital, durante o período de realização da pesquisa. O método de seleção foi por conveniência, de acordo com a demanda espontânea dos indivíduos, com inclusão de voluntários sem doença crônica e/ou uso de medicação contínua, bem como ausência de suplementação proteica ou vitamínico/mineral.

4.2 Dados sociodemográficos/econômicos e de estilo de vida

Foi utilizado um questionário elaborado para a presente pesquisa (APÊNDICE A) e testado em estudo piloto em pacientes que não participaram do estudo final. O questionário foi aplicado por dois entrevistadores previamente treinados, onde foram coletadas informações referente ao sexo, idade, renda familiar per capita, escolaridade, tabagismo, etilismo e nível de atividade física.

A renda familiar per capita foi considerada a soma do rendimento familiar em reais, incluindo benefícios sociais, dividido pela quantidade de membros da família, e classificado em: até 1 salário mínimo; mais de 1 salário mínimo (IBGE, 2016). E, o nível de escolaridade considerando os anos de estudos completos do indivíduo, e categorizado em menor que 8 anos completos e maior que 8 anos (IBGE, 2016).

Em relação aos indicadores de estilo de vida, o tabagismo foi considerado quando o participante fumou ao menos um cigarro por dia no último mês (BRASIL, 2016). O etilismo habitual foi considerado quando relatado consumo de 4 ou 5 doses de bebida alcoólica (cerveja, chope, vinho e destilados) no último mês, para mulheres e homens, respectivamente (BRASIL, 2016).

Quanto ao nível de atividade física foi utilizado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão 8 e forma curta, validado no Brasil (MATSUDO et al.,

2001) (ANEXO A). Foi considerado o equivalente metabólico (MET) por minutos durante a semana (MET-min/sem): 8,0 MET-min/sem para atividades de intensidade vigorosa; 4,0 MET-min/sem para moderadas; 3,3 MET-min/sem para caminhada (IPAQ, 2005).

O nível de atividade foi classificado de acordo com o protocolo de pontuação do IPAQ: nível de atividade física alto ≥ 1.500 MET-min/sem de atividade vigorosa ou ≥ 3.000 MET-min/sem incluindo todas as atividades; moderado ≥ 600 MET-min/sem em todas as atividades; baixo ou inativo quando não incluído nas categorias anteriores (IPAQ, 2005).

4.3 Dados antropométricos

O peso corporal foi aferido em balança de plataforma digital da marca Líder®, modelo P150C, capacidade para 200 Kg com divisão de 100 gramas, devidamente calibrada, e a estatura em uma escala métrica acoplada a balança, com 2,1 metros e divisão de 0,5 centímetros.

Para o peso, o indivíduo foi colocado no centro do equipamento, descalço e com os pés próximos. Na medida da estatura o indivíduo estava em posição ereta, descalço, estando com o olhar dirigido a um ponto fixo na altura dos olhos (plano de Frankfurt) e pernas o mais próximo possível (BRASIL, 2011).

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado a partir do peso e estatura, e o estado nutricional foi classificado como baixo peso quando $IMC < 18,5$ Kg/m²; eutrófico entre 18,5 a 25 Kg/m²; sobrepeso $\geq 25,0$ e < 30 Kg/m²; e obesidade ≥ 30 Kg/m² (WHO, 1995).

A circunferência da cintura foi medida utilizando uma fita métrica marca Seca®, modelo 201, com divisão em centímetros, colocada sem fazer pressão no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca do indivíduo, com o mesmo em posição ereta, abdômen não contraído, braços estendidos próximo ao corpo e pernas levemente distantes uma da outra (BRASIL, 2011).

Foi considerada circunferência da cintura elevada os valores ≥ 80 cm para mulheres e ≥ 94 para homens (WHO, 2000).

O percentual de gordura corporal foi avaliado por meio de biomedância elétrica tetrapolar, com aparelho da marca InBody®, modelo S10. O procedimento foi realizado no dia da coleta dos exames bioquímicos, e portanto os indivíduos estavam em jejum de alimentos, bebidas e água. Além disso, os pacientes foram previamente

orientados a esvaziar a bexiga antes do teste; não ter ingerido bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores e não ter realizado atividades físicas moderadas ou intensas 24 horas antes do teste, conforme recomendação do fabricante.

4.4 Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por inquérito alimentar utilizando o recordatório alimentar de 24 horas (R24h) (ANEXO B). O R24h é um método retrospectivo de avaliação da dieta, que apesar das suas limitações, tem apresentado melhor concordância com biomarcadores na estimativa da ingestão de energia e proteínas, comparado a outros métodos de análise da dieta (FREEDMAN et al, 2014).

O instrumento foi aplicado por entrevistadores da área de Nutrição previamente treinados, utilizando a técnica do *Multiple Pass Method* (1999): Foi solicitado ao participante que relate os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior (1º etapa); Em seguida, foi realizada revisão da listagem anterior, para verificar possíveis alimentos e bebidas frequentemente omitidos (2º etapa); Foi nomeado as refeições e questionado o consumo de lanches ou alimentos/bebidas entre as refeições e os horários (3º etapa); Foi solicitado a descrição detalhada das refeições, incluindo a forma de preparo, procedência, marca comercial, tamanho da porção, além da adição de sal, açúcar, manteiga ou margarina aos alimentos e preparações (4º etapa); Por fim, foi realizada uma revisão final com o participante, para relembrar informações adicionais não mencionado nas etapas anteriores (5º etapa) (MOSHFEHGH et al, 2008).

Foram aplicados dois R24h, em dias não consecutivos, contemplando o final de semana. O 1º R24h foi aplicado no primeiro encontro, após o participante atender a todos os critérios de seleção da pesquisa. A replicação do R24h foi realizada em 100% da amostra, com intervalo de tempo de até dois meses em relação ao 1º R24h (VERLY JUNIOR et al., 2016; VERLYJUNIOR et al., 2013).

Para facilitar a informação quanto ao tamanho das porções dos alimentos, utilizou-se no momento da entrevista um álbum seriado de medidas caseiras e porções de alimentos. A ingestão de alimentos e bebidas relatados em medidas caseiras nos R24h, foram convertidos em gramas ou mililitros com auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras de Pinheiro et al. (2005).

O programa *NutWin* (Programa de Apoio à Nutrição, versão 1.5) do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo

(ANÇÃO et al., 2002) foi utilizado para análise de composição da dieta em relação a energia total, proteínas, lipídeos, carboidratos, fibra alimentar, colesterol dietético, gordura monoinsaturada, gordura poli-insaturada e aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina).

Para quantificação do teor dos aminoácidos de cadeia ramificada da dieta foram adicionadas ao programa *NutWin* as informações nutricionais da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos do Brasil (TACO, 2011). No entanto, são limitadas as informações nutricionais para esses aminoácidos na tabela nacional. Desse modo, adicionalmente foi utilizado a *National Nutrient Database for Standard Reference* do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2015). Os alimentos e preparações, foram previamente avaliados quanto à similaridade do conteúdo energético e proteico, além da forma de preparo, entre as tabelas. No caso de alimentos regionais foi considerado um alimento do mesmo grupo alimentar, considerando os critérios supracitados.

O consumo alimentar usual dos nutrientes e aminoácidos de cadeia ramificada foi estimado por meio do *Multiple Source Method* (MSM), versão 1.0.1, do Departamento de Epidemiologia do Instituto Alemão de Nutrição Humana Potsdam-Rehbruecke (DIfE), Nuthetal, Brandenburg, Alemanha, 2011 (HARTTIG et al., 2011).

O MSM estima o consumo alimentar usual a partir de dados de medição de curto prazo, como o R24h, por meio de modelagem estatística que compreende três etapas (HAUBROCK et al., 2011), simplificadas a seguir:

Na primeira etapa é estimado a probabilidade de consumo de um alimento ou nutriente do indivíduo (p_i^*) e a variância intrapessoal por regressão logística, onde $m_{i/z}$ é o modelo de predição de probabilidade do consumo do indivíduo, g_{back} o resíduo correspondente após transformação inversa e \hat{t}_i a correção da variância da probabilidade do consumo do indivíduo (HAUBROCK et al., 2011):

$$p_i^* = m_{i/z} + g_{back} + (\hat{t}_i)$$

Na etapa seguinte, é estimado o consumo observado do indivíduo (Y_i^*) e a variância intraindividual por meio de regressão linear, onde $M_{i/z}$ é o modelo de predição do dia de consumo observado, F_{back} o resíduo correspondente após

transformação inversa, \hat{T}_i a correção da variância do consumo observado do indivíduo (HAUBROCK et al., 2011):

$$Y_i^* = M_{i/z} + F_{back} + (\hat{T}_i)$$

Por fim, é estimado o consumo alimentar usual para o indivíduo multiplicando os dados obtidos nas etapas anteriores, ou seja, p_i^* e Y_i^* (HAUBROCK et al., 2011):

$$p_i^* \times Y_i^*$$

4.5 Análises bioquímicas

Para as análises bioquímicas foi realizada coleta de sangue no período matutino, no Laboratório do Hospital Universitário/UFPI por um profissional da Enfermagem utilizando tubos vacuette® da marca Greiner Bio-One® com gel separador e adaptador com agulha da marca Greiner Bio-One®, ambos descartáveis. Foram coletados 8 mL de sangue, por acesso venoso, com os participantes em jejum de 12 horas, sendo um tubo (4mL) sem anticoagulante para análises de glicose de jejum, insulina, hemoglobina glicada, albumina, creatinina e ureia, e outro tubo (4 mL) com ácido etileno diamino tetracético (EDTA) para as análises de proteínas totais.

4.5.1 Parâmetros glicêmicos

Os parâmetros glicêmicos avaliados foram glicose de jejum, insulina sérica e hemoglobina glicada.

A glicose de jejum foi determinada em analisador bioquímico automático, por meio do método de Química Seca e os valores expressos em mg/dL.

As concentrações de insulina sérica através do método de Quimioluminescência, com os resultados em $\mu\text{U/mL}$.

E a hemoglobina glicada por Cromatografia de Troca Iônica, e os valores apresentados em percentual.

A avaliação do controle glicêmico foi realizada de acordo com as recomendações para adultos com diabetes mellitus, sendo considerado controle glicêmico adequado os valores de glicose de jejum até 130 mg/dL e hemoglobina glicada $\leq 7\%$ (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

4.5.2 Parâmetros do metabolismo proteico

As análises de proteínas plasmáticas totais (g/dL), albumina (g/dL), creatina sérica (mg/dL) e ureia (mg/dL) foram realizadas em analisador bioquímico Labmax Plenno da Labtest®, utilizando kits da Labtest® e os procedimentos realizados de acordo com as recomendações do fabricante.

4.6 Resistência insulínica

Para avaliação da resistência insulínica calculou-se o *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), a partir dos resultados obtidos de glicose de jejum e insulina sérica de cada participante.

Primeiramente a glicose de jejum em mg/dL foi convertida a mmol/L multiplicando o valor em mg/dL por 0,0555.

Para o cálculo do HOMA-IR utilizou-se a fórmula de MATTHEWS et al., (1985), onde a insulina sérica em $\mu\text{U/mL}$ foi multiplicada pela glicose em mmol/L, e dividido por 22,5.

