



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição

**DIETA MEDITERRÂNEA E PROCESSO INFLAMATÓRIO: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

AMANDA GUIMARÃES CASTRO CUSTÓDIO

BRASÍLIA – DF

2016

DIETA MEDITERRÂNEA E PROCESSO INFLAMATÓRIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AMANDA GUIMARÃES CASTRO CUSTÓDIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição, da Universidade de Brasília como pré-requisito para obtenção do título de Nutricionista.

Orientadora: Prof^a Dra. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

BRASÍLIA – DF

2016

RESUMO

A epidemiologia das doenças cardiovasculares (DCV) preocupa pelo seu crescimento e morbimortalidade entre a população. Entretanto, diversos fatores podem auxiliar na redução de desfechos cardiovasculares. Entre eles, a alimentação saudável é amplamente reconhecida como um fator protetor das DCV. A influência de padrões dietéticos como a dieta Mediterrânea nos fatores de risco cardiovascular vem sendo amplamente investigada, em especial o processo inflamatório, considerado mecanismo chave de doenças crônicas, como obesidade e doenças associadas. A presente revisão da literatura tem como objetivo estudar a dieta Mediterrânea e sua relação com marcadores inflamatórios de risco cardiovascular na população adulta. As buscas de artigos científicos foram realizadas nas bases de dados PubMed e Web of Science com as palavras-chave “adults”, “Mediterranean diet”, “inflammation”, “systemic inflammation” e “low-grade inflammation”. Foram encontrados 21 artigos a respeito do tema. Os resultados demonstraram que a dieta Mediterrânea possui efeito cardioprotetor pela modulação da expressão de marcadores inflamatórios, com conseqüente redução do processo inflamatório.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 2. OBJETIVOS | 7 |
| 2.1. Geral | 7 |
| 2.2. Específicos | 7 |
| 3. METODOLOGIA..... | 7 |
| 4. RESULTADOS | 8 |
| 4.1. Caracterização da Dieta Mediterrânea | 18 |
| 4.2. Relação entre dieta Mediterrânea e marcadores inflamatórios..... | 23 |
| 5. CONCLUSÃO | 26 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 26 |

1. INTRODUÇÃO

O processo de transição epidemiológica que se iniciou no século passado é caracterizado pelos padrões demográficos, socioeconômicos, agrícolas e de saúde que mudaram ao longo do tempo. Com isso, os resultados são transformações no perfil de morbimortalidade e invalidez da população, de forma que a epidemiologia das Doenças Cardiovasculares (DCV) desde o início deste século pode ser comparada com a prevalência das grandes endemias e doenças infecciosas que predominavam no século passado (SBC, 2013; POPKIN, 2002). Tais transformações podem ser observadas numericamente pelos dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), onde das 50 milhões de mortes nas últimas décadas, as DCV foram as causas de 30% desta mortalidade, que corresponde a mais de 17 milhões de pessoas acometidas (BUTLER, 2011). Apenas no Brasil, segundo os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, foram registradas mais de 300 mil mortes por DCV no ano de 2013 (BRASIL, 2016).

A transição epidemiológica tem sido acompanhada de uma transição nutricional fortemente relacionada à saúde dos indivíduos (MONDINI et al., 2011). Caracteriza-se por alterações importantes na ingestão alimentar, contribuindo para o chamado “ambiente obesogênico”, pela diminuição do consumo do tradicional arroz e feijão, baixa ingestão de frutas e hortaliças e aumento da presença de produtos industrializados com teores elevados de gordura e açúcares na alimentação diária. Dessa forma, os fatores alimentares associados aos padrões de vida e atividade física, promovem aumento da obesidade e enfermidades como as dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, representando elevado risco de DCV (LEVY-COSTA et al., 2005; MENDONÇA; DOS ANJOS, 2004).

Esse cenário não preocupa somente pela grande responsabilidade das DCV no número crescente de mortes no Brasil e no mundo, mas pela redução da produtividade global em consequência dos seus efeitos, estimando-se que as DCV deverão aumentar a incapacidade ajustada para anos de vida de 85 milhões de pessoas para 150 milhões até o ano de 2020 (SBC, 2013).

O risco cardiovascular pode ser avaliado a partir de marcadores inflamatórios. De fato, parâmetros como a proteína C-reativa (PCR), o fibrinogênio, as citocinas IL-6 e IL-18, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as moléculas de adesão intercelular e vascular-1 (ICAM-1 e VCAM-1), entre outros, estão alterados em indivíduos com padrão alimentar não saudável, especialmente se associados à obesidade (PITSAVOS et al., 2007). Deste modo, o processo inflamatório crônico e de baixa intensidade é relacionado à vias de numerosas doenças e representa importante risco cardiovascular. A inflamação é o mecanismo fisiopatológico oculto que culmina na aterosclerose (HANSSON, 2005).

Se por um lado, a alimentação ocidental está fortemente associada às DCV, por outro, a mortalidade por estas doenças pode ser diminuída com mudanças no estilo de vida da população (OMS, 2012). Da mesma forma, adequação do estilo de vida promove redução dos marcadores inflamatórios.

O padrão alimentar Mediterrâneo é considerado importante fator de proteção para DCV e caracteriza-se por alta proporção entre gorduras monoinsaturadas/saturadas; consumo moderado de álcool, principalmente por meio do vinho; consumo elevado de vegetais, frutas, leguminosas e grãos; consumo moderado de leite e produtos lácteos, em sua maioria na forma de queijos; baixo consumo de carnes e produtos cárneos. A dieta Mediterrânea tradicional é reconhecida pela sua capacidade antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo, e pelo seu efeito cardioprotetor (GIUGLIANO et al., 2006; CASAS et al., 2014; PITSAVOS et al., 2007; CHYSOHOOU et al., 2004). Esta revisão pretende avaliar especificamente o papel do padrão alimentar Mediterrâneo nos marcadores inflamatórios sabidamente associados ao risco cardiovascular e doenças associadas.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Estudar a dieta Mediterrânea e sua relação com marcadores inflamatórios de risco cardiovascular por meio de uma revisão da literatura do tipo narrativa.

