

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

**EFEITOS DA DIETA RICA EM FRUTOSE ASSOCIADA AO TREINAMENTO AERÓBIO
SOBRE OS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL**

Alexandra Ferreira Vieira

Porto Alegre - RS

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

**EFEITOS DA DIETA RICA EM FRUTOSE ASSOCIADA AO TREINAMENTO AERÓBIO
SOBRE OS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL**

Alexandra Ferreira Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Alvaro Reischak de Oliveira

CIP - Catalogação na Publicação

Vieira, Alexandra

Efeitos da Dieta Rica em Frutose Associada ao Treinamento Aeróbico sobre os Níveis de Ácido Úrico e Função Endotelial / Alexandra Vieira. -- 2019.

125 f.

Orientador: Alvaro Oliveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Dieta rica em açúcares de adição e saúde cardiometabólica: uma revisão da literatura sobre os efeitos da frutose em humanos. 2. Alterações na pressão arterial ambulatorial associadas à dieta rica em frutose são prevenidas pelo exercício aeróbico em jovens adultos sedentários: um ensaio clínico randomizado. I. Oliveira, Alvaro, orient. II. Título.

Alexandra Ferreira Vieira

**EFEITOS DA DIETA RICA EM FRUTOSE ASSOCIADA AO TREINAMENTO
AERÓBIO SOBRE OS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL**

Conceito final:

Aprovado em de de

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eurico Nestor Wilhelm – UFRGS

Prof. Dr. Maurício Krause – UFRGS

Prof. Dr. Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo – UNISC

Prof. Dr. Alvaro Reischak de Oliveira – UFRGS

AGRADECIMENTOS

Eu não quero agradecer apenas àqueles que estavam ao meu lado somente durante a realização deste trabalho, e sim às pessoas especiais que me apoiaram durante todo o processo que me proporcionou estar aqui hoje, realizando este sonho.

Primeiramente, quero agradecer ao meu orientador, professor Alvaro, pela oportunidade, confiança e ensinamentos durante estes dois anos (e um pouco mais) que trabalhamos juntos.

Ao meu pai e minha mãe (e Melody, claro!), por estarem do meu lado e me apoiando, mesmo não compreendendo a ausência em certas ocasiões. Independente disso, nunca deixaram de dar suporte, amor e, como sempre, mergulharam comigo para a realização deste objetivo. Obrigada por tudo, principalmente pela paciência. Sem vocês eu não estaria aqui, amo os três!

Agradeço à minha família, meus avós, meus dindos, meus tios e meus primos, que sempre me incetivaram. Em especial, à dinda Raquel que nunca me deixou desistir e tem uma grande parcela de “culpa” por eu estar onde estou. Obrigada por todas as palavras, conselhos e estímulo nos momentos difíceis, hoje estou realizando o NOSSO sonho.

Ao Ewerton, meu namorado e amigo, que viveu intensamente junto comigo essa reta final. Obrigada pela paciência, pelas palavras de incentivo e por estar do meu lado (pelos registros alimentares também).

Um agradecimento aos colegas e amigos do GEFEX, em especial aos que participaram incansavelmente do trabalho, Cesar, Thiago, Francesco e Gabriela, e aos que estavam sempre ajudando e apoiando de alguma forma, Denise, Juliano, Samuel, Rodrigo Leal, Jéssica, Rodrigo Quevedo, Emerson e Josianne. Agradeço também aos demais colegas de pós-graduação dos outros grupos de pesquisa, principalmente à Salime, Juliana e Rochelle que ajudaram no trabalho. Obrigada pela parceria, ensinamentos e amizade. Ninguém faz nada sozinho e eu tenho os melhores ao meu lado. Sorte a minha de estar rodeada de pessoas maravilhosas!

Agradeço também à banca, Rodrigo, Maurício e Eurico, por terem aceitado avaliar e contribuir com a dissertação. Além disso, quero agradecer ao Rodrigo e ao Maurício por todos os ensinamentos e orientações durante a qualificação, vocês foram fundamentais para a qualidade do trabalho.

Eu não poderia deixar de fazer um agradecimento especial aos meus pais da pesquisa, “pai” Rodrigo e “mãe” Rochelle (sim, novamente). Se não fossem por vocês os dois, eu não estaria onde estou. Vocês foram (e são) muito importantes para o meu crescimento e formação, e eu sou muito grata por isso.

Aos meus voluntários, obrigada por se doarem (literalmente) para que esse trabalho acontecesse. Sem vocês, não seria possível.

Agradeço também aos professores e funcionários do PPGCMH e funcionários do LAPEX. Além disso, à CAPES por financiar a minha bolsa de estudos ao longo do mestrado.

Enfim, obrigada à todos que contribuíram e que estiveram comigo, de alguma forma, no meu “maravilhoso mundo da frutose”!

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiometabólicas têm sido associadas ao elevado consumo de bebidas adoçadas. Estes produtos são responsáveis pela maior porção do consumo total de frutose na dieta e sugere-se que a ingestão excessiva deste monossacarídeo possa promover efeitos negativos na saúde, devido algumas particularidades de seu metabolismo. Entretanto, faltam dados na literatura demonstrando os efeitos deletérios do consumo diário de frutose sobre a função endotelial, influenciados pelas possíveis alterações nas concentrações de ácido úrico, e se o treinamento aeróbio é capaz de prevenir ou atenuar estes prejuízos em humanos.

OBJETIVO: Verificar o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas, incluindo as concentrações de ácido úrico e marcadores relacionados a função endotelial.

MÉTODOS: O presente estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, cego e em paralelo. Vinte e um homens e mulheres adultos jovens, com idades entre 19 e 35 anos, foram randomizados em três grupos: Dieta Rica em Frutose (DRF), Dieta Rica em Glicose (DRG) e Dieta Rica em Frutose e Exercício (DRFE). Durante as 4 semanas de intervenção, os sujeitos foram submetidos à dieta personalizada, incluindo 1g/kg de massa corporal de frutose ou glicose por dia. O grupo DRFE realizou 3 sessões semanais de 60 minutos de exercício aeróbio em intensidade moderada (65% da frequência cardíaca obtida no consumo de oxigênio de pico) em bicicleta ergométrica. Antes e após este período, foram realizadas coletas de sangue, para verificar as concentrações de ácido úrico, nitrito/nitrato (NOx), endotelina-1 (ET-1), colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), glicose, insulina, proteína C-reativa (PCR) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), e foram avaliadas as variáveis dilatação mediada por fluxo (DMF), índice de resistência à insulina (HOMA2-IR), índice da capacidade funcional das células beta pancreáticas (HOMA2-%B), índice de sensibilidade à insulina (ISI) e pressão arterial de 24 horas (MAPA). As comparações foram realizadas através das Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), adotando-se os fatores grupo

e tempo. Foi utilizado o *post-hoc* de *LSD* para identificar diferenças. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão e o nível de significância aceito foi 5%. Para todas as variáveis, o tamanho de efeito (TE) foi calculado (Cohen d).

RESULTADOS: Observou-se efeito de interação entre grupo e tempo para as concentrações de ácido úrico ($p=0,035$), no qual o grupo DRF exibiu aumento ($4,46\pm 1,11$ mg/dL para $4,74\pm 1,22$ mg/dL; TE: 0,22; $p=0,040$) da semana 0 para a semana 4. O grupo DRG ($5,27\pm 1,56$ mg/dL para $5,40\pm 1,32$ mg/dL; TE: 0,08; $p=0,573$) e o grupo DRFE ($5,40\pm 0,87$ mg/dL para $5,66\pm 0,66$ mg/dL; TE: 0,31; $p=0,220$) não apresentaram alterações significativas entre a semana 0 e a semana 4, porém DRFE aumentou as concentrações de ácido úrico entre a semana 2 e a semana 4 ($p=0,013$). As concentrações de glicose também apresentaram interação entre grupo e tempo ($p\leq 0,001$), sem alterações entre os momentos pré e pós. Porém foi encontrado aumento entre a semana 2 e a semana 4 no grupo DRF ($p=0,037$) e, no grupo DRFE, aumento da semana 0 para a semana 2 ($p=0,019$) seguido de redução da semana 2 para a semana 4 ($p=0,003$). Por outro lado, demonstrou-se interação para a pressão arterial sistólica (PAS) de 24h ($p=0,029$), na qual o grupo DRFE apresentou queda do momento pré para o momento pós intervenção ($110,68\pm 8,20$ mmHg para $107,17\pm 8,15$ mmHg; TE: 0,40; $p=0,018$). Também foram observadas interações para as variáveis PAS de sono ($p=0,010$) e pressão arterial diastólica (PAD) de sono ($p=0,008$). O grupo DRF apresentou incrementos na PAS ($98,98\pm 9,13$ mmHg para $104,99\pm 9,58$ mmHg; TE: 0,59; $p=0,022$) e na PAD ($53,71\pm 6,32$ mmHg para $60,98\pm 9,95$ mmHg; TE: 0,80; $p=0,009$) de sono e o grupo DRG exibiu reduções na PAS ($103,12\pm 5,82$ mmHg para $100,26\pm 4,15$ mmHg; TE: 0,52; $p=0,028$) e PAD de sono ($56,29\pm 6,43$ mmHg para $54,80\pm 5,56$ mmHg; TE: 0,23; $p=0,031$) após as 4 semanas.

CONCLUSÃO: O consumo de 1g/kg de massa corporal de frutose por dia, durante 4 semanas, é capaz de aumentar as concentrações de ácido úrico e promover incrementos na pressão arterial de sono em adultos saudáveis. Por outro lado, o exercício aeróbio associado ao consumo de frutose atenua as alterações nas concentrações de ácido úrico e impede os prejuízos causados pela frutose na pressão arterial de sono.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiometabolic diseases have been associated with high consumption of sweetened beverages. These products are responsible for the largest portion of total dietary fructose consumption and it is suggested that excessive intake of this monosaccharide may promote negative health effects due to some particularities of its metabolism. However, there is a lack of data in the literature demonstrating the deleterious effects of daily fructose consumption on endothelial function, influenced by possible changes in uric acid concentrations, and whether aerobic training can prevent or mitigate these impairments in humans.

AIM: To verify the effect of 4 weeks high fructose diet associated with aerobic training on risk factors for cardiometabolic diseases, including uric acid concentrations and endothelial function-related outcomes.

METHODS: This study is a blinded, paralleled randomized controlled trial. Twenty-one young adult men and women, aged 19 to 35 years, were randomized into three groups: Fructose Rich Diet (DRF), Glucose Rich Diet (DRG) and Fructose Rich Diet and Exercise (DRFE). During the 4 weeks of intervention, subjects underwent a personalized diet, including 1 g / kg body weight of fructose or glucose per day. The DRFE group performed 3 weekly 60-minute sessions of moderate-intensity aerobic exercise (65% of heart rate obtained on peak oxygen uptake). Before and after this period, blood samples were taken to verify the concentrations of uric acid, nitrite / nitrate (NO_x), endothelin-1 (ET-1), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), glucose, insulin, C-reactive protein (CRP) and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), and the variables flow-mediated dilatation (FMD), resistance index insulin (HOMA2-IR), pancreatic beta cell functional capacity index (HOMA2-%B), insulin sensitivity index (ISI) and 24-hour blood pressure. Comparisons were performed using Generalized Estimation Equations (GEE), adopting the group and time factors. The LSD post hoc was used to identify differences. All results were expressed as mean and standard deviation and the accepted significance level was 5%. For all variables, the effect size (ES) was calculated (Cohen d).

RESULTS: An interaction effect between group and time was observed for uric acid concentrations ($p = 0.035$), in which the DRF group showed an increase ($4.46 \pm$

1.11 mg / dL to 4.74 ± 1.22 mg / dL; ES: 0.22; $p = 0.040$) from pre to post intervention. The DRG group (5.27 ± 1.56 mg / dL to 5.40 ± 1.32 mg / dL; ES: 0.08; $p = 0.573$) and the DRFE group (5.40 ± 0.87 mg / dL to 5.66 ± 0.66 mg / dL; ES: 0.31; $p = 0.220$) showed no significant changes between the pre and post intervention, but DRFE increased the uric acid concentrations between the half of the intervention and the moment after intervention ($p = 0.013$). Glucose concentrations also showed interaction between group and time ($p \leq 0.001$), without changes between the pre and post moments. However, an increase was found between the half and the end of the intervention in the DRF group ($p = 0.037$) and, in the DRFE group, an increase from pre to half the intervention ($p = 0.019$) followed by a reduction from half to the post intervention moment ($p = 0.003$). On the other hand, an interaction was observed for systolic blood pressure (SBP) of 24h ($p = 0.029$), in which the DRFE group presented a decrease from pre to post intervention (110.68 ± 8.20 mmHg to 107.17 ± 8.15 mmHg; ES: 0.40; $p = 0.018$). Interactions were observed for nocturnal SBP ($p = 0.010$) and nocturnal diastolic blood pressure (DBP) ($p = 0.008$). The DRF group showed increases in nocturnal SBP (98.98 ± 9.13 mmHg to 104.99 ± 9.58 mmHg; ES: 0.59; $p = 0.022$) and nocturnal DBP (53.71 ± 6.32 mmHg to 60.98 ± 9.95 mmHg; ES: 0.80; $p = 0.009$) and the DRG group showed reductions in nocturnal SBP (103.12 ± 5.82 mmHg to 100.26 ± 4.15 mmHg; ES: 0.52; $p = 0.028$) and nocturnal DBP (56.29 ± 6.43 mmHg to 54.80 ± 5.56 mmHg; ES: 0.23; $p = 0.031$) after 4 weeks.

CONCLUSION: The daily consumption of 1 g / kg body mass of fructose for 4 weeks is able to increase uric acid concentrations and promote increases in nocturnal blood pressure in healthy adults. On the other hand, aerobic exercise associated with fructose consumption attenuates changes in uric acid concentrations and prevents the deleterious effects of fructose in nocturnal blood pressure.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	12
2 INTRODUÇÃO	13
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	16
3.1 PROBLEMA DE PESQUISA	16
3.2 OBJETIVOS	17
3.2.1 Objetivo geral	17
3.2.2 Objetivos específicos.....	17
3.3 HIPÓTESES.....	17
4 ARTIGO 1	18
5 ARTIGO 2	53
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
REFERÊNCIAS.....	99
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA <i>NUTRITION & METABOLISM</i>	105
ANEXO B – NORMAS DA REVISTA <i>THE JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY</i>.....	114

1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação é composta por uma introdução geral, dois artigos prontos para submissão à publicação e considerações finais acerca dos dois estudos realizados. Os primeiro artigo trata-se de uma revisão da literatura, na qual engloba o referencial teórico da dissertação. O segundo trabalho refere-se ao artigo experimental que corresponde aos objetivos do projeto de pesquisa. Os artigos seguem incorporados ao documento no formato proposto por cada revista escolhida para a submissão, com introdução, objetivo, métodos, discussão, conclusão e referências bibliográficas, correspondentes a cada estudo.

Os artigos são apresentados na seguinte ordem:

Artigo 1: **Dieta rica em açúcares de adição e saúde cardiometabólica: uma revisão da literatura sobre os efeitos da frutose em humanos**, que será submetido à revista *Nutrition & Metabolism*.

Artigo 2: **Alterações na pressão arterial ambulatorial associadas à dieta rica em frutose são prevenidas pelo exercício aeróbio em jovens adultos sedentários: um ensaio clínico randomizado**, que será submetido à revista *The Journal of Nutritional Biochemistry*.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/UFRGS (84642318.8.0000.5347), com o título “Efeitos da dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre os níveis de ácido úrico e função endotelial”.

2 INTRODUÇÃO

As doenças cardiometabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes, são significativamente prevalentes na população adulta. Aproximadamente 46% dos adultos são hipertensos e 17% possuem baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL). Além disso, 28,5%, 24,2% e 11,7% apresentam concentrações elevadas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT), respectivamente (BENJAMIN et al., 2019). Ainda, 26 milhões (9,8%) destes indivíduos possuem diagnóstico de diabetes mellitus e 91,8 milhões (37,6%) são considerados pré-diabéticos (BENJAMIN et al., 2019). Ao mesmo tempo, o consumo de açúcares de adição (xarope de milho rico em frutose (High Fructose Corn Syrup – HFCS) e sacarose) tem crescido ao longo dos últimos anos com o aumento da ingestão de bebidas adoçadas e produtos refinados (BENJAMIN et al., 2019; MARRIOTT et al., 2009; MARTINS et al., 2013). Desse modo, as doenças cardiometabólicas têm sido associadas, além de outros fatores, ao elevado consumo de bebidas adoçadas (MALIK & HU, 2015; MALIK et al., 2010a). Em uma meta-análise com 10 estudos de coorte prospectivos incluídos e 294.617 participantes avaliados (MALIK et al., 2010b), identificou-se que os indivíduos que ingeriam maiores quantidades destes produtos possuíam 24% maior risco de desenvolver doenças cardiometabólicas.

O consumo excessivo de bebidas adoçadas, produtos que representam uma importante fonte de açúcares de adição, promove um expressivo aumento na quantidade de frutose da dieta. A frutose é um açúcar simples presente naturalmente nas frutas e no mel e é responsável pelo sabor doce destes alimentos. Contudo, a sacarose (dissacarídeo composto por 50% de frutose e 50% de glicose) e o HFCS (comumente composto por 55% de frutose e 45% de glicose livres) são considerados suas principais fontes (JOHNSON et al., 2009; MALIK & HU, 2015). Diversos estudos demonstram que o consumo elevado deste monossacarídeo, devido algumas particularidades em seu metabolismo, pode resultar em uma série de fatores de risco para doenças cardiometabólicas, como hiperuricemia, dislipidemia, redução da sensibilidade à insulina, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão (GATINEAU et al., 2017; STANHOPE, 2016). Embora os resultados mais consistentes tenham sido evidenciados em modelos animais (HU et al., 2012; MEDEIROS et al., 2017; YANG et al., 2001; ZHAO et al.,

2014), estudos em humanos confirmam os efeitos deletérios do excesso de frutose na dieta (AEBERLI et al., 2011; BIDWELL et al., 2014; PEREZ-POZO et al., 2010; STANHOPE et al., 2015).

Um dos aspectos relacionados ao metabolismo da frutose é a sua capacidade em estimular a produção de ácido úrico. Quando consumida em excesso, ocorre a depleção da adenosina trifosfato (ATP) nas células hepáticas e a ativação da enzima adenosina monofosfato (AMP) desaminase. Como consequência disso, o ácido úrico é produzido através da via de degradação das purinas (MALIK & HU, 2015; STANHOPE, 2016). Embora o aumento em suas concentrações seja inicialmente transitório (AKHAVAN & ANDERSON, 2007; CARRAN et al., 2016), estudos que avaliaram os efeitos de dietas ricas em frutose sobre as concentrações de ácido úrico, demonstraram incrementos nos valores de jejum após intervenções de curta (JOHNSTON et al., 2013; PEREZ-POZO et al., 2010; STANHOPE et al., 2015) e longa duração (BRUUN et al., 2015). Apesar destes resultados serem amplamente evidenciados na literatura, metanálises incluindo estudos que compararam os efeitos do consumo crônico de frutose nas concentrações de ácido úrico sobre condições isocalóricas ainda são controversos (SIEVENPIPER et al., 2014; WANG et al., 2012). Wang e colaboradores (2012) demonstraram que o comportamento do ácido úrico sobre o consumo crônico de frutose difere entre condições hipercalóricas e isocalóricas, sendo que o aumento nas concentrações deste marcador pode ser provocado apenas sobre condições hipercalóricas. Por outro lado, ensaios utilizando modelos animais têm demonstrado que dietas ricas em frutose podem estar relacionadas à disfunção endotelial devido sua capacidade em induzir aumento nas concentrações de ácido úrico (CHEN & JIA, 2016; EL-BASSOSSY et al., 2014; MEDEIROS et al., 2016). Sugere-se que a hiperuricemia é capaz de contribuir para a produção do ânion superóxido, através da ativação das enzimas xantina oxidase e nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase) e, assim, promover alterações na vasodilatação dependente do endotélio (ALMENARA et al., 2015; HUANG et al., 2017; NAKAGAWA et al., 2006; PAPEZIKOVA et al., 2013; SAUTIN et al., 2007). Além disso, evidências apontam que o aumento nas concentrações de ácido úrico pode resultar em alterações negativas na pressão arterial, através deste

e outros mecanismos (EL-RIDI & TALLIMA, 2017; FEIG et al., 2013; KING et al., 2018; TRAN et al., 2009).

Em contrapartida, a prática regular de exercícios físicos pode ser considerada uma estratégia não medicamentosa para prevenção e reabilitação de desordens relacionadas a doenças cardiometabólicas (LIN et al., 2015). A influência benéfica do treinamento aeróbio sobre a saúde metabólica e cardiovascular, incluindo melhorias no perfil lipídico (WANG & XU, 2017), na sensibilidade à insulina (MANN et al., 2014a; SWIFT et al., 2018), no estado inflamatório (HAYASHINO et al., 2014), na função endotelial (GOTO et al., 2003; PEARSON & SMART, 2017) e na pressão arterial (CORNELISSEN & SMART, 2013), é amplamente reconhecida. Diversos mecanismos associados ao treinamento físico sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas vêm sendo propostos na literatura. O exercício parece aumentar a capacidade de utilização de lipídeos pelo músculo esquelético e, assim, reduzir seus níveis plasmáticos. Além disso, dentre outros mecanismos, incrementos nas atividades das enzimas lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) e lipase lipoproteica (LPL) também são discutidos (MANN et al., 2014b). Por outro lado, as melhorias na sensibilidade à insulina causadas pelo treinamento estão relacionadas, principalmente, ao aumento no conteúdo do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) e sua translocação para a membrana, maior capilarização do músculo esquelético e redução do conteúdo de ácidos graxos intramusculares (BIRD & HAWLEY, 2017). Ainda, o exercício regular pode induzir efeitos anti-inflamatórios via atenuação na produção de citocinas inflamatórias, incrementos na produção e liberação de miocinas com papel anti-inflamatório pelo músculo esquelético, inibição da infiltração de monócitos e macrófagos no tecido adiposo e mudança fenotípica dos macrófagos (GLEESON et al., 2011). Acerca das respostas do treinamento sobre a pressão arterial, o aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico, devido o maior estresse de cisalhamento gerado pelas sessões de exercício, e consequente melhora na função endotelial (GREEN et al., 2004; SCHULER et al., 2013), podem ser considerados fatores que geram melhorias nesta variável. Contudo, a redução nas concentrações de endotelina-1 (ET-1) e a menor atividade do sistema nervoso simpático, promovidos pela prática de

exercício físico regular, também podem contribuir para redução da pressão arterial (SABBAHI et al., 2016).

Sendo assim, o treinamento físico pode ser considerado um meio de atenuar os efeitos negativos gerados pela frutose. Diversos estudos realizados em animais demonstraram que o consumo regular de frutose causou prejuízos em fatores de risco para doenças cardiometabólicas, porém protocolos de treinamentos aeróbios foram capazes de evitar ou reverter estas consequências (BOA et al., 2014; DUPAS et al., 2018; FARAH et al., 2016; MEDEIROS et al., 2017; STANISIC et al., 2016). Em humanos, o consumo diário de frutose juntamente com aumento nos níveis de atividade física (BIDWELL et al., 2014) e exercício aeróbio (EGLI et al., 2013) promoveram proteção contra os efeitos deletérios induzidos pelo consumo de frutose. Pelo fato da disfunção endotelial provocar impacto negativo na saúde cardiovascular, principalmente por resultar em aumento na pressão arterial, e pela escassez de dados na literatura demonstrando os efeitos da frutose sobre estes marcadores em humanos, é de extrema relevância investigar os efeitos do consumo diário de frutose sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas, como parâmetros relacionados à vasodilatação possivelmente influenciados por alterações nas concentrações de ácido úrico, e se o treinamento aeróbio pode ser capaz de prevenir ou atenuar os possíveis prejuízos em humanos.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Qual o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas, incluindo as concentrações de ácido úrico e a função endotelial, em indivíduos saudáveis e sedentários?