4.7 Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada, com apresentação de média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas e frequência simples para as variáveis qualitativas.

A normalidade da distribuição dos dados foi previamente verificada por meio do teste *Shapiro-Wilk*. O teste de *U* de *Mann Whitney* e *Pearson Chi-Square* foi aplicado para comparação de médias e proporção entre os grupos, respectivamente.

A associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada (variável independente) e os parâmetros do controle glicêmico e resistência insulínica (variáveis dependentes) foi verificada por análises de Regressão Linear. Foi realizado

transformação logarítmica nas variáveis dependentes, para obtenção de resíduos normalmente distribuídos. A homocedasticidade entre as variáveis foi avaliada em cada modelo.

Na análise de Regressão Linear Múltipla o modelo foi ajustado por covariáveis agrupadas em níveis, conforme o Quadro 1. As variáveis com $p \leq 0,20$ foram adicionadas no modelo subsequente, seguindo o escalonamento hierárquico. No modelo final, foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

Quadro 1. Modelo teórico hierárquico para associação dos parâmetros do controle glicêmico e consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada. Teresina, Piauí, 2017.

Nível	Covariáveis
I)	<i>Sociodemográficas/econômicas:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo; • Idade; • Escolaridade; • Renda.
II)	<i>Estilo de vida:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Etilismo; • Tabagismo; • Nível de atividade física.
III)	<i>Tempo da doença, consumo alimentar e antropométricas:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo da doença (apenas grupo caso); • Consumo alimentar de energia total, fibra alimentar, colesterol dietético, gordura saturada e insaturada; • IMC e CC.

As análises foram realizadas no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 e no software R, versão 3.2.2 (Fundação R para Computação Estatística, Viena, Áustria), considerando $p < 0,05$ e intervalo de confiança em 95%.

4.8 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi submetida a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFPI, com aprovação por meio do Parecer Consubstanciado do CEP nº 1.554.325 (ANEXO C). Os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B), após esclarecimentos prévio sobre todas as etapas e procedimentos da pesquisa, conforme a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 87 indivíduos adultos de ambos sexos; destes, 44 no grupo controle e 43 no grupo diabetes, com média de idade de 50,3 anos (IC95% 48,5 - 52,2) e 49,9 anos (IC95% 47,7 - 52,0), respectivamente. A caracterização dos grupos está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas/econômicas e de estilo de vida dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Variáveis	Grupo Controle		Grupo Diabetes		p*
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	
Sexo					
Masculino	13 (29,5)	16,8 - 45,2	11 (25,6)	13,5 - 41,8	0,679
Feminino	31 (70,5)	54,8 - 83,2	32 (74,4)	58,8 - 86,5	
Idade (anos)					
35-45	7 (15,9)	6,6 - 30,0	9 (20,9)	10,0 - 36,0	0,546
45-59	37 (84,1)	69,9 - 93,3	34 (79,1)	63,9 - 89,9	
Escolaridade (anos)					
< 8	8 (18,2)	8,2 - 32,7	12 (27,9)	15,3 - 46,7	0,281
> 8	36 (81,8)	67,3 - 91,8	31 (72,1)	56,3 - 84,7	
Renda <i>per capita</i>					
< 1 SM	30 (68,2)	52,4 - 81,4	31 (72,1)	56,3 - 84,7	0,690
> 1 SM	14 (31,8)	18,6 - 47,6	12 (27,9)	15,3 - 43,7	
Tabagismo					
Sim	-	-	2 (4,7)	0,6 - 15,8	0,148
Não	44 (100)	91,9 - 97,5	41 (95,3)	84,2 - 99,4	
Etilismo					
Sim	2 (4,5)	0,5 - 15,5	1 (2,3)	0,06 - 12,3	0,570
Não	42 (95,5)	84,5 - 99,4	42 (97,7)	87,7 - 99,9	
NAF (MET/semana)					
Baixo	10 (22,7)	11,5 - 37,8	11 (25,6)	13,5 - 41,2	0,739
Moderado	27 (61,4)	45,5 - 75,6	23 (53,4)	37,6 - 68,8	
Alto	7 (15,9)	6,6 - 30,0	9 (20,9)	10,0 - 36,0	

*Teste de *Pearson Chi Square*; SM: Salário Mínimo = 880,00 reais; NAF: Nível de Atividade Física.

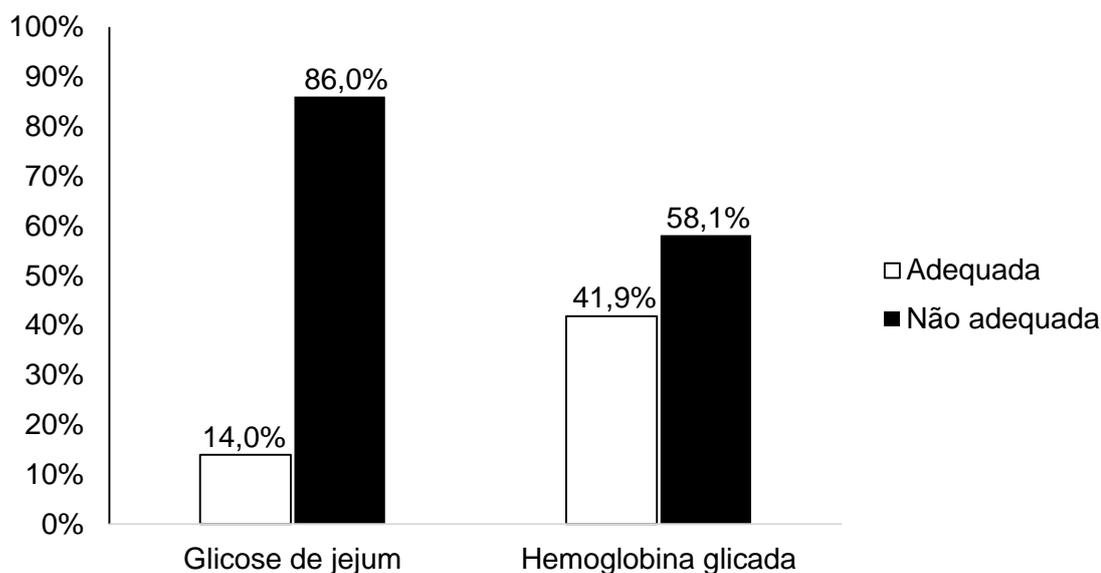
Os diabéticos tinham tempo médio da doença de 4,4 anos (IC95% 3,1 - 5,8). Quanto aos parâmetros antropométricos e glicêmicos avaliados, os diabéticos apresentaram maior peso corporal, IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal total, bem como concentrações mais elevadas de glicose de jejum, insulina sérica, hemoglobina glicada e HOMA-IR em relação aos controles (tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros antropométricos e do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Parâmetros	Grupo Controle			Grupo Diabetes			p
	Média (±DP)	IC95%	M _d	Média (±DP)	IC95%	M _d	
Peso (Kg)	58,4 (7,9)	55,9 - 60,8	56,6	68,1 (9,3)	65,2 - 70,9	67,5	<0,001
Altura (cm)	156,1 (8,2)	153,6-158,5	155,5	155,4 (9,5)	152,5-158,4	154,0	0,470
IMC (Kg/m ²)	23,9 (1,9)	23,3 - 24,6	23,8	28,2 (3,3)	27,2 - 29,2	28,2	<0,001
CC (cm)	83,7 (7,2)	81,5 - 85,9	85,0	97,0 (7,7)	94,7 - 99,4	95,0	<0,001
GC (%)	30,8 (5,8)	29,0 - 32,5	31,8	37,6 (9,1)	34,7 - 40,4	40,0	<0,001
Glicose (mg/dL)	87,9 (16,8)	82,8 - 92,6	87,0	167,4 (37,9)	155,7-179,1	158,0	<0,001
Insulina (μU/mL)	13,0 (4,1)	11,8 - 14,3	13,0	22,7 (9,3)	19,8 - 25,5	20,0	<0,001
Hb1Ac (%)	5,2 (0,5)	5,1 - 5,3	5,2	7,4 (1,2)	7,0 - 7,7	7,1	<0,001
HOMA-IR	2,8 (1,1)	2,5 - 3,1	2,6	9,5 (4,7)	8,0 - 10,9	8,5	<0,001

*Teste U de Mann-Whitney; M_d: Mediana; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; GC: Gordura Corporal; Hb1Ac: Hemoglobina Glicada; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAM: Pressão Arterial Média.

Em relação a avaliação do controle glicêmico, verificou-se que a maioria dos diabéticos apresentaram valores de glicose de jejum e hemoglobina glicada não adequados as metas de tratamento da doença (Figura 4).

Figura 4. Controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2. Teresina, Piauí, 2017.

*Glicose de jejum até 130 mg/dL e hemoglobina glicada <7% (ADA, 2017; SBD, 2016).

A tabela 3 apresenta a avaliação dos parâmetros relacionados ao metabolismo proteico. Verificou-se diferença significativa em relação às concentrações plasmáticas de proteínas totais e albumina sérica, entre os grupos.

Tabela 3. Parâmetros relacionados ao metabolismo proteico (proteínas totais, albumina, creatinina e ureia) dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Parâmetros	Grupo Controle			Grupo Diabetes			p*
	Média (±DP)	IC95%	M _d	Média (±DP)	IC95%	M _d	
Proteínas totais (g/dL)	6,7 (2,0)	6,1 - 7,3	7,4	7,6 (2,1)	6,9 - 8,2	7,9	<0,001
Albumina (g/dL)	3,7 (0,8)	3,5 - 3,9	3,9	4,0 (0,5)	3,9 - 4,2	4,1	0,022
Creatinina (mg/dL)	0,7 (0,2)	0,7 - 0,8	0,7	0,7 (0,1)	0,6 - 0,7	0,7	0,295
Ureia (mg/dL)	24,9 (7,3)	22,6 - 27,1	27,0	22,6 (7,4)	20,2 - 24,9	21,0	0,092

Grupo controle (n=43) e Grupo diabetes (n=41); M_d: Mediana; *Teste U de Mann-Whitney.

Na avaliação do consumo alimentar, verificou-se diferenças significativas em relação a ingestão alimentar de energia, carboidrato e colesterol dietético, entre os grupos (tabela 4).