2.2. Específicos

- Identificar estudos que descreveram a dieta Mediterrânea e avaliaram suas propriedades pela busca em duas bases de dados;
- Caracterizar a dieta Mediterrânea, de acordo com os países de origem;
- Avaliar o efeito da dieta Mediterrânea nos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular, a partir dos resultados de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos.

3. METODOLOGIA

A busca bibliográfica dos estudos que abordam o tema foi realizada em duas bases de dados: PubMed e Web of Science. Nesse processo foram utilizadas as palavras-chave “adults”, “Mediterranean diet”, “inflammation”, “systemic inflammation” e “low-grade inflammation”. Antes de ser realizada a busca foi analisado se as palavras-chave se incluíam como *MeSH terms* para refinar e favorecer os resultados alcançados. Para selecionar os estudos foram analisados o título das publicações e seus respectivos resumos. Também foram incluídas neste trabalho algumas das referências citadas nos artigos encontrados, de acordo com a relevância desses estudos para o tema abordado. Apesar de não se tratar de revisão sistemática, a estratégia de busca foi pré-definida, assim como a pergunta de pesquisa, qual seja “a adesão a um padrão alimentar mediterrâneo promove redução de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em população adulta?”.

4. RESULTADOS

As buscas nas duas bases de dados geraram um resultado de 173 estudos. Do total de artigos encontrados, 74 abordavam o tema da dieta Mediterrânea e 22 os seus componentes separadamente (azeite de oliva, vinho, castanhas e ácidos graxos ômega 3), sendo parte deles resultantes de grandes estudos como Predimed, ATTICA, Moli-sani e NU-AGE.

Os estudos que investigaram as propriedades da dieta Mediterrânea ou seus componentes avaliaram a relação entre esse padrão alimentar e diferentes desfechos, como por exemplo, depressão (LUCIANO et al., 2012; MILANESCHI, 2011), saúde cognitiva (KNIGHT, 2015), doença de Chron e microbiota intestinal (MARLOW et al., 2013), asma (SEXTON et al., 2013), Alzheimer (GU et al., 2010), doença renal crônica (MEKKI, 2010), função sexual (ESPOSITO et al., 2007), síndrome metabólica (GIUGLIANO et al., 2006; GIUGLIANO; ESPOSITO, 2008), câncer (BONNACIO et al., 2015), doenças cardiovasculares (KASTORINI, 2016) e inflamação crônica de baixa intensidade. Alguns estudos clássicos definem o padrão mediterrâneo, com aplicação de um escore da dieta Mediterrânea TRICHOPOULOU et al 1995, TRICHOPOULOU et al 1997 e TRICHOPOULOU et al 2003). Estes estudos foram fundamentais para o entendimento das características deste padrão alimentar.

Na busca foram encontrados 21 estudos que analisam a dieta Mediterrânea e o processo inflamatório crônico de baixa intensidade, publicados de 2004 a 2016, com mais da metade publicados nos últimos dez anos (tabela 1). Os países de origem onde foram conduzidos: Itália (n=4), Argélia (n=1), Canadá (n=2), Espanha (n=5), Estados Unidos (n=3), Grécia (n=3), Inglaterra (n=1), Alemanha (n=1) e Austrália (n=1). A maioria dos artigos são estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, mas na Austrália foi publicada uma revisão sistemática (NEALE et al., 2016) com meta-análise sobre o tema. Nela, foram avaliadas 4 bases de dados e incluídos 17 estudos. Os autores analisaram diversos padrões de consumo e observaram que o padrão da dieta Mediterrânea foi associado à redução da inflamação, da

incidência de Síndrome Metabólica e dos fatores de risco cardiovascular, concluindo que uma dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais e reduzida em carne vermelha é capaz de atenuar o estado inflamatório.

Tabela 1. Artigos que analisam a Dieta Mediterrânea e o processo inflamatório.

| Autor/ano da publicação | País | Tipo de estudo | Marcadores investigados | Resultado |
|-------------------------|---------|----------------------------|-------------------------------|--|
| Azzini et al., 2011 | Itália | Estudo observacional | - TNF- α ; - IL-10. | - A dieta Mediterrânea foi capaz de reduzir o estresse oxidativo e modular o processo inflamatório; - Os indivíduos com maior adesão à dieta apresentavam menores níveis de citocinas anti-inflamatórias e, aqueles com baixa adesão, maiores níveis de marcadores pró-inflamatórias. |
| Bekkouche et al., 2014 | Argélia | Ensaio clínico randomizado | - PCR; - Fibrinogênio. | Os pacientes do grupo que seguiu o modelo da dieta Mediterrânea obtiveram melhora nos níveis de PCR. |
| Bédard et al., 2015 | Canadá | Ensaio clínico controlado | - PCR; | - No início do estudo as mulheres apresentavam maiores concentrações de PCR comparado aos homens; |

| | | | | |
|--------------------------|----------------|----------------------------|---|--|
| | | | | - Nenhuma mudança foi observada nas concentrações de PCR ao longo do tempo com a dieta Mediterrânea em ambos os sexos; |
| Bonaccio et al., 2014 | Itália | Estudo observacional | - Contagem de plaquetas e células brancas sanguíneas; - PCR. | A contagem de plaquetas e células brancas foi inversamente associada com os scores MDS* e IMI**; Associação direta entre os valores de PCR e contagem de plaquetas. |
| Camargo et al., 2011 | Espanha | Ensaio clínico randomizado | - TNF- α ; - IL-6; - MCP-1; - NF-k β . | O consumo da dieta Mediterrânea reduziu a expressão de genes relacionados à inflamação em comparação com outras duas dietas. |
| Carter et al., 2010 | Estados Unidos | Estudo observacional | - PCR; - Fibrinogênio; - Homocisteína. | - Resultados elevados no MDS foram associados com melhora nos níveis de marcadores inflamatórios. |
| Casas et al., 2014 | Espanha | Ensaio clínico randomizado | - E-selectina, P-selectina; - VCAM-1, ICAM-1, IL-18, IL-6; IL10, TIMP-1, TGF- β e PCR; - Linfócitos T (CD49d, CD11a, | Redução significativa dos marcadores inflamatórios circulantes e da superfície celular, em linfócitos T. |