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Verificar o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas, incluindo as concentrações de ácido úrico e a função endotelial.

3.2.2 Objetivos específicos

Verificar o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre:

- a) Concentrações plasmáticas de ácido úrico, ET-1, nitrito/nitrato (NOx), perfil lipídico, glicose, insulina, proteína C-reativa (PCR) e peroxidação lipídica;
- b) Dilatação mediada por fluxo (DMF), sensibilidade à insulina (ISI), resistência à insulina (HOMA) e pressão arterial de 24 horas.

3.3 HIPÓTESES

- A dieta rica em frutose durante 4 semanas promoverá aumento nas concentrações de ácido úrico e ET-1 e, além disso, redução na DMF e nas concentrações de NOx;
- A dieta rica em frutose durante 4 semanas promoverá alterações desfavoráveis nas variáveis relacionadas ao perfil lipídico, estresse oxidativo, sensibilidade à insulina, resistência à insulina, pressão arterial, bem como nas concentrações de glicose, insulina e PCR. Além disso, não promoverá alterações na composição corporal;
- O treinamento aeróbio durante 4 semanas conseguirá atenuar os efeitos deletérios da dieta rica em frutose;
- A remoção das bebidas à base de frutose da dieta irá reverter os prejuízos adquiridos.

4 ARTIGO 1

TITLE PAGE

DIETA RICA EM AÇÚCARES DE ADIÇÃO E SAÚDE CARDIOMETABÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA SOBRE OS EFEITOS DA FRUTOSE EM HUMANOS

Alexandra Ferreira Viera¹

Alvaro Reischak de Oliveira¹

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Autor correspondente:

Alexandra Ferreira Vieira

Felizardo, 750 – Porto Alegre (RS) - CEP: 90690-200

Telefone: +555133085834

E-mail: alexandrafvieira@hotmail.com

RESUMO

Estudos indicam que o consumo elevado de frutose pode promover alterações metabólicas e cardiovasculares, devido algumas especificidades de seu metabolismo. Estes efeitos são evidenciados principalmente em modelos animais, no entanto em humanos os resultados disponíveis são ainda questionáveis. A proposta deste estudo foi revisar os dados disponíveis na literatura relativos aos efeitos do consumo diário de frutose ou carboidrato contendo frutose na composição sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas em humanos. A busca aos estudos foi realizada na base de dados eletrônica Medline® (Pubmed®) e os critérios de elegibilidade foram: amostra composta por humanos adultos, intervenção envolvendo o consumo crônico diário de frutose ou carboidrato contendo frutose na composição, variáveis relacionadas à saúde cardiometabólica e estudos caracterizados como ensaio clínico. A data de publicação não foi limitada. Quarenta e dois estudos foram incluídos e, destes, a maioria apresentou alterações negativas em ácido úrico, triglicerídeos e sensibilidade à insulina. O consumo de frutose, principalmente em doses elevadas (>100g), parece aumentar as concentrações de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), glicose e insulina. Os resultados referentes às concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) e pressão arterial são controversos e, além disso, variáveis inflamatórias, de estresse oxidativo e função endotelial precisam ser mais investigadas nesta população.

PALAVRAS-CHAVE: Frutose; Doenças cardiovasculares; Síndrome metabólica; Revisão.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiometabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes, encontram-se significativamente prevalentes na população adulta. Aproximadamente 46% dos adultos são hipertensos e 17% possuem baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL)¹. Além disso, 28,5%, 24,2% e 11,7% apresentam concentrações elevadas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e colesterol total, respectivamente. Ainda, 26 milhões (9,8%) destes indivíduos possuem diagnóstico de diabetes e 91,8 milhões (37,6%) são considerados pré-diabéticos¹. Ao mesmo tempo, o consumo de açúcares de adição (xarope de milho rico em frutose (High Fructose Corn Syrup – HFCS) e sacarose) tem crescido ao longo dos últimos anos com o aumento da ingestão de bebidas adoçadas e produtos refinados^{2,3}. Desse modo, as doenças cardiometabólicas têm sido amplamente associadas ao elevado consumo de bebidas adoçadas⁴.

A ingestão excessiva de bebidas contendo açúcares de adição é responsável pelo expressivo aumento na quantidade de frutose da dieta. A literatura aponta este monossacarídeo como o principal causador dos prejuízos na saúde cardiometabólica relacionados ao consumo de bebidas adoçadas, devido algumas particularidades em seu metabolismo que não ocorrem no metabolismo da glicose. Estudos indicam que o consumo elevado de frutose pode promover hiperuricemia, dislipidemia, redução da sensibilidade à insulina, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão^{5,6}. Embora os resultados mais consistentes tenham sido evidenciados em modelos animais^{7,8,9,10}, há dados na literatura demonstrando os efeitos deletérios do excesso de frutose na dieta em humanos.

Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar os dados disponíveis na literatura relativos aos efeitos do consumo diário de frutose ou carboidratos

contendo frutose na composição sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas em humanos.

MÉTODOS

A busca foi realizada utilizando a base de dados eletrônica Medline® (Pubmed®) e foi composta pelos seguintes termos MeSH (e seus respectivos entretermos): “*Humans*”, “*Adult*”, “*Fructose*”, “*Blood Pressure*”, “*Nitric Oxide*”, “*Vasodilation*”, “*Endothelin-1*”, “*Oxidative Stress*”, “*Insulin*”, “*Insulin Resistance*”, “*Blood Glucose*”, “*Uric Acid*”, “*Triglycerides*”, “*Cholesterol*”, “*Cholesterol, HDL*”, “*Cholesterol, LDL*” e “*C-Reactive Protein*” associados entre si e ao filtro para ensaios clínicos randomizados¹¹.

Para serem incluídos, os estudos deveriam apresentar os seguintes critérios de inclusão: 1) Amostra composta por humanos adultos, 2) Intervenção envolvendo o consumo crônico diário de frutose ou carboidrato contendo frutose na composição (>1 dia), 3) Variáveis relacionadas à saúde cardiometabólica, como pressão arterial, função endotelial, estresse oxidativo, resistência à insulina, ácido úrico, perfil lipídico e inflamação, 4) Estudos caracterizados como ensaios clínicos. Não houve limitação quanto à data de publicação dos estudos.

Foram encontradas 675 publicações e, após a avaliação dos títulos e resumos, 53 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra. Posteriormente a esta fase, 42 estudos foram incluídos na revisão com base nos critérios de elegibilidade (Figura 1).

*Inserir figura 1 aqui

A tabela 1 resume as características e os principais resultados dos estudos incluídos.

*Inserir tabela 1 aqui

Dos 42 estudos selecionados, 24 incluíram amostras compostas por homens e mulheres, 16 foram realizados com indivíduos do sexo masculino e dois avaliaram apenas mulheres. Em relação à intervenção, a grande parte dos estudos utilizou a frutose como açúcar e apenas 14 estudos submetem os indivíduos ao consumo de sacarose e/ou HFCS. A duração dos experimentos variou entre 4 dias e 6 meses, contudo a maioria dos estudos (19%) utilizou intervenções de 10 semanas.

EFEITOS DA FRUTOSE SOBRE O METABOLISMO

Metabolismo da frutose

A frutose é um monossacarídeo presente naturalmente nas frutas e no mel e é responsável pelo sabor doce destes alimentos. Porém, suas principais fontes de consumo atualmente são a sacarose (dissacarídeo composto por 50% de frutose e 50% de glicose) e o HFCS (comumente composto por 55% de frutose e 45% de glicose livres)^{54,55}.

A absorção desse monossacarídeo ocorre no lúmen intestinal pelo transportador de glicose 5 (GLUT5), no qual é conduzido ao fígado através da circulação portal e absorvido nos hepatócitos pelo transportador de glicose 2 (GLUT2). Diferentemente da glicose, a maior parte da frutose absorvida é metabolizada pelo fígado (~80%) e apenas uma pequena fração alcança a circulação sistêmica. Nos hepatócitos, sua metabolização é processada por enzimas-chave, dando origem a diferentes substratos⁵⁶ (Figura 2).

*Inserir figura 2 aqui

Frutose e ácido úrico

Um dos aspectos relacionados ao metabolismo da frutose é a sua capacidade de estimular a produção de ácido úrico, principalmente quando consumida em excesso. Nos hepatócitos, onde é predominantemente metabolizada, a enzima frutoquinase utiliza adenosina trifosfato (ATP) para fosforilar frutose à frutose 1-fosfato. Como a ação desta enzima não é regulada pela condição energética das células hepáticas, ocorre a fosforilação de toda a frutose disponível rapidamente levando à depleção do ATP intracelular^{54,57}. Por consequência, o ATP é convertido em adenosina monofosfato (AMP) e o fosfato inorgânico celular acaba sendo depletado. Sendo assim, a enzima AMP desaminase é estimulada, resultando na produção de ácido úrico através da via de degradação das purinas^{6,55}.

Desse modo, o ácido úrico pode ser considerado um subproduto do desregulado metabolismo da frutose, sendo que em humanos seus níveis séricos podem aumentar rapidamente (dentro de 30-60 minutos) após a ingestão de bebidas contendo este monossacarídeo^{58,59}. Embora este aumento possa ser inicialmente transitório, alguns estudos que avaliaram os efeitos crônicos de dietas ricas em frutose demonstraram incrementos nas concentrações de jejum. Dos estudos incluídos, 14 examinaram as variações plasmáticas de ácido úrico em resposta ao consumo diário de bebidas adoçadas e 9 deles encontraram aumento em suas concentrações após intervenções utilizando frutose, sacarose ou HFCS adicionados às bebidas. A partir destes dados, é possível notar que os resultados dos estudos avaliando esta variável são ainda controversos, provavelmente devido às diferenças metodológicas entre eles.

Em intervenções de longa duração, o consumo diário de bebida contendo 106g de sacarose (~53g de frutose) promoveu aumento nas concentrações de ácido úrico em indivíduos saudáveis²¹, porém outro estudo avaliando a ingestão crônica de frutose (60g), em diabéticos tipo 2, não encontrou alterações neste marcador após 6 meses⁴⁰. Por outro lado, parece que o consumo excessivo de frutose em curto prazo (7 dias) já é capaz de provocar alterações nas concentrações de ácido úrico^{32,39}. Apesar de este aumento ter ocorrido em resposta ao consumo diário de 3,5g/kg de massa magra corporal de frutose (~150g)^{32,39}, Stanhope e colaboradores (2015)⁴⁹ em sua intervenção de apenas duas semanas demonstraram que o consumo de 10% do valor energético total da dieta a partir de HFCS (63g, ~35g de frutose) é suficiente para estimular incrementos nos níveis de ácido úrico plasmático. Além disso, a metade dos estudos (7 do total de 14 que avaliaram as concentrações de ácido úrico) realizaram intervenções com duração ≤ 2 semanas, sendo que destes, apenas um não encontrou incrementos após a intervenção. Estes resultados sugerem que o aumento nas concentrações de ácido úrico ocorre em poucas semanas e pode ser uma das primeiras respostas ao consumo crônico de frutose em humanos.

Frutose e perfil lipídico

Após a fosforilação à frutose-1-fosfato pela enzima frutoquinase, a molécula de frutose é dividida em gliceraldeído e di-hidroxiacetona fosfato pela aldolase. Posteriormente, o gliceraldeído é convertido em gliceraldeído-3-fosfato, que juntamente com di-hidroxiacetona fosfato, entra em vias metabólicas para formar substratos energéticos, como glicose, glicogênio, lactato e ácidos graxos^{55,56}. No metabolismo da frutose, ao contrário do metabolismo da glicose, a principal etapa

limitante da glicólise em nível de fosfofrutoquinsase é ignorada. Ou seja, o metabolismo hepático da frutose não é regulado pelo estado energético da célula, promovendo a captação e metabolização de praticamente toda a frutose absorvida. Como resultado do excesso de substrato, estimula-se a lipogênese e consequente produção de triglicerídeos, que podem ser estocados ou secretados^{50,55}. Estas moléculas secretadas pelo fígado na forma de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), podem sofrer trocas lipídicas pelas proteínas de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e metabolização pela enzima lipase hepática na circulação, gerando prejuízos ao perfil lipídico⁵⁰.

Foram identificados 27 estudos avaliando variáveis relacionadas ao perfil lipídico e, dentre eles, 26 estudos verificaram as concentrações de triglicerídeos (TG). Dos estudos avaliados, 15 apresentaram incrementos enquanto os demais não demonstraram alterações. As concentrações de TG parecem ser modificadas em poucos dias, podendo sofrer incrementos após 4-7 dias de consumo crônico de frutose^{24,32,33,39}. Apesar do aumento significativo encontrado nestes estudos, as doses utilizadas nas intervenções são bastante elevadas e dificilmente consumidas pela população (~150-280g frutose/dia). No entanto, moderadas doses de frutose também foram avaliadas e os estudos demonstraram que a ingestão de ~25-80g de frutose por dia pode, da mesma forma, ser capaz de promover aumento nas concentrações de TG^{28,36,38}. Bidwell e colaboradores (2014a)¹⁹ e Stanhope e colaboradores (2015)⁴⁹, em suas intervenções de apenas 2 semanas utilizando doses de frutose de ~75g por dia, encontraram alterações negativas em TG plasmáticos mesmo em períodos de curta duração. Contudo, apesar dos resultados encontrados serem controversos, a grande parte dos estudos busca verificar as modificações induzidas pela frutose sobre TG, uma vez que seus efeitos sobre este

marcador são bastante discutidos na literatura. De modo geral, a maioria dos experimentos encontrados demonstra que o consumo crônico de frutose é capaz de alterar as concentrações de TG. Além disso, pode-se sugerir que o aumento nas concentrações de TG ocorre em poucos dias, com o consumo crônico de doses elevadas de frutose, e em poucas semanas, com o consumo crônico de doses moderadas de frutose.

Em relação às demais variáveis do perfil lipídico, as concentrações de colesterol total (CT) foram verificadas por 17 estudos, as concentrações de LDL e as concentrações de HDL foram avaliadas por 15 estudos cada uma delas. Ao contrário das concentrações de TG, poucos estudos demonstraram alterações em CT (4 estudos), LDL (5 estudos) e HDL (4 estudos). A maioria das intervenções que foram capazes de promover incrementos nas concentrações de CT e LDL envolveram o consumo de altas doses de frutose (~100-150g/dia) por ≥ 4 semanas^{17,43,50}. Em contrapartida, o mesmo efeito foi verificado em dois estudos que submeteram os indivíduos ao consumo de doses mais baixas de frutose (~40-80g/dia) por ≤ 3 semanas^{13,49}. Acerca das concentrações de HDL, com exceção de um estudo que avaliou o consumo diário de 200g de frutose durante 2 semanas⁴¹, as intervenções que geraram redução neste marcador utilizaram doses de frutose <100g por 2 semanas²³ e 10 semanas^{35,36}. Com base nos dados disponíveis, não é possível gerar conclusões a respeito do impacto do consumo crônico de frutose sobre as concentrações de CT, LDL e HDL de jejum, uma vez que os estudos são escassos e os resultados divergentes.

Frutose e resistência à insulina

Elevadas quantidades de moléculas de frutose nas células hepáticas podem atuar como substratos para a lipogênese, que está relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina hepática^{60,61}. Sugere-se que parte dos triglicerídeos que são produzidos nos hepatócitos, via estimulação da lipogênese promovida pelo consumo de frutose, é secretada na forma de VLDL e a outra porção estocada no tecido. O acúmulo destes triglicerídeos no fígado pode gerar metabólitos tóxicos derivados de lipídeos como diacilglicerol e ceramidas, nos quais têm a capacidade de provocar prejuízos na ação da insulina^{50,55,62}.

Em humanos, 27 estudos avaliaram os efeitos da dieta rica em frutose sobre as concentrações de glicose e 24 estudos verificaram as concentrações de insulina. Destes, apenas 9 e 7 estudos demonstraram incrementos em glicose e insulina, respectivamente. Com a exceção de um estudo¹², todas as intervenções que demonstraram alterações negativas nas concentrações de glicose, envolviam o consumo de >100g de frutose por dia durante 4 dias a 10 semanas. Sobre as concentrações de insulina, estudos de curta duração (6 dias a 2 semanas) foram capazes de encontrar incrementos nesta variável, porém submetendo os indivíduos à quantidades excessivas de frutose ao dia (>100g). Dois estudos^{22,52}, que utilizaram doses moderadas de frutose, também observaram alterações nas concentrações de insulina, no entanto os autores utilizaram experimentos de maior duração (6 semanas e 3 meses). Portanto, pode-se sugerir que as concentrações de glicose e insulina de jejum são possíveis de serem alteradas, principalmente, com doses elevadas de frutose, independente do tempo de consumo.

Poucos estudos investigaram o índice de resistência à insulina (HOMA2-IR) e a sensibilidade à insulina em humanos e, destes, 3 (de 9 estudos) e 7 (de 10

estudos) encontraram modificações nestas variáveis, respectivamente. Assim como as concentrações de glicose e insulina, as intervenções que foram capazes de induzir aumento em HOMA2-IR^{27,41,47} e redução na sensibilidade à insulina^{18,32,34,47,47,50} envolveram doses diárias excessivas, com ressalva a um estudo¹³ que encontrou prejuízos na sensibilidade à insulina com o consumo de 80g de frutose por 3 semanas. Doses de 40-80g de frutose não foram capazes de promover alterações significativas em HOMA2-IR^{12,22,37,38} e, de forma geral, a sensibilidade à insulina não foi modificada com doses <124g^{31,52}. Apesar das porções diárias elevadas, a grande parte dos estudos que avaliou o efeito do consumo crônico de frutose sobre a sensibilidade à insulina, foi capaz de encontrar prejuízos neste marcador, inclusive em curto prazo (7 dias a 4 semanas). Desse modo, em humanos, o consumo de doses superiores a 100g de frutose por dia pode induzir efeitos deletérios à sinalização da insulina e, esta alteração, é possível que se manifeste em poucos dias.

Frutose e proteína C-reativa

Diversos mecanismos estão relacionados à geração de respostas inflamatórias oriundas do metabolismo da frutose. Dentre eles, destaca-se o maior estímulo à lipogênese e consequente acúmulo dos triglicerídeos no fígado, promovido pela frutose. A retenção de lipídeos nos hepatócitos é capaz induzir a ativação do fator nuclear-kappa B (NF-κB), no qual está relacionado à produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6)^{63,64}. A IL-6, por sua vez, possui a característica de estimular a produção hepática de proteína C-reativa (PCR), conhecida por ser um marcador que reflete inflamação sistêmica de baixo grau. Além disso, sugere-se que a obesidade visceral está associada a maiores

concentrações de PCR e há evidência de incrementos nesta variável após o consumo diário de frutose^{50,65}.

Ao contrário dos estudos em modelos animais, poucos estudos em humanos têm buscado verificar as respostas do consumo de frutose sobre PCR. Jameel e colaboradores (2014)⁶⁶, em seu experimento, observaram as respostas nas concentrações de PCR após o consumo agudo de diferentes bebidas. Os autores demonstraram que PCR obteve maiores concentrações naqueles indivíduos que consumiram frutose, comparada ao consumo de glicose. Porém, cronicamente, apenas dois estudos (de um total de 7) evidenciaram alterações nesta variável e encontrou-se incrementos em PCR com intervenções utilizando doses baixas a altas (~30-100g) de frutose, durante 3 e 10 semanas^{12,36}. Por outro lado, a ingestão de ~150g de frutose por 2 e 4 semanas não causou modificações significativas^{27,46}. Desse modo, até o momento, não há embasamento científico para relacionar o consumo crônico de frutose a incrementos nas concentrações de PCR em humanos, devido à escassez de evidências e resultados inconclusivos.

Frutose, estresse oxidativo e função endotelial

A frutose é apontada como possível causadora de estresse oxidativo em diferentes tecidos, devido sua capacidade em promover o aumento da atividade do sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase)^{67,68}. Esta enzima é responsável por gerar ânions superóxido, nos quais são subsequentemente convertidos em outras espécies reativas de oxigênio^{69,70}. Além disso, por meio da maior formação de ácido úrico, uma das características do metabolismo da frutose, também é possível evidenciar estímulo à produção de superóxido por ativação de NADPH oxidase^{62,71}. Por outro lado, outros

mecanismos são propostos acerca da relação entre o metabolismo da frutose e estresse oxidativo, como o aumento nas concentrações de glicose e a lipogênese. Uma das consequências da hiperglicemia é a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), nos quais promovem ativação de NADPH oxidase^{65,72}. No entanto, o maior conteúdo lipídico hepático também é capaz de contribuir para o estresse oxidativo⁷³. Estudos em animais demonstram que dietas ricas em frutose promovem estresse oxidativo, evidenciados por maiores concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), marcadores de peroxidação lipídica^{72,74}. Na presente revisão da literatura, nenhum estudo avaliando marcadores de estresse oxidativo em humanos foi encontrado na busca à base de dados utilizada, de acordo com os critérios de elegibilidade. Porém há dados disponíveis demonstrando relação entre consumo de bebidas ricas em açúcares de adição e estresse oxidativo⁷⁵ e, além disso, outro estudo demonstrou que os polifenóis presentes na uva são capazes de prevenir os incrementos em TBARS, induzidos pelo consumo de 3g/kg de massa corporal de frutose por 6 dias⁷⁶.

A literatura também sugere que a frutose pode provocar disfunção endotelial, uma vez que a formação de espécies reativas de oxigênio pode estar envolvida na redução da biodisponibilidade do óxido nítrico^{77,78}, no qual é considerado uma molécula importante para a manutenção da função vascular⁷⁹. Sendo assim, o superóxido é conhecido por inativar o óxido nítrico através de uma reação entre eles, resultando na formação de peroxinitrito e redução de sua biodisponibilidade^{67,70}. Estudos utilizando modelos animais têm demonstrado que a dieta rica em frutose está relacionada à disfunção endotelial^{80,81,82}. Em humanos, nenhum estudo verificou os efeitos da dieta rica em frutose de forma crônica sobre a função endotelial, porém estudos de caráter agudo avaliaram esta relação e os

resultados encontrados diferem entre eles. Bidwell e colaboradores (2010)⁸³ não encontraram diferenças significativas entre o consumo de bebida contendo glicose (45g) e frutose (55g) e bebida contendo apenas glicose (100g) nas concentrações de ácido úrico e nas concentrações de nitrito e nitrato por 90 minutos após o consumo. Por outro lado, a intervenção realizada por Cai e colaboradores (2017)⁸⁴ resultou em maiores concentrações de ácido úrico por 3 horas após a ingestão de bebida contendo frutose (75g) comparada à bebida contendo glicose (75g). Ainda, as concentrações de nitrito e nitrato foram significativamente menores após a ingestão da solução adoçada com frutose, e as análises de correlação revelaram que esta variável foi negativamente associada ao ácido úrico.