Tabela 4. Consumo alimentar de energia, macronutrientes, colesterol, gordura saturada, insaturada e fibra alimentar dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Energia/ Nutrientes	Grupo Controle			Grupo Diabetes			p*
	Média (±DP)	IC95%	M _d	Média (±DP)	IC95%	M _d	
Energia (Kcal/d)	1652,9 (592,6)	1472,8 - 1833,1	1432,4	1424,4 (427,6)	1292,8-1555,9	1321,7	<0,001
Proteína (g/d)	82,9 (29,2)	74,0 - 91,8	79,6	80,8 (28,9)	71,9 - 89,7	70,8	0,587
Carboidrato (g/dia)	238,3 (86,0)	212,1 - 264,4	213,3	194,1 (64,1)	174,3-213, 8	177,2	0,003
Lipídio (g/dia)	42,1 (16,7)	37,0 - 47,1	37,1	36,7 (11,0)	33,3 - 40,0	37,3	0,304
Colesterol (mg/d)	260,7 (128,0)	221,8 - 299,6	244,7	213,0 (117,1)	176,9 - 248,9	177,0	0,037
GS (g/dia)	14,2 (7,1)	12,0 - 16,3	12,1	11,5 (3,7)	10,4 - 12,6	11,6	0,218
GMI (g/dia)	14,3 (6,1)	12,4 - 16,1	12,7	12,1 (3,7)	10,9 - 13,2	12,0	0,166
GPI (g/dia)	7,6 (2,8)	6,6 - 8,3	7,1	7,4 (2,7)	6,7 - 8,1	7,0	0,922
Fibra (g/dia)	17,1 (8,1)	14,6 - 19,6	15,1	14,4 (6,2)	12,5 - 16,4	13,5	0,088

*Teste *U* de Mann-Whitney; *M_d: Mediana; GS: Gordura Saturada; GMI: Gordura Monoinsaturada; GPI: Gordura Poli-insaturada.

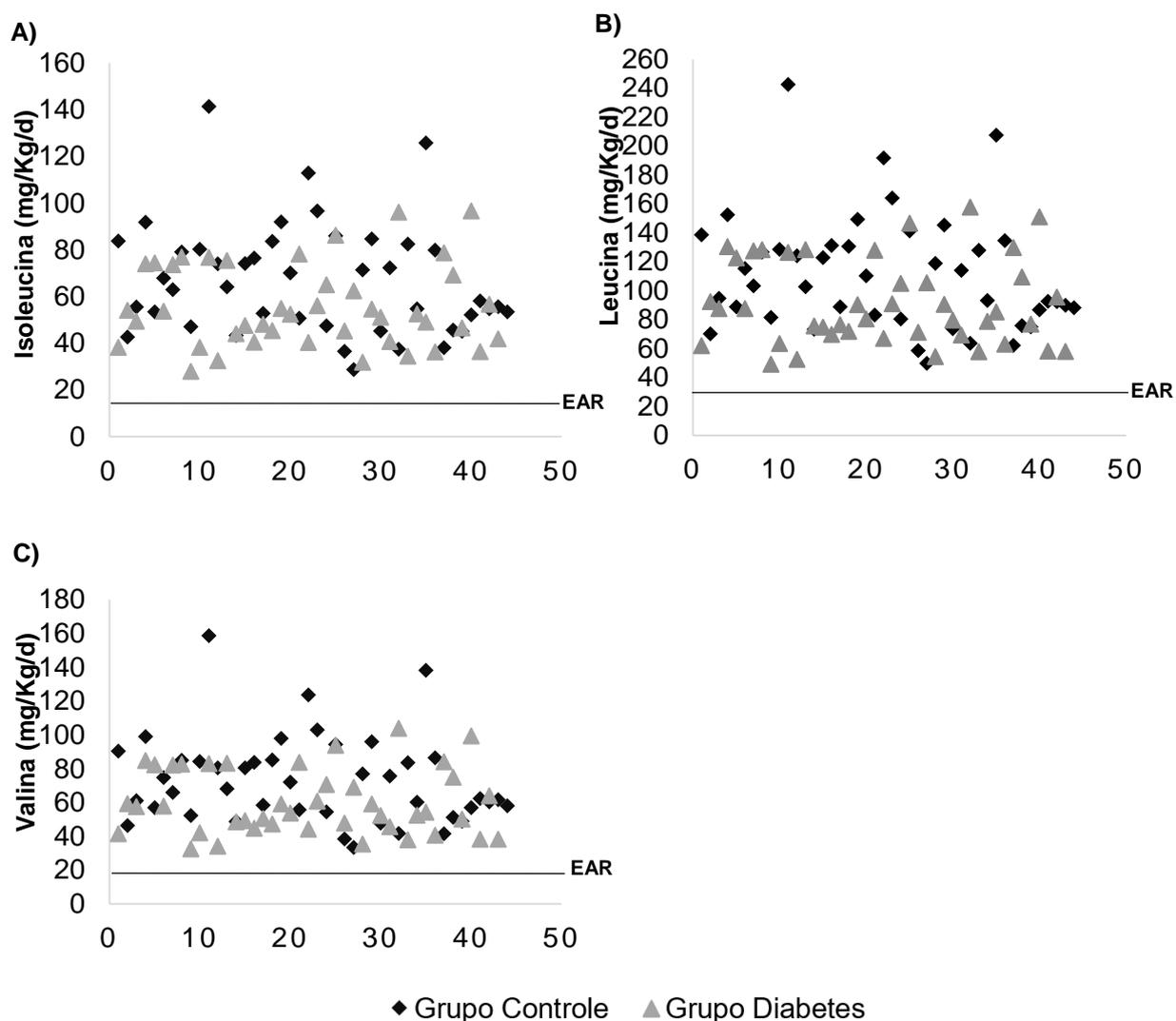
Quanto ao consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada, a tabela 5 apresenta os valores médios do consumo alimentar usual ajustado em g/dia e mg/Kg/dia dos grupos controle e diabetes. Os diabéticos apresentaram menor consumo dos aminoácidos, considerando a ingestão por quilograma de peso corporal, em relação ao grupo controle. No entanto, não foi observado consumo alimentar abaixo das recomendações de ingestão, para ambos os grupos (Figura 5).

Tabela 5. Consumo alimentar usual ajustado dos aminoácidos de cadeia ramificada dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Nutriente ajustado	Grupo Controle			Grupo Diabetes			p
	Média (±DP)	IC95%	M _d	Média (±DP)	IC95%	M _d	
g/dia							
Isoleucina	3,9 (1,4)	3,5 - 4,3	3,7	3,8 (1,3)	3,4 - 4,2	3,4	0,744
Leucina	6,4 (2,4)	5,7 - 7,1	6,1	6,2 (2,2)	5,5 - 6,9	5,6	0,599
Valina	4,2 (1,5)	3,7 - 4,7	4,0	4,1 (1,4)	3,6 - 4,5	3,6	0,641
ACR total	14,5 (5,3)	12,9 - 16,1	13,7	14,0 (4,9)	12,5 - 15,5	12,5	0,647
mg/Kg/dia							
Isoleucina	67,1 (23,9)	59,8 - 74,4	63,50	55,4 (17,7)	50,0 - 60,9	52,4	0,018
Leucina	111,0 (40,1)	98,8 - 123,2	102,94	91,3 (29,5)	82,2 - 100,3	85,1	0,012
Valina	72,7 (26,0)	64,8 - 80,6	66,96	59,9 (19,2)	54,0 - 65,8	54,3	0,011
ACR total	250,8 (90,2)	223,4 - 278,2	233,5	206,6 (66,3)	186,2 - 227,0	188,4	0,011

*Teste U de Mann-Whitney; M_d: Mediana.

Figura 5. Consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada (mg/Kg/d) dos grupos controle e diabetes comparado as recomendações de ingestão. Teresina, Piauí, 2017.



Legenda: Figura A: isoleucina; B: leucina; C: valina; *EAR para adultos com idade acima de 19 anos, ambos os sexos: isoleucina 15 mg/Kg/dia, leucina 34 mg/Kg/dia e valina 19 mg/Kg/dia.

As tabelas 6 e 7 apresentam as análises de associação entre o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada e os parâmetros do controle glicêmico, para o modelo não ajustado e ajustado, respectivamente. Verificou-se associação negativa entre o consumo alimentar usual dos aminoácidos de cadeia ramificada e as concentrações de glicose sérica e hemoglobina glicada no grupo controle, após ajuste múltiplo. Já, no grupo diabetes, a associação foi positiva entre o consumo alimentar usual desses aminoácidos e as concentrações de hemoglobina glicada (Tabela 7).

Tabela 6. Análise de Regressão Linear para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e os parâmetros do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Nutriente	Glicose			Insulina			Hemoglobina glicada		
	β	IC95%	<i>p</i>	β	IC95%	<i>p</i>	β	IC95%	<i>p</i>
Grupo Controle									
Isoleucina (g/dia)	0,00	(-0,04; 0,04)	0,996	-0,02	(-0,09; 0,05)	0,632	0,00	(-0,02; 0,02)	0,804
Leucina (g/dia)	0,00	(-0,02; 0,03)	0,867	-0,01	(-0,05; 0,03)	0,627	0,00	(-0,01; 0,02)	0,683
Valina (g/dia)	0,00	(-0,03; 0,04)	0,896	0,02	(-0,08; 0,05)	0,589	0,00	(-0,02; 0,02)	0,689
ACR total (g/dia)	0,00	(-0,01; 0,01)	0,910	-0,01	(-0,02; 0,01)	0,613	0,00	(0,00; 0,01)	0,715
Grupo Diabetes									
Isoleucina (g/dia)	0,01	(-0,04; 0,06)	0,727	0,03	(-0,07; 0,14)	0,534	0,01	(-0,03; 0,04)	0,719
Leucina (g/dia)	0,01	(-0,03; 0,04)	0,706	0,03	(-0,03; 0,09)	0,315	0,01	(-0,02; 0,03)	0,653
Valina (g/dia)	0,01	(-0,04; 0,06)	0,724	0,04	(-0,05; 0,14)	0,350	0,01	(-0,03; 0,04)	0,664
ACR total (g/dia)	0,00	(-0,01; 0,02)	0,717	0,01	(-0,02; 0,04)	0,375	0,00	(-0,01; 0,01)	0,674

Tabela 7. Análise de Regressão Linear Múltipla para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e os parâmetros do controle glicêmico dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Nutriente	Glicose			Insulina			Hemoglobina glicada		
	β	IC95%	p^*	β	IC95%	p^*	β	IC95%	p^*
Grupo Controle									
Isoleucina (g/dia)	-0,04	(-0,11; 0,03)	0,004	-0,03	(-0,11; 0,04)	0,387	-0,01	(-0,05; 0,03)	0,021
Leucina (g/dia)	-0,02	(-0,06; 0,02)	0,006	-0,02	(-0,06; 0,02)	0,392	-0,01	(-0,03; 0,02)	0,023
Valina (g/dia)	-0,03	(-0,10; 0,03)	0,004	-0,03	(-0,10; 0,04)	0,379	-0,01	(-0,04; 0,03)	0,022
ACR total (g/dia)	-0,01	(-0,03; 0,01)	0,004	-0,01	(-0,03; 0,01)	0,386	-0,01	(-0,01; 0,01)	0,022
Grupo Diabetes									
Isoleucina (g/dia)	0,02	(-0,04; 0,09)	0,250	0,04	(-0,13; 0,21)	0,090	0,03	(-0,01; 0,07)	0,046
Leucina (g/dia)	0,02	(-0,02; 0,06)	0,233	0,06	(-0,05; 0,16)	0,065	0,02	(-0,01; 0,04)	0,034
Valina (g/dia)	0,02	(-0,04; 0,08)	0,239	0,08	(-0,09; 0,25)	0,071	0,03	(-0,01; 0,07)	0,035
ACR total (g/dia)	0,01	(-0,01; 0,02)	0,239	0,02	(-0,03; 0,07)	0,075	0,01	(-0,01; 0,07)	0,038

*Ajustado para potenciais fatores de confusão: sexo, idade (anos), renda, educação, tabagismo, etilismo, nível de atividade física (MET-min/semana), tempo de diabetes (apenas para grupo caso), energia total, fibra alimentar, colesterol dietético, gordura saturada, gordura insaturada, IMC (Kg/m²) e CC (cm).