| | | | | |
|------------------------|------------|----------------------|---|--|
| | | | CD11b, CD40, CD14, CD2). | |
| Chysohoou et al., 2004 | Grécia | Estudo observacional | <ul style="list-style-type: none"> - PCR; IL-6; - Proteína amilóide A sérica; - Fibrinogênio plasmático; - Homocisteína; - Contagem de células brancas sanguíneas; - TNF-α. | <ul style="list-style-type: none"> - Maior adesão à dieta Mediterrânea promoveu redução mais acentuada nos marcadores pró-inflamatórios; - Os benefícios da dieta mediterrânea nos índices de coagulação e inflamação foram significativos mesmo nos grupos com alto risco CV; - Participantes no maior tercil do score tiveram, em média, redução de 20% na PCR, 17% na IL-6, 15% na homocisteína, 14% na contagem WBC, 6% no fibrinogênio em relação àqueles no menor tercil. |
| Corley et al., 2015 | Inglaterra | Estudo observacional | <ul style="list-style-type: none"> - PCR; - Fibrinogênio. | Indivíduos que apresentaram scores mais elevados da dieta Mediterrânea obtiveram menores níveis de fibrinogênio. |

| | | | | |
|------------------------|----------------|----------------------------|--|---|
| Dai et al., 2008 | Estados Unidos | Estudo observacional | - IL-6; - PCR. | Participantes com maior adesão à dieta Mediterrânea apresentaram níveis significativamente mais baixos de IL-6, mas não de PCR quando ajustados as variáveis de risco CV. |
| Dedoussis et al., 2008 | Grécia | Estudo observacional | - IL-6; IL-8; - MCP-1; - TNF- α . | - Foi encontrada associação negativa entre o MDS e os níveis de IL-8; - Foram encontradas associações entre os componentes da dieta Mediterrânea e os níveis de marcadores inflamatórios. O azeite de oliva foi associado negativamente com todos os marcadores inflamatórios. Observou-se associação positiva com consumo de carne vermelha e seus produtos com marcadores inflamatórios. |
| Esposito et al., 2004 | Itália | Ensaio clínico randomizado | - PCR; - IL-6; IL-7; IL-18. | - Os participantes que seguiram o modelo de consumo Mediterrâneo |

| | | | | |
|------------------------------|----------|----------------------------|--|--|
| | | | | reduziram os níveis de PCR, IL-6 e IL-18 comparado ao grupo controle que seguiu uma dieta mais cautelosa. |
| Llorente-Cortés et al., 2009 | Espanha | Ensaio clínico randomizado | <ul style="list-style-type: none"> - COX -1; COX -2; - MCP-1; - LRP-1; - TFPI; - Monócitos CD36. | A intervenção com dieta Mediterrânea foi capaz de influenciar na expressão de genes envolvidos no processo inflamatório e na formação de células vasculares espumosas. |
| Mena et al., 2009 | Espanha | Ensaio clínico randomizado | <ul style="list-style-type: none"> - sE-selectina; sP-selectina; - sVCAM-1; sICAM-1; - IL-6; PCR; - Linfócitos T (CD11a; CD49d; CD40); - Monócitos (CD11a; CD11b; CD49d; CD40). | Redução significativa dos marcadores inflamatórios circulantes e da superfície celular nos grupos que receberam dieta Mediterrânea. |
| Michalsen et al., 2006 | Alemanha | Ensaio clínico randomizado | <ul style="list-style-type: none"> - Homocisteína; - Fibrinogênio; - PCR. | - Não houve alterações nas concentrações dos marcadores inflamatórios nos participantes do |

| | | | | |
|--------------------------|-----------|---|-----------------------------|---|
| | | | | grupo que seguiu a dieta Mediterrânea. |
| Neale et al., 2016 | Austrália | Revisão sistemática com meta-análise | - PCR; - TNF- α ; | O padrão da dieta Mediterrânea foi associado à redução da inflamação, da incidência de Síndrome Metabólica e dos fatores de risco cardiovascular. |
| Pitsavos et al., 2007 | Grécia | Estudo observacional | - PCR. | <ul style="list-style-type: none"> - Participantes com níveis mais elevados de PCR eram menos propensos a serem fisicamente ativos e adotarem a dieta Mediterrânea; - O MDS foi inversamente relacionado com níveis de PCR; - Maior adesão à dieta Mediterrânea (>30 pontos no MDS), associada à atividade física de moderada a vigorosa, foi associada com probabilidade 72% menor de ter altos níveis de PCR. |

| | | | | |
|-----------------------------|---------|----------------------------|--|---|
| Richard et al., 2012 | Canadá | Ensaio clínico controlado | - PCR; - IL-6; - IL-18; - TNF- α . | - Dieta Mediterrânea sem perda de peso reduziu significativamente as concentrações de PCR, mas não as de IL-6, IL-8 e TNF- α em relação à dieta controle; - Dieta Mediterrânea com perda de peso não teve impacto significativo na concentração de PCR comparada à sem perdas, mas apresentou redução IL-18 e IL-6; |
| Viscogliosi et al., 2013 | Itália | Estudo observacional | - PCR. | - Indivíduos com menor adesão à dieta Mediterrânea apresentaram níveis mais elevados de PCR. |
| Urpi-Sarda et al., 2012 | Espanha | Ensaio clínico randomizado | - ICAM-1; - IL-6; - TNFR60; TNFR80. | Os grupos que adotaram a dieta Mediterrânea apresentaram redução em todos os marcadores inflamatórios enquanto que no grupo que adotou a dieta com baixo teor de gordura houve aumento nos mesmos marcadores. |

| | | | | |
|------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------|--|
| Whalen et al., 2016 | Estados Unidos | Estudo observacional | - PCR; - F2-isoprostane. | Houve uma tendência significativa de redução dos marcadores inflamatórios plasmáticos com o aumento nos resultados do MDS. |
|------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------|--|

* MDS: Mediterranean Diet Score; **IMI: Italian Mediterranean Index

4.1. Caracterização da Dieta Mediterrânea

A região mediterrânea estende-se do extremo de Portugal até o Líbano e, de norte para sul, da Itália até o Marrocos e a Líbia (Figura 1). Considerada o berço da civilização europeia, foi por milênios rota de convergência de diversas civilizações e o seu cenário produtor representa a composição dessa história (UNIÃO EUROPEIA, 2010). Os olivais, as vinhas e o trigo são declarados como antiquíssimos na região, mas produtos como laranja, batata, milho, arroz e muitos outros foram resultado desse processo e gradualmente se tornaram parte integrante da dieta Mediterrânea (TRICHOPOULOU; LAGIOU, 1997).