Efeitos da frutose sobre a pressão arterial

Diferentes mecanismos são propostos relativos à indução de hipertensão pela frutose. O consumo excessivo deste monossacarídeo pode provocar incrementos na pressão arterial devido sua capacidade em estimular retenção de sódio no organismo, promover disfunção endotelial através da redução na biodisponibilidade de óxido nítrico e aumento em vasoconstritores (endotelina-1, tromboxano A2 e angiotensina II) e produzir estimulação crônica do sistema nervoso simpático^{5,85}. Em animais, dietas ricas em frutose são utilizadas para induzir hipertensão, portanto seus efeitos são amplamente evidenciados nesta população⁸⁶. Em humanos, o consumo de bebidas ricas em frutose, de forma aguda, provocaram aumentos na pressão arterial^{84,87,88}, porém os resultados referentes aos efeitos crônicos não são consistentes.

Foram selecionados 13 estudos avaliando o consumo diário de frutose sobre a pressão arterial e apenas dois deles demonstraram alterações significativas. Foi

observado incrementos na pressão arterial com a ingestão de 200g de frutose ao dia por apenas 2 semanas⁴¹. Já doses moderadas de 60g de frutose por dia, durante 6 semanas, também causaram modificações na pressão arterial diastólica²². Apesar das diferentes metodologias aplicadas pelos estudos, em relação às doses e duração das intervenções, vale ressaltar que estes foram os únicos que utilizaram o monitoramento da pressão arterial ambulatorial de 24 horas como método de avaliação. Portanto, mais estudos utilizando esta ferramenta para verificar as alterações na pressão arterial são necessários, para que seja possível compreender o seu comportamento frente ao consumo crônico de frutose em humanos.

Limitações

Dentre as limitações que podem ser apontadas na presente revisão, destaca-se a restrição da busca à apenas uma base de dados, apesar da estratégia de busca utilizada ter seguido todas as recomendações para a elaboração de uma revisão sistemática. Além disso, embora o presente estudo seja considerado uma revisão narrativa, o fato de apenas um revisor ter participado das fases de seleção e extração dos dados promove maior tendência de vieses nos resultados.

CONCLUSÃO

Após a revisão dos resultados de 42 estudos avaliando os efeitos do consumo crônico de frutose em humanos, é possível constatar que a grande parte dos dados disponíveis demonstra alguma alteração na saúde cardiometabólica. Apesar das altas doses de frutose utilizadas nas intervenções, uma vez que o consumo desde monossacarídeo pela população varia em torno de 35-60g^{2,89,90},

alguns estudos com doses moderadas foram capazes de demonstrar prejuízos em alguns marcadores. Sugere-se que as concentrações de ácido úrico podem ser alteradas em curto prazo com o consumo diário de doses moderadas de frutose e as concentrações de TG podem ser aumentadas em poucos dias, utilizando altas doses de frutose, e em algumas semanas, com moderadas doses de frutose. Além disso, parece que as concentrações de CT, LDL, glicose e insulina, bem como a sensibilidade à insulina, necessitam de doses excessivas (>100g) para sofrerem alterações. As evidências são limitadas quanto às concentrações de HDL, PCR, estresse oxidativo, função endotelial e pressão arterial. Mais estudos na área são necessários, principalmente avaliando marcadores relacionados à inflamação, estresse oxidativo e função endotelial, com intervenções envolvendo quantidades de frutose que reflitam a realidade da população.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs – Produtos finais da glicação avançada

AMP – Adenosina monofosfato

ATP – Adenosina trifosfato

CETP – Proteínas de transferência de ésteres de colesterol

CT – Colesterol total

GLUT2 – Transportador de glicose 2

GLUT5 – Transportador de glicose 5

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HFCS – Xarope de milho rico em frutose

HOMA2-IR – Índice de resistência à insulina

IL-6 – Interleucina-6

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NADPH oxidase – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase

NF- κ B – Fator nuclear-kappa B

PCR – Proteína C-reativa

TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TG – Triglicerídeos

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

DECLARAÇÕES

Aprovação ética e consentimento para participar

Não aplicável.

Consentimento para publicação

Não aplicável.

Disponibilidade de dados e materiais

Não aplicável.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuição dos autores

AFV elaborou o estudo, desenvolveu a estratégia de busca, executou a busca aos estudos, selecionou os estudos, extraiu os dados e escreveu a revisão.

Agradecimentos

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139:e56-e528.
2. Marriott BP, et al. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr*. 2009; 139(6):1228S-1235S.
3. Martins AP, et al. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987–2009). *Rev Saude Publica*. 2013; 47(4):656-665.
4. Malik VS, et al. Sugar sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diab Care*. 2010; 33(11):2477-2483.
5. Gatineau E, et al. Similarities and interactions between the ageing process and high chronic intake of added sugars. *Nutr Res Ver*. 2017; 30(2):191-207.
6. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016; 53(1):52-67.
7. Hu Q, et al. Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats. *Biochem Pharmacol*. 2012; 84(1):113-125.
8. Medeiros RF, et al. Arginine and aerobic training prevent endothelial and metabolic alterations in rats at high risk for the development of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2017; 118(1):1-10.

9. Yang M, et al. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. *J Nutr Biochem.* 2001; 12(1):14-20.
10. Zhao Y, et al. Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice. 2014; *Food Funct.* 5(8):1771-1778.
11. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(1):150-153.
12. Aeberli I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(2):479-485.
13. Aeberli I, et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013; 36(1):150-156.
14. Angelopoulos TJ, et al. Fructose containing sugars do not raise blood pressure or uric acid at normal levels of human consumption. *J Clin Hypertens.* 2015; 17(2):87-94.
15. Bantle JP, et al. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. *JAMA.* 1986; 256(23):3241-3246.
16. Bantle JP, et al. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(5):1128-1134.
17. Bantle JP, et al. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1992; 15(11):1468-1476.

18. Beck-Nielsen H, et al. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33(2):273-278.
19. Bidwell AJ, et al. Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Med Sci Sports Exerc.* 2014a; 46(11):2091-2098.
20. Bidwell AJ, et al. Effect of increased physical activity on fructose-induced glycemic response in healthy individuals. *Eur J Clin Nutr.* 2014b; 68(9):1048-1054.
21. Bruun JM, et al. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(8):949-953.
22. Brymora AM, et al. Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(2):608-612.
23. Crapo PA, Kolterman OG. The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39(4):525-534.
24. Egli LV, et al. Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. *Diabetes.* 2013; 62(7):2259-2265.
25. Hochuli M, Aeberli I, et al. Sugar-sweetened beverages with moderate amounts of fructose, but not sucrose, induce fatty Acid synthesis in healthy young men: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):2164-2172.
26. Johnson RJ, et al. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):315.

27. Johnston RD, et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology*. 2013; 145(5):1016-1025.
28. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Fructose and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *J Intern Med*. 1993; 233(2):145-153.
29. Kuzma JN, et al. No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104(2):306-314.
30. Kuzma JN, et al. Consuming glucose-sweetened, not fructose-sweetened, beverages increases fasting insulin in healthy humans. *Eur J Clin Nutr*. 2019; 73(3):487-490.
31. Le KA, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(6):1374-1379.
32. Le KA, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(6):1760-1765.
33. Lecoultre V, et al. Coffee consumption attenuates short-term fructose-induced liver insulin resistance in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(2):268-275.
34. Lecoultre V, et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. *Obesity*. 2013; 21(4):782-785.

35. Lowndes JS, et al. The effect of normally consumed amounts of sucrose or high fructose corn syrup on lipid profiles, body composition and related parameters in overweight/obese subjects. *Nutrients*. 2014a; 6(3):1128-1144.
36. Lowndes JS, et al. The effects of fructose-containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients*. 2014b; 6(8):3153-3168.
37. Lowndes JS, et al. No Effect of Added Sugar Consumed at Median American Intake Level on Glucose Tolerance or Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015; 7(10):8830-8845.
38. Matikainen NS, et al. Fructose intervention for 12 weeks does not impair glycemic control or incretin hormone responses during oral glucose or mixed meal tests in obese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27(6):534-542.
39. Ngo Sock ET, et al. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr*. 2010; 103(7):939-943.
40. Osei K, Bossetti B. Dietary fructose as a natural sweetener in poorly controlled type 2 diabetes: a 12-month crossover study of effects on glucose, lipoprotein and apolipoprotein metabolism. *Diabet Med*. 1989; 6(6):506-511.
41. Perez-Pozo SE, et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes*. 2010; 34(3):454-461.
42. Raben AI, et al. Replacement of dietary fat by sucrose or starch: effects on 14 d ad libitum energy intake, energy expenditure and body weight in formerly obese and never-obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21(10):846-859.

43. Reiser S, et al. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch." *Am J Clin Nutr.* 1989a; 49(5):832-839.
44. Reiser S, et al. Day-long glucose, insulin, and fructose responses of hyperinsulinemic and nonhyperinsulinemic men adapted to diets containing either fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr.* 1998b; 50(5):1008-1014.
45. Schwarz JM, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(6):2434-2442.
46. Silbernagel GJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(1):97-100.
47. Silbernagel GJ, et al. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. *Br J Nutr.* 2011; 106(1):79-86.
48. Stanhope KL, et al. Metabolic responses to prolonged consumption of glucose- and fructose-sweetened beverages are not associated with postprandial or 24-h glucose and insulin excursions. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(1):112-119.
49. Stanhope KL, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(6):1144-1154.
50. Stanhope KL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin

- sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009; 119(5):1322-1334.
51. Swarbrick MM, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr.* 2008; 100(5):947-952.
52. Thorburn AW, et al. Long-term effects of dietary fructose on carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1990; 39(1):58-63.
53. Yu ZJ, et al. High-fructose corn syrup and sucrose have equivalent effects on energy-regulating hormones at normal human consumption levels. *Nutr Res.* 2013; 33(12):1043-1052.
54. Johnson RJ, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009; 30(1):96-116.
55. Malik VS, Hu FB. Fructose and cardiometabolic health. What the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(14):1615-1624.
56. Mortera RR, et al. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front Biosci.* 2019; 24:186-211.
57. Campos VC, Tappy L. Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. *Int J Obes.* 2016; 40:S6-S11.
58. Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:1354-1363.

59. Carran EL, et al. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70:1034-1038.
60. Dekker MJ, et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(5):E685-E694.
61. Ter Horst KW, et al. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(6):1562-1576.
62. Dornas WC, et al. Health implications of high-fructose intake and current research. *Adv Nutr.* 2015; 6(6):729-737.
63. Bidwell AJ. Chronic fructose ingestion as a major health concern: is a sedentary lifestyle making it worse? A review. *Nutrients.* 2017; 9(6): E549.
64. DiNicolantonio JJ, et al. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(1):3-9.
65. Bernardes N, et al. Excessive consumption of fructose causes cardiometabolic dysfunctions through oxidative stress and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(10):1078-1090.
66. Jameel F, et al. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipids Health Dis.* 2014; 13:195.
67. Almenara CCP, et al. In vitro fructose exposure overactivates NADPH oxidase and causes oxidative stress in the isolated rat aorta. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29:2030-2037.

68. Jaiswal N, et al. Fructose induces mitochondrial dysfunction and triggers apoptosis in skeletal muscle cells by provoking oxidative stress. *Apoptosis*. 2015; 20(7):930-47.
69. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007; 87:245-313.
70. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2010; 459:923-939.
71. Lanaspa MA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012; 287(48):40732-40744.
72. Girard A, et al. Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*. 2006; 22(7-8):758-766.
73. Crescenzo R, et al. Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *Eur J Nutr*. 2013; 52(2):537-545.
74. Prado VC, et al. Oxidative stress and metabolic parameters are differently affected by fructose when rats were kept sedentary or underwent swimming exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019; 1:1-8.
75. Assy N, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(10):811-816.
76. Hokayem M, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1454-1461.

77. Papezikova I, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free Radic Res.* 2013; 47(2):82-88.
78. Li P, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016; 37:989-997.
79. Tousoulis D, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10(1):4-18.
80. Chen G, Jia P. Allopurinol decreases serum uric acid level and intestinal glucose transporter-5 expression in rats with fructose-induced hyperuricemia. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(4):782-786.
81. El-Bassossy HM, et al. Characterization of vascular complications in experimental model of fructose induced metabolic syndrome. *Toxicol Mech Methods.* 2014; 1-8.
82. Medeiros RF, et al. Aerobic training prevents oxidative profile and improves nitric oxide and vascular reactivity in rats with cardiometabolic alteration. *J Appl Physiol.* 2016; 121:289-298.
83. Bidwell AJ, et al. Assessment of endothelial function and blood metabolite status following acute ingestion of a fructose-containing beverage. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 200(1):35-43.
84. Cai W, et al. Acute metabolic and endocrine responses induced by glucose and fructose in healthy young subjects: A double-blinded, randomized, crossover trial. *Clin Nutr.* 2018; 37(2):459-470.
85. Klein AV, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: a review. *J Hypertens.* 2015; 33(5):912-920.

86. Tran LT, et al. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2009; 332(1-2):145-159.
87. Brown CM, et al. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294(3):R730- R737.
88. Grasser EK, et al. Cardiovascular responses to the ingestion of sugary drinks using a randomised cross-over study design: Does glucose attenuate the blood pressure-elevating effect of fructose? *Br J Nutr.* 2014; 112(2):183-192.
89. Siqueira JH, et al. Sugar-Sweetened Soft Drinks and Fructose Consumption Are Associated with Hyperuricemia: Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients.* 2018; 10(8).
90. Sluik D, et al. Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(4):475-481.

FIGURAS

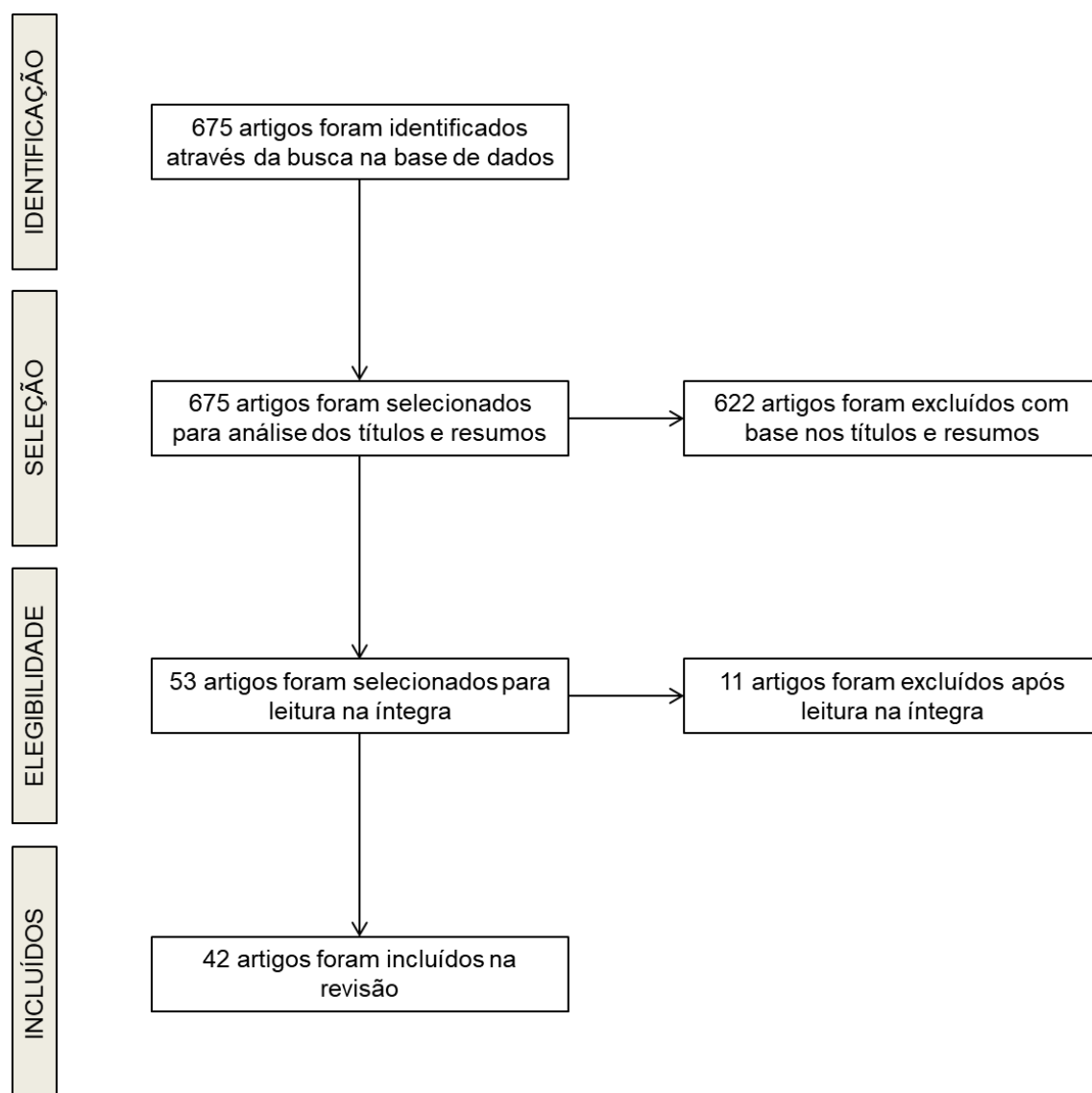


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

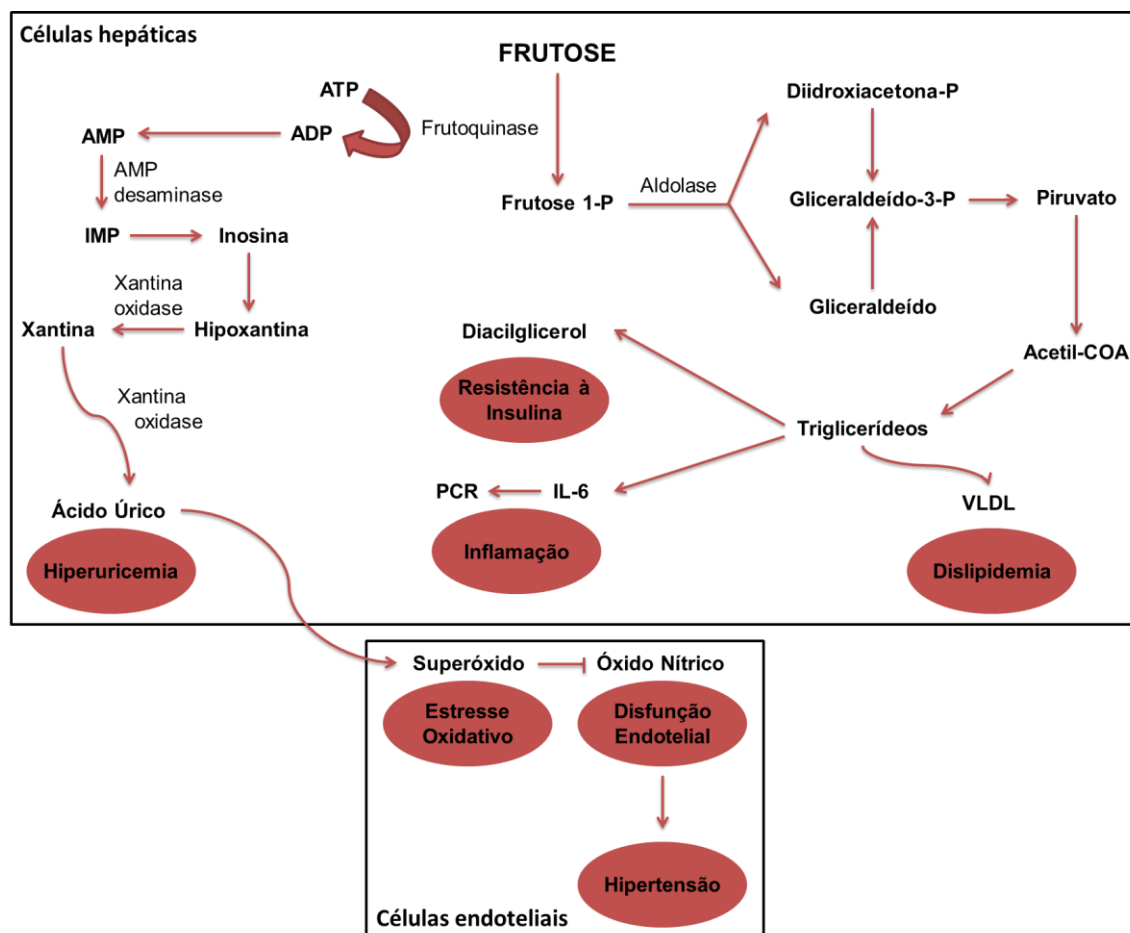


Figura 2 – Principais mecanismos referentes ao metabolismo da frutose associados a doenças cardiometabólicas. Nos hepatócitos, a enzima frutoquinase utiliza adenosina trifosfato (ATP) para fosforilar frutose à frutose 1-fosfato (Frutose 1-P). Como a ação desta enzima não é regulada pela condição energética das células, ocorre a fosforilação de toda a frutose rapidamente e a depleção do ATP intracelular. O ATP é convertido em adenosina monofosfato (AMP) e a enzima AMP desaminase é estimulada, resultando na produção de ácido úrico pela via de degradação das purinas. O aumento das concentrações de ácido úrico estimula produção do ânion superóxido por ativação do sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase) no meio intracelular. O superóxido formado reage com o óxido nítrico e reduz sua biodisponibilidade, prejudicando a função endotelial. Após a fosforilação à frutose-1-fosfato, a molécula de frutose é dividida em gliceraldeído e di-hidroxiacetona fosfato pela aldolase. O gliceraldeído é convertido em gliceraldeído-3-fosfato (Gliceraldeído-3-P), que juntamente com di-hidroxiacetona fosfato (Diidroxiacetona-P), entra em vias metabólicas para formar substratos energéticos. Como resultado do excesso de substrato, por conta do metabolismo da frutose não ser regulado pelo estado energético celular, estimula-se a lipogênese e consequente produção de triglicerídeos. Estas moléculas podem ser secretadas na forma de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) ou estocadas. O acúmulo destes triglicerídeos no fígado pode gerar metabólitos tóxicos derivados de lipídeos, como diacilglicerol, provocando prejuízos na ação da insulina. Além disso, essa retenção de lipídeos é capaz induzir a ativação do fator nuclear-kappa B (NF- κ B), no qual está relacionado à produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6). A IL-6 possui a característica de estimular a produção hepática de proteína C-reativa (PCR), podendo resultar em inflamação sistêmica de baixo grau.