Em relação a resistência insulínica, avaliada por meio do HOMA-IR, não foi observada diferença significativa nos modelos não ajustado e ajustado (Tabela 8).

Tabela 8. Análise de Regressão Linear não ajustada e ajustada para associação entre o consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada e HOMA-IR dos grupos controle e diabetes. Teresina, Piauí, 2017.

Nutriente	HOMA-IR					
	Não Ajustada			Ajustada		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p^*
Grupo Controle						
Isoleucina (g/dia)	0,02	(-0,10; 0,07)	0,685	-0,01	(-0,09; 0,08)	0,309
Leucina (g/dia)	0,01	(-0,06; 0,04)	0,748	-0,01	(-0,05; 0,05)	0,313
Valina (g/dia)	0,02	(-0,09; 0,06)	0,701	-0,01	(-0,08; 0,07)	0,311
ACR total (g/dia)	0,00	(-0,03; 0,02)	0,715	-0,01	(-0,02; 0,02)	0,312
Grupo Diabetes						
Isoleucina (g/dia)	0,04	(-0,08; 0,17)	0,507	0,10	(-0,13; 0,32)	0,437
Leucina (g/dia)	0,04	(-0,04; 0,11)	0,321	0,10	(-0,04; 0,24)	0,292
Valina (g/dia)	0,05	(-0,06; 0,17)	0,355	0,14	(-0,08; 0,36)	0,322
ACR total (g/dia)	0,02	(-0,02; 0,05)	0,374	0,04	(-0,02; 0,10)	0,342

*Ajustado para potenciais fatores de confusão: sexo, idade (anos), renda, educação, tabagismo, etilismo, nível de atividade física (MET-min/semana), tempo de diabetes (apenas para grupo caso), energia total, fibra alimentar, colesterol dietético, gordura saturada, gordura insaturada, IMC (Kg/m²) e CC (cm).

6 DISCUSSÃO

Este estudo estimou o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada e sua associação com parâmetros do controle glicêmico e resistência insulínica em adultos com diabetes tipo 2. Nos indivíduos saudáveis (grupo controle), o consumo alimentar desses aminoácidos associou-se negativamente com a glicose de jejum e a hemoglobina glicada. Em contrapartida, observou-se que, nos diabéticos, a associação foi positiva para a hemoglobina glicada.

O consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada observado, assemelha-se a ingestão *per capita* da Região Nordeste para a população adulta, sendo 3,94; 6,87 e 4,47 g/dia para isoleucina, leucina e valina, respectivamente, segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF-2008/2009) (HILLESHEIM; AMORIM; MARCHINI, 2016).

Na avaliação da adequação da dieta, não observamos ingestão dos aminoácidos abaixo da recomendação, segundo o preconizado nas DRI (IOM, 2005). Recentemente, Pallottini et al. (2017) observaram baixa prevalência de inadequação da ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em residentes de São Paulo, Brasil, sendo 4,1; 6,2 e 4,9% para isoleucina, leucina e valina, respectivamente.

Sobre esse achado, é interessante considerar o padrão alimentar da população brasileira, que contempla fontes de proteínas de alto valor biológico, como leite e derivados, carnes e ovos nas principais refeições (BRASIL, 2011; SANTOS et al., 2015). No entanto, é importante mencionar, que foi observado no nosso estudo, no grupo diabetes, menor consumo dos aminoácidos em questão, quando comparado aos indivíduos do grupo controle, fato este que pode ser justificado em função do maior peso corporal dos diabéticos.

Ainda em relação ao consumo alimentar usual dos aminoácidos de cadeia ramificada, no presente estudo, a ingestão individual de cada aminoácido de cadeia ramificada excedeu a recomendação de consumo alimentar diário, segundo a EAR, assim como a ingestão alimentar da população brasileira, de todos os aminoácidos nutricionalmente essenciais, estava várias vezes acima do proposto para um indivíduo adulto (HILLESHEIM; AMORIM; MARCHINI, 2016). Por outro lado, apesar que ainda não foram estabelecidos valores de tolerância máxima de ingestão para esses aminoácidos, nenhum indivíduo apresentou, em ambos os grupos, consumo de leucina próximo aos valores sugeridos de efeitos adversos (ELANGO et al., 2012).

Em relação ao controle glicêmico dos pacientes diabéticos, observamos que a maioria apresentavam baixo controle glicêmico, segundo as metas de tratamento da doença (SBD, 2016; ADA, 2017). Viana et al. (2013) ao avaliar o controle glicêmico de diabéticos tipo 2 das cinco regiões do Brasil, constataram que apenas 26% apresentaram níveis de hemoglobina glicada <7%. Nesse sentido, é importante considerar o tempo da doença e conseqüentemente aumento da prevalência de diversas comorbidades e controle glicêmico inadequado (SONG, 2015; VIANA et al., 2013; HUANG et al., 2014).

Quanto à associação negativa entre consumo alimentar de isoleucina, leucina e valina e parâmetros glicêmicos (glicose e hemoglobina glicada), observada no grupo controle do presente estudo, esse achado corrobora a pesquisa realizada com indivíduos saudáveis que evidenciou menor prevalência de diabetes tipo 2, com o maior consumo alimentar desses aminoácidos (NAGATA et al., 2013). Entretanto, outros estudos conduzidos com adultos saudáveis relataram menor prevalência de resistência à insulina associada ao consumo dos aminoácidos em questão (COCATE et al., 2015, JENNINGS et al., 2016), diferentemente dos achados do presente estudo para o grupo controle.

Nesse contexto, vale ressaltar o efeito dos aminoácidos de cadeia ramificada, sobretudo da leucina e isoleucina em aumentar a expressão de transportadores de glicose (GLUT) do tipo 1, 2 e 4 em diferentes tecidos (NISHITANI et al, 2002; DOI et al., 2003; DOI et al., 2007; ZHANG et al., 2016). Desse modo, esses autores têm sugerido um provável efeito desses aminoácidos no metabolismo da glicose, independentemente da insulina.

Quanto ao grupo caso, o presente estudo não evidenciou melhoria dos parâmetros glicêmicos e da resistência insulínica; pelo contrário, observamos associação positiva entre hemoglobina glicada e consumo alimentar usual de isoleucina, leucina e valina. Essa é a primeira pesquisa, até o presente momento, que avaliou o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2.

Os achados do presente estudo estão em consonância com a evidência entre ingestão elevada destes aminoácidos (ZHENG et al., 2016), bem como níveis plasmáticos elevados (WANG et al., 2011; NEWGARD et al., 2009; McCORMACK et al., 2013) e maior risco de diabetes tipo 2.

No entanto, observamos efeitos distintos do consumo alimentar dos aminoácidos em questão e controle glicêmico em indivíduos saudáveis e com diabetes tipo 2. Sobre estas divergências, é importante considerar que no diabetes tipo 2 e na obesidade, o catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada parece ser comprometido, devido redução de enzimas envolvidas nessa etapa, sobretudo do complexo *BCKD* (LACKEY et al., 2013; BAJOTTO et al., 2009).

Ainda sobre essa questão, outro aspecto a ser considerado refere-se ao fato que no nosso estudo a maioria dos diabéticos tinham controle glicêmico inadequado, visto que a redução da atividade do complexo *BCKD* e conseqüentemente os níveis plasmáticos destes nutrientes, mostrou-se dependente do controle glicêmico em modelo experimental de diabetes (DOISAKI et al., 2010; LACKEY et al., 2013).

Na avaliação do controle glicêmico, a hemoglobina glicada representa um parâmetro sensível da homeostase da glicose, bem como preditora de diversas comorbidades (KNOWLER et al., 2015; SELVIN et al., 2010). Curiosamente, as concentrações de aminoácidos de cadeia ramificada mostrou-se proporcional aos níveis de hemoglobina glicada, em pacientes diabéticos tipo 2 (YANG et al., 2016). E, recentemente, foi demonstrado que o *KIC*, um metabólito da primeira etapa do catabolismo da leucina, reduziu em 34% o transporte de glicose estimulada pela insulina no músculo esquelético, via fosforilação da S6K1 em treonina 389 e IRS1 em serina 612, dependente da ativação do mTORC1 (MOGHEI et al., 2016).

No entanto, no nosso estudo não foi possível avaliar as concentrações plasmáticas dos aminoácidos em questão. Por outro lado, pesquisas anteriores tem demonstrado que a ingestão alimentar destes aminoácidos correlaciona-se positivamente com as concentrações plasmáticas dos mesmos (SHAH et al., 2012; ZHENG et al., 2016), evidenciando assim, um elo entre o consumo alimentar e estado nutricional dos referidos aminoácidos.

Além disso, os pacientes com diabetes, no nosso estudo, apresentavam concentrações elevadas de parâmetros do metabolismo proteico (proteínas plasmáticas totais e albumina). Alterações no metabolismo proteico como aumento do catabolismo em diferentes tecidos tem sido associado ao diabetes (SHORT et al., 2012).

Ademais, os mecanismos para explicar como o diabetes altera o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada ainda não foram elucidados, entretanto, o estado inflamatório, presente no diabetes parece contribuir na supressão de RNAm

das enzimas do seu catabolismo (BURRIL et al., 2015; LIAN et al., 2015). Adicionalmente a essa evidência, o consumo alimentar de leucina foi associado inversamente com os níveis de proteína C reativa em adultos saudáveis (LI et al., 2015; JENNINGS et al., 2016).

Assim, o excesso de aminoácidos de cadeia ramificada, sobretudo da leucina, decorrente do catabolismo comprometido desses aminoácidos, promove superativação da via mTORC1 a partir da ligação da leucina ao *Sestrin2*, um sensor desses aminoácidos. Desse modo, a atividade do IRS1 é inibida por fosforilação em serina 307 e, assim, a via de sinalização da insulina passa a ser comprometida (WOLFSON et al., 2016; BAR-PELED; SABATINI, 2014; CARLSON; WHITE; RONDINONE, 2004), justificando, parcialmente o aumento da insulina sérica no grupo diabetes do nosso estudo, apesar da ausência significativa. Essa nossa hipótese, pode ser adicionalmente suportada, considerando o aumento da atividade de IR/Akt e consequente melhoria da sensibilidade à insulina, mediante privação da ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada em ratos resistentes à insulina (XIAO et al., 2011; XIAO et al., 2014).

Ainda sobre essa questão, é interessante atentar ao fato que no nosso estudo, os diabéticos estavam sob terapia com hipoglicemiantes orais, ou seja, agentes sensibilizadores da ação da insulina e, assim, poderia teoricamente alterar o estado nutricional de aminoácidos. Contudo, o uso destes medicamentos não tem demonstrado reduzir as concentrações plasmáticas dos aminoácidos de cadeia ramificada ou de seus respectivos metabólitos (IRVING et al., 2015; PREISS et al., 2016; ADAM et al., 2016). Assim, essas evidências parecem reforçar a relação entre o estado metabólico do indivíduo e a homeostase no metabolismo desses aminoácidos, o que pode ter contribuído para os achados observados no nosso estudo.