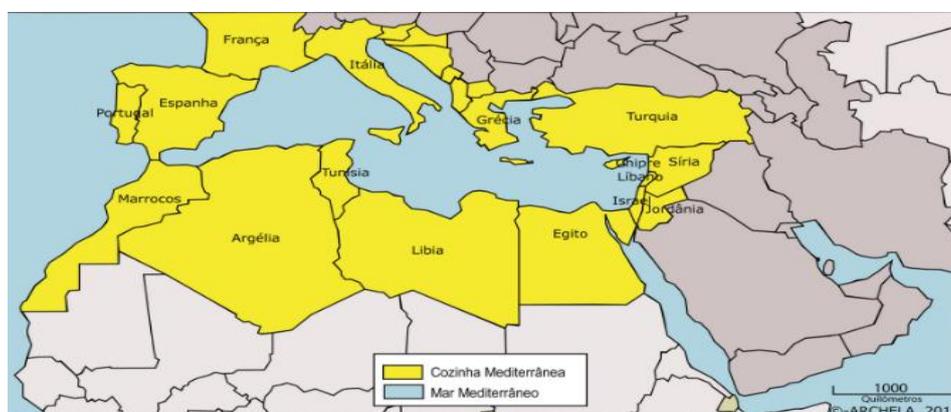


Figura 1. Região Mediterrânea (fonte: Archela, 2012).

A dieta Mediterrânea foi descrita pela primeira vez no *Seven Countries Study* nos anos 1960 como um padrão dietético presente nas áreas de cultivo das oliveiras, na região do Mediterrâneo no final dos anos 1950 e início dos anos 1960. Apesar de haver diversos países nessa região que apresentam suas próprias características alimentares, consideram-se essas apenas variações de uma mesma entidade, a tradicional dieta Mediterrânea. Essa dieta pode ser caracterizada contendo oito componentes: alta proporção entre gorduras monoinsaturada/saturada; consumo moderado de vinho, com as refeições; consumo elevado de vegetais, leguminosas, grãos e cereais, incluindo pães; elevado consumo de frutas; baixo consumo de carnes e produtos cárneos, e; moderado consumo de leite e produtos lácteos (WILLETT et al., 1995; TRICHOPOULOU; LAGIOU, 1997).

O azeite de oliva é um dos componentes que ocupa posição central na alimentação, sendo a principal fonte de lipídios da dieta, juntamente com as castanhas e sementes. Considerado na região o elixir da saúde e juventude, o azeite além de apresentar seus próprios benefícios à saúde (por seu conteúdo de ácidos graxos monoinsaturados e antioxidantes), também é relacionado com maior consumo de vegetais e leguminosas na forma de saladas ou pratos cozidos (TRICHOPOULOU; LAGIOU, 1997).

Os alimentos de fonte vegetal são o cerne da ingestão diária na região Mediterrânea. Por se tratarem de alimentos minimamente processados e frescos, maximizam seus benefícios e promovem maior teor de fibras, antioxidantes, vitaminas e minerais. Recomenda-se que sejam consumidos tanto cozidos quanto crus para garantir a ingestão diária de vitaminas e minerais. A variedade de combinações entre cereais e leguminosas são fontes saudáveis de proteínas, que podem ser consideradas como alternativas na substituição da carne. Contudo, não se trata de uma dieta vegetariana (WILLETT et al., 1995). Alimentos de origem animal têm quantidades limitadas, em especial a carne vermelha e os embutidos. Dessa forma, o peixe, os ovos e outros tipos de carne (porco, peru, coelho, entre outros) são fontes proteicas recomendadas por apresentarem melhores características nutricionais, favorecendo assim a disponibilidade de vitamina B12 e ferro pela alimentação. (BACH-FAIG et al., 2011).

A dieta Mediterrânea ainda é composta de pequenas a moderadas quantidades de produtos lácteos, obtidos de uma variedade de animais como ovelha, cabra, búfala e vaca. No entanto, esses produtos são consumidos principalmente na forma de queijos e iogurtes (WILLETT et al., 1995).

O vinho também é incluído no padrão alimentar do Mediterrâneo. O seu consumo moderado é recomendado, o que corresponde de uma a duas taças para homens e uma taça para mulheres, sendo que em algumas áreas a bebida é misturada a água e as mulheres não podem consumi-la. Esse costume é tipicamente realizado em países como Grécia e sul da Itália, em contraste com países islâmicos dessa região (WILLETT et al., 1995).

As principais características da dieta mediterrânea estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Componentes e características da Dieta Mediterrânea.

| Frequência | Componente da dieta | Características |
|----------------------------|------------------------|--|
| Em cada refeição principal | Azeite de oliva | <ul style="list-style-type: none"> - Tipo extra virgem; - Principal fonte de lipídios da dieta; - Utilizado para cocção e tempero de alimentos. |
| | Frutas | <ul style="list-style-type: none"> - 1 a 2 porções; - Consumidas com frequência como sobremesa; - Variedade de cores e texturas. |
| | Vegetais | <ul style="list-style-type: none"> - 2 ou mais porções; - Variedade de cores e texturas (cozidas/cruas). |
| | Cereais, pães e massas | <ul style="list-style-type: none"> - 1 a 2 porções; - Preferencialmente na forma integral; - Variedade entre pães, massas, arroz, cuscuz, entre outros; - Pães geralmente acompanham todas as refeições. |
| Diariamente | Castanhas e sementes | <ul style="list-style-type: none"> - 1 a 2 porções (“punhado”); - Fontes saudáveis de lipídios e proteínas; - Consumidas como escolhas saudáveis de lanches. |
| | Vinho | <ul style="list-style-type: none"> - 1 a 2 taças (homens); - 1 taça (mulheres); - Respeito à religião e crenças sociais; - Consumido durante as refeições. |

| | | |
|--------------|---------------------------------|--|
| | Leite e produtos lácteos | <ul style="list-style-type: none"> - 2 porções; - Tradicionalmente consumidos na forma de iogurtes, queijos e outros produtos lácteos fermentados; - Preferencialmente na forma reduzida em gorduras. |
| Semanalmente | Leguminosas | <ul style="list-style-type: none"> - > 2 porções; - Preferencialmente combinados com cereais. |
| | Carnes, produtos cárneos e ovos | <ul style="list-style-type: none"> - Carne vermelha: < 2 porções; - Produtos cárneos: < 1 porção; - Carnes brancas: 2 porções (variedade entre frango porco, peru e coelho); - Peixes/frutos do mar: > 2 porções; - Ovos: 2 a 4 porções. |
| | Doces | <ul style="list-style-type: none"> - < 2 porções; - Destinada a ocasiões especiais; - Alimentos como açúcar, doces e bebidas açucaradas. |