TABELAS

Tabela 1 – Estudos incluídos

Estudo	Participantes	Tipo de açúcar	Quantidade por dia	Duração da intervenção	Resultados
Aeberli et al., 2011 ¹²	Homens saudáveis	Frutose e sacarose	40g frutose 80g frutose 80g sacarose	21 dias	= PAS e PAD = HOMA-IR ↑ PCR ↑ Glicose
Aeberli et al., 2013 ¹³	Homens saudáveis	Frutose e sacarose	40g frutose 80g frutose 80g sacarose	21 dias	= Glicose = Insulina ↑ LDL ↑ CT ↓ Sensibilidade à insulina hepática (80g frutose/dia)
Angelopoulos et al., 2015 ¹⁴	Homens e mulheres	Sacarose, HFCS e frutose	18% VET sacarose 18% VET HFCS 9% VET frutose	70 dias	= PAS e PAD = Ácido úrico
Bantle et al., 1986 ¹⁵	Homens e mulheres DM1 e DM2	Frutose e sacarose	21% VET frutose 23% VET sacarose	8 dias	= TG
Bantle et al., 2000 ¹⁶	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	17% VET frutose	42 dias	↑ TG (homens) = CT = HDL = LDL
Bantle et al., 1992 ¹⁷	Homens e mulheres DM1 e DM2	Frutose	20% VET frutose	28 dias	↑ CT ↑ LDL = HDL = TG
Beck-Nielsen et al., 1980 ¹⁸	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	250g frutose	7 dias	= Glicose = Insulina ↓ Sensibilidade à insulina
Bidwell et al., 2014a ¹⁹	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	75g frutose	14 dias	↑ TG = CT = Glicose = Insulina = PCR
Bidwell et al., 2014b ²⁰	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	75g frutose	14 dias	= Glicose = Insulina
Bruun et al., 2015 ²¹	Homens e mulheres obesos ou sobrepeso saudáveis	Sacarose	106g sacarose	168 dias	↑ Ácido úrico ↑ TG = Glicose = Insulina
Brymora et al., 2012 ²²	Homens e mulheres com doença renal crônica	Frutose	60g frutose	42 dias	↑ Ácido úrico = PAS ↑ PAD e PAM = Glicose ↑ Insulina = HOMA-IR = PCR

Crapo & Kolterman, 1984 ²³	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	63g a 99g frutose	14 dias	= TG ↓ CT ↓ HDL = Ácido úrico
Egli et al., 2013 ²⁴	Homens saudáveis	Frutose	30% VET frutose	4 dias	↑ Glicose ↑ TG = PAS e PAD = CT = HDL = Insulina
Hochuli et al., 2014 ²⁵	Homens saudáveis	Frutose e sacarose	40g frutose 80g frutose 80g sacarose	21 dias	= CT = HDL = LDL = TG
Johnson et al., 2018 ²⁶	Homens saudáveis	Frutose	200g frutose	14 dias	↑ Ácido úrico
Johnston et al., 2013 ²⁷	Homens saudáveis com sobrepeso	Frutose	25% VET frutose	14 dias	↑ Ácido úrico ↑ HOMA-IR ↑ Glicose ↑ Insulina = TG = PCR
Koivisto & Yki-Jarvinen, 1993 ²⁸	Homens e mulheres DM2	Frutose	20% VET frutose (45-65g)	28 dias	= PAS e PAD ↓ Glicose ↑ Sensibilidade à insulina ↑ TG = CT = HDL = LDL
Kuzma et al., 2016 ²⁹	Homens e mulheres saudáveis	Frutose HFCS	25% VET frutose 25% VET HFCS	8 dias	= PCR
Kuzma et al., 2019 ³⁰	Homens e mulheres saudáveis	Frutose e HFCS	25% VET frutose 25% VET HFCS	8 dias	= Glicose = Insulina = HOMA-IR
Lê et al., 2006 ³¹	Homens saudáveis	Frutose	1,5g/kg massa corporal frutose	28 dias	↑ TG = CT ↑ Glicose = Insulina = Sensibilidade à insulina = PAM
Lê et al., 2009 ³²	Homens saudáveis	Frutose	3,5g/kg massa magra corporal frutose	7 dias	= Glicose ↑ Insulina ↑ Ácido úrico ↑ TG ↓ Sensibilidade à insulina
Lecoultre et al., 2014 ³³	Homens saudáveis	Frutose	4g/kg massa corporal frutose	6 dias	↑ TG = Glicose = Insulina

Lecoultre et al., 2013 ³⁴	Homens saudáveis	Frutose	1,5g/kg massa corporal frutose 3g/kg massa corporal frutose 4g/kg massa corporal frutose	6-7 dias	= Glicose ↑ Insulina (3g/kg) ↓ Sensibilidade à insulina hepática (3g/kg e 4g/kg)
Lowndes et al., 2014a ³⁵	Homens e mulheres com sobrepeso e obesidade	Sacarose e HFCS	10% VET sacarose 20% VET sacarose 10% VET HFCS 20% VET HFCS	70 dias	= PAS e PAD = CT = TG = LDL ↓ HDL
Lowndes et al., 2014b ³⁶	Homens e mulheres com sobrepeso e obesidade	Sacarose e HFCS	8% VET sacarose 18% VET sacarose 30% VET sacarose 8% VET HFCS 18% VET HFCS 30% VET HFCS	70 dias	↑ TG ↓ HDL = CT = LDL = PAS e PAD ↑ PCR
Lowndes et al., 2015 ³⁷	Homens e mulheres	Frutose, sacarose e HFCS	9% VET frutose 18% VET sacarose 18% VET HFCS	70 dias	= Glicose = Insulina = HOMA-IR
Matikainen et al., 2017 ³⁸	Homens obesos saudáveis	Frutose	75g frutose	84 dias	= HOMA-IR ↑ TG
Ngo Sock et al., 2010 ³⁹	Homens saudáveis	Frutose	3,5g/kg massa magra corporal frutose	7 dias	= Glicose = Insulina ↑ Ácido úrico ↑ TG
Osei & Bossetti, 1989 ⁴⁰	Homens e mulheres DM2	Frutose	60g frutose	168 dias	↓ Glicose = TG = CT = HDL = LDL = Ácido úrico
Perez-Pozo et al., 2010 ⁴¹	Homens saudáveis	Frutose	200g frutose	14 dias	↑ PAS e PAD ↑ TG ↓ HDL = LDL = Glicose ↑ Insulina ↑ HOMA-IR ↑ Ácido úrico
Raben et al., 1997 ⁴²	Mulheres saudáveis	Sacarose	23% VET sacarose	14 dias	= PAS e PAD

Reiser et al., 1989a ⁴³	Homens	Frutose	20% VET frutose	35 dias	↑ TG ↑ CT ↑ LDL = HDL ↑ Ácido úrico
Reiser et al., 1989b ⁴⁴	Homens	Frutose	20% VET frutose	35 dias	↑ Glicose = Insulina
Schwarz et al., 2015 ⁴⁵	Homens saudáveis	Frutose	25% VET frutose	9 dias	= CT = LDL = HDL = TG = Glicose = Insulina
Silbernagel et al., 2014 ⁴⁶	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	150g frutose	28 dias	= PCR
Silbernagel et al., 2011 ⁴⁷	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	150g frutose	28 dias	↓ Sensibilidade à insulina ↑ HOMA-IR ↑ Glicose = Insulina ↑ TG = CT = LDL = HDL = Ácido úrico = PAS e PAD
Stanhope et al., 2011 ⁴⁸	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	25% VET frutose	70 dias	↑ Glicose = Insulina ↓ Sensibilidade à insulina
Stanhope et al., 2015 ⁴⁹	Homens e mulheres saudáveis	HFCS	10% VET HFCS 17,5% VET HFCS 25% VET HFCS	14 dias	↑ TG (25% HFCS) ↑ LDL ↑ Ácido úrico
Stanhope et al., 2009 ⁵⁰	Homens e mulheres saudáveis	Frutose	25% VET frutose	70 dias	= PAS e PAD ↑ CT ↑ LDL = HDL = TG ↑ Glicose ↑ Insulina ↓ Sensibilidade à insulina
Swarbrick et al., 2008 ⁵¹	Mulheres com sobrepeso ou obesidade	Frutose	25% VET frutose	70 dias	↑ Glicose = Insulina = HOMA-IR = CT = HDL = LDL = TG = PAS e PAD
Thorburn et al., 1990 ⁵²	Homens e mulheres DM2	Frutose	13% VET frutose (76-124g)	84 dias	= Glicose ↑ Insulina = Sensibilidade à insulina

Yu et al., 2013 ⁵³	Homens e mulheres saudáveis	Sacarose e HFCS	8% VET sacarose (40g) 18% VET sacarose (90g) 30% VET sacarose (150g) 8% VET HFCS (40g) 18% VET HFCS (90g) 30% VET HFCS (150g)	70 dias	= Glicose = Insulina = TG = Ácido úrico
----------------------------------	-----------------------------------	--------------------	---	---------	--

Legenda: DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; HFCS: high fructose corn syrup (xarope de milho rico em frutose); VET: valor energético total; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; HOMA-IR: índice de resistência à insulina; PCR: proteína C-reativa; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; =: sem diferença significativa; ↑: aumento significativo; ↓: redução significativa.

5 ARTIGO 2

TITLE PAGE

ALTERAÇÕES NA PRESSÃO ARTERIAL AMBULATORIAL ASSOCIADAS À DIETA RICA EM FRUTOSE SÃO PREVENIDAS PELO EXERCÍCIO AERÓBIO EM JOVENS ADULTOS SEDENTÁRIOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Alexandra Ferreira Vieira^a, Cesar Eduardo Jacintho Moritz^a, Thiago Rozales Ramis^a, Francesco Pinto Boeno^a, Gabriela Cristina dos Santos^a, Salime Chedid Lisboa^a, Juliana Lopes Teodoro^a, Rochelle Rocha Costa^a, Alvaro Reischak-Oliveira^a

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Autor para correspondência:

Alexandra Ferreira Vieira

Felizardo, 750 – Porto Alegre (RS) - CEP: 90690-200

Telefone: +555133085834

E-mail: alexandrafvieira@hotmail.com

Dieta rica em frutose e saúde cardiometabólica

Este trabalho foi apoiado pelas agências Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Declaração de interesse: Nenhum.

RESUMO

O objetivo do estudo foi verificar o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas. O grupo Dieta Rica em Frutose (DRF: 1g/kg frutose/dia) exibiu aumento ($4,46 \pm 1,11$ mg/dL para $4,74 \pm 1,22$ mg/dL; TE: 0,22; $p=0,040$) nas concentrações de ácido úrico e os grupos Dieta Rica em Glicose (DRG: 1g/kg glicose/dia) e Dieta Rica em Frutose e Exercício (DRFE: 1g/kg frutose/dia + 3 sessões semanais de exercício aeróbio em moderada intensidade) não demonstraram alterações neste marcador entre os momentos pré e pós intervenção, porém DRFE apresentou aumento da metade para o fim da intervenção ($p=0,013$). Além disso, o grupo DRF apresentou incrementos na PAS (pressão arterial sistólica) ($98,98 \pm 9,13$ mmHg para $104,99 \pm 9,58$ mmHg; TE: 0,59; $p=0,022$) e na PAD (pressão arterial diastólica) ($53,71 \pm 6,32$ mmHg para $60,98 \pm 9,95$ mmHg; TE: 0,80; $p=0,009$) de sono, o grupo DRG exibiu reduções na PAS ($103,12 \pm 5,82$ mmHg para $100,26 \pm 4,15$ mmHg; TE: 0,52; $p=0,028$) e PAD de sono ($56,29 \pm 6,43$ mmHg para $54,80 \pm 5,56$ mmHg; TE: 0,23; $p=0,031$) e o grupo DRFE apresentou queda na PAS de 24h ($110,68 \pm 8,20$ mmHg para $107,17 \pm 8,15$ mmHg; TE: 0,40; $p=0,018$). Portanto, o consumo de 1g/kg de frutose por dia, durante 4 semanas, é capaz de aumentar as concentrações de ácido úrico e promover incrementos na pressão arterial de sono em adultos saudáveis. Por outro lado, o exercício aeróbio associado ao consumo de frutose atenua as alterações nas concentrações de ácido úrico e impede os prejuízos causados na pressão arterial de sono.

PALAVRAS-CHAVE: Frutose; Exercício; Doenças cardiovasculares; Síndrome metabólica; Ácido úrico; Função endotelial; Pressão arterial.

1 INTRODUÇÃO

Doenças cardiometabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes, são significativamente prevalentes na população adulta[1]. Ao mesmo tempo, o consumo de açúcares de adição (xarope de milho rico em frutose [High Fructose Corn Syrup – HFCS] e sacarose) tem crescido ao longo dos últimos anos com o aumento da ingestão de bebidas adoçadas e produtos refinados[1–3]. Sendo assim, as doenças cardiometabólicas têm sido associadas ao elevado consumo de bebidas adoçadas. Em uma meta-análise com 10 estudos de coorte prospectivos incluídos e 294.617 participantes avaliados[4], identificou-se que os indivíduos que ingeriam maiores quantidades destes produtos (≥ 1 a 2 doses ao dia) possuíam 24% maior risco de desenvolver doenças cardiometabólicas. As bebidas adoçadas representam umas das principais fontes de frutose na dieta e diversos estudos apontam que o consumo elevado deste monossacarídeo pode resultar em uma série de fatores de risco para doenças cardiometabólicas, como hiperuricemia, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão[5,6].

Em contrapartida, a prática regular de exercícios físicos pode ser considerada uma estratégia não medicamentosa para prevenção e reabilitação de desordens relacionadas a doenças cardiometabólicas[7]. A influência benéfica do treinamento aeróbio sobre a saúde metabólica e cardiovascular, incluindo melhorias no perfil lipídico[8], na sensibilidade à insulina[9,10], no estado inflamatório[11], na função endotelial[12,13] e na pressão arterial[14], é amplamente reconhecida. Sendo assim, o treinamento físico pode ser considerado um meio de atenuar os efeitos negativos gerados pela frutose. Diversos estudos realizados em animais demonstraram que o consumo regular de frutose causa prejuízos em fatores de risco para doenças cardiometabólicas, porém protocolos de treinamentos aeróbios foram capazes de evitar ou reverter estas consequências[15–19]. Em humanos, o consumo diário de frutose juntamente com aumento nos níveis de atividade física[20] e exercício aeróbio[21] promoveram proteção contra os efeitos deletérios induzidos pelo consumo de frutose, principalmente em variáveis relacionadas ao perfil lipídico.

Apesar dos resultados positivos relativos ao aumento da atividade física e inclusão de exercício aeróbio encontrados nestas investigações, nenhum estudo

avaliou os efeitos do treinamento aeróbio associado ao consumo de frutose sobre variáveis vasculares. Desse modo, há escassez na literatura acerca das respostas da dieta rica em frutose sobre a função endotelial, uma vez que a disfunção endotelial pode causar diversos prejuízos na saúde cardiometabólica, como aumento na pressão arterial, e se o treinamento aeróbio pode ser capaz de prevenir as desordens metabólicas e cardiovasculares induzidas por este monossacarídeo em humanos. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito de 4 semanas de dieta rica em frutose associada ao treinamento aeróbio sobre fatores de risco para doenças cardiometabólicas, incluindo as concentrações de ácido úrico e marcadores relacionados a função endotelial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo foi caracterizado como ensaio clínico randomizado, duplo cego e em paralelo. Anteriormente ao recrutamento, foi realizado um cálculo amostral com base nos estudos de Stanhope e colaboradores[22] e Sandri e colaboradores[23], para as variáveis ácido úrico e dilatação mediada por fluxo (DMF), respectivamente. O cálculo foi realizado através do programa GPOWER versão 3.1, no qual foi adotado $\alpha=0,05$ e poder de 95%. Assim, demonstrou-se a necessidade de um “n” total de 18 sujeitos para a variável ácido úrico e 21 sujeitos para a variável DMF.

A amostra foi composta por 21 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 19 e 35 anos, não fumantes e que não estivessem engajados em exercícios físicos regulares (<150 minutos semanais). Para isso, o nível de atividade física inicial de cada sujeito foi mensurado por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) durante os testes preliminares. Os participantes não deveriam apresentar complicações metabólicas e ortopédicas. Além disso, não poderiam fazer uso de medicamentos e/ou suplementos nutricionais que pudessem interferir nas variáveis do estudo. Em relação às mulheres, todas as coletas sanguíneas antes e após as 4 semanas de intervenção foram realizadas dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual para minimizar os possíveis efeitos hormonais sobre as variáveis[24–26]. O recrutamento ocorreu por meio de divulgações em redes sociais e contato telefônico. Os voluntários que concordaram com todos os

procedimentos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (nº 84642318.8.0000.5347). O estudo foi registrado no clinicaltrials.gov como NCT03939130.

2.2 TESTES PRELIMINARES

Os participantes compareceram ao Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) para as seguintes coletas de dados: anamnese, recordatório alimentar, nível de atividade física, massa corporal e estatura. Após as avaliações preliminares supracitadas, os sujeitos foram agendados para uma segunda visita para realizar a análise da taxa metabólica basal (TMB), a coleta sanguínea, a avaliação da composição corporal e o teste de esforço máximo em bicicleta ergométrica com análise de gases para a determinação do consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$).

Posteriormente, os indivíduos foram submetidos a uma dieta padrão (DP) fornecida pelos pesquisadores por 2 semanas, com o objetivo de manutenção da massa corporal e padronização do consumo dietético ao longo do estudo.

2.3 PROTOCOLOS DE ESTUDO

Após o período de 2 semanas de adaptação à DP, de maneira randomizada, os sujeitos foram alocados a uma das três intervenções (grupos) diferentes (Figura 1).

*Inserir figura 1 aqui

Para a randomização utilizou-se blocos de três de acordo com o $VO_{2\text{pico}}$ observados no primeiro dia de testes e o procedimento foi realizado por um pesquisador que não estava diretamente envolvido no estudo (<https://www.randomizer.org/>). Além disso, os terapeutas e avaliadores dos desfechos, que não estavam envolvidos na preparação e entrega das bebidas aos voluntários, foram cegados durante todo o período de coletas de dados e análise das variáveis.

Os protocolos consistiram em manter a DP com a substituição de parte dos carboidratos da dieta anterior pelos carboidratos de uma bebida adoçada (solução

a 10% de frutose ou glicose, 1% de flavorizante em pó e água) por 4 semanas. Os indivíduos não conheciam o conteúdo da bebida (cego) e eram orientados a devolver as garrafas vazias no mínimo 2 vezes por semana para que os pesquisadores certificassem a adesão à intervenção. As seguintes condições foram executadas: (1) Dieta Rica em Frutose (DRF), os sujeitos receberam 1 g/kg de frutose por dia; (2) Dieta Rica em Glicose (DRG), os sujeitos receberam 1 g/kg de glicose por dia; (3) Dieta Rica em Frutose e Exercício (DRFE), os sujeitos receberam 1 g/kg de frutose por dia e realizaram 3 sessões semanais de 60 minutos de exercício aeróbio a 65% da frequência cardíaca obtida no no $VO_{2\text{pico}}$ em bicicleta ergométrica.

Após a realização das intervenções, os voluntários foram acompanhados por mais 4 semanas com o objetivo de verificar os efeitos da interrupção do consumo das bebidas adoçadas sobre alguns marcadores.

2.4 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A massa corporal e estatura foram mensuradas com o uso de estadiômetro e balança (Urano, Canoas, Brasil). A massa magra, a massa de gordura e o percentual de gordura corporal foram determinados utilizando uma máquina de densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) (GE Healthcare Lunar, Bedford, EUA). Brevemente, após 12 horas de jejum, 24 horas sem exercícios e vestindo apenas roupas leves, os participantes deitaram na mesa do DEXA em posição supina com os braços adequadamente separados do tronco. Sendo assim, foram orientados a permanecerem imóveis ao longo do procedimento.

2.5 TAXA METABÓLICA BASAL (TMB)

No dia do teste de TMB os sujeitos foram instruídos a não realizar atividades físicas de intensidade moderada a alta 24 horas antes do teste, uma noite de sono de no mínimo 8 horas, jejum por 12 horas; bem como, não consumir álcool, cafeína ou qualquer tipo de medicação neste período sem comunicação prévia à equipe pesquisadora. Todos os testes de TMB foram realizados entre 06h30min e 08h30min em sala climatizada entre 20 e 25°C, com ruídos controlados e com luminosidade baixa. O protocolo consistiu de 10 minutos de repouso em maca na posição de decúbito dorsal, seguidos de 30 minutos de captação de gases expirados. Para determinação dos valores de VO_2 e VCO_2 foi utilizado um

analisador de gases computadorizado (Quark CPET, Cosmed, Itália). Para análise dos dados foram usados os valores de VO_2 e VCO_2 (l/min) dos 20 minutos finais de cada coleta fazendo-se a média dos valores do período. Para a obtenção dos valores de kcal/dia foi utilizada a equação proposta por Weir (WEIR, 1949).

2.6 CONTROLE DIETÉTICO

Os participantes foram instruídos a executarem a DP prescrita ao longo de todo o período do estudo e evitar a ingestão de bebidas adoçadas além das fornecidas pelos pesquisadores. A dieta foi calculada a partir do valor obtido pela TMB de cada indivíduo multiplicado pelos fatores atividade 1,5 (DRF e DRG) ou 1,7 (DRFE) e foi composta por aproximadamente 55% de carboidratos, 30% de lipídeos e 15% de proteínas[21,27]. A DP foi introduzida com o objetivo de manutenção da massa corporal ao longo do estudo e padronização do consumo dietético dos sujeitos, visando minimizar a influência da dieta sobre as variáveis analisadas. A principal instrução foi evitar ao máximo o consumo de bebidas adoçadas neste período[28].

Registros alimentares de 3 dias foram preenchidos pelos participantes antes e após as intervenções e analisados com objetivo de verificar possíveis diferenças na alimentação. Para análise dos dados foi utilizado o software *Dietwin*® (Brubins), versão Profissional (2014).

2.7 CONTROLE DA ATIVIDADE FÍSICA

Os sujeitos foram orientados a não executarem exercícios físicos durante todo o período do estudo, com exceção do grupo DRFE que realizou as sessões de exercícios referentes à intervenção. O nível de atividade física foi mensurado por meio do IPAQ versão curta. Este instrumento foi aplicado na primeira visita, antes e após a intervenção, visando verificar o nível inicial dos participantes e as possíveis alterações ao longo do estudo.

2.8 TESTE DE CONSUMO DE OXIGÊNIO

O VO_{2pico} foi determinado usando um sistema de ergoespirometria de circuito aberto por analisador de gases (Quark CPET, Cosmed, Itália). Os testes de carga progressiva foram realizados em uma bicicleta ergométrica (Ergofit 167, Alemanha), segundo protocolo em escada. A carga inicial foi de 25 watts, com

aumento de 25 watts a cada minuto. Uma faixa telemétrica foi posicionada para monitorar continuamente a frequência cardíaca dos participantes (S610, Polar Electro Oy, Finlândia). Os voluntários foram verbalmente estimulados para que realizassem esforço máximo durante o teste. O teste teve duração de 8-12 minutos de acordo com as recomendações do American College of Sports Medicine (ACSM) e foi encerrado quando os participantes atingiram os seguintes critérios: (a) Frequência cardíaca \geq predita para idade; (b) Valor de taxa de troca respiratória $> 1,15$; (c) Percepção subjetiva de esforço > 18 ou quando o participante voluntariamente interrompeu o teste. O teste foi realizado na primeira visita visando verificar a capacidade cardiorrespiratória inicial dos participantes e para a prescrição do exercício nos participantes do grupo DRFE. Além disso, antes e após a intervenção foram realizadas reavaliações para examinar as possíveis alterações ao longo do estudo.

2.9 PROTOCOLO DE TREINAMENTO AERÓBIO

Os voluntários do grupo DRFE, durante as 4 semanas de intervenção, realizaram três sessões na semana de 60 minutos de exercício aeróbio em bicicleta ergométrica. Cada sessão consistiu em 5 minutos de aquecimento, 50 minutos de parte principal com intensidade de 65% da frequência cardíaca obtida no $VO_{2\text{pico}}$ e 5 minutos de volta à calma. Durante todo o período de exercício, a frequência cardíaca foi monitorada para verificar a intensidade do esforço.