Esta pesquisa apresenta pontos importantes a serem elencados. O consumo alimentar dos aminoácidos de cadeia ramificada foi estimado por meio do recordatório de 24 horas, que assim como outros métodos de avaliação da dieta de curto prazo, apresenta limitações especialmente em relação ao controle da sazonalidade da ingestão de determinados alimentos, como frutas e hortaliças (BOEING, 2013; CASTELL et al., 2015). No entanto, as principais fontes de aminoácidos são alimentos de origem proteica e assim como mencionado anteriormente, o consumo destes alimentos é regular na dieta (BRASIL, 2011; SANTOS et al., 2015). Ademais, o

recordatório alimentar de 24 horas é proposto por apresentar melhor concordância na avaliação da ingestão alimentar de proteínas (FREEDMAN et al., 2014).

Adicionalmente, o consumo alimentar dos aminoácidos foi corrigido por meio do *Multiple Source Method*, que possibilita estimar o consumo usual de nutrientes através de medidas de curto prazo (LAUREANO et al., 2016). E, ainda, apesar que na estimação do consumo usual, a replicação a partir de 40% do recordatório alimentar de 24 horas, não demonstrou comprometer os dados (VERLY et al., 2012), a segunda medida, no nosso estudo, contemplou todos os indivíduos.

Por outro lado, a falta de tabelas nacionais com dados dietéticos de aminoácidos é uma limitação do nosso estudo. Entretanto, a metodologia utilizada na avaliação do teor dos aminoácidos de cadeia ramificada foi a mesma utilizada em estudos nacionais (COCATE et al., 2015; HILLESHEIM; AMORIM; MARCHINI, 2016) e internacionais (NAGATA et al., 2013; JENNINGS et al., 2016), para itens não disponíveis nas tabelas de composição de alimentos locais.

Desse modo, o presente estudo demonstra que o consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada não associou-se inversamente com os parâmetros glicêmicos e resistência insulínica nos pacientes diabéticos tipo 2. Ademais, sugere-se que investigações posteriores avaliem as concentrações das enzimas envolvidas no catabolismo desses aminoácidos.

7 CONCLUSÃO

- O consumo alimentar usual de aminoácidos de cadeia ramificada está adequado segundo as recomendações, em ambos os grupos;
- Os diabéticos apresentam controle glicêmico inadequado em relação as metas de tratamento da doença;
- Apesar do consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada está adequado segundo as recomendações de ingestão em ambos os grupos, observamos efeito paradoxo sobre o metabolismo da glicose no presente estudo.

8 REFERÊNCIAS

ADAM, J.; BRANDMAIER, S.; LEONHARDT, J.; SCHEERER, M. F.; MOHNEY, R. P.; XU, T.; BI, J.; ROTTER, M.; TROLL, M.; CHI, S.; HEIER, M.; HERDER, C.; RATHMANN, W.; GIANI G.; ADAMSKI, J.; ILLIG, T.; STRAUCH, K.; LI, Y.; GIEGER, C.; PETERS, A.; SUHRE, K.; ANKERST, D.; MEITINGER, T.; HRABĚ DE ANGELIS, M.; RODEN, M.; NESCHEN, S.; KASTENMÜLLER, G.; Wang-Sattler, R. Metformin effect on non-targeted metabolite profiles in patients with type 2 diabetes and in multiple murine tissues. **Diabetes**, v. 65, p. 3776-3785, 2016.

AJALA, O.; ENGLISH, P.; PINKNEY, J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, p. 505–16, 2013.

ALMEIDA-PITITTO, B.; DIAS, M. L.; MORAES, A. C. F.; FERREIRA, S. R.; FRANCO, D. R.; ELIASCHEWITZ, F. G. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 8, p. 17-28, 2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. **Diabetes Care**, v. 40, suppl 1, S1-S135, 2017.

ASHCROFT, F. M.; RORSMAN, P. KATP channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, p. 660–669, 2013.

AVEROUS, J.; LAMBERT-LANGLAIS, S.; MESCLON, F.; CARRARO, V.; PARRY, L.; JOUSSE, C.; BRUHAT, A.; MAURIN, A.C.; PIERRE, P.; PROUD, C.G.; FAFOURNOUX, P. GCN2 contributes to mTORC1 inhibition by leucine deprivation through an ATF4 independent mechanism. **Scientific Reports**, v. 6, p. 27698, 2016.

BAJOTTO, G.; MURAKAMI, T.; NAGASAKI, M.; SATO, Y.; SHIMOMURA, Y. Decreased enzyme activity and contents of hepatic branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex subunits in a rat model for type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 58, p. 1489–1495, 2009.

BAR-PELED, L.; SABATINI, D. M. Regulation of mTORC1 by amino acids. **Trends in Cell Biology**, v. 24, p.400–406, 2014.

BAUM, J. I.; WASHINGTON, T. A.; SHOUSE, S. A.; BOTTJE, W.; DRIDI, S.; DAVIS, G.; SMITH, D. Leucine supplementation at the onset of high-fat feeding does not prevent weight gain or improve glycemic regulation in male Sprague-Dawley rat. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 72, n. 4, p. 781-789, 2016.

BOEING, H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? **European Journal Clinical Nutrition**, v. 67, p. 424-429, 2013.

BORGES, N. B.; FERRAZ, M. B.; CHACRA, A. R. The cost of type 2 diabetes in Brazil: evaluation of a diabetes care center in the city of São Paulo, Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, p. 122, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2015**: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 160p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011, 150 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde**: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011, 76 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº466/12**. Conselho Nacional de Pesquisa com Seres Humanos. Diário Oficial da União. Brasília, 2012.

BRAUN, M.; RAMRACHEYA, R.; JOHNSON, P. R.; RORSMAN, P. Exocytotic properties of human pancreatic β -cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1152, p. 187–193, 2009.

BROSNAN, J. T.; BROSNAN, M. E. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. **Journal of Nutrition**, v. 136, (1 Suppl), p. 207S-211S, 2006.

BRYANT, N. J.; GOVERS, R. JAMES, D. E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 3, n. 4, p.267-77, 2002.

BURRILL, J. S.; LONG, E. K.; REILLY, B.; DENG, Y.; ARMITAGE, I.M.; SCHERER, P. E.; BERNLOHR, D. A. Inflammation and ER stress regulate branched-chain amino acid uptake and metabolism in adipocytes. **Molecular Endocrinology**, v. 29, n. 3, p. 411–420, 2015.

CARLSON, C. J.; WHITE, M. F.; RONDINONE, C. M. Mammalian target of rapamycin regulates IRS-1 serine 307 phosphorylation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 316, n. 2, p. 533–539, 2004.

CASTELL, G. S.; SERRA-MAJEM, L.; RIBAS-BARBA, L. What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method. **Nutrición Hospitalaria**, v. 31, supl. 3, p. 46-48, 2015.

CHARTRAND, D.; SILVA, M. S.; JULIEN, P.; RUDKOWSKA, I. Influence of amino acids in dairy products on glucose homeostasis: the clinical evidence. **Canadian Journal of Diabetes**, p. 1-9, 2017. (in press)

COCATE, P. G.; NATALI, A. J.; OLIVEIRA, A.; ALFENAS, R. C.; HERMSDORFF, H. H. M. 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 & Aging**, v. 19, n. 7, p. 771-777, 2015.

DOI, M.; YAMAOKA, I.; NAKAYAMA, M.; SUGAHARA, K.; YOSHIZAWA, F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 292, p. e1683-1693, 2007.

DOISAKIA, M.; KATANOA, Y.; NAKANO, I.; HIROOKAA, Y.; ITOHA, A.; ISHIGAMIA, M.; HAYASHIA, K.; GOTOA, H.; FUJITAB, Y.; KADOTAB, Y.; KITOURAB, Y.; BAJOTTOB, G. Regulation of hepatic branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in a rat model for type 2 diabetes mellitus at different stages of the disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 393, p. 303-309, 2010.

ELANGO, R.; CHAPMAN, K.; RAFII, M.; BALL, R. O.; PENCHARZ, P. B. Determination of the tolerable upper intake level of leucine in acute dietary studies in young men. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, p. 759–767, 2012.

ENGLAND, C. Y.; THOMPSON, J. L.; JAGO, R.; COOPER, A. R.; ANDREWS, R. C. Dietary changes and associations with metabolic improvements in adults with type 2 diabetes during a patient-centred dietary intervention: an exploratory analysis. **BMJ open**, v. 4, n. 6, p. e004953, 2014.

FIEHN, O.; GARVEY, W. T.; NEWMAN, J. W.; LOK, K. H.; HOPPEL, C. L.; ADAMS, S. H. Plasma Metabolomic Profiles Reflective of Glucose Homeostasis in Non-Diabetic and Type 2 Diabetic Obese African-American Women. **PLoS ONE**, v. 5, p. e15234.

FREEDMAN, L. S.; COMMINS, J. M.; MOLER, J. E.; ÁRABE, L.; BAER, D. J.; KIPNIS, V.; MIDTHUNE, D.; MOSHFEGH, A. J.; NEUHOUSER, M. L.; PRENTICE, R. L.; SCHATZKIN, A.; SPIEGELMAN, D.; SUBAR, A. F.; TINKER, L. F.; WILLETT, W. Pooled Results From 5 Validation Studies of Dietary Self-Report Instruments Using Recovery Biomarkers for Energy and Protein Intake. **American Journal of Epidemiology**, v. 180, n. 2, p. 172-188, 2014.

GALLINETTI, J.; HARPUTLUGIL, E.; MITCHELL, J. R. Amino acid sensing in dietary-restriction-mediated longevity: roles of signal-transducing kinases GCN2 and TOR. **Biochemical Journal**, v. 449, p 1-10, 2013.

GAO, D.; NING, N.; WANG, C.; WANG, Y.; LI, Q.; MENG, Z.; LIU, Y.; LI, Q. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis. **PLoS One.**, v. 8, n. 9, p. 1-15, 2013.

GUO, K.; YU, Y. H.; HOU, J.; ZHANG, Y. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. **Nutrition & Metabolism**, v. 7, p. 57, 2010.

GUO, S.; DAI, C.; GUO, M.; TAYLOR, B.; HARMON, J. S. J.; SANDER, M.; ROBERTSON, R. P.; POWERS, A. C.; STEIN, R. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, p. 3305-3316, 2013.

HALBAN, P. A.; POLONSKY, K. S.; BOWDEN, D. W.; HAWKINS, M. A.; LING, C.; MATHER, K. J.; POWERS, A. C.; RHODES, C. J.; SUSSEL, L.; WEIR, G. C. Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. **Diabetes Care**, v. 37, n. 6, p. 1751-1758, 2014.

HARPER, A. E.; MILLER, R. H.; BLOCK, K. P. Branched-chain amino acid metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v. 4, p. 409–454, 1984.

HARTTIG, U.; HAUBROCK, J.; KNÜPPEL, S.; BOEING, H.; EFCOVAL CONSORTIUM. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, Suppl 1, p. S87-91, 2011.