No entanto, além das questões nutricionais, os aspectos sociais, culturais, econômicos e ambientais relacionados ao padrão alimentar mediterrâneo contribuem positivamente para os resultados benéficos da adesão à dieta Mediterrânea. Esses benefícios também são resultados do consumo de produtos frescos e locais, que respeitam a sazonalidade, a biodiversidade e a tradição culinária, além da convivência e da criação de laços entre a comida, a identidade e herança regionais (DONINI et al., 2015).

Existem variações menos estudadas e pouco descritas da dieta Mediterrânea em países do Mediterrâneo, como Itália, França, Marrocos, Líbano, Portugal, Espanha, Síria, Tunísia e Turquia (Tabela 3). Essas variações refletem as diferenças nos produtos de cultivo e na tradição alimentar, nas diferenças culturais e religiosas e na diversidade geográfica. Por

isso, observa-se maior consumo de massas na Itália, de peixes na Espanha e maior contribuição energética (cerca de 40%) por parte dos lipídios na Grécia pelo consumo do azeite (TRICHOPOULOU; LAGIOU, 1997; DONINI et al., 2015).

Tabela 3. Variações da dieta nos países do Mediterrâneo segundo diferenças culturais, religiosas e geográficas.

| Componente/características da dieta | Países/regiões | Variações |
|--|--|--|
| Cereais, pães e massas | Norte da África | Cuscuz com vegetais e leguminosas. |
| | Sul da Europa | Massas, polenta, arroz e batatas com vegetais. |
| | Mediterrâneo Oriental | Arroz com grão-de-bico e feijões. |
| Vinho | Sul da Europa e Grécia | 1 a 2 taças durante as refeições principais. |
| | Países islâmicos | O vinho é misturado à água; As mulheres não podem consumir qualquer tipo de bebida alcoólica. |
| Carnes, produtos cárneos e ovos | Portugal, Espanha e Ilha de Corfu (Grécia) | Dieta composta por maiores quantidades de peixes e frutos do mar. |
| | Sul da Itália e Ilha de Creta | Consumo de peixe particularmente menor. |
| Azeite de oliva, castanhas e sementes (fontes de gorduras) | Grécia | Percentual de energia: > 40%, a partir das gorduras da dieta. |
| | Sul da Itália | Percentual de energia: |

| | | |
|--|--|---|
| | | cerca de 40%, a partir das gorduras da dieta. |
|--|--|---|

Devido a sua importância, o modelo alimentar do Mediterrâneo foi reconhecido como Patrimônio Cultural da Humanidade pela UNESCO no ano de 2010. Entretanto, a disseminação do modelo econômico ocidental, das técnicas de monocultura e pecuária e da globalização do consumo e produção dos alimentos vem ameaçando a preservação e a transmissão da dieta Mediterrânea para futuras gerações, substituindo gradualmente a tradicional produção familiar pela provisão industrial de larga escala. Reflexo desse processo é a criação da nova pirâmide alimentar mediterrânea, uma ferramenta baseada nas mudanças atravessadas pelos países do Mediterrâneo, que visa auxiliar um estilo de vida mais saudável e sustentável (DONINI et al., 2015; BACH-FAIG et al., 2011).

Apesar das atuais influências presentes sobre o padrão alimentar mediterrâneo, desde o estudo pioneiro *Seven Countries Study*, o interesse e a atenção pela dieta Mediterrânea vêm crescendo, seja pela investigação das características nutricionais dos componentes desse padrão alimentar ou pelos resultados positivos na saúde dos indivíduos nos estudos epidemiológicos publicados.

4.2. Relação entre dieta Mediterrânea e marcadores inflamatórios

A inflamação crônica de baixa intensidade é definida com uma condição subclínica caracterizada pelo aumento nos níveis de biomarcadores inflamatórios plasmáticos e/ou celulares sem sinais clínicos aparentes. A proteína C-reativa (PCR) é o marcador mais estudado, mas diversos outros marcadores inflamatórios celulares e humorais foram associados ao processo inflamatório e são utilizados na sua identificação (BONACCIO et al., 2015).

Uma vez que a inflamação é reconhecida como mecanismo patofisiológico chave na gênese de diversas condições, como a obesidade e a

síndrome metabólica, de doenças crônico-degenerativas e dos vários estágios do processo aterosclerótico que culminam em eventos cardiovasculares, medidas para reduzir a inflamação podem gerar benefícios na redução dos fatores de risco cardiovascular (CHRYSOHOOU et al., 2004).

De fato, sabe-se que o padrão de consumo alimentar está relacionado à prevalência de diversos tipos de DCV e que a dieta Mediterrânea pode proteger contra o desenvolvimento e progressão dessas doenças a partir da hipótese que o padrão Mediterrâneo é capaz de modular a inflamação sistêmica de baixa intensidade e os mecanismo de coagulação (CHRYSOHOOU et al., 2004).

Dois ensaios clínicos randomizados recentes, que utilizaram o mesmo desenho experimental, demonstraram que a adesão à dieta Mediterrânea promoveu o controle de fatores de risco cardiovascular, a redução da ativação de células imunológicas e da concentração de marcadores inflamatórios relacionados ao surgimento da aterosclerose a médio e a longo prazos (três meses e um ano, respectivamente). Os autores atribuíram esse efeito modulador aos componentes da dieta ricos em antioxidantes, compostos fenólicos, ácidos graxos monoinsaturados e ômega-3, como o azeite de oliva, as castanhas e nozes (MENA et al., 2009; CASAS et al., 2014).