2.10 VARIÁVEIS SANGUÍNEAS

Foram realizadas seis coletas sanguíneas (5 a 10ml cada) na veia da região antecubital do antebraço dos indivíduos, em jejum de 12 horas, ao longo do estudo. Antes e após as 4 semanas foram quantificadas as concentrações de ácido úrico, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), nitrito/nitrato (NO_x), perfil lipídico (colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG)), glicose, insulina, proteína C-reativa (PCR) e endotelina-1 (ET-1), visando avaliar os efeitos das intervenções sobre estas variáveis. Antes do início do estudo (-2 semanas), metade da intervenção (2 semanas), 2 e 4 semanas após a interrupção do consumo das bebidas (6 e 8 semanas) foram verificadas as concentrações de ácido úrico, perfil lipídico e

glicose, com o objetivo de observar o comportamento destes marcadores sanguíneos frente à inclusão e exclusão das bebidas adoçadas ao longo do tempo.

Para a preparação das amostras sanguíneas, o tubo foi do tipo vacutainer contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). O sangue foi centrifugado a 1.500 x g durante 10 minutos, o plasma foi alíquotado e armazenado a -80°C. As análises das concentrações de ácido úrico, CT, TG, HDL e PCR foram realizadas por método colorimétrico utilizando um analisador bioquímico automatizado (Cobas C111 – Roche). Os níveis de LDL foram estimados[29]. A formação de TBARS foi avaliada conforme previamente descrito[30]. A mensuração das concentrações plasmáticas de insulina (DRG International, Springfield, IL, EUA) e ET-1 (BosterBio, Pleasanton, EUA) foram realizadas por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) utilizando-se kits para humanos, conforme instruções do fabricante. As concentrações de NOx (Cayman Chemical, Michigan, EUA) foram analisadas por ensaio de fluorescência utilizando-se kits para humanos, conforme instruções do fabricante.

2.11 TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE (TTOG)

Para a determinação do índice de sensibilidade à insulina (ISI) pelo TTOG, os indivíduos realizaram a coleta sanguínea basal, após 12 horas de jejum, e em seguida receberam uma solução contendo 75g de glicose. Novas coletas sanguíneas foram realizadas 90 e 120 minutos após a ingestão da solução. Os valores referentes ao ISI foram obtidos com base nos níveis de insulina (basal e 120 minutos após solução) e glicose (90 minutos após solução) por meio de equação[31].

2.12 ÍNDICES DE RESISTÊNCIA À INSULINA E CAPACIDADE FUNCIONAL DAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

O índice de resistência à insulina (Homeostatic Model Assessment 2 – Insulin Resistance [HOMA2-IR]) e o índice da capacidade funcional das células beta pancreáticas (Homeostatic Model Assessment 2 – β -cell function [HOMA2-%B]) foram calculados a partir dos valores de jejum de glicose e insulina[32,33].

2.13 AVALIAÇÃO DA VASODILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO (DMF)

O teste de DMF foi realizado em uma sala silenciosa com os participantes em abstinência de álcool e cafeína por pelo menos 12 horas. Um ultrassom de alta resolução foi utilizado para aferir a imagem da artéria braquial, em repouso e após 5 minutos de isquemia. Todos os testes de DMF foram realizados com o participante na posição supina, com o braço não dominante estendido em um ângulo de $\sim 90^\circ$ do tronco. A artéria braquial foi visualizada no modo DUPLEX utilizando o sistema de ultrassom de alta resolução do equipamento de ultrassonografia LOGIQ-E (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA). O sistema Doppler de ultrassom foi equipado com um transdutor linear de 7 a 12 MHz. A artéria braquial foi visualizada a 5–10 cm acima da fossa antecubital no plano longitudinal, e o diâmetro foi determinado em um ângulo de 60° ao longo do eixo central da área digitalizada. Quando uma imagem ótima foi adquirida, a posição foi mantida durante todo o teste e todas as varreduras foram armazenadas para posterior análise. Após a imagem basal da artéria braquial, um manguito de pressão arterial foi colocado ao redor do antebraço em posicionamento proximal e inflado a 240 mmHg por 5 minutos. Imagens da artéria braquial e velocidade do sangue foram obtidas continuamente 30 segundos antes e 3 minutos após a liberação do manguito. As imagens da artéria braquial foram analisadas por um investigador cego por meio do *software* FloWave.US. O diâmetro arterial foi medido como a distância (mm) entre as interfaces da luz íntima para as paredes anterior e posterior. Para o cálculo da variação percentual da dilatação, utilizou-se o diâmetro do pico em resposta à hiperemia reativa em relação ao diâmetro basal: $DMF (\%) = (\text{diâmetro do pico} - \text{diâmetro basal}) \times 100 \div \text{diâmetro basal}$ [34,35].

2.14 PRESSÃO ARTERIAL

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi realizada para verificar o comportamento da pressão arterial durante o período de vigília e sono. O equipamento (Gravador Meditech ABPM-04, Budapeste, Hungria) foi instalado nos sujeitos e eles retornaram às suas atividades normais fora do laboratório. A cada 15 minutos durante a vigília e a cada 30 minutos durante o sono, o monitor registrou a pressão obtida durante 24 horas. Após este período, os indivíduos

visitaram o laboratório novamente para a retirada do equipamento e os dados registrados foram analisados no programa HyperView para Windows (Micromed).

2.15 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados foram estruturados e analisados utilizando o pacote estatístico IBM SPSS *statistics* (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 22.0 (IBM, EUA) para Windows. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para a verificação do pressuposto da normalidade e a análise da homocedasticidade das variâncias foi determinada pelo teste de Levene e a esfericidade pelo teste de Mauchly. A comparação entre os grupos quanto as variáveis de caracterização da amostra e composição da dieta prescrita foi realizada por meio de uma análise de variância de um caminho (ANOVA *one-way*). A comparação dos dados pré e pós das duas primeiras semanas de DP (semanas -2 e 0) foi executada através de um teste T para amostras pareadas (teste T dependente). As demais comparações foram realizadas por meio das Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), adotando-se os fatores grupo (3 estratificações) e tempo (6, 3 e 2 estratificações). Quando necessário, foi utilizado o *post-hoc* de *LSD* para identificar diferenças. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão e o nível de significância aceito foi 5%. Para todas as variáveis, o tamanho de efeito (TE) foi calculado (Cohen *d*) e classificado como pequeno (0,2), moderado (0,5) ou grande ($\geq 0,8$)[36].

3 RESULTADOS

Dos 28 participantes recrutados para participar do estudo, 21 indivíduos (9 homens e 12 mulheres) completaram as intervenções (DRF: n=7; DFG: n=7; DRFE: n=7) (Figura 2).

*Inserir figura 2 aqui

No grupo DRFE, os indivíduos realizaram aproximadamente 12 sessões de exercício ao longo do experimento, com aderência de 100% ao treinamento. Conforme descrito na tabela 1, não houve diferenças entre as características dos participantes antes da intervenção. Em relação à dieta prescrita, não foram apresentadas diferenças entre os três grupos acerca do valor energético, quantidade de macronutrientes e açúcares referentes à intervenção (frutose ou

glicose) (tabela 2). Além disso, os indivíduos não alteraram massa corporal, massa de gordura corporal, massa magra corporal e composição da dieta ao longo do período de intervenção. Os grupos DRG ($p=0,031$) e DRFE ($p\leq 0,001$) exibiram aumentos no $VO_{2\text{pico}}$ no momento pós intervenção e, em relação aos níveis de atividade física, o grupo DRG apresentou resultados inferiores aos demais grupos desde o início da intervenção, porém sem diferenças ao longo das 4 semanas (tabela 3). Estratificando os níveis de atividade física pelos diferentes domínios, todos os grupos apresentaram incrementos na atividade de caminhada, evidenciado pela diferença significativa encontrada apenas no fator tempo para esta variável ($52,64\pm 55,88$ mets.min para $187,63\pm 155,49$ mets.min; $p=0,015$), considerando o somatório das médias de DRF, DRG e DRFE.

*Inserir tabela 1 aqui

*Inserir tabela 2 aqui

*Inserir tabela 3 aqui

A figura 3 representa o comportamento das concentrações de ácido úrico ao longo do tempo, no qual foi possível identificar interação entre grupo e tempo significativa ($p=0,035$). No grupo DRF, observou-se um aumento entre os momentos pré e pós intervenção (semana 0 para semana 4) ($4,46\pm 1,11$ mg/dL para $4,74\pm 1,22$ mg/dL; TE: 0,22; $p=0,040$) e uma redução duas semanas após a interrupção do consumo das bebidas contendo frutose (semana 6), comparada às semanas -2 ($p=0,021$), 0 ($p=0,021$) e 4 ($p=0,004$). Em relação ao grupo DRG, a intervenção não causou alterações significativas entre os momentos pré e pós ($5,27\pm 1,56$ mg/dL para $5,40\pm 1,32$ mg/dL; TE: 0,08; $p=0,573$), porém ocorreram diferenças entre as semanas 2 e 8 ($p=0,011$) e entre as semanas 6 e 8 ($p=0,045$). O grupo DRFE apresentou aumento nas concentrações de ácido úrico entre a metade da intervenção e o momento pós intervenção (semana 2 para semana 4) ($5,23\pm 0,42$ mg/dL para $5,66\pm 0,66$ mg/dL; $p=0,013$), ocorrendo uma queda duas semanas após a interrupção da intervenção (semana 4 para semana 6) ($p=0,20$). Esta redução foi mantida na semana 8 e, este comportamento, demonstrou ser diferente da semana -2 ($p=0,010$). Entre os momentos pré e pós intervenção, não ocorreram alterações significativas ($5,40\pm 0,87$ mg/dL para $5,66\pm 0,66$ mg/dL; TE: 0,31; $p=0,220$). O grupo DRF apresentou menores valores em relação ao grupo

DRFE nas semanas -2 ($p=0,030$), 2 ($0,011$) e 6 ($p=0,004$), e na semana 8 em relação ao grupo DRG ($0,045$).

*Inserir figura 3 aqui

Como apresentado na tabela 4, observou-se interação significativa entre grupo e tempo para as concentrações de glicose ($p\leq 0,001$), sem alterações entre os momentos pré e pós intervenção para todos os grupos. Porém houve aumento entre a semana 2 e a semana 4 no grupo DRF ($p=0,037$) e, no grupo DRFE, aumento da semana 0 para a semana 2 ($p=0,019$), seguido de redução da semana 2 para a semana 4 ($p=0,003$). Considerando todos os grupos, foi demonstrado apenas efeito significativo do tempo para as concentrações de CT ($p\leq 0,001$), LDL ($p\leq 0,001$) e TG ($p=0,002$).

*Inserir tabela 4 aqui

Por outro lado, foi encontrada interação significativa para a pressão arterial sistólica (PAS) de 24h ($p=0,029$), na qual o grupo DRFE apresentou redução do momento pré para o momento pós intervenção ($110,68\pm 8,20$ mmHg para $107,17\pm 8,15$ mmHg; TE: 0,40; $p=0,018$) e o grupo DRF exibiu valores superiores aos encontrados no grupo DRG após as 4 semanas ($p=0,018$). A PAS de 24h não foi alterada de forma significativa nos demais grupos (DRF: $110,70\pm 8,02$ mmHg para $113,04\pm 6,14$ mmHg; TE: 0,30; $p=0,177$, DRG: $108,93\pm 6,01$ mmHg para $106,70\pm 3,57$ mmHg; TE: 0,42; $p=0,075$). Não foram encontradas diferenças significativas para as variáveis pressão arterial diastólica (PAD) de 24h (DRF: $65,55\pm 7,01$ mmHg para $66,89\pm 6,96$ mmHg; TE: 0,18, DRG: $63,29\pm 6,16$ mmHg para $61,47\pm 6,16$ mmHg; TE: 0,27, DRFE: $66,72\pm 4,74$ mmHg para $62,70\pm 6,59$ mmHg; TE: 0,65) e PAS de vigília (DRF: $115,58\pm 6,22$ mmHg para $116,44\pm 5,08$ mmHg; TE: 0,14, DRG: $112,50\pm 6,88$ mmHg para $110,81\pm 3,92$ mmHg; TE: 0,28, DRFE: $115,56\pm 7,75$ mmHg para $111,36\pm 11,30$ mmHg; TE: 0,40). Em relação à PAD de vigília (DRF: $69,97\pm 4,58$ mmHg para $69,56\pm 7,01$ mmHg; TE: 0,06, DRG: $67,63\pm 6,96$ mmHg para $65,69\pm 6,85$ mmHg; TE: 0,26, DRFE: $71,92\pm 4,97$ mmHg para $67,32\pm 9,34$ mmHg; TE: 0,57), foi encontrado apenas efeito significativo do fator tempo considerando todos os grupos ($69,84\pm 3,23$ mmHg para $67,52\pm 4,50$ mmHg; $p=0,029$). Acerca dos valores de pressão arterial noturna, foram encontradas interações significativas para as variáveis PAS de sono ($p=0,010$) e

PAD de sono ($p=0,008$). O grupo DRF apresentou incrementos na PAS ($98,98\pm 9,13$ mmHg para $104,99\pm 9,58$ mmHg; TE: 0,59; $p=0,022$) e na PAD ($53,71\pm 6,32$ mmHg para $60,98\pm 9,95$ mmHg; TE: 0,80; $p=0,009$) de sono após as 4 semanas. Em contrapartida, o grupo DRG exibiu reduções na PAS ($103,12\pm 5,82$ mmHg para $100,26\pm 4,15$ mmHg; TE: 0,52; $p=0,028$) e PAD de sono ($56,29\pm 6,43$ mmHg para $54,80\pm 5,56$ mmHg; TE: 0,23; $p=0,031$) ao longo da intervenção. O grupo DRFE não demonstrou alterações significativas para PAS de sono ($101,73\pm 8,76$ mmHg para $99,96\pm 4,34$ mmHg; TE: 0,24; $p=0,552$) e PAD de sono ($57,21\pm 5,29$ mmHg para $55,15\pm 3,25$ mmHg; TE: 0,43; $p=0,223$). Não houve diferenças entre os grupos para ambas as variáveis (Figura 4).

*Inserir figura 4 aqui

4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo demonstram que o consumo de 1g/kg de massa corporal de frutose por dia, durante 4 semanas, é capaz de aumentar as concentrações de ácido úrico e a pressão arterial de sono em adultos saudáveis, independente do ganho de massa e gordura corporal. Por outro lado, o exercício aeróbio associado ao consumo de frutose atenua o aumento nas concentrações de ácido úrico e as alterações nas concentrações de glicose e impede os prejuízos na pressão arterial de sono, causados pela frutose. Estes resultados foram obtidos utilizando doses de frutose semelhantes ao consumo médio da população (~35-60g ao dia)[2,37,38], porém a *American Heart Association* (AHA) recomenda que a ingestão deste monossacarídeo não deve ultrapassar de 50g por dia[39]. A literatura sugere que quantidades acima deste valor podem provocar alterações metabólicas e, conseqüentemente, aumento no risco para doenças associadas[40,41].

Uma das principais características do metabolismo da frutose é a sua capacidade em estimular a produção de ácido úrico, que ocorre devido à rápida fosforilação da molécula de frutose pela enzima frutoquinase no fígado, resultando na depleção de adenosina trifosfato (ATP) e queda nos níveis de fosfato intracelular. Ambos os fatores levam à ativação da enzima adenosina monofosfato (AMP) desaminase e ao acúmulo de AMP, no qual é metabolizado até gerar ácido úrico[6,42]. Além da produção, algumas evidências apontam a possibilidade da

frutose induzir uma redução na excreção do ácido úrico, contribuindo para o aumento em suas concentrações[43]. Após a ingestão de frutose, o ácido úrico acumula-se nas células hepáticas e suas concentrações séricas aumentam rapidamente, dentro de aproximadamente 30 a 60 minutos[44,45]. Cronicamente, uma metanálise apontou que o consumo diário de frutose sobre condições isocalóricas não promove incrementos nas concentrações de ácido úrico[46], demonstrando divergência aos resultados encontrados no presente estudo. Por outro lado, outras evidências corroboram aos nossos achados. A maior parte dos estudos que encontrou aumento em ácido úrico utilizaram doses elevadas de frutose (100-200g por dia)[47–51], porém intervenções com quantidades moderadas de frutose ao dia, semelhantes às doses fornecidas pelo presente estudo, também foram capazes de promover incrementos nesta variável em curto[52] e longo prazo[53]. Stanhope e colaboradores[22] demonstraram que o consumo de diferentes quantidades de HFCS (10%, 17,5% e 25% do valor energético total da dieta (VET)), por duas semanas, promovem alterações negativas nas concentrações de ácido úrico e a magnitude do incremento é dose dependente. O grupo que consumiu diariamente a quantidade de 17,5% do VET de HFCS (111g – 61g de frutose) manifestou um aumento significativo de 0,30 mg/dL nas concentrações de ácido úrico após a intervenção e estes resultados vão de encontro aos observados no presente estudo, no qual o grupo DRF exibiu incrementos de, em média, 0,28 mg/dL com doses diárias de ~66g de frutose. Ainda, a literatura indica que o ácido úrico possui forte relação com doenças cardiometabólicas[42]. Uma metanálise demonstrou que o incremento de 1 mg/dL nas concentrações de ácido úrico, gera um aumento de 13% no risco de incidência de hipertensão em jovens adultos[54]. Com base nestes resultados, o aumento significativo nas concentrações de ácido úrico provocado por doses moderadas de frutose, em apenas 4 semanas, pode ser considerado clinicamente relevante.

Por outro lado, o grupo DRFE apresentou aumento significativo nas concentrações de ácido úrico a partir da metade da intervenção (semana 2) para o momento pós intervenção (semana 4), porém sem diferença entre os momentos pré e pós. Portanto, parece que o treinamento aeróbio não foi capaz de prevenir completamente as oscilações nas concentrações de ácido úrico provocadas pela frutose, porém pode ter evitado o incremento encontrado no grupo DRF. Evidências

apontam que o treinamento de caráter aeróbico tem a capacidade de promover melhorias nas concentrações de ácido úrico[55,56], porém o período de 4 semanas, com frequência semanal de 3 sessões, pode ser insuficiente para que esta adaptação seja desenvolvida e para que os efeitos causados pelo consumo de frutose sejam totalmente prevenidos. Além disso, ambos os grupos (DRF e DRFE) exibiram uma queda nas concentrações de ácido úrico após a interrupção do consumo das bebidas adoçadas com frutose. Este resultado sugere que o exercício realizado por 4 semanas não é capaz de evitar oscilações nas concentrações de ácido úrico induzidas pela frutose, mas a suspensão de seu consumo pode ser uma forma de inibir esta alteração. Ainda, este efeito é possível de ser alcançado após duas semanas sem a ingestão regular de ~66g de frutose.

Outra particularidade do metabolismo da frutose é a maior síntese de TG, que se manifesta tanto na forma de TG pós-prandiais[57], quanto com aumento nas concentrações de jejum[40]. Como o metabolismo hepático da frutose não é regulado pelo estado energético da célula, praticamente toda a frutose absorvida é metabolizada. Como consequência do excesso de substrato, a lipogênese é estimulada e resulta na produção de TG[58,59]. Ao contrário dos nossos resultados, a maior parte dos estudos avaliando o consumo diário de frutose sobre o perfil lipídico demonstra efeitos negativos nas concentrações de TG. Apesar de a maioria utilizar intervenções com >100g de frutose por dia[28,49,51,60,61], alguns submeteram os indivíduos a quantidades de frutose semelhantes às doses utilizadas no presente estudo[20,62,63]. Por outro lado, Stanhope e colaboradores[64] também não encontraram incrementos nas concentrações de TG, com dose diária de frutose e duração da intervenção superiores as utilizadas em nosso experimento (25% do VET durante 10 semanas). Além disso, o mesmo grupo de autores demonstrou, em outro estudo[22], que doses diárias de ~162g de HFCS (~90g de frutose) foram capazes de promover incrementos nas concentrações de TG, acompanhado de ganho de massa corporal, após 2 semanas. Porém, o consumo de ~111g de HFCS (~61g de frutose) não provocou alterações nestes parâmetros, assim como os resultados encontrados no presente estudo realizado com dose de frutose similar. A literatura também sugere que a lipogênese induzida pela frutose pode causar efeitos negativos nas concentrações de CT, LDL e HDL[64]. Porém, conforme a presente intervenção que não

demonstrou diferenças entre os grupos durante as 4 semanas, diversos estudos não encontraram alterações nestes marcadores com o consumo de frutose[61,65–67].

Outra consequência da lipogênese promovida pela frutose é o possível acúmulo dos TG nas células hepáticas e subsequente formação de metabólitos tóxicos, como diacilglicerol e ceramidas. Estas substâncias derivadas de lipídeos, quando estocadas, são responsáveis por provocar prejuízos na ação da insulina[64,68]. No grupo DRF, não foram observadas alterações significativas nas concentrações de glicose do momento pré para o momento pós intervenção, porém esta variável apresentou incremento da metade para as 4 semanas. A grande parte dos estudos que evidenciou efeitos negativos acerca do consumo crônico de frutose sobre a glicemia utilizou doses elevadas deste açúcar (>100g por dia)[28,48,61,64,67,69]. Por outro lado, por meio de intervenção com doses de frutose e duração semelhantes à aplicada no presente estudo, Aeberli e colaboradores[70] demonstraram aumento de 4,50 mg/dL e 3,42 mg/dL nas concentrações de glicose com o consumo de 40g e 80g de frutose, respectivamente, após 3 semanas. Além das alterações encontradas no grupo DRF, o grupo DRFE apresentou aumento nas concentrações de glicose do início para a metade, seguido de redução da metade até o encerramento da intervenção. Estes resultados sugerem que o exercício aeróbio foi capaz de prevenir o aumento na glicemia que começou a ocorrer após duas semanas de consumo de frutose, uma vez que esta modalidade de treinamento pode ser capaz de promover redução nesta variável em curto prazo[71]. Apesar de certa modificação nas concentrações de glicose, principalmente a partir de duas semanas de intervenção, não foram encontradas alterações significativas nas concentrações de insulina, HOMA2-IR, HOMA2-%B e ISI. Estes resultados podem ser explicados pela ausência de diferença estatística entre os momentos pré e pós intervenção e pela quantidade de frutose utilizada. A maioria dos estudos de curta duração (\leq 4 semanas) que encontrou efeitos negativos nas concentrações de insulina, HOMA2-IR e ISI submeteu os indivíduos ao consumo de doses entre 80-300g de frutose ao dia[48,49,51,61,64,72,73], que de modo geral são amplamente superiores às quantidades de açúcares oferecidas na nossa intervenção e acima do consumo habitual da população.

Acerca dos marcadores relacionados à inflamação e estresse oxidativo, não foram observadas alterações significativas após as 4 semanas de intervenção, mesmo com o aumento nas concentrações de ácido úrico observados nos grupos que consumiram bebida contendo frutose. Estudos sugerem que o ácido úrico pode ser capaz de estimular a produção de PCR[74] e de espécies reativas de oxigênio pela enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase)[75]. Porém o incremento de 0,28 mg/dL pode ter sido insuficiente para favorecer estes mecanismos e promover incrementos nas concentrações de PCR e TBARS. Outras intervenções envolvendo o consumo diário de frutose também não encontraram alterações nas concentrações de PCR[20,48,52,76,77], embora dois estudos utilizando doses semelhantes às utilizadas na nossa intervenção terem demonstrado aumento nesta variável após 3 semanas[70] e 10 semanas[63]. Por outro lado, apesar da falta de significância estatística, o grupo DRFE demonstrou redução nas concentrações de PCR com TE considerado grande (0,80). É possível sugerir que, pelo fato de a frutose não ter induzido incrementos nesta variável, o treinamento aeróbio teve a capacidade de gerar adaptações benéficas, uma vez que seus efeitos anti-inflamatórios são amplamente reconhecidos[78]. Em relação às concentrações de TBARS, a maior parte dos estudos avaliando suas respostas acerca do consumo de frutose foi realizada em modelos animais[79,80]. Em humanos, um estudo avaliou o consumo de 3g/kg de massa magra de frutose durante 6 dias, após a suplementação com polifenóis da uva ou placebo[81]. No grupo placebo, o consumo de frutose induziu aumento em TBARS muscular. Estes resultados não corroboram com os achados do presente estudo, porém é possível notar divergências metodológicas que podem explicar os resultados conflitantes. A dose de frutose utilizada por Hokayem e colaboradores[81] é bastante superior (~120g), apesar da menor duração da intervenção. Além disso, a avaliação da variável TBARS foi realizada através de biópsia muscular e a população foi composta por sujeitos com sobrepeso e obesidade, sugerindo maior predisposição a alterações relacionadas a estresse oxidativo quando comparada aos participantes do nosso estudo.