HAUBROCK, J., NÖTHLINGS, U.; VOLATIER, J. L.; DEKKERS, A. L.; OCKE, M.; HARTTIG, U.; ILLNER, A. K.; KNÜPPEL, S.; ANDERSEN, L. F.; BOEING, H. Estimating usual food intake distributions by using the Multiple Source Method (MSM) in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **Journal of Nutrition**, v. 141, p. 914–920, 2011.

HIGUCHI, N.; KATO, M.; MIYAZAKI, M.; TANAKA, M.; KOHJIMA, M.; ITO, T.; NAKAMUTA, M.; ENJOJI, M.; KOTOH, K.; TAKAYANAGI, R. Potential role of branched-chain amino acids in glucose metabolism through the accelerated induction of the glucose-sensing apparatus in the liver. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 112, n. 1, p. 30-38, 2011.

HILLESHEIM; AMORIM; MARCHINI. Consumo alimentar de aminoácidos no Brasil. In: MARCHINI, J. S.; VANNUCHI, H.; SUEN, V. M. M.; CUNHA, S. F. C. **Aminoácidos**. São Paulo: ILSI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil, 2016, 118 p.

HOLECEK, M. Branched-chain amino acid oxidation in skeletal muscle physiology and clinical importance of its modulation by reactant availability. **Current Nutrition & Food Science**, v. 7, n. 1, p. 50–56, 2011.

HUANG, E. S.; LAITEERAPONG, N.; LIU, J. Y.; JOHN, P. M.; MOFFET, H. H.; KARTER, A. J. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. **JAMA Internal Medicine**, v. 174, p. 251-258, 2014.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty acids, Cholesterol, Protein, and Amino acids (Macronutrients)**: Preliminary Report. Washington DC: National Academy Press, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2016**/IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. - Rio de Janeiro : IBGE, 2016, 146 p.

IPAQ. **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)**. Short and long forms. 2005, 15 p. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. Acesso em 12 de março de 2017.

IRVING, B. A.; CARTER, R. E.; SOOP, M.; WEYMILLER, A.; SYED, H.; KARAKELIDES, H.; BHAGRA, S.; SHORT, K. R.; TATPATI, L.; BARAZZONI, R.; NAIR, K. S. Effect of insulin sensitizer therapy on amino acids and their metabolites. **Metabolism**, v. 64, p. 720–728, 2015.

ISER, B. P. M.; STOPA, S. R.; CHUEIRI, P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; MALTA, D. C.; MONTEIRO, H. O. D. C. et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 305-314, 2015.

JAVIDAN, A. N.; SABOUR, H.; NAZARI, M.; SOLTANI, Z.; HESHMAT, R.; LARIJANI, B.; GHODSI, S. M.; RAZAVI, S. H. E. Is the pattern of dietary amino acids intake associated with serum lipid profile and blood pressure among individuals with spinal cord injury? **Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 18, p. 1-15, 2015.

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. **International Journal of Cardiology**, v. 223, p. 992-998, 2016.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **Lancet**, v. 383, n. 9922, p.1068-1083, 2014.

KNOWLER, W. C.; EDELSTEIN, S. L.; GOLDBERG, R. B.; ACKERMANN, R. T.; CRANDALL, J. P.; FLOREZ, J. C.; FOWLER, S. E.; HERMAN, W. H.; HORTON, E. S.; KAHN, S. E.; MATHER, K. J.; NATHAN, D. M.; DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v. 38, p. 51-58, 2015.

LACKEY, D. E.; LYNCH, C. J.; OLSON, K. C.; MOSTAEDI, R.; ALI, M.; SMITH, W. H.; KARPE, F.; HUMPHREYS, S.; BEDINGER, D. H.; DUNN, T. N.; THOMAS, A. P.; OORT, P. J.; KIEFFER, D. A.; AMIN, R.; BETTAIEB, A.; HAJ, F. G.; PERMANA, P.; ANTHONY, T. G.; ADAMS, S. H. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 304, p. E1175–E1187, 2013.

LAUREANO, G.H.C.; TORMAN, V.B.L.; CRISPIM, S.P.; DEKKERS, A.L.M.; CAMEY, S.A. Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE methods for estimating usual intake: A simulation study of nutrients consumed daily. **Nutrients**, v. 8, p. 166, 2016.

LEENDERS, M.; VERDIJK, L. B.; van der HOEVEN, L.; van KRANENBURG, J.; HARTGENS, F.; WODZIG, W. K.; SARIS, W. H.; van Loon L. J. Prolonged leucine

supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. **Journal of Nutrition**, v. 141, p. 1070-1076, 2011.

LETO, D.; SALTIEL, A. R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n.6, p. 383-96, 2012.

LI, M.; LI, C.; ALLEN, A.; STANLEY, A. C.; SMITH, T. J. Glutamate dehydrogenase: structure, allosteric regulation, and role in insulin homeostasis. **Neurochemical Research**, v. 39, p. 433-445, 2014.

LI, X.; WANG, X.; LIU, R.; MA, Y.; GUO, H.; HAO, L.; YAO, P.; LIU, L.; SUN, X.; ELE, K.; CAO, W.; YANG, X. Chronic leucine supplementation increases body weight and insulin sensitivity in rats on high-fat diet likely by promoting insulin signaling in insulin-target tissues. **Molecular Nutrition Food Research**, v. 57, p. 1067-1079, 2013.

LI, Y.C.; LI, Y.; LIU, L.Y.; CHEN, Y.; ZI, T.Q.; DU, S.S.; JIANG, Y.S.; FENG, R.N.; SUN, C.H. 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, p. 9573–9589, 2015.

LYNCH, C. J.; ADAMS, S. H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, p. 723–736, 2014.

MALIK, V. S.; LI, Y.; TOBIAS, D. K.; PAN, A.; HU, F. B. Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes in US men and women. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, p. 715-728, 2016.

MALIK, V. S.; SUN, Q.; van DAM R. M.; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C.; ROSNER, B.; HU, F. B. Adolescent dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in middle-aged women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 3, p. 854-861, 2011.

MANDERS, R. J.; PRAET, S. F.; MEEEX, R. C.; KOOPMAN, R.; ROOS, A. L.; WAGENMAKERS, A. J.; SARIS, W. H.; van Loon, L. J. Protein hydrolysate/leucine co-ingestion reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 29, 2721–2722, 2006.

MARCHINI, J.S.; MORIGUTI, J.C.; PADOVAN, G.J.; NONINO, C.B.; VIANNA, S.M.L.; OLIVEIRA, J.E.D. Métodos atuais de investigação do metabolismo proteico: Aspectos básicos e estudos experimentais e clínicos. **Medicina**, v.31, n.1, p. 22-30, 1998.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.; et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

McCORMACK, S. E.; SHAHAM, O.; McCARTHY, M. A.; DEIK, A. A.; WANG, T. J.; GERSZTEN, R. E.; CLISH, C. B.; MOOTHA, V. K.; GRINSPOON, S. K.; FLEISCHMAN, A. Circulating branched-chain amino acid concentrations are

associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. **Pediatric Obesity**, v. 8, p. 52-61, 2013.

McCULLOCH, L. J.; van de BUNT, M.; BRAUN, M.; FRAYN, K. N.; CLARK A.; GLOYN, A. L. GLUT2 (SLC2A2) is not the principal glucose transporter in human pancreatic beta cells: implications for understanding genetic association signals at this locus. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, n. 4, p. 648-53, 2011.

MOGHEI, M.; TAVAJOHI-FINI, P.; BEATTY, B.; ADEGOKE, O. A. J. Ketoisocaproic acid, a metabolite of leucine, suppresses insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle cells in a BCAT2-dependent manner. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 31, p. C518-C527, 2016.

MONIRUJJAMAN, M; FERDOUSE, A. Metabolic and physiological roles of branched-chain amino acids. **Advances in Molecular Biology**, 2014.

MOSHFEGH, A. J.; RHODES, D.G.; BAER, D. J.; MURAYI, T.; CLEMENS, J. C.; RUMPLER, W. V. 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. 324-32, 2008.

MUECKLER, M.; THORENS, B. The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, p. 121–138, 2013.

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: the Takayama study. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, p. 1226–1232, 2013.

NAGHAVI, M.; WANG, H.; LOZANO, R.; DAVIS, A.; LIANG, X.; ZHOU. M, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 385, p. 117–171, 2015.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants. **Lancet**, v. 387, p. 1513-1530, 2016.

NEWGARD, C. B.; AN, J.; BAIN, J. R.; MUEHLBAUER, M. J.; STEVENS, R. D.; LIEN, L. F.; HAQQ, A. M.; SHAH, S. H.; ARLOTTO, M.; SLENTZ, C. A.; GALLUP, D.; ILKAYEVA, O.; WENNER, B. R.; YANCY, W. E.; MUSANTE, G.; SURWIT, R.; MILLINGTON, D. S.; BUTLER, M. D.; SVETKEY, L. P. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 9, p. 311-326, 2009.

NICASTRO, H.; DA LUZ, C. R.; CHAVES, D. F.; BECHARA, L. R.; VOLTARELLI, V. A.; ROGERO et al. Does Branched-Chain Amino Acids Supplementation Modulate Skeletal Muscle Remodeling through Inflammation Modulation? Possible Mechanisms of Action. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 1, 2012, p.136937.

NILSSON, M.; HOLST, J. J.; BJÖRCK, I. M. E. Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.85, p. 996-1004, 2007.

NISHITANI, S.; MATSUMURA, T.; FUJITANI, S.; SONAKA, I.; MIURA, Y.; YAGASAKI, K. Leucine promotes glucose uptake in skeletal muscles of rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 299, p. 693–6, 2002.

O'CONNELL, T. M. The complex role of branched chain amino acids in diabetes and cancer. **Metabolites**, v.3, p. 931–945, 2013.

PATEL, S. Functional food relevance of whey protein: A review of recent findings and scopes ahead. **Journal of Functional Foods**, v. 19, p. 308-319, 2015.

PALLOTTINI, A. C.; SALES, C. H.; VIEIRA, D. A. S.; MARCHIONI, D. M.; FISBERG, R. M. Dietary BCAA intake is associated with demographic, socioeconomic and lifestyle factors in residents of São Paulo, Brazil. **Nutrients**, v. 9, p. 449, 2017.

PATTI, M. E.; BRAMBILLA, E.; LUZI, L.; LANDAKER, E.J.; KAHN, C. R. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, p. 1519-1529, 1998.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZERCRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5 ed. São Paulo; 2005, 131 p.

PREISS, D.; RANKIN, N.; WELSH, P.; HOLMAN, R. R.; KANGAS, A. J.; SOININEN, P.; WÜRTZ, P.; ALA-KORPELA, M.; SATTAR, N. Effect of metformin therapy on circulating amino acids in a randomized trial: the CAMERA study. **Diabetic Medicine**, v. 33, p. 1569-1574, 2016.

QIN, L. Q.; XUN, P.; BUJNOWSKI, D.; DAVIGLUS, M. L.; HORN, L. V.; STAMLER J.; HE, K.; GROUP I.C.R. 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. **Journal of Nutrition**, v. 141, p. 249–254, 2011.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Disponível em: <http://www.R-project.org/>. Acesso em 12 de março de 2017.

RASMUSSEN, B.; GILBERT, E.; TURKI, A.; MADDEN, K.; ELANGO, R. Determination of the safety of leucine supplementation in healthy elderly men. **Amino Acids**, v. 48, p. 1707–1716, 2016.