O recrutamento e adesão de células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) ao endotélio é o início da formação de placas de gordura. Nesse processo, as citocinas e moléculas de adesão possuem papel crucial, levando macrófagos e linfócitos a secretarem mais citocinas para a ativação de outros tipos celulares, que promovem a perpetuação do processo inflamatório na parede dos vasos e podem progredir no crescimento e ruptura das placas de ateroma, culminando com eventos cardiovasculares. Portanto, a inibição de ambos os caminhos do processo inflamatório, tanto humoral quanto celular, proporcionam um mecanismo protetor contra as DCV (HANSSON, 2005; BLANKENBERG et al., 2003).

Chrysohoou et al. (2004), abordaram o papel do consumo moderado de álcool na forma do vinho na redução do risco cardiovascular. Seus benefícios são atribuídos ao leve efeito vasodilatador, ao aumento nos níveis de HDL-c e

as características anti-inflamatórias dos flavonoides e outros nutrientes presentes na bebida. Enquanto outras categorias de alimentos que compõem a Dieta Mediterrânea, como os peixes e produtos do mar, são associados à prevenção do processo inflamatório por serem ricos em ácidos graxos ômega-3, as carnes vermelhas e processadas são relacionadas à inflamação pelo conteúdo de gorduras saturadas que predispõem o aumento da gordura abdominal e a oxidação lipídica (VISCOGLIOSI et al., 2013).

Grande parte dos estudos que investigam os benefícios da dieta Mediterrânea sugere que seu efeito cardioprotetor é explicado pelas propriedades anti-inflamatórias dos alimentos que a compõe. Entretanto, frequentemente a perda de peso dos participantes que adotam esse padrão de consumo é apresentada nos resultados e sua influência nos fatores de risco cardiovascular e na inflamação ainda permanece obscura (ESPOSITO et al., 2004; GIUGLIANO et al., 2006).

Richard et al. (2013) investigaram o impacto da dieta Mediterrânea sobre os marcadores inflamatórios na ausência de perda de peso. Os autores relataram que houve redução significativa nos níveis de PCR entre os participantes aderidos, mas a dieta sem perda de peso apresentou pouco impacto sobre as citocinas inflamatórias IL-6, IL-18 e TNF- α analisadas. Essa redução na concentração de PCR foi relacionada à baixa expressão gênica de IL-1 β e MCP-1, responsáveis pela síntese do marcador (CAMARGO et al., 2011). Portanto, com a combinação entre perda de peso e consumo da dieta Mediterrânea, o efeito anti-inflamatório foi pronunciado, reduzindo a concentração plasmática de todos os marcadores analisados. De fato, diversos estudos demonstram que a perda de peso, particularmente maior que 10% do peso inicial, interfere positivamente nos níveis da maioria dos marcadores inflamatórios. Sendo assim, a redução do peso corporal e da circunferência da cintura pode potencializar o efeito da dieta Mediterrânea sobre o processo inflamatório (RICHARD et al., 2013).

5. CONCLUSÃO

Desde o início das investigações a respeito da dieta Mediterrânea nos anos 1960 até os recentes estudos desse modelo alimentar, um grande corpo científico vem indicando o padrão alimentar Mediterrâneo como um dos modelos mais saudáveis a serem seguidos. Existem variações pouco estudadas nos componentes do modelo Mediterrâneo, de acordo com diferenças culturais, religiosas e geográficas dos países que ocupam essa região. A partir dos resultados obtidos em estudos epidemiológicos, é possível concluir que a adesão à Dieta Mediterrânea é associada à redução do processo inflamatório por meio da modulação na expressão de marcadores inflamatórios, proporcionando um mecanismo protetor contra as DCV.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCHELA, R. Cozinha Mediterrânea [Internet]. Disponível em: <<http://www.sucessolondrina.com.br/revista/bem-estar/revista-bem-estar-edicao-144-2012-ano-16/colunas/cozinha-mediterranea>>. [Acesso em junho de 2016].

AZZINI, E.; POLITO, A.; FUMAGALLI, A.; INTORRE, F.; VENNERIA, E.; DURAZZO, A.; ZACCARIA, M.; CIARAPICA, D.; FODDAI, M. S.; MAURO, B.; RAGUZZINI, A.; PALOMBA, L.; MAIANI, G. Mediterranean diet effect: an Italian Picture. **Nutrition Journal**. 10:125, 2011.

BACH-FAIG, A.; BERRY, E. M.; LAIRON, D.; REGUANT, J.; TRICHOPOULOU, A.; DERNINI, S.; MEDINA, F. X.; BATTINO, M.; BELAHSEN, R.; MIRANDA, G.; SERRA-MAJEM, L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. **Public Health Nutr**. 14(12A): 2274-84.

BÉDARD, A.; LAMARCHE, B.; CORNEAU, L.; DODIN, S.; LEMIEUX, S. Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on systemic inflammation. **Nutrition Journal**. 14:46, 2015.

BEKKOUCHE, L.; BOUCHENAK, M.; MALAISSE, W. J.; YAHIA, D. A. The Mediterranean Diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory

abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. **Horm. Metab Res.** 46(4): 274-82.

BLANKENBERG, S.; BARBAUX, S.; TIRET, L. Adhesion molecules and atherosclerosis. **Atherosclerosis.** 170:191-203, 2003.

BONACCIO, M.; CERLETTI, C.; IACOVIELLO, L.; GAETANO, G. Mediterranean Diet and Low-grade Subclinical Inflammation: The Moli-Sani Study. **Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets.** 15(1):18-24, 2015.

BONACCIO, M.; DI CASTELNUOVO, A.; DE CURTIS, A.; CONSTANZO, S.; BRACONE, F.; PERSICHILLO, M.; DONATI, M. B.; DE GAETANO, G.; IACOVIELLO, L.; MOLI-SANI PROJECTS INVESTIGATORS. Nut consumption is inversely associated with both cancer and total mortality in a Mediterranean population: prospective results from the Moli-sani Study. **Br. J. Nutr.** 114(5):804-11, 2015.

BONACCIO, M.; DI CASTELNUOVO, A.; DE CURTIS, A.; CONSTANZO, S.; PERSICHILLO, M.; DONATI, M. B.; CERLETTI, C.; IACOVIELLO, L.; DE GAETANO, G. Adherence to the Mediterranean Diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-Sani Study. **BLOOD.** 123(19):3037-44, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde [Internet]. Datasus. Informações de Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. [Acesso em abril 2016].