Até o nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo, realizado em humanos, avaliando o consumo crônico de frutose sobre variáveis vasculares. Apenas estudos de caráter agudo foram disponibilizados e os resultados são

controversos. Bidwell e colaboradores[82] não encontraram diferenças nas concentrações de NOx após o consumo de bebida contendo 55g de frutose. Por outro lado, a intervenção realizada por Cai e colaboradores[83] resultou em menores concentrações de NOx após a ingestão de solução adoçada com 75g de frutose. Contudo, estudos utilizando modelos animais demonstram que dietas ricas em frutose são capazes de promover disfunção endotelial, evidenciada por redução no vasodilatador NOx e aumento no vasoconstritor ET-1[84,85]. Ao contrário destes resultados, em nosso estudo não foram encontradas alterações significativas em nenhuma variável relacionada à vasodilatação. Apesar da ausência na diferença estatística, o grupo DRF apresentou aumento nas concentrações de ET-1 com TE de 0,76, sugerindo possível efeito da frutose sobre este marcador e corroborando com os resultados encontrados nas intervenções realizadas em animais. No entanto, o grupo DRFE também apresentou TE moderado (0,53) na variável DMF, indicando efeito do exercício na vasodilatação. Pelo fato de os indivíduos apresentarem valores de DMF elevados, não eram esperadas alterações expressivas para esta variável[86]. Portanto, sugere-se que o nosso protocolo de treinamento foi capaz de produzir determinado efeito positivo na DMF mesmo em indivíduos saudáveis, uma vez que a frutose não induziu prejuízos à função endotelial durante o período de intervenção.

Outra consequência acerca do consumo de frutose, apontada pela literatura, é a sua capacidade em induzir hipertensão. Uma série de mecanismos promovidos pela frutose pode contribuir para incrementos na pressão arterial, como estímulo à retenção de sódio no organismo, comprometimento da função endotelial através da redução na biodisponibilidade de óxido nítrico e aumento em vasoconstritores (ET-1, tromboxano A2 e angiotensina II) e estimulação crônica do sistema nervoso simpático[87]. Este aumento na pressão arterial pode ocorrer em pouco tempo de tratamento com frutose (4 a 8 semanas), sendo dependente da dose e duração da intervenção e independente do ganho de gordura corporal, conforme evidenciado em modelos animais[88]. Neste sentido, em apenas 4 semanas de intervenção, o grupo DRF apresentou incrementos na PAS e PAD de sono com TE de 0,59 e 0,80, respectivamente, consumindo doses moderadas de frutose (~66g) e sem aumento de gordura corporal. Corroborando aos nossos resultados, diversos autores apontam uma forte relação entre aumento nas concentrações de ácido

úrico e alterações negativas na pressão arterial[42,54,89]. Nguyen e colaboradores[90] demonstraram que o aumento de 0,18 mg/dL nas concentrações de ácido úrico, associado ao consumo elevado de bebidas adoçadas, pode ser acompanhado por incrementos na pressão arterial sistólica (2 mmHg) em adolescentes. No entanto, outro estudo verificou que o ácido úrico está relacionado a elevações na pressão arterial em homens saudáveis, não obesos e normotensos e, além disso, o incremento de 1 mg/dL em suas concentrações prediz elevações de 27,5 mmHg em PAS e 15,2 mmHg em PAD, por 5 anos[91]. Com base nestes resultados, o aumento de 0,28 mg/dL nas concentrações de ácido úrico, evidenciado no presente estudo, pode ser responsável pelas alterações médias de 6,02 mmHg e 7,27 mmHg na PAS e na PAD de sono, respectivamente. Por outro lado, Perez-Pozo e colaboradores[51] evidenciaram que a associação de Allopurinol com o consumo de 200g de frutose ao dia, por 2 semanas, previne o aumento na pressão arterial provocado pela frutose em adultos saudáveis. Sendo assim, a literatura sugere que o ácido úrico é capaz de provocar estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial, resistência à insulina, ativação do sistema renina angiotensina e maior estímulo do sistema nervoso simpático, nas quais são vias conhecidas por influenciarem no aumento da pressão arterial[42,88,89,92,93]. Como o grupo DRF não apresentou alterações nas variáveis NOx, DMF, PCR, TBARS e HOMA2-IR ao longo da intervenção, o incremento na pressão arterial de sono pode ter sofrido influência pelo sistema renina angiotensina e pelo sistema nervoso simpático através do aumento nas concentrações de ácido úrico. Apesar destes marcadores não terem sido avaliados, estudos sugerem que estas alterações mediadas por ácido úrico são possíveis que ocorram nos primeiros estágios do aumento da pressão arterial[91,92,94]. Por outro lado, apesar da ausência de diferença estatística, observou-se um TE de 0,76 nas concentrações de ET-1, sugerindo tendência de incremento após as 4 semanas de intervenção. Pelo fato de dietas ricas em frutose provocarem alterações neste marcador em animais[88] e pela evidência de que o ácido úrico pode favorecer sua expressão[95], sugere-se que o aumento nas concentrações plasmáticas de ET-1 pode ter contribuído para os efeitos negativos encontrados na pressão arterial. Em humanos, além de nosso estudo, poucos experimentos foram capazes de detectar incrementos na pressão arterial após o consumo diário de frutose[51,52]. Apesar

das diferenças metodológicas, um ponto em comum entre as intervenções foi a utilização do monitoramento da pressão arterial ambulatorial de 24 horas como método de avaliação. Portanto, as evidências acerca desta variável devem ser observadas com cautela, uma vez que a grande parte dos estudos utilizou métodos tradicionais para avaliar a pressão arterial e este fator pode estar relacionado aos resultados controversos entre disponíveis na literatura.

Em contrapartida, o grupo DRG apresentou reduções e o grupo DRFE não demonstrou diferenças na PAS e PAD de sono, sugerindo manutenção do comportamento destas variáveis com a associação do exercício. Do momento pré para o momento pós intervenção, todos os grupos exibiram aumento na atividade de caminhada, evidenciado pela diferença no efeito tempo. A partir destes resultados é possível especular que os maiores níveis de caminhada podem ter contribuído para a redução na pressão arterial observada no grupo DRG, uma vez que o aumento na atividade física atua de forma positiva nesta variável[96,97], e este incremento não foi suficiente para inibir os efeitos da frutose. Além disso, o grupo DRG apresentou um pequeno (TE: 0,19), porém significativo, incremento no $VO_{2\text{pico}}$, que pode também ter influenciado na melhora da pressão arterial[98,99]. Por outro lado, o exercício aeróbio estruturado, realizado 3 vezes na semana, foi capaz de prevenir as alterações negativas geradas pela frutose na pressão arterial de sono. Além disso, o grupo DRFE apresentou melhorias na PAS de 24h, na qual não sofreu influência do consumo diário de frutose mesmo com aumento nas concentrações de ácido úrico. Saladini e colaboradores[93] demonstraram, a partir dos dados de um estudo de coorte, que os adultos engajados em atividades físicas regulares não apresentavam risco de hipertensão, independente das concentrações de ácido úrico. Ainda, os autores sugerem que o exercício pode modular os mecanismos envolvidos no aumento da pressão arterial. Destes mecanismos, o presente estudo observou aumento na DMF com TE moderado e redução nas concentrações de PCR com TE elevado. Apesar de ambas não terem apresentado diferenças significativas ao longo da intervenção, a literatura demonstra que o exercício tem a capacidade de provocar melhorias nestas variáveis[100,101] e, além disso, estes efeitos positivos estão amplamente relacionados à redução da pressão arterial[102].

Este estudo possui algumas limitações, como a impossibilidade de realizar a avaliação de marcadores relacionados ao sistema nervoso simpático e sistema renina angiotensina para melhor explicar os resultados encontrados e a ausência de controle dietético após as 4 semanas de intervenção. Porém, trata-se do primeiro estudo avaliando o efeito crônico do consumo de frutose, associado ao exercício aeróbio estruturado, sobre parâmetros vasculares realizado em humanos. Além disso, foram utilizadas doses de frutose consideradas moderadas, nas quais são quantidades que aproximam às consumidas pela população[2,37,38], contribuindo para que os resultados encontrados tornem-se mais relevantes clinicamente.

Em conclusão, o presente ensaio clínico demonstrou que o consumo diário de ~66g de frutose promove incrementos nas concentrações de ácido úrico e na pressão arterial de sono dentro de 4 semanas em adultos saudáveis, independente do ganho de massa e gordura corporal. A associação do exercício aeróbio ao consumo de frutose atenua o aumento nas concentrações de ácido úrico e as oscilações nas concentrações de glicose e é capaz de prevenir os prejuízos causados na pressão arterial. Estes resultados confirmam que humanos também são sensíveis aos efeitos metabólicos da frutose, inclusive quando consumida em quantidades consideradas moderadas. Além disso, o exercício aeróbio pode ser uma estratégia para minimizar os malefícios causados pelo consumo regular de bebidas adoçadas.

REFERÊNCIAS

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528. doi:10.1161/cir.0000000000000659.
- [2] Marriott BP, Cole N, Lee E. National Estimates of Dietary Fructose Intake Increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr* 2009;139:1228S-1235S. doi:10.3945/jn.108.098277.
- [3] Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Monteiro CA. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). *Rev Saude Publica* 2014;47:656–65. doi:10.1590/s0034-8910.2013047004968.

- [4] Malik V, Popkin B, Bray G, Després J, Willett W, Hu F. Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477–83. doi:10.2337/dc10-1079.
- [5] Gatineau E, Polakof S, Dardevet D, Mosoni L. Similarities and interactions between the ageing process and high chronic intake of added sugars. *Nutr Res Rev* 2017;30:191–207. doi:10.1017/S0954422417000051.
- [6] Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52–67. doi:10.3109/10408363.2015.1084990.
- [7] Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:1–28. doi:10.1161/JAHA.115.002014.
- [8] Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017;16:1–8. doi:10.1186/s12944-017-0515-5.
- [9] Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:257–68. doi:10.1002/dmrr.
- [10] Swift DL, Houmard JA, Slentz CA, Kraus WE. Effects of aerobic training with and without weight loss on insulin sensitivity and lipids. *PLoS One* 2018;13:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0196637.
- [11] Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2014;63:431–40. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.018.
- [12] Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation* 2003;108:530–5. doi:10.1161/01.cir.0000080893.55729.28.

- [13] Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract* 2017;2017:2450202. doi:10.1155/2017/2450202.
- [14] Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:2:e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473.
- [15] Boa BCS, Costa RR, Souza MGC, Cyrino FZGA, Paes LS, Miranda ML, et al. Aerobic exercise improves microvascular dysfunction in fructose fed hamsters. *Microvasc Res* 2014;93:34–41. doi:10.1016/j.mvr.2014.02.012.
- [16] Dupas J, Feray A, Guernec A, Pengam M, Inizan M, Guerrero F, et al. Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water. *Nutr Metab (Lond)* 2018;15:1–12. doi:10.1186/s12986-018-0307-6.
- [17] Farah D, Nunes J, Sartori M, Da Silva Dias D, Sirvente R, Silva MB, et al. Exercise training prevents cardiovascular derangements induced by fructose overload in developing rats. *PLoS One* 2016;11:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0167291.
- [18] Medeiros RF, Gaique TG, Bento-Bernardes T, Kindlovits R, Gomes TMB, Motta NA V, et al. Arginine and aerobic training prevent endothelial and metabolic alterations in rats at high risk for the development of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2017;118:1–10. doi:10.1017/S0007114517001702.
- [19] Stanišić J, Korićanac G, Čulafić T, Romić S, Stojiljković M, Kostić M, et al. Low intensity exercise prevents disturbances in rat cardiac insulin signaling and endothelial nitric oxide synthase induced by high fructose diet. *Mol Cell Endocrinol* 2016;420:97–104. doi:10.1016/j.mce.2015.11.032.
- [20] Bidwell AJ, Fairchild TJ, Redmond J, Wang L, Keslacy S, Kanaley JA. Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:2091–8. doi:10.1249/MSS.0000000000000343.
- [21] Egli L, Lecoultre V, Theytaz F, Campos V, Hodson L, Schneiter P, et al. Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. *Diabetes* 2013;62:2259–65. doi:10.2337/db12-1651.

- [22] Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez M V, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–54. doi:10.3945/ajcn.114.100461.1144.
- [23] Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Höllriegel R, et al. Chronic heart failure and aging - Effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:349–58. doi:10.1177/2047487315588391.
- [24] Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod* 2013;28:1853–62. doi:10.1093/humrep/det085.
- [25] Pahwa MB, Seth S, Seth RK. Lipid profile in various phases of menstrual cycle and its relationship with percentage plasma volume changes. *Clin Chim Acta* 1998;273:201–7. doi:10.1016/S0009-8981(98)00040-0.
- [26] Williams MRI, Kingwell BA, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff APA, Paige J, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5389–95. doi:10.1210/jcem.86.11.8013.
- [27] Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab* 2012;9:68. doi:10.1186/1743-7075-9-68.
- [28] Le K, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen P, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1374–9. doi:10.1093/ajcn/84.6.1374.
- [29] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.

- doi:10.1177/107424840501000106.
- [30] Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351–8. doi:10.1016/0003-2697(79)90738-3.
- [31] Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295–301. doi:10.2337/diacare.23.3.295.
- [32] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. doi:10.1007/BF00280883.
- [33] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487–1495. doi:10.2337/diacare.27.6.1487.
- [34] Coolbaugh CL, Bush EC, Caskey CF, Damon BM, Towse TF. FloWave.US: validated, open-source, and flexible software for ultrasound blood flow analysis. *J Appl Physiol* 2016;121:849–57. doi:10.1152/jappphysiol.00819.2015.
- [35] Thijssen DHJ, Black MA, Atkinson G, Green DJ, Pyke KE, Tschakovsky ME, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2011;300:2–13. doi:10.1152/ajpheart.00471.2010.
- [36] Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ* 2013;4:279–82. doi:10.4300/jgme-d-12-00156.1.
- [37] Siqueira JH, Mill JG, Velasquez-Melendez G, Moreira AD, Barreto SM, Benseñor IM, et al. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: Cross-sectional analysis from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Nutrients* 2018;10:1–15. doi:10.3390/nu10080981.
- [38] Sluik D, Engelen AI, Feskens EJ. Fructose consumption in the Netherlands: The Dutch national food consumption survey 2007-2010. *Eur J Clin Nutr*

- 2015;69:475–81. doi:10.1038/ejcn.2014.267.
- [39] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–333. doi:10.1161/CIR.0b013e3182160726.
- [40] Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: Meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419–37. doi:10.3945/ajcn.2007.25700.
- [41] Tappy L, Morio B, Azzout-Marniche D, Champ M, Gerber M, Houdart S, et al. French recommendations for sugar intake in adults: A novel approach chosen by ANSES. *Nutrients* 2018;10:1–16. doi:10.3390/nu10080989.
- [42] King C, Lanaspá MA, Jensen T, Tolán DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib. Nephrol.*, vol. 192, 2018, p. 88–102. doi:10.1159/000484283.
- [43] Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: A critical review. *Nutrients* 2017;9:1–15. doi:10.3390/nu9040395.
- [44] Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1354–63.
- [45] Carran EL, White SJ, Reynolds AN, Haszard JJ, Venn BJ. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: A randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1034–8. doi:10.1038/ejcn.2016.112.
- [46] Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Cozma AI, et al. The Effects of Fructose Intake on Serum Uric Acid Vary among Controlled Dietary Trials. *J Nutr* 2012;142:916–23. doi:10.3945/jn.111.151951.
- [47] Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M, et al. Fructose increases risk for kidney stones: Potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrol* 2018;19:1–7. doi:10.1186/s12882-

- 018-1105-0.
- [48] Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology* 2013;145:1016-1025.e2. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.012.
- [49] Le K-A, Ith M, Roland K, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of. *Am J Clin Nutr* 2009;1760–5. doi:10.3945/ajcn.2008.27336.
- [50] Ngo Sock ET, Lê KA, Ith M, Kreis R, Boesch C, Tappy L. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr* 2010;103:939–43. doi:10.1017/S0007114509992819.
- [51] Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: Role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes* 2010;34:454–61. doi:10.1038/ijo.2009.259.
- [52] Brymora A, Flisiński M, Johnson RJ, Goszka G, Stefańska A, Manitius J. Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:608–12. doi:10.1093/ndt/gfr223.
- [53] Bruun JM, Maersk M, Belza A, Astrup A, Richelsen B. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: A 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:949–53. doi:10.1038/ejcn.2015.95.
- [54] Grayson PC, Young Kim S, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011;63:102–10. doi:10.1002/acr.20344.
- [55] Lamina S. Comparative effect of interval and continuous training programs on serum uric acid in management of hypertension: a randomized controlled trial. *J Strength Cond Res* 2011;25:719–26. doi:10.1519/JSC.0b013e3181d09edf.
- [56] Sandor B, Nagy A, Toth A, Rabai M, Mezey B, Csatho A, et al. Effects of

- moderate aerobic exercise training on hemorheological and laboratory parameters in ischemic heart disease patients. *PLoS One* 2014;9:1–8. doi:10.1371/journal.pone.0110751.
- [57] Macedo RCO, Vieira AF, Moritz CEJ, Reischak-Oliveira A. Effects of fructose consumption on postprandial TAG: an update on systematic reviews with meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120:364–72. doi:10.1017/S0007114518001538.
- [58] Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1615–24. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.025.
- [59] Mortera RR, Bains Y, Gugliucci A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front Biosci* 2018;24:186–211. doi:10.2741/4713.
- [60] Lecoultre V, Carrel G, Egli L, Binnert C, Boss A, Macmillan EL, et al. Coffee consumption attenuates short-term fructose-induced liver insulin resistance in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2014;99:268–75. doi:10.3945/ajcn.113.069526.
- [61] Silbernagel G, MacHann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Häring HU, et al. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: An exploratory trial. *Br J Nutr* 2011;106:79–86. doi:10.1017/S000711451000574X.
- [62] Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Bogl LH, Pietiläinen KH, Hakkarainen A, et al. Fructose intervention for 12 weeks does not impair glycemic control or incretin hormone responses during oral glucose or mixed meal tests in obese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:534–42. doi:10.1016/j.numecd.2017.03.003.
- [63] Lowndes J, Sinnott S, Yu Z, Rippe J. The effects of fructose-containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients* 2014;6:3153–68. doi:10.3390/nu6083153.
- [64] Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in

- overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–34.
doi:10.1172/jci37385.
- [65] Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128–34.
doi:10.1093/ajcn/72.5.1128.
- [66] Hochuli M, Aeberli I, Weiss A, Hersberger M, Troxler H, Gerber PA, et al. Sugar-sweetened beverages with moderate amounts of fructose, but not sucrose, induce fatty acid synthesis in healthy young men: A randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2164–72.
doi:10.1210/jc.2013-3856.
- [67] Swarbrick MM, Stanhope KL, Elliott SS, Graham JL, Krauss RM, Christiansen MP, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr* 2008;100:947–52.
doi:10.1017/S0007114508968252.
- [68] Dornas WC, Lima WG De, Pedrosa ML, Silva ME. Health Implications of High-Fructose Intake and Current Research. *Adv Nutr* 2015;6:729–37.
doi:10.3945/an.114.008144.
- [69] Stanhope KL, Griffen SC, Bremer AA, Vink RG, Schaefer EJ, Nakajima K, et al. Metabolic responses to prolonged consumption of glucose- and fructose-sweetened beverages are not associated with postprandial or 24-h glucose and insulin excursions. *Am J Clin Nutr* 2011;94:112–9.
doi:10.3945/ajcn.110.002246.
- [70] Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94:479–85.
doi:10.3945/ajcn.111.013540.
- [71] Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2015;119:508–16. doi:10.1152/jappphysiol.00334.2015.

- [72] Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:150–6. doi:10.2337/dc12-0540.
- [73] Lecoultre V, Egli L, Carrel G, Theytaz F, Kreis R, Schneiter P, et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. *Obesity* 2013;21:782–5. doi:10.1002/oby.20377.
- [74] Kang D, Park S, Lee I, Johnson RJ. Uric Acid–Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553–62. doi:10.1681/asn.2005050572.
- [75] Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi Y, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric Acid Induces Hepatic Steatosis by Generation of Mitochondrial Oxidative Stress. *J Biol Chem* 2012;287:40732–44. doi:10.1074/jbc.m112.399899.
- [76] Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Brey Meyer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, et al. No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;104:306–14. doi:10.3945/ajcn.115.129650.
- [77] Silbernagel G, Machann J, Häring HU, Fritsche A, Peter A. Plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:97–100. doi:10.1038/ejcn.2013.228.
- [78] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607–10. doi:10.1038/nri3041.
- [79] Girard A, Madani S, Boukourt F, Cherkaoui-Malki M, Belleville J, Prost J. Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition* 2006;22:758–66.

- doi:10.1016/j.nut.2006.05.006.
- [80] Prado VC, Quines CB, Rosa SG, Luiz J, Nogueira CW, Nogueira CW. Oxidative stress and metabolic parameters are differently affected by fructose when rats were kept sedentary or underwent swimming exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 2019;97:721–8. doi:10.1139/cjpp-2018-0620.
- [81] Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, Meugnier E, Feillet-Coudray C, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013;36:1454–61. doi:10.2337/dc12-1652.
- [82] Bidwell AJ, Holmstrup ME, Doyle RP, Fairchild TJ. Assessment of endothelial function and blood metabolite status following acute ingestion of a fructose-containing beverage. *Acta Physiol* 2010;200:35–43. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02106.x.
- [83] Cai W, Li J, Shi J, Yang B, Tang J, Truby H, et al. Acute metabolic and endocrine responses induced by glucose and fructose in healthy young subjects: A double-blinded, randomized, crossover trial. *Clin Nutr* 2018;37:459–70. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.023.
- [84] Medeiros RF, Gaique TG, Bento-Bernardes T, Motta NA V, Brito FCF, Fernandes-Santos C, et al. Aerobic training prevents oxidative profile and improves nitric oxide and vascular reactivity in rats with cardiometabolic alteration. *J Appl Physiol* 2016;121:289–98. doi:10.1152/jappphysiol.00369.2015.
- [85] Tran LT, MacLeod KM, McNeill JH. Endothelin-1 modulates angiotensin II in the development of hypertension in fructose-fed rats. *Mol Cell Biochem* 2009;325:89–97. doi:10.1007/s11010-008-0023-z.
- [86] Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1–25. doi:10.1113/jphysiol.2004.068197.
- [87] Klein AV, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: A review. *J Hypertens* 2015;33:912–20. doi:10.1097/HJH.0000000000000551.