RORSMAN, P.; BRAUN, M. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. **Annual Review of Physiology**, v. 75, n. 1, p. 155-79, 2013.

ROSENGREN, A. H.; BRAUN, M.; MAHDI, T.; ANDERSSON, S. A.; TRAVERS, M. E.; SHIGETO, M.; ZHANG, E.; ALMGREN, P.; LADENVALL, C.; AXELSSON, A. S.; EDLUND, A.; PEDERSEN, M. G.; JONSSON, A.; RAMRACHEYA, R.; TANG, Y.;

WALKER, J. N.; BARRETT, A.; JOHNSON, P. R.; LYSSSENKO, V.; MCCARTHY, M. I.; GROOP, L.; SALEHI, A.; GLOYN, A. L.; RENSTRÖM, E.; RORSMAN, P.; ELIASSON, L. Reduced insulin exocytosis capacity of in human pancreatic β -cells with gene variants linked to type-2 diabetes. **Diabetes**, v. 6, p. 1726–33, 2012.

SANTOS, R. O.; FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M.; TRONCOSO, V. B. Dietary patterns for meals of Brazilian adults. **British Journal of Nutrition**, v. 114, p. 822–828, 2015.

SARAIVA, J. F. K.; HISSA, M. N.; FELÍCIO, J. S.; CAVALCANTI, C. A. J.; SARAIVA, G. L.; PIHA, T.; CHACRA, A. R. Diabetes mellitus no Brasil: características clínicas, padrão de tratamento e custos associados ao cuidado da doença. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 2, p. 80-90, 2016.

SARBASSOV, D. D.; ALI, S. M.; SABATINI, D.M. Growing roles for the mTOR pathway. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 17, 596–603, 2005.

SEINO, S.; SHIBASAKI, T.; MINAMI, K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. **Journal of Clinical Investigation**. v. 121, p. 2118–2125, 2011.

SELVIN, E.; STEFFES, M. W.; ZHU, H.; MATSUSHITA, K.; WAGENKNECHT, L.; PANKOW, J.; CORESH, J.; BRANCATI, F. L. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p. 800–811, 2010.

SHAH, S. H.; CROSSLIN, D. R.; HAYNES, C. S. et al. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. **Diabetologia**, v. 55, p. 321-330, 2012.

SHIMOMURA, Y.; HARRIS, R. A. Metabolism and physiological function of branched-chain amino acids: discussion of session 1. **Journal of Nutrition**, v.136, p. 232S-233S, 2006.

SHORT, K. R.; IRVING, B. A.; BASU, A., JOHNSON, C. M.; NAIR, K. S.; BASU, R. Effects of type 2 diabetes and insulin on whole-body, splanchnic, and leg protein metabolism. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, p. 4733-4741, 2012.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n.2, p. 241-255, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016, 338 p.

SONG, S. H. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 2, p. e000044, 2015.

SPIJKER HS, SONG H, ELLENBROEK JH, et al. Loss of b-cell identity occurs in type 2 diabetes and is associated with islet amyloid deposits. **Diabetes**, v.64, p. 2928–2938, 2015.

SURYAWAN, A.; HAWES, J. W.; HARRIS, R. A.; SHIMOMURA, Y.; JENKINS, A. E.; HUTSON, S. M. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 1, p. 72–87, 1998.

TACO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. 4. ed. Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2011, 161 p.

TARASOV, A., DUSONCHET, J.; ASHCROFT, F. Metabolic regulation of the pancreatic β -cell ATP-sensitive K^+ channel: a pas de deux. **Diabetes**, v. 53, suppl. 3, p. S113–S122, 2004.

THORENS, B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. **Diabetologia**, v. 58, n. 2, p. 221-232, 2015.

TOM, A.; NAIR, K. S. Assessment of branched-chain amino Acid status and potential for biomarkers. **Journal of Nutrition**, v, 136, n.1, p. 324S-330S, 2006.

TOMITA, T.; KUZUYAMA, T.; NISHIYAMA, M. Structural basis for leucine-induced allosteric activation of glutamate dehydrogenase. **Journal of Biological Chemistry**, v, 286, p. 37406-37413, 2011.

TONG, X.; LI, W.; XU, J. Y.; HAN, S.; QIN, L. Q. Effects of whey protein and leucine supplementation on insulin resistance in non-obese insulin-resistant model rats. **Nutrition**, v. 30, p.1076-1080, 2014.

TORRES-LEAL, F. L.; FONSECA-ALANIZ, M. H.; TEODORO, G. F.; CAPITANI, M. D.; VIANNA, D.; PANTALEÃO, L. C.; MATOS-NETO, E. M.; ROGERO, M. M.; DONATO, J. Jr.; TIRAPEGUI, J. Leucine supplementation improves adiponectin and total cholesterol concentrations despite the lack of changes in adiposity or glucose homeostasis in rats previously exposed to a high-fat diet. **Nutrition & Metabolism** v. 8, p. 62, 2011.

TSUCHIYA, A.; KANNO, T.; NISHIZAKI, T. PI3 kinase directly phosphorylates Akt1/2 at Ser473/474 in the insulin signal transduction pathway. **Journal of Endocrinology**, v. 220, n. 1, p. 49-59, 2014.

TURNER, K. M.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M. Dairy consumption and insulin sensitivity: a systematic review of short- and long-term intervention studies. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v.25, p. 3-8, 2015.

USDA. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. **USDA National Nutrient Database for Standard Reference**, Release 28, 2015. Disponível em <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>. Acesso em 12 de março de 2017.

VAZQUEZ, G.; DUVAL, S.; JACOBS, D. R. Jr; SILVENTOINEN, K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. **Epidemiologic Reviews**, v. 29, p. 115-128, 2007.

VERLY JUNIOR, E.; CESAR, C. L. G.; FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L. Variância intrapessoal da ingestão de energia e nutrientes em adolescentes: correção de dados em estudos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 1, p.170-177, 2013.

VERLY, E., Jr.; CASTRO, M. A.; FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L. Precision of usual food intake estimates according to the percentage of individuals with a second dietary measurement. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, 1015-1020, 2012.

VIANA, L. C.; LEITÃO, C. B.; KRAMER, C. K.; ZUCATTI, A. T. N.; JEZINI, D. L.; FELÍCIO, J.; et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ Open**. 2013; v. 3, n.9, p.1-6, 2013.

VITALE, M.; MASULLI, M.; RIVELLESE, A. A.; BABINI, A. C.; BOEMI, M.; BONORA, E. BUZZETTI, R.; CIANO, O.; CIGNARELLI, M.; CIGOLINI, M.; CLEMENTE, G.; CITRO, G.; CORSI, L.; DALL'AGLIO, E.; DEL PRATO, S.; DI CIANNI, G.; DOLCI, M. A.; GIORDANO, C.; IANNARELLI, R.; IOVINE, C.; LAPOLLA, A.; LAURO, D.; LEOTTA, S.; MAZZUCHELLI, C.; MONTANI, V.; PERRIELLO, G.; ROMANO, G.; ROMEO, F.; SANTARELLI, L.; COLA, R. S.; SQUATRITO, S.; TONUTTI, L.; TREVISAN, R.; TURCO, A. A.; ZAMBONI, C.; RICCARDI, G.; VACCARO, O. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes—The TOSCA.IT Study. **European Journal of Nutrition**, v. 55, p. 1645-1651.

WANG, T. J.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; CHENG, S.; RHEE, E. P.; McCABE, E. et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes **Nature Medicine**, v. 17, p. 448-453, 2011.

WOLFSON, R. L.; CHANTRANUPONG, L.; SAXTON, R. A.; SHEN, K.; SCARIA, S. M.; CANTOR, J. R.; SABATINI, D. M. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. **Science**, v. 351, n. 6268, p. 43-48, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on obesity. Technical Report Series n. 894, Geneva, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status**: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series, n. 854, Geneva, 1995.

WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids**, v. 45, p. 407-411, 2013.

XIAO, F.; YU, J.; GUO, Y.; DENG, J.; LI, K.; DU, Y.; CHEN, S.; ZHU, J.; SHENG, H.; GUO, F. Effects of individual branched-chain amino acids deprivation on insulin sensitivity and glucose metabolism in mice. *Metabolism*, v. 63, p. 841-850, 2014.

XIAO, F.; HUANG, Z.; LI, H.; YU, J.; WANG, C.; CHEN, S.; MENG, Q.; CHENG, Y.; GAO, X.; LI, J.; LIU, Y.; GUO, F. Leucine deprivation increases hepatic insulin sensitivity via GCN2/mTOR/S6K1 and AMPK pathways. *Diabetes*, v. 60, p. 746-756, 2011.

YANG, J., CHI, Y.; BURKHARDT, B. R.; GUAN, Y.; WOLF, B. A. Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutrition Reviews*, v. 68, p. 270-279, 2010.

YANG, P.; HU, W.; FU, Z.; SUN, L.; ZHOU, Y.; GONG, Y.; YANG, T.; ZHOU, H. The positive association of branched-chain amino acids and metabolic dyslipidemia in Chinese Han population. *Lipids in Health and Disease*, v. 15, p. 120, 2016.

ZHANG, S.; YANG, Q.; REN, M.; QIAO, S.; HE, P.; LI, D.; ZENG, X. Effects of isoleucine on glucose uptake through the enhancement of muscular membrane concentrations of GLUT1 and GLUT4 and intestinal membrane concentrations of Na⁺/glucose co-transporter 1 (SGLT-1) and GLUT2. *British Journal of Nutrition*, v. 116, p. 593-602, 2016.

ZHANG, S.; ZENG, X.; REN, M.; MAO, X.; QIAO, S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 8, n.1, p. 1-12, 2017.

ZHENG, Y.; LI, Y.; QI, Q.; HRUBY, A.; MANSON, J. E.; WILLET, W. C.; WOLPIN, B. M.; HU, F. B.; QI, L. 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.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
PESQUISA DIABETES E NUTRIÇÃO

N° _____

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Data da entrevista ____ / ____ /2016			
Nome:			
Endereço			
Bairro:	Cidade:	UF:	CEP:
Tel fixo:	CEL 1:	CEL 2:	

DADOS SOCIOECONÔMICOS

Sexo: 1 () masculino 2 () feminino	
Idade: ____ anos	Data de Nascimento ____ / ____ / ____
Cor: 1 () branca 2 () negra 3 () amarela 4 () parda	
Escolaridade:	
Situação conjugal: 1 () solteiro 2 () casado/união estável 3 () viúvo 4 () divorciado	
Renda:	SM (soma dos rendimentos mensais de toda a família)
Ocupação:	

DADOS CLÍNICOS

Uso de insulina: () não () sim
Uso de medicamentos: () não () sim, Quais?
Fumante: () não () ex fumante () sim NOTA: se sim, quantos cigarros? _____ Qual frequência?
Etilismo: () não () sim NOTA: se sim, o que bebe? _____ Quantidade? Qual frequência? () Diariamente () semanalmente, quantos dias/semana? () Ocasionalmente, quantos dias por mês?
Tempo de diagnóstico de DM2: ____ anos ____ meses
Antecedentes familiares: () não () sim, quais?
Doenças associadas ao DM2: () não () sim, qual? () nefropatias () retinopatias () hipertensão () doenças cardiovasculares () neoplasias () processo infeccioso () doença inflamatória crônica () Outra?
Suplementos alimentares (vitaminas, minerais, whey, bcaa): () não () sim, Quais?
Cirurgia últimos 6 meses: () não () sim
Marca-passo cardíaco ou implante metálico: () não () sim
Faz dieta atualmente: () não () sim; Quem orientou?