BUTLER, D. UN targets top killers. **Nature.** 477 (7364): 260-1, 2011.

CAMARGO, A.; DELGADO-LISTA, J.; GARCIA-RIOS, A.; CRUZ-TENO, C.; YUBERO-SERRANO, E. M.; PEREZ-MARTINEZ, P.; GUTIERREZ-MARISCAL, F. M.; LORA-AGUILAR, P.; RODRIGUEZ-CANTALEJO, F.; FUENTES-GIMENEZ, F.; TINAHONES, F. J.; MALAGON, M. M.; PEREZ-JIMENEZ, F.; LOPEZ-MIRANDA, J. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. **Br. J. Nutr.** 108:500-8, 2011.

CARTER, S. J.; ROBERTS, M. B.; SALTER, J.; EATON, C. B. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NANHES III), 1988 – 1994. **Atherosclerosis**. 210(2):630-6, 2010.

CASAS, R.; SACANELLA, E.; SARDÁ, M. U.; BLANCH, G. C.; ROS, E.; GONZALÉZ, M. A. M.; COVAS, M. I.; RAVENTOS, R. M. L.; SALVADÓ, J. S.; FIOLE, M.; ARÓS, F.; ESTRUCH, R. The effects of the Mediterranean Diet on Biomarkers of Vascular Wall Inflammation and Plaque Vulnerability in Subjects with High risk for Cardiovascular Disease. A Randomized Trial. **PLOS ONE** 9(6), 2014.

CHRYSOHOOU, C.; PANAGIOTAKOS, D. B.; PITSAVOS, C.; DAS, U. N.; STEFANADIS, C. Adherence to the Mediterranean Diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. **J. Am. Coll. Cardiol.** 44(1):152-58, 2004.

CORLEY, J.; KYLE, J. A. M.; STARR, J. M.; McNEILL, G.; DEARY, I. J. Dietary factors and biomarkers of systemic inflammation in older people: the Lothian Birth Cohort 1936. **Br. J. Nutr.** 114(7):1088-98, 2015.

DAI, J.; MILLER, A. H.; BREMNER, D.; GOLDBERG, J.; JONES, L.; SHALLENBERGER, L.; BUCKHAM, R.; MURRAH, N. V.; VELEDAR, E.; WILSON, P. W.; VACCARINO, V. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with circulating Interleukin-6 among middle-aged men: a twin study. **Circulation**. 117(2):169-175, 2008.

DEDOUSSIS, G. V.; KANONI, S.; MARIANI, E.; CATTINI, L.; HERBEIN, G.; FULOP, T.; VARIN, A.; RINK, L.; JAJTE, J.; MONTI, D.; MARCELLINI, F.; MALAVOLTA, M.; MOCCHEGIANI, E. Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study. **Clin. Chem. Lab. Med.** 46(7):990-6, 2008.

DONINI, L. M.; SERRA-MAJEM, L.; BULLÓ, M.; GIL, A.; SALA-SALVADÓ, J. The Mediterranean Diet: culture, health and science. **Br. J. Nutr.** 113: 1 – 3, 2015.

ESPOSITO, K.; CIOTOLA, M.; GIUGLIANO, F.; SCHISANO, B.; AUTORINO, R.; IULIANO, S.; VIETRI, M. T.; CIOFFI, M.; DE SIO, M.; GIUGLIANO, D. Mediterranean diet improves sexual function in women with metabolic syndrome. **Inter Journal of Impotence Research**. 19(5):486-91, 2007.

ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; DI PALO, C.; GIUGLIANO, F.; GIUGLIANO, G.; D'ARMIENTO, M.; D'ANDREA, F.; GIUGLIANO, D. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. **JAMA**. 292(12):1440-56, 2004.

GIUGLIANO D.; CERIELLO, A.; ESPOSITO, K. The effects of the diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. **J. Am. Coll. Cardiol**. 48:677-85, 2006.

GIUGLIANO D.; ESPOSITO, K. Mediterranean Diet and metabolic disease. **Curr Opin Lipidol**. 19(1):63-8, 2008.

GU, Y.; LUCHSINGER, J. A. STERN, Y.; SCARMEAS, N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. **J. Alzheimers Dis**. 22(2): 483-92, 2010.

HANSSON, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. **N. Engl. J. Med**. 352(16):1685-95, 2005.

KAFATOS, A.; DIACATOU, A.; VOUKIKLARES, G.; NIKOLAKAKIS, N.; VLACHONIKOLIS, J.; KOUNALI, D.; MAMALAKIS, G.; DONTAS, A. S. Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30y: the Seven Countries Study. **Am. J. Clin. Nutr**. 65(6): 1882-6, 1997.

KASTORINI, C. M.; PANAGIOTAKOS, D. B.; CHRYSOHOOU, C.; GEORGOUSOPOULOU, E.; PITARAKI, E.; PUDDU, P. E.; TOUSOULIS, D.; STEFANADIS, C.; PITSAVOS, C. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-years cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. **Atherosclerosis**. 246:89-93, 2016.

KNIGHT, A.; BRYAN, J.; WILSON, C.; HODGSON, J.; MURPHY, K. A randomized controlled intervention trial evaluating the efficacy of a

Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study. **BMC Geriatr.** 15:55, 2015.

LEVY-COSTA, R. B.; SICHIERI, R.; PONTES, N. S.; MONTEIRO, C. A. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). **Rev. Saúde Pública.** 39(4): 530-40, 2005.

LLORENTE-CORTÉS, V.; ESTRUCH, R.; MENA, M. P.; ROS, E.; GONZÁLES, M. A. M.; FITÓ, M.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M.; BADIMON, L. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. **Atherosclerosis.** 208:442-50.

LUCIANO, M.; MÖTTUS, R.; STARR, J. M.; McNEILL, G.; JIA, X.; CRAIG, L. C.; DEARY, I. J. Depressive symptoms and diet: their effects on prospective inflammation levels in the elderly. **Brain Behav. Immun.** 26(5):717-20, 2012.