- [88] Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009;332:145–59. doi:10.1007/s11010-009-0184-4.
- [89] El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res* 2017;8:487–93. doi:10.1016/j.jare.2017.03.003.
- [90] Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu C. Sugar Sweetened Beverages, Serum Uric Acid, and Blood Pressure in Adolescents. *J Pediatr* 2009;154:807–13. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.015.
- [91] Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474–80. doi:10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3.
- [92] Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr* 2013;162:896–902. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.078.
- [93] Saladini F, Mos L, Fania C, Garavelli G, Casiglia E, Palatini P. Regular physical activity prevents development of hypertension in young people with hyperuricemia. *J Hypertens* 2017;35:994–1001. doi:10.1097/HJH.0000000000001271.
- [94] Mazzali M, Kang D-H, Kivlighn S, Jefferson JA, Gordon KL, Lan HY, et al. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101–6. doi:10.1161/hy1101.092839.
- [95] Cheng TH, Lin JW, Chao HH, Chen YL, Chen CH, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol* 2010;139:42–9. doi:10.1016/j.ijcard.2008.09.004.
- [96] Beijer K, Lampa E, Sundström J, Nilsson PM, Elmståhl S, Pedersen NL, et al. Interaction between physical activity and television time on blood pressure level: Cross-sectional data from 45 000 individuals. *J Hypertens* 2018;36:1041–50. doi:10.1097/HJH.0000000000001675.

- [97] Medina FL, Lobo F da S, de Souza DR, Kaneguzuko H, Forjaz CL de M. Atividade física: impacto sobre a pressão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2010;17:103–6.
- [98] Faselis C, Doumas M, Kokkinos JP, Panagiotakos D, Kheirbek R, Sheriff HM, et al. Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension. *Hypertension* 2012;60:333–8.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196493.
- [99] Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:147–58.
doi:10.1093/ajh/hpu191.
- [100] Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The Impact of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Vascular Function: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med* 2015;45:679–92. doi:10.1007/s40279-015-0321-z.
- [101] Fedewa M V., Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: A systematic review and meta-Analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2017;51:670–6.
doi:10.1136/bjsports-2016-095999.
- [102] Edwards KM, Ziegler MG, Mills PJ. The potential anti-inflammatory benefits of improving physical fitness in hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1533–42.
doi:10.1097/HJH.0b013e328165ca67.

FIGURAS

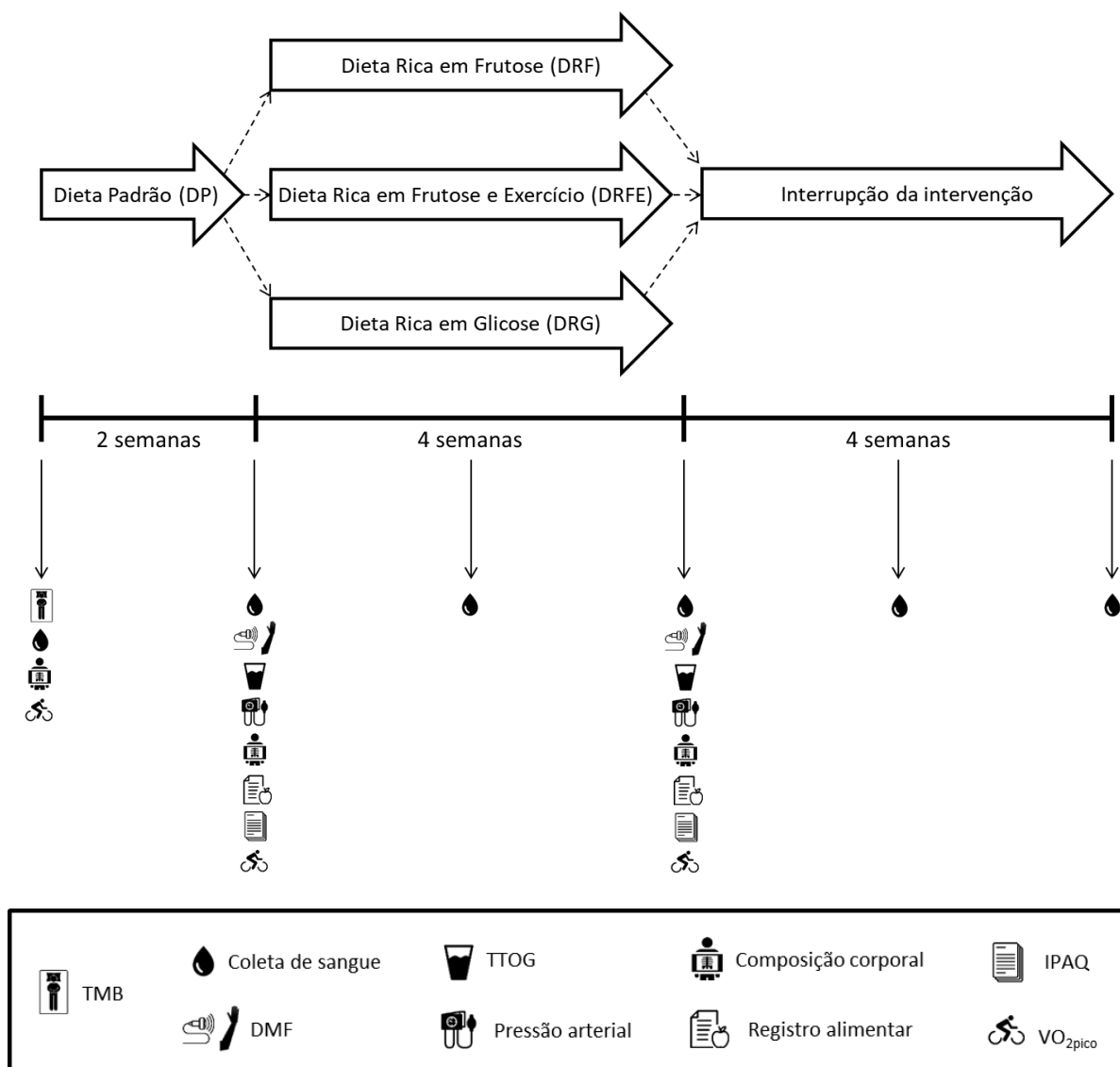


Figura 1. Protocolo do estudo. TMB: Taxa metabólica basal, DMF: Dilatação mediada por fluxo; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; IPAQ: Questionário internacional de atividade física, VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico.

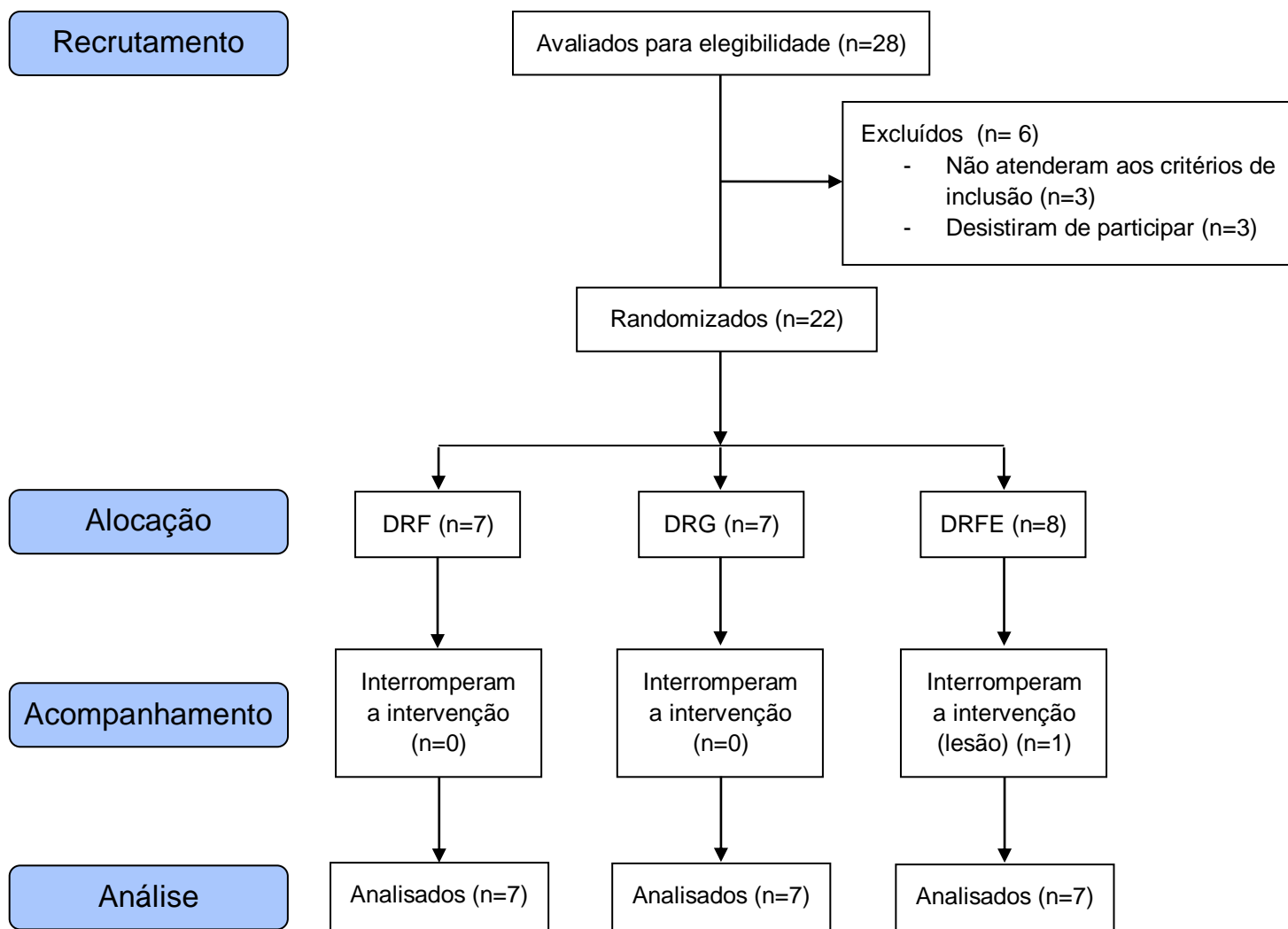


Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos dados dos participantes. DRF: Dieta Rica em Frutose; DRG: Dieta Rica em Glicose; DRFE: Dieta Rica em Frutose e Exercício.

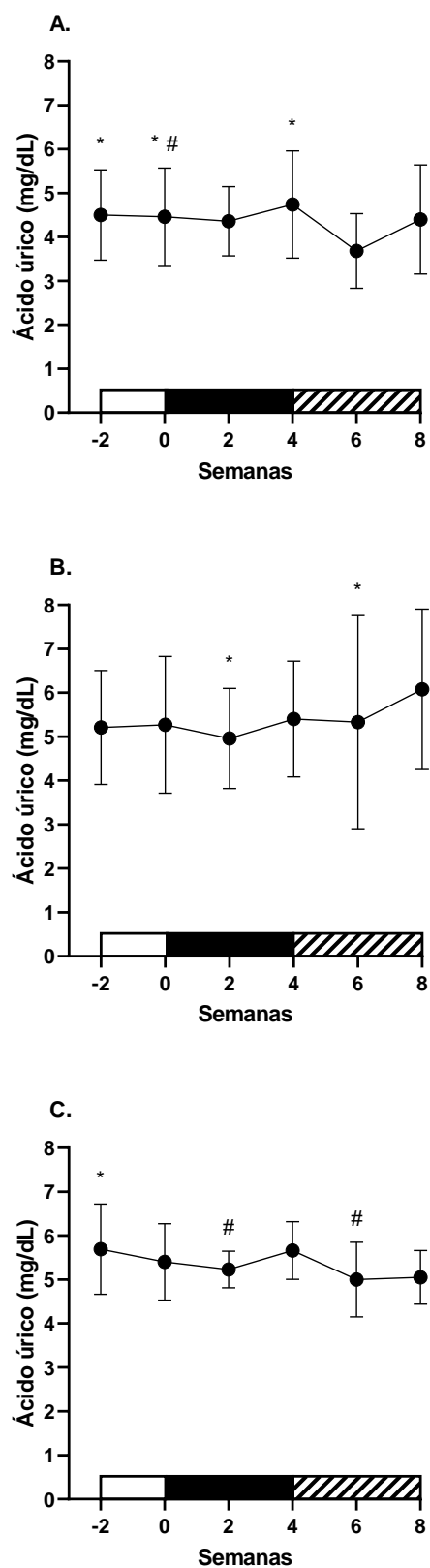


Figura 3. Média \pm desvio padrão do comportamento das concentrações de ácido úrico. A. Dieta Rica em Frutose (DRF); *Diferença para a semana 6; #Diferença para a semana 4. B. Dieta Rica em Glicose (DRG); *Diferença para a semana 8. C. Dieta Rica em Frutose e Exercício (DRFE); *Diferença para a semana 8; #Diferença para a semana 4.

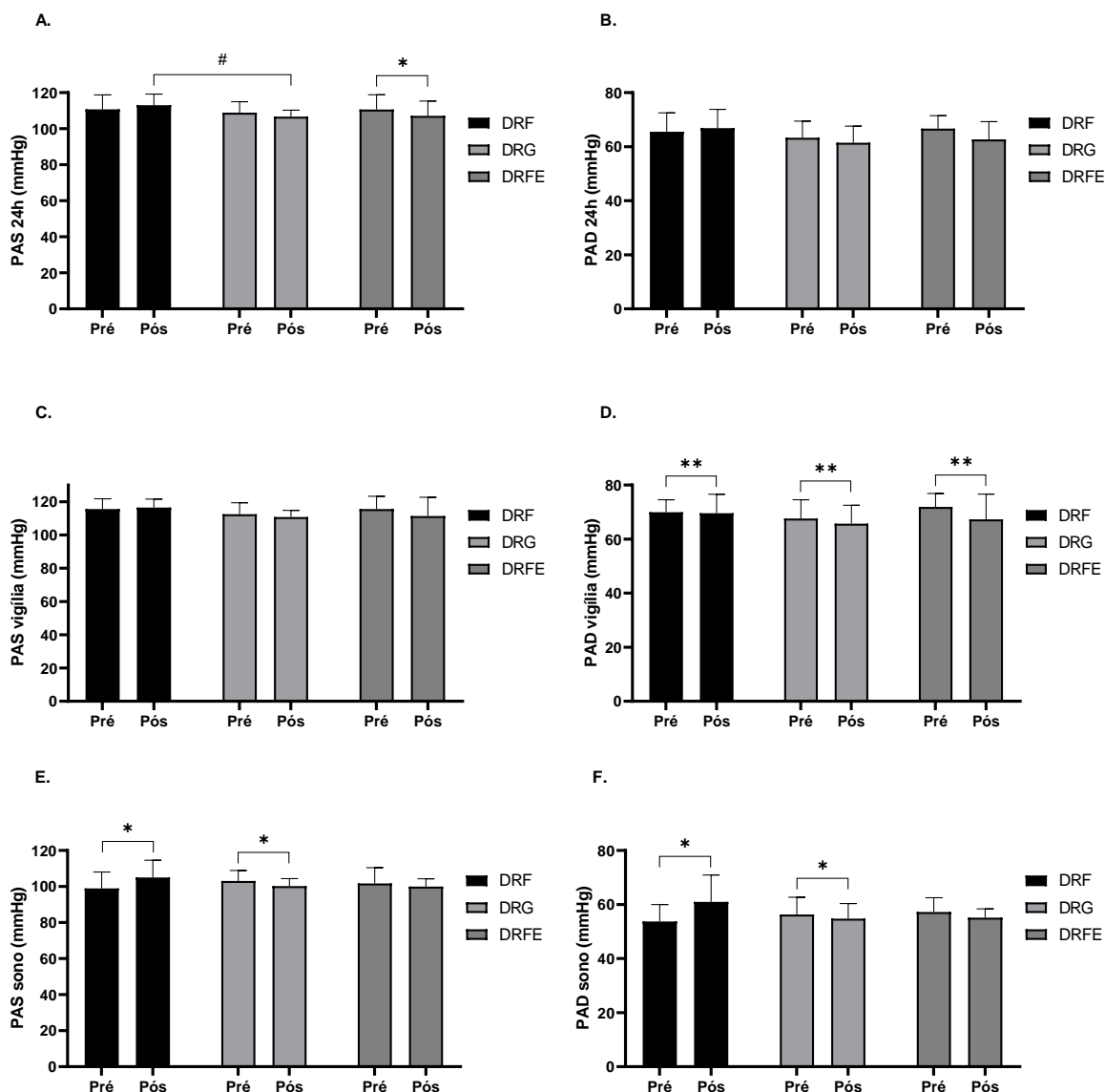


Figura 4. Média \pm desvio padrão da pressão arterial antes e após a intervenção. A. Pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h); B. Pressão arterial diastólica de 24 horas (PAD 24h); C. Pressão arterial sistólica de vigília (PAS vigília); D. Pressão arterial diastólica de vigília (PAD vigília); E. Pressão arterial sistólica de sono (PAS sono); F. Pressão arterial diastólica de sono (PAD sono). DRF: Dieta Rica em Frutose; DRG: Dieta Rica em Glicose; DRFE: Dieta Rica em Frutose e Exercício. *Diferença entre pré e pós; #Diferença entre os grupos; **Diferença entre pré e pós considerando todos os grupos.

TABELAS

Tabela 1. Características dos participantes

	DRF (n=7)	DRG (n=7)	DRFE (n=7)	p
Idade, anos	24,86±1,58	22,71±1,27	24,71±1,71	0,553
Sexo, M/F	3/4	3/4	3/4	1,000
Massa corporal, kg	66,46±4,04	66,83±4,56	65,86±4,39	0,987
Estatura, cm	167,78±3,32	169,28±2,74	166,54±3,81	0,844
IMC, kg/m²	23,50±0,80	23,23±1,15	23,66±1,03	0,955
Gordura corporal, %	32,40±3,82	32,86±3,54	30,16±2,83	0,838
VO_{2pico}, ml.kg.min	32,94±2,42	30,63±2,15	35,07±2,19	0,399
TMB, kcal/dia	1787,39±105,16	1710,82±66,47	1692,56±84,93	0,720

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico; TMB: Taxa metabólica basal; DRF: Dieta rica em frutose; DRG: Dieta rica em glicose; DRFE: Dieta rica em frutose e exercício.

Tabela 2. Composição da dieta prescrita ao longo da intervenção

	DRF (n=7)	DRG (n=7)	DRFE (n=7)	p
VET, kcal	2642,13±388,65	2540,43±260,49	2858,82±363,24	0,233
CHO, g	358,99±62,54	341,01±42,64	404,07±48,97	0,092
PTN, g	125,21±14,91	121,87±22,35	126,77±30,59	0,631
LIP, g	78,40±9,54	76,58±7,38	81,76±13,06	0,640
Açúcar/dia, g	66,57±3,99	66,71±4,55	65,71±4,34	0,984

Legenda: VET: Valor energético total; CHO: Carboidratos; PTN: Proteínas; LIP: Lipídeos; DRF: Dieta rica em frutose; DRG: Dieta rica em glicose; DRFE: Dieta rica em frutose e exercício.

Tabela 3. Variáveis de controle ao longo da intervenção: DRF (n=7), DRG (n=7), DRFE (n=7)

		Semana		TE	Delta	p grupo	p tempo	p grupo*tempo
		0	4					
Massa corporal, kg	DRF	66,01±8,52	66,21±8,60	0,02	0,20	0,997	0,928	0,772
	DRG	66,17±10,50	66,04±10,03	0,01	-0,13			
	DRFE	65,83±10,34	65,70±10,69	0,01	-0,13			
Gordura corporal, kg	DRF	20,32±6,91	20,68±7,01	0,05	0,37	0,842	0,248	0,611
	DRG	20,62±6,67	20,66±6,80	0,01	0,04			
	DRFE	18,94±5,32	19,02±5,34	0,01	0,08			
Massa magra corporal, kg	DRF	43,74±9,45	43,47±10,03	0,03	-0,27	0,954	0,217	0,963
	DRG	43,56±8,92	43,30±8,47	0,03	-0,26			
	DRFE	44,85±8,65	44,68±8,89	0,02	-0,17			
Atividade física, mets.min	DRF	1616,86±1050,87 [*]	1578,43±736,31 [*]	0,04	-38,43	0,006	0,228	0,495
	DRG	846,86±235,52	967,14±587,04	0,25	120,29			
	DRFE	1985,71±1218,02 [*]	2957,29±2329,19 [*]	0,48	971,57			
VO _{2pico} , ml.kg.min	DRF	32,86±7,51	32,85±5,03 ⁺	0,00	0,00	0,056	0,009	0,011
	DRG	29,86±5,93	31,14±6,27 ^{+#}	0,19	1,29			
	DRFE	35,57±4,26 [*]	38,57±4,82 [#]	0,61	3,00			
VET, kcal	DRF	1885,74±245,15	1770,79±390,49	0,32	-114,95	0,226	0,060	0,820
	DRG	1917,80±281,24	1729,66±161,10	0,76	-188,14			
	DRFE	2232,32±528,94	2130,96±556,16	0,17	-101,36			
CHO, g	DRF	268,72±30,43	251,93±56,96	0,34	-16,79	0,362	0,317	0,160
	DRG	274,56±46,75	255,14±36,46	0,43	-19,42			
	DRFE	297,29±67,52	305,86±71,70	0,11	8,57			
PTN, g	DRF	88,99±28,04	84,36±21,64	0,17	-4,62	0,182	0,115	0,602
	DRG	86,79±22,52	70,07±13,68	0,83	-16,71			
	DRFE	102,20±36,46	95,49±24,26	0,20	-6,71			
LIP, g	DRF	49,53±14,34	42,97±8,23	0,52	-6,56	0,097	0,077	0,543
	DRG	49,44±6,75	47,34±9,71	0,23	-2,10			
	DRFE	67,30±14,84	58,16±25,45	0,40	-9,13			

Legenda: Média ± desvio padrão. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico; VET: Valor energético total; CHO: Carboidratos; PTN: Proteínas; LIP: Lipídeos; DRF: Dieta rica em frutose; DRG: Dieta rica em glicose; DRFE: Dieta rica em frutose e exercício; TE: Tamanho de efeito pré intervenção para 4 semanas. ^{*}Diferença relatava ao grupo DRG; ⁺Diferença relatava ao grupo DRFE; [#]Diferença para a semana 0.