DADOS ANTROPOMÉTRICOS E PA

Peso 1:	Peso 2:	Peso 3:	Média do peso:
Altura 1:	Altura 2:	Altura 3:	Média da Altura:
IMC:	Estado nutricional:		
CC1:	CC2:	CC3:	Média da CC:
CQ1:	CQ2:	CQ3:	Média da CQ:
PA1:	PA2:	Média da PA:	

DADOS DA BIOIMPEDÂNCIA

% Gordura:
% Massa celular corporal:
Ângulo de fase:
Reatância:
Resistencia:

EXAMES BIOQUÍMICOS

Parâmetros glicêmicos	Perfil lipídico
Hb A1c:	Triglicerídeos:
Glicemia:	Colesterol total:
Insulina:	HDL-c:
HOMA-IR:	LDL-c:
	VLDL-c:
Parâmetros proteicos	Aminoácidos
Proteínas totais	Isoleucina:
Albumina	Leucina:
Creatinina	Valina:
Ureia	

Entrevistador _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga
CEP: 64049-550 – Teresina-PI – Fone (86) 3237-2062 – Fax (86) 3215-5560
E-mail: ppgan@ufpi.edu.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Parâmetros metabólicos e consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2

Pesquisador responsável: Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

Instituição/Departamento: UFPI/ Departamento de Biofísica e Fisiologia

Pesquisadores participantes: Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal; mestrando Eduardo Emanuel Sátiro Vieira

Telefone para contato (inclusive a cobrar): (086) 99849-0013; (089) 98805-7237

E-mail para contato: torresleal@ufpi.edu.br; eduardo-satiro@hotmail.com

Prezado (a) participante, você está sendo **convidado (a)** para participar da pesquisa *Parâmetros metabólicos e consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2*. Durante a realização da mesma você poderá desistir, retirando o seu consentimento, a qualquer momento, independente de justificativa, sem ser penalizado (a).

A pesquisa será conduzida pelo mestrando Eduardo Emanuel Sátiro Vieira, sob orientação do Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal. Caso você ou seu responsável legal deseje consultar os pesquisadores em qualquer etapa da pesquisa para esclarecimentos, poderá fazer isso nos contatos descritos acima.

Você precisa decidir se deseja participar ou não. Por favor, leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável da pesquisa sobre qualquer dúvida que tiver.

Justificativa: O diabetes tipo 2 representa um importante problema de saúde pública. Conhecer a relação entre parâmetros metabólicos e o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada poderá contribuir para um melhor entendimento

acerca da participação desses aminoácidos em distúrbios metabólicos associados a essa doença.

Objetivo: Avaliar “Parâmetros metabólicos e consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2”.

Metodologia: A sua participação consistirá no preenchimento de questionários referente a dados socioeconômicos, consumo alimentar e nível de atividade física. Será avaliado seu peso, altura, circunferência da cintura, percentual de gordura, pressão arterial. Também será realizada coleta de sangue por punção venosa para análise dos parâmetros glicêmicos, perfil lipídico e níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada. Durante as etapas da pesquisa, não será realizada filmagem ou gravação. Alguns procedimentos serão realizados no Hospital Universitário/UFPI; assim, você e/ou seu responsável deverá comparecer no referido local, em dia e hora a serem combinados conforme sua disponibilidade e do pesquisador.

Riscos ou desconfortos: Você poderá sentir leve desconforto no momento de obtenção de amostras de sangue para as análises bioquímicas ou sentir algum constrangimento durante o preenchimento dos questionários como as questões referente a renda e hábito alimentar ou durante a aferição das medidas antropométricas. No entanto, o pesquisador responsável se compromete que todos os procedimentos serão realizados por um profissional treinado; e que será mantido o sigilo de todas as informações fornecidas necessárias ao estudo.

Benefícios: Os participantes terão acesso no final do estudo dos resultados referente à avaliação do estado nutricional e aos exames bioquímicos, bem como orientação nutricional. Em longo prazo, espera-se contribuir no melhor entendimento acerca do tema e na elaboração de futuras condutas nutricionais para um melhor manejo da doença.

Sigilo. Ao participar desta pesquisa seu nome e sua identidade não serão divulgados. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, o Comitê de Ética independente e os inspetores de agências

regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar os dados do estudo.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, isso não terá nenhum custo e você também não receberá nenhuma forma de remuneração, visto que a mesma é voluntária.

No caso de qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, você ou seu responsável legal poderá entrar contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí, endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga, CEP: 64.049-550 - Teresina – PI, email: cep.ufpi@ufpi.br, telefone: (86) 3237-2332.

Francisco Leonardo Torres Leal
Pesquisador responsável

Eduardo Emanuel Sátiro Vieira
Pesquisador participante

Eu, _____,
RG _____, CPF _____, declaro que concordei em participar voluntariamente da pesquisa “*Parâmetros metabólicos e consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2*”. Declaro ainda que fui satisfatoriamente esclarecido dos objetivos da pesquisa conforme descrito anteriormente e que estou assinando este documento em 02 (duas) vias, sendo uma delas minha e a outra do pesquisador responsável.

Teresina ___/___/___

Assinatura do participante

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - IPAQ

Nome: _____

Data: ___/___/_____ Idade: _____ Sexo: F () M ()

Para responder as questões, lembre-se que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

Para responder as perguntas, pense somente nas atividades que você realiza por **pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias, da última semana, você **CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos** em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias por **SEMANA** _____ () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos**, quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias, da última semana, você realizou atividades **MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos**, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim, como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez você aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias por **SEMANA** _____ () Nenhum

2b Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias, da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez você aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias por **SEMANA** _____ () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado, assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um** dia de semana?

horas _____ minutos _____

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um dia de final de semana**?

horas _____ minutos _____

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PARÂMETROS METABÓLICOS E CONSUMO ALIMENTAR DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Pesquisador: Francisco Leonardo Torres Leal

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52567216.5.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.554.325

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa intitulado: PARÂMETROS METABÓLICOS E CONSUMO ALIMENTAR DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA EM DIABÉTICOS TIPO 2, que tem como pesquisador responsável o Prof. Francisco Leonardo Torres-Leal e o pesquisador Eduardo Emanuel Sátiro Oliveira. A pesquisa foi caracterizada como um estudo de caso-controle a ser realizado com pacientes diabéticos tipo 2, na faixa etária de 20 e 59 anos, de ambos os sexos, que realizam acompanhamento da doença no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). A amostra estimada em 75 diabéticos tipo 2 de ambos os sexos e serão selecionados do fluxo espontâneo da referida instituição. O grupo controle será constituído de 75 indivíduos saudáveis com características semelhantes ao grupo caso com relação a idade e situação socioeconômica. Os voluntários saudáveis serão convidados através da divulgação em cartazes e nos meios de comunicação da UFPI (rádio universitária e site). O protocolo do estudo será executado nas seguintes etapas: Seleção dos participantes, Procedimentos éticos: assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Aplicação do 1º recordatório alimentar de 24 horas (R24h), Agendamento da coleta de sangue e do 2º R24h, Mensuração das medidas antropométricas e aferição da pressão arterial, Aplicação do questionário de atividade física, Obtenção das amostras de sangue, teste de bioimpedância e aplicação do 2ºR24h e do Questionário de Frequência

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.554.325

Alimentar (QFA), Análise do QFA e dos R24h e Determinação dos parâmetros bioquímicos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar parâmetros metabólicos e sua relação com o consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em diabéticos tipo 2.

Objetivos Específicos

Avaliar os parâmetros do controle glicêmico (glicemia de jejum, insulina, hemoglobina glicada), perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, LDL-c, VLDL-c), estado nutricional, percentual de gordura corporal, pressão arterial e níveis de atividade física nos pacientes com diabetes tipo 2 e grupo controle.

Determinar os níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) nos pacientes com diabetes tipo 2 e comparar com o grupo controle;

Estimar o consumo alimentar com relação à energia, macronutrientes e aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2 e comparar com o grupo controle.

Verificar a existência de correlação entre os parâmetros metabólicos avaliados, níveis plasmáticos e consumo alimentar de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes diabéticos tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Conforme consta na Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variadas. A presente pesquisa apresenta risco mínimo, sem prejuízo aos participantes ou pesquisador, poderá o participante sentir leve incômodo no momento de obtenção de amostras de sangue para as análises bioquímicas, que são necessárias ao estudo. E ainda os participantes poderão sentir algum constrangimento durante o preenchimento dos questionários com as questões referente a renda e hábito alimentar ou durante a aferição das medidas antropométricas. No entanto, os participantes serão previamente esclarecidos da importância do estudo; e será assegurado por parte dos pesquisadores que todos os procedimentos serão realizados por um profissional treinado; e que será mantido o sigilo por parte dos pesquisadores de todas as informações fornecidas necessárias ao estudo.

7.2 Benefícios

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.554.325

Os benefícios imediatos aos participantes compreendem o acesso no final do estudo dos resultados referente à avaliação do estado nutricional e aos exames bioquímicos, bem como orientação nutricional. Quanto aos benefícios em longo prazo, considerando que a pesquisa tem o objetivo conhecer a relação entre componentes metabólicos avaliados e o consumo alimentar habitual de aminoácidos de cadeia ramificada na população em questão, espera-se contribuir no melhor entendimento acerca do tema e na elaboração de futuras condutas nutricionais para um melhor manejo da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui um desenho experimental bem delimitado e a justificativa da pesquisa foi caracterizada adequadamente. O tema da pesquisa é relevante, o projeto detalha na metodologia o passo a passo, assim como a possibilidade de riscos e benefícios e a forma de contorná-los. O pesquisador possui sólida experiência na coordenação de projetos de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Sugestão: atualizar o endereço do Comitê de Ética no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto encontra-se apto a ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_650840.pdf	18/01/2016 19:44:22		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	18/01/2016 19:43:58	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS_R24H.doc	15/01/2016 02:00:25	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS_QFA.pdf	15/01/2016 01:59:49	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS_IPAQ.doc	15/01/2016 01:59:17	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS_FICHA.doc	15/01/2016 01:58:45	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.554.325

Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DOS_PESQUISADORE S.pdf	15/01/2016 01:57:54	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_Eduaro_Emanu el_Satiro_Vieira.pdf	15/01/2016 01:30:33	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_Francisco_Leon ardo_Torres_Leal.pdf	15/01/2016 01:29:52	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pd f	15/01/2016 01:23:44	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL.pdf	15/01/2016 01:22:20	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/01/2016 01:20:52	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COMPLETO.pdf	15/01/2016 01:19:28	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	15/01/2016 01:16:56	Francisco Leonardo Torres Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 20 de Maio de 2016

Assinado por:
Adrianna de Alencar Setubal Santos
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br