MARLOW, G.; ELLETT, S.; FERGUSON, I. S.; ZHU, S.; KARUNASINGHE, N.; JASUTHASAN, A. C.; HAN, D. Y.; FRASER, A. G.; FERGUSON, L. R. Transcriptomics to study the effects of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Chron's disease patients. **Hum Genomics.** 7(1):24, 2013.

MEKKI, K.; BOUZIDI-BEKADA, N.; KADDOUS, A.; BOUCHENAK, M. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. **Food Funct.** 1(1): 110-5, 2010.

MENA, M.; SACANELLA, E.; VAZQUEZ-AGELL, M.; MORALES, M.; FITÓ, M.; ESCODA, R.; SERRANO-MARTINÉZ, M.; SALAS-SALVADÓ, J.; BENAGES, G.; CASAS, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R.; MASANES, F.; ROS, E.; ESTRUCH, R. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. **Am. J. Clin. Nutr.** 89:248-56, 2009.

MENDONÇA, C. P.; DOS ANJOS, L. A. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. **Cad. Saúde Pública.** 20(3): 698-709, 2004.

MILANESCHI, Y.; BANDINELLI, S.; PENNINX, B. W.; VOGELZANGS, N.; CORSI, A. M.; LAURETANI, F.; KISIALIOU, A.; VAZZANA, R.;

TERRACCIANO, A.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Depressive symptoms and inflammation increase in prospective study of older adults: a protective effect of a healthy (Mediterranean-style) diet. **Mol. Psychiatry**. 16(6): 589-90, 2011.

MICHALSEN, A.; LEHMANN, N.; PITHAN, C.; KNOBLAUCH, N. T. M.; MOEBUS, S.; KANNENBERG, F.; BINDER, L.; BUDDE, T.; DOBOS, G. J. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. **Eur. J. Clin. Nutr.** 60(4):478-85, 2006.

MONDINI, L.; GIMENO, S. G. A. Transição Nutricional: Significado, Determinantes e Prognóstico. In: TADDEI, J. A. A. C.; LONGO-SILVA, G.; TOLONI, M. H. A.; LANG, R. M. (Eds). *Nutrição em Saúde Pública*. Ed. Rubio, p. 561-76, 2010 .

NEALE, E. P.; BATTERHAM, M. J.; TAPSELL, L. C. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reduction in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. **Nutr. Res.** 36(5):391-401, 2016.

PITSAVOS, C.; PANAGIOTAKOS, D. B.; TZIMA, N.; LENTZAS, Y.; CHRYSHOOU, C.; DAS U. N.; STEFANADIS, C. Diet, exercise and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: The ATTICA epidemiological study. **Angiology**. 58(2): 225-33, 2007.

POPKIN, B. M. The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences!. **Public Health Nutr.** 5(1A): 205-14, 2002.

RICHARD, C.; COUTURE, P.; DESROCHES, S.; LAMARCHE, B. Effect of the Mediterranean Diet With and Without Weight Loss on Markers of Inflammation in Men With Metabolic Syndrome. **Obesity**. 21(1):51-7, 2013.

ROSAMOND, W.; FLEGAL, K.; FRIDAY, G. et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**. 115:e172, 2007.

SEXTON, P.; BLACK, P.; METCALF, P.; WALL, C. R.; LEY, S.; WU, L.; SOMMERVILLE, R.; BRODIE, S.; KOLBE, J. Influence of mediterranean diet on

asthma symptoms, lung function and systemic inflammation: a randomized controlled trial. **J. Astham.** 50(1):75-81, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.** 101 (6 supl. 2), 2013.

TRICHOPOULOU, A.; COSTACOU, T.; BAMIA, C.; TRICHOPOULOS, D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. **New Engl J Med.** 348(26):2599-608.

TRICHOPOULOU, A.; KOURIS-BLAZOS, A.; WAHLQVIST, M. L.; GNARDELLIS, C.; LAGIOU, P.; POLYCHRONOPOULOS, E.; VASSILAKOU, T.; LIPWORTH, T.; TRICHOPOULOS, D. Diet and overall survival in elderly people. **Br Med J.** 311:1457-60, 1995.

TRICHOPOULOU, A.; LAGIOU, P. Healthy Traditional Mediterranean Diet: Na Expression of Culture, History and Lifestyle. **Nutrition Reviews.** 55(11): 383 – 9, 1997.

UNIÃO EUROPEIA.Direcção-Geral do Ambiente. Natura 2000 na Região Mediterrânea. Serviço das Publicações da União Europeia. Luxemburgo, 2010.

URPI-SARDA, M.; CASAS, R.; CHIVA-BLANCH, G.; ROMERO-MAMANI, E. S.; VALDERAS-MARTINÉZ, P.; SALAS-SALVADÓ, J.; COVAS, M. I.; TOLEDO, E.; ANDRES-LACUEVA, C.; LLORACH, R.; GARCÍA-ARELLANO, A.; BULLÓ, M.; RUIZ-GUTIERREZ, V.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; ESTRUCH, R. The Mediterranean Diet Pattern and Its Main Components Are Associated with Lower Plasma Concentration of Tumor Necrosis Factor Receptor 60 in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. **Am. Soc. of Nutr.** 142(6):1019-25, 2012.

VISCOGLIOSI, G.; CIPRIANI, E.; LIGUORI, M. L.; MARIGLIANO, B.; SALIOLA, M.; ETTORRE, E.; ANDREOZZI, P. Mediterranean Dietary Pattern Adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. **Metab. Syndr. and Relat. Disord.** 11(3):210-6, 2013.

WHALEN, K. A.; McCULLOUGH, M.; FLANDERS, W. D.; HARTMAN, T. J.; JUDD, S.; BOSTICK, R. M. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores

Are Inversely Associated With Biomarkers of Inflammation and Oxidative Balance in Adults. **J. Nutr.** 146(6):1217-26, 2016.

WILLETT, W. C.; SACKS, F.; TRICHOPOULOU, A.; DRESCHER, G.; FERRO-LUZZI, A.; HELSING, E.; TRICHOPOULOS, D. Mediterranean Diet pyramid: a cultural model for healthy eating. **Am. J. Clin. Nutr.**61(suppl): 1402-6, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) [Internet]. 65th World Health Assembly closes with new global health measures. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/wha65_closes_20120526/en/>. [Acesso em abril de 2016].