Tabela 4. Variáveis metabólicas e vasculares ao longo da intervenção: DRF (n=7), DRG (n=7), DRFE (n=7)

		Semanas						TE	Delta	p grupo	p tempo	p grupo*tempo
		-2	0	2	4	6	8					
Variáveis metabólicas												
TG, mg/dL	DRF	96,29±45,48	85,98±32,17	98,56±44,50	99,86±46,64	112,69±84,80	98,06±34,79	0,32	13,88	0,841	0,002	0,122
	DRG	104,15±40,82	97,78±40,19	89,21±45,45	92,65±38,50	104,79±30,96	80,08±32,20	0,12	-5,14			
	DRFE	108,57±34,42	70,02±26,19	93,66±27,20	97,44±37,65	87,59±33,76	78,42±6,83	0,78	27,42			
	Total	103,00±23,38 ^{*%}	84,59±19,25	93,81±23,06	96,65±23,75	101,69±32,13	85,52±15,97					
CT, mg/dL	DRF	189,95±42,41	186,04±39,05	178,85±32,99	192,54±36,30	190,06±46,57	218,14±3,23	0,16	6,50	0,284	0,000	0,086
	DRG	176,31±27,57	172,34±27,60	163,33±33,50	171,14±35,59	168,36±29,45	179,26±30,58	0,03	-1,20			
	DRFE	168,73±30,58	163,92±31,54	166,05±29,08	177,56±22,67	167,79±23,92	191,92±26,59	0,46	13,64			
	Total	178,33±19,70 ^{#%}	174,10±19,09 [%]	169,41±18,42 ^{\$%}	180,41±18,55 [%]	175,40±20,02 [%]	196,44±13,56					
LDL, mg/dL	DRF	129,80±35,80	129,71±35,06	119,57±28,34	134,05±32,86	131,35±38,76	162,62±4,71	0,12	4,34	0,214	0,000	0,118
	DRG	118,04±20,24	116,22±19,31	109,33±23,23	117,67±25,32	113,48±27,57	123,72±23,44	0,06	1,44			
	DRFE	107,58±26,67	111,27±30,66	107,90±26,99	117,51±20,35	106,38±17,46	131,32±37,07	0,22	6,24			
	Total	118,47±16,34 [%]	119,07±16,81 ^{#%}	112,27±15,16 ^{\$%}	123,08±15,40 [%]	117,07±16,89 [%]	139,22±14,70					
HDL, mg/dL	DRF	40,89±5,48	39,13±5,27	39,58±5,11	38,52±4,18	36,17±10,16	35,91±8,70	0,12	-0,61	0,677	0,934	0,070
	DRG	37,44±8,28	36,56±10,13	36,16±7,49	34,94±11,27	33,92±14,18	39,53±12,94	0,14	-1,62			
	DRFE	39,44±10,48	38,65±9,10	39,42±9,74	40,55±10,32	43,89±14,90	44,91±15,87	0,18	1,91			
	Total	39,26±4,81	38,11±4,87	38,39±4,44	38,01±5,28	37,99±7,65	40,12±7,42					
Glicose, mg/dL	DRF	91,79±5,82 [#]	87,54±4,29 ⁺	86,70±4,60 ^{\$+}	89,68±5,32 [#]	93,70±6,22 ^{*#}	91,46±10,77	0,41	2,14	0,129	0,051	0,000
	DRG	91,60±4,79 [%]	89,40±4,00	89,30±4,55	88,68±3,57	86,38±9,31	93,76±4,66 ^{*\$+}	0,18	-0,72			
	DRFE	95,40±5,98 ^{\$}	91,35±5,37 ^{#+%}	94,36±4,42 ^{*\$@}	90,12±5,40 ^{#+%}	93,72±4,95 ^{-\$}	95,99±1,53 ^{*\$}	0,21	-1,23			
	Total	92,93±3,21	89,43±2,65	90,12±2,61	89,50±2,79	91,26±4,08	93,74±3,94					
Insulina, µIU/mL	DRF	-	9,01±3,97	11,42±7,49	9,98±3,57	-	-	0,24	0,97	0,777	0,103	0,525
	DRG	-	11,19±4,39	12,65±4,68	10,89±4,68	-	-	0,06	-0,30			
	DRFE	-	9,48±4,42	11,72±4,50	9,27±4,58	-	-	0,04	-0,21			
	Total	-	9,89±2,46	11,93±3,31	10,05±2,48	-	-					

HOMA2-IR	DRF	-	1,16±0,50	1,45±0,93	1,29±0,45	-	-	0,25	0,13			
	DRG	-	1,43±0,56	1,62±0,58	1,40±0,58	-	-	0,05	-0,03	0,787	0,098	0,508
	DRFE	-	1,23±0,58	1,53±0,58	1,20±0,58	-	-	0,05	-0,03			
	Total	-	1,27±0,32	1,53±0,41	1,30±0,32	-	-					
HOMA2-%B	DRF	-	109,07±32,17	128,14±56,30	112,90±30,32	-	-	0,11	3,83			
	DRG	-	124,24±41,41	134,93±40,29	122,11±40,22	-	-	0,05	-2,13	0,526	0,149	0,774
	DRFE	-	101,86±31,62	114,21±33,28	105,44±40,14	-	-	0,09	3,59			
	Total	-	111,72±20,41	125,76±25,61	113,49±21,47	-	-					
ISI	DRF	-	0,10±0,01	-	0,10±0,01	-	-	0,00	0,00			
	DRG	-	0,10±0,01	-	0,10±0,03	-	-	0,00	0,00	0,407	0,565	0,818
	DRFE	-	0,11±0,03	-	0,10±0,01	-	-	0,41	-0,01			
	Total	-	0,10±0,01	-	0,10±0,01	-	-					
PCR, mg/L	DRF	-	1,20±1,61	-	1,26±1,01	-	-	0,04	0,06			
	DRG	-	1,12±1,19	-	1,31±1,03	-	-	0,16	0,19	0,921	0,255	0,127
	DRFE	-	2,05±1,90	-	0,81±0,66	-	-	0,80	-1,25			
	Total	-	1,46±0,92	-	1,12±0,53	-	-					
TBARS, μmol MDA/L	DRF	-	1,12±0,34	-	1,12±0,24	-	-	0,00	0,00			
	DRG	-	1,32±0,53	-	1,16±0,26	-	-	0,35	-0,16	0,717	0,561	0,458
	DRFE	-	1,22±0,16	-	1,24±0,48	-	-	0,05	0,03			
	Total	-	1,22±0,22	-	1,18±0,20	-	-					
Variáveis vasculares												
NOx, uM/L	DRF	-	10,11±4,71	-	9,85±3,07	-	-	0,06	-0,26			
	DRG	-	11,28±4,18	-	10,44±2,88	-	-	0,22	-0,84	0,165	0,532	0,968
	DRFE	-	8,79±2,25	-	8,20±2,06	-	-	0,25	-0,58			
	Total	-	10,06±2,22	-	9,50±1,56	-	-					
ET-1, pg/mL	DRF	-	5,78±0,42	-	6,47±1,11	-	-	0,76	0,70			
	DRG	-	9,80±4,79	-	9,66±4,50	-	-	0,03	-0,14	0,068	0,981	0,128
	DRFE	-	8,35±4,95	-	7,78±4,13	-	-	0,12	-0,58			
	Total	-	7,98±2,30	-	7,97±2,07	-	-					

DMF, %	DRF	-	8,93±2,22	-	8,92±1,93	-	-	0,00	-0,01			
	DRG	-	10,28±1,96	-	10,19±1,53	-	-	0,05	-0,09	0,270	0,243	0,308
	DRFE	-	8,42±1,96	-	9,48±1,72	-	-	0,53	1,05			
	Total	-	9,21±1,19	-	9,53±1,00	-	-					

Legenda: Média ± desvio padrão. TG: Triglicerídeos; CT: Colesterol total; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; HOMA2-IR: Índice de resistência à insulina; HOMA2-%B: Índice da capacidade funcional das células beta pancreáticas; ISI: Índice de sensibilidade à insulina; PCR: Proteína C-reativa; TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; NOx: Nitrito/Nitrato; ET-1: Endotelina-1; DMF: Dilatação mediada por fluxo; DRF: Dieta rica em frutose; DRG: Dieta rica em glicose; DRFE: Dieta rica em frutose e exercício; TE: Tamanho de efeito, semana 0 para semana 4; Delta: mg/dL, semana 0 para semana 4. *Diferença para a semana 0; #Diferença para a semana 2; §Diferença para a semana 4; †Diferença para a semana 6; %Diferença para a semana 8; @Diferença para DRF e DRG na semana 2.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados da presente revisão de literatura, intitulada “Dieta rica em açúcares de adição e saúde cardiometabólica: uma revisão da literatura sobre os efeitos da frutose em humanos”, observou-se que a maioria das evidências na área demonstram alterações nas concentrações de ácido úrico e TG. Contudo, parece que o ácido úrico pode sofrer influência do consumo diário de frutose em curto prazo com a ingestão de doses moderadas e, por outro lado, os TG podem ser aumentados em poucos dias utilizando doses elevadas e em algumas semanas com doses moderadas. Em relação às variáveis CT, LDL, glicose, insulina e sensibilidade à insulina, é possível sugerir que as mesmas são alteradas de forma negativa apenas com doses excessivas. As evidências são limitadas quanto às concentrações de HDL, PCR, estresse oxidativo, função endotelial e pressão arterial.

A grande parte dos resultados do estudo experimental intitulado “Alterações na pressão arterial ambulatorial associadas à dieta rica em frutose são prevenidas pelo exercício aeróbio em jovens adultos sedentários: um ensaio clínico randomizado”, vão ao encontro com os dados obtidos na revisão, uma vez que as concentrações de ácido úrico foram modificadas em apenas 4 semanas, com o consumo de ~66g de frutose ao dia. Como o nosso experimento não utilizou doses elevadas de frutose, não foi possível observar alterações nas concentrações de CT, LDL, glicose, insulina, bem como na resistência e sensibilidade à insulina, do momento pré para o momento pós intervenção. Além disso, as variáveis HDL, PCR, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), NOx, DMF e TG não sofreram influência do consumo de frutose, possivelmente pelo tempo de intervenção associado à quantidade de frutose utilizada. Por outro lado, o consumo diário de frutose induziu incrementos na pressão arterial de sono. O treinamento aeróbio atenuou o aumento nas concentrações de ácido úrico e as oscilações nas concentrações de glicose e preveniu as alterações na pressão arterial de sono, podendo ser considerado uma estratégia para minimizar os efeitos deletérios do consumo regular de frutose.

De modo geral, o consumo crônico de frutose é capaz de provocar prejuízos na saúde cardiometabólica em humanos, mais especificadamente na população adulta. Apesar da grande parte das evidências demonstrarem que os efeitos negativos são oriundos do consumo de doses elevadas de frutose, parece que

doses moderadas também são capazes de induzir certos malefícios. Como o consumo médio da população varia em torno de 35-60g de frutose (MARRIOTT et al., 2009; SIQUEIRA et al., 2018; SLUIK et al., 2015) e o nosso estudo demonstrou que doses diárias semelhantes são capazes de produzir alterações cardiometabólicas, a utilização regular de produtos contendo este monossacarídeo na dieta deve ser limitado a quantidades ainda menores. Além disso, o treinamento aeróbio deve ser estimulado visando minimizar os prejuízos causados pela dieta moderna.

REFERÊNCIAS

- AEBERLI, I. et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 94, p. 479-485, 2011.
- AKHAVAN, T.; ANDERSON, G. H. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. **Am J Clin Nutr**, v. 86, p. 1354-1363, 2007.
- ALMENARA, C. C. P. et al. In vitro fructose exposure overactivates NADPH oxidase and causes oxidative stress in the isolated rat aorta. **Toxicol in Vitro**, v. 29, p. 2030-2037, 2015.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update. A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, p. e56-e528, 2019.
- BIDWELL, A. J. et al. Physical activity offsets the negative effects of a high fructose diet. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 11, p. 2091-2098, 2014.
- BIRD, S. R.; HAWLEY, J. A. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. **BMJ Open Sport Exerc Med**, v. 2, p. e000143, 2017.
- BOA, B. C. S. et al. Aerobic exercise improves microvascular dysfunction in fructose fed hamsters. **Microvasc Res**, v. 93, p. 34-41, 2014.
- BRUUN, J. M. et al. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, p. 1-5, 2015.
- CARRAN, E. L. et al. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, v. 70, p. 1034-1038, 2016.
- CHEN, G.; JIA, P. Allopurinol decreases serum uric acid level and intestinal glucose transporter-5 expression in rats with fructose-induced hyperuricemia. **Pharmacol Rep**, v. 68, n. 4, p. 782-786, 2016.

- CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and metaanalysis. **J Am Heart Assoc**, v. 2, p. e004473, 2013.
- DUPAS, J. et al. Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water. **Nutr Metab**, v. 15, p. 1-12, 2018.
- EGLI, L. et al. Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. **Diabetes**, v. 62, p. 2259-2265, 2013.
- EL RIDI, R.; TALLIMA, H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. **J Adv Res**, v. 8, n. 5, p. 487-493, 2017.
- EL-BASSOSSY, H. M.; DSOKEY, N.; FAHMY, A. Characterization of vascular complications in experimental model of fructose induced metabolic syndrome. **Toxicol Mech Methods**, p. 1-8, 2014.
- FARAH, D. et al. Exercise training prevents cardiovascular derangements induced by fructose overload in developing rats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1-15, 2016.
- FEIG, D. I. et al. Uric acid and the origins of hypertension. **J Pediatr**, v. 162, n. 5, p. 896-902, 2013.
- GATINEAU, E. et al. Similarities and interactions between the ageing process and high chronic intake of added sugars. **Nutr Res Rev**, v. 30, n. 2, p. 191-207, 2017.
- GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-15, 2011.
- GOTO, C. et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans. Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**, v. 108, p. 530-535, 2003.
- GREEN, D. J. et al. Effect of exercise training on endothelium derived nitric oxide function in humans. **J Physiol**, v. 561, n. 1, p. 1-25, 2004.
- HAYASHINO, Y. et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metab Clin Exp**, v. 63, p. 431-440, 2014.

HU, Q. et al. Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats. **Biochem Pharmacol**, v. 84, n. 1, p. 113-125, 2012.

HUANG, Z. et al. Aldose reductase mediates endothelial cell dysfunction induced by high uric acid concentrations. **Cell Commun Signal**, v. 15, n. 3, p. 1-13, 2017.

JOHNSON, R. J. et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr Rev**, v. 30, n. 1, p. 96-116, 2009.

JOHNSTON, R. D. et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. **Gastroenterology**, v. 145, p. 1016-1025, 2013.

KING, C. et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. **Contrib Nephrol**, v. 192, p. 88-102, 2018.

LIN, X. et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Am Heart Assoc**, v. 4, p. e002014, 2015.

MALIK, V. S. et al. Sugar sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diab Care**, v. 33, n. 11, p. 2477-2483, 2010b.

MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. **Circulation**, v. 121, p. 1356-1364, 2010a.

MALIK, V. S.; HU, F. B. Fructose and cardiometabolic health. What the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. **J Am Coll Cardiol**, v. 66, n. 14, p. 1615-1624, 2015.

MANN, S. et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 30, p. 257-268, 2014a.

MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. **Sports Med**, v. 44, p. 211-221, 2014b.

MARRIOTT, B. P.; COLE, N.; LEE, E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. **J Nutr**, v. 139, n. 6, p. 1228S-1235S, 2009.

MARTINS, A. P. et al. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987–2009). **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 4, p. 656-665, 2013.

MEDEIROS, R. F. et al. Aerobic training prevents oxidative profile and improves nitric oxide and vascular reactivity in rats with cardiometabolic alteration. **J Appl Physiol**, v. 121, p. 289-298, 2016.

MEDEIROS, R. F. et al. Arginine and aerobic training prevent endothelial and metabolic alterations in rats at high risk for the development of the metabolic syndrome. **Br J Nutr**, v. 118, n. 1, p. 1-10, 2017.

NAKAGAWA, T. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 290, p. F625-F631, 2006.

PAPEZIKOVA, I. et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. **Free Radic Res**, v. 47, n. 2, p. 82-88, 2013.

PEARSON, M. J.; SMART, N. A. Aerobic training intensity for improved endothelial function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Cardiol Res Pract**, v. 2017, p. 1-10, 2017.

PEREZ-POZO, S. E. et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. **Int J Obes**, v. 34, p. 454-461, 2010.

SABBAHI, A. Exercise and hypertension: uncovering the mechanisms of vascular control. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 59, n. 3, p. 226-234, 2016.

SAUTIN, Y. Y. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 293, p. C584-C596, 2007.

SCHULER, G.; ADAMS, V.; GOTO, Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. **Eur Heart J**, v. 34, n. 24, p. 1790-1799, 2013.

SIQUEIRA, J. H. et al. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Nutrients**, v. 10, n. 8, 2018.

SLUIK, D.; ENGELEN, A. I.; FESKENS, E. J. Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. **Eur J Clin Nutr**, v. 69, n. 4, p. 475-481, 2015.

STANHOPE, K. L. et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. **Am J Clin Nutr**, v. 101, p. 1144-1154, 2015.

STANHOPE, K. L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v. 53, n. 1, p. 52-67, 2016.

STANISIC, J. et al. Low intensity exercise prevents disturbances in rat cardiac insulin signaling and endothelial nitric oxide synthase induced by high fructose diet. **Mol Cell Endocrinol**, v. 420, p. 97-104, 2016.

SWIFT, D. L. et al. Effects of aerobic training with and without weight loss on insulin sensitivity and lipids. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, p. e0196637, 2018.

TRAN, L. T.; YUEN, V. G.; MCNEILL, J. H. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. **Mol Cell Biochem**, v. 332, p. 145-159, 2009.

WANG, Y.; XU, D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. **Lipids Health Dis**, v. 16, p. 132, 2017.

YANG, M.; WANG, C.; CHEN, H. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. **J Nutr Biochem**, v. 12, n. 1, p. 14-20, 2001.

ZHAO, Y. et al. Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice. **Food Funct**, v. 5, n. 8, p. 1771-1778, 2014.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA *NUTRITION & METABOLISM*

Nutrition & Metabolism

Review

Criteria

Comprehensive, authoritative descriptions of any subject within the scope of the journal.

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies: a description of what the article reports
- list the full names and institutional addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the group name as an author. If you would like the names of the individual members of the group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The abstract should briefly summarize the aim, findings or purpose of the article. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract.

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Main text

This should contain the body of the article, and may also be broken into subsections with short, informative headings.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and materials
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state “Not applicable” in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual

privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Footnotes

Footnotes should be designated within the text using a superscript number. It is not allowed to use footnotes for references/citations.

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our [editorial policies](#) for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format:
The Mouse Tumor Biology
Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. Am J Sci. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Medicine. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. Dig J Mol Med. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Blood 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. Top Curr Chem. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999.
[http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998.
<http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000.
<http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Figures, tables and additional files

See [General formatting guidelines](#) for information on how to format figures, tables and additional files.

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA *THE JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY*



THE JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

•	Description	p.1
•	Audience	p.1
•	Impact Factor	p.1
•	Abstracting and Indexing	p.2
•	Editorial Board	p.2
•	Guide for Authors	p.5



ISSN: 0955-2863

DESCRIPTION

Devoted to advancements in **nutritional sciences**, *The Journal of Nutritional Biochemistry* presents experimental **nutrition** research as it relates to: **biochemistry**, molecular biology, toxicology, or physiology.

Rigorous reviews by an international **editorial board** of distinguished scientists ensure publication of the most current and key research being conducted in nutrition at the cellular, animal and human level. In addition to its monthly features of critical reviews and research articles, *The Journal of Nutritional Biochemistry* also periodically publishes emerging issues, experimental methods, and other types of articles.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click here for more information on our [author services](#).

Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our [Support Center](#)

AUDIENCE

Nutritionists, Physicians, Cell and Molecular Biologists, Biochemists, Dietitians.

IMPACT FACTOR

2018: 4.490 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2019

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

The editors of *The Journal of Nutritional Biochemistry* (JNB) welcome the submission of original manuscripts on experimental and clinical nutrition as it interfaces with biochemistry, molecular biology, physiology, and toxicology. The scope of the journal includes the broad area of *in vitro* and *in vivo* studies of mechanistic aspects of nutritional sciences. The criteria for acceptance of papers submitted for publication are originality, quality and clarity of the content. Each manuscript is internally reviewed and prioritized before a full external review takes place. All contributions must be based on original, unpublished research and will be peer reviewed. All authors bear responsibility for ensuring the integrity and quality of their reported research. It is the author's responsibility to secure permission to use figures or tables that have been published elsewhere.

Contributions may be classified as original research or review articles. Most review articles are invited by the editor. Authors interested in submitting a review article should contact the editorial office. The rapid publication of original manuscripts is a goal of the journal. Manuscripts must be written in English. Each manuscript is considered for publication with the understanding that it has not been submitted to any other journal. Upon acceptance for publication, papers are subject to editorial review and revision.

All manuscripts submitted to JNB are checked for plagiarism. Any suspect of plagiarism or data manipulation will result in automatic rejection of a manuscript, independent of stage of review or publication process. JNB does not have any page charges.

Contact Information

Dr. Bernhard Hennig, Editor-in-Chief
 The Journal of Nutritional Biochemistry
 University of Kentucky
 900 Limestone Street
 Rm. 599, Wethington Health Sciences Building
 Lexington, KY 40536-0200
 E-mail address: JNB@uky.edu
 Fax: 859-257-1811

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed

- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Sources of funding for the article should be acknowledged in a footnote on the title page. Affiliations of authors should include corporate appointments relating to or in connection with products or companies mentioned in the article, or otherwise bearing on the subject matter thereof. Other pertinent financial relationships, such as consultancies, stock ownership or other equity interests or patent-licensing arrangements, should be disclosed to the Editor-in-Chief in the cover letter at the time of submission. Such relationships may be disclosed in the Journal at the discretion of the Editor-in-Chief in footnotes appearing on the title page. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. See also <https://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/supporthub/publishing.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and that the appropriate institutional committee(s) have approved them. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

For human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#)], and authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. Animal experiments should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act 1986 and associated guidelines, or the EU Directive 2010/63/ [EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes](#) or the U.S. Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals and, as applicable, the Animal Welfare Act.

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

The cover letter must state that: all authors listed have contributed to the work, all authors have read, approved and agreed to submit the manuscript to JNB, no part of the work has been published before, except in abstract form, and all human and animal studies have been reviewed by the appropriate ethics committees. All authors listed in a manuscript submitted to JNB must have contributed substantially to the work, participated in the writing of the manuscript, and seen and approved the submitted version. All individuals who have contributed to the writing of the manuscript must be listed as authors. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements

Authorship

All authors should meet the following criteria:

- (1) Authors must have been involved in the the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data,
- (2) Authors must have drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
- (3) Authors must have given final approval of the version to be submitted,
- (4) Authors must agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions that may arise related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.
- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as green Open Access). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on ResearchGate or Academia.edu, to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 3400**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an

appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more.](#)

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.evise.com/profile/api/navigate/JNB>.

Please submit with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of 4 to 6 potential reviewers. Please be sure to give complete contact information with the e-mail address being the most important. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review.](#)

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum

of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Title Page

• **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

• **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

• **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

- A running title of up to 50 characters;
- Grants, sponsors, and funding sources;
- Up to six key words

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly (up to 250 words) the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Manuscript Sections/Subdivisions

Divide your article into clearly defined and numbered sections consisting of Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Embedded math equations

If you are submitting an article prepared with Microsoft Word containing embedded math equations then please read this ([related support information](#)).

SI Units

All laboratory data should be presented in SI units. See Young, DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 599-633.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's WebShop](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References*Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>

Reference to a book:

[3] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] [6] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;277:927–34) (see also [Samples of Formatted References](#)).

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/the-journal-of-nutritional-biochemistry>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly

relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data in Brief

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional raw data into one or multiple data articles, a new kind of article that houses and describes your data. Data articles ensure that your data is actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and publicly available to all upon publication. You are encouraged to submit your article for *Data in Brief* as an additional item directly alongside the revised version of your manuscript. If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed and published in the open access data journal, *Data in Brief*. Please note an open access fee of 600 USD is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the [Data in Brief website](#). Please use [this template](#) to write your Data in Brief.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Revised Manuscripts

Please provide a separate file that clearly addresses the reviewers concerns. Authors should use a red colored font to mark any changes to the text in the revised manuscript. Once a revised manuscript is accepted for publication, a proof is prepared and submitted for final review to the corresponding author. Subsequently, the corrected proof will be published in *JNB* online as an 'article-in-press' available for immediate citation. The authors are solely responsible for the accuracy of their articles. Once a manuscript is selected for inclusion in an issue, the article will be updated with volume, issue, and page information.

Scientific Correspondence

Letters to the Editor will be considered for publication at the discretion of the editor. Submission of a letter constitutes permission for publication. Letters are subject to editing and abridgement.