

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

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LIPEMIA PÓS-
PRANDIAL INDUZIDA POR INGESTÃO DE FRUTOSE**

RODRIGO CAUDURO OLIVEIRA MACEDO

Porto Alegre – RS
2017

EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LIPEMIA PÓS-PRANDIAL INDUZIDA POR INGESTÃO DE FRUTOSE

RODRIGO CAUDURO OLIVEIRA MACEDO

Tese 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 Doutor

Orientador: Dr. Álvaro Reischak de Oliveira

Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LIPEMIA PÓS-PRANDIAL
INDUZIDA POR INGESTÃO DE FRUTOSE**

Conceito final:

Aprovado em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Costa Teixeira - URI

Profa Dra. Carolina Guerini de Souza - UFRGS

Prof. Dr. Eduardo Lusa Cadore - UFRGS

Orientador - Prof. Dr. Alvaro Reischak de Oliveira - UFRGS

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível se não fosse a participação e apoio de diversas pessoas. Cada uma delas teve sua parcela de contribuição em algum aspecto desta dissertação.

Gostaria de agradecer ao meu orientador, **Prof. Alvaro Reischak de Oliveira**, pela confiança, oportunidade, paciência, experiência e todo tipo de ensinamento que serviram de alicerces para este trabalho e minha carreira profissional.

Ao meu pai (**Roberto**), às minhas mães (**Carmen, Marlene e Valesca**), aos meus irmãos (**Carina e Rafael**), meus sogros (**Walter e Virginia**) pela dedicação, educação, amor, carinho, incentivo e apoio incondicional.

À minha namorada e amiga, **Bruna**, por ter me mostrado que amor e amizade podem estar em completa harmonia em um relacionamento. Agradeço o companheirismo e compreensão ao longo dos últimos meses e dos próximos que virão.

À minha família, em especial aos meus padrinhos, **Ricardo e Mônica**, e aos meus avós (**Rosa; Ary, Nelcy e Dora, in memoriam**) por compartilharem suas experiências e pelo amor, incentivo e apoio enquanto estivemos juntos.

Um especial agradecimento aos meus colegas e grandes amigos do GEFEX, **Francesco Boeno, Alexandra Vieira, Jéssica Queiroz, Thiago Ramis, Juliano Farinha, Denise Melo, Josianne Krause, César Moritz, Carlos Macedo, Felipe Silveira e Renata Krüger** pela parceria, profissionalismo, competência e amizade para a elaboração deste trabalho.

Aos professores e exemplos profissionais **Bruno Teixeira, Carolina Guerini, Eduardo Cadore, Daniel Umpierre, Giovani Cunha, André Lopes e Mauricio Krause**,

Aos colegas, professores e funcionários do PPGCMH pela disposição e competência.

Aos voluntários deste estudo que foram essenciais para o desenvolvimento do trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram, mas que não foram citados.

“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo e também ser morada em outros corações
E assim ter amigos contigo em todas as situações”

(Ana Vilela)

LISTA DE ABREVIATURAS

LPP: Lipemia pós-prandial

LRT: Lipoproteínas ricas em triglicerídeos

DCV: Doenças cardiovasculares

DEX: Dextrose

FRUT: Frutose

FRUTEX: Frutose e exercício

HDL: Lipoproteína de alta densidade

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

CT: Colesterol total

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

TG: Triglicerídeos

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

AHA: *American Heart Association*

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

DM: Diabetes mellitus

OMS: Organização Mundial da Saúde

DIC: Doença isquêmica do coração

DCbv: Doenças cerebrovasculares

DAP: Doenças arteriais periféricas

DCC: Doença cardíaca congênita

CV: Eventos cardiovasculares

CHO: Carboidratos

DRF: Dietas ricas em frutose

APOS: Apolipoproteínas

LPL: Lipase lipoproteica

HL: Lipase hepática

BA: Bebidas ricas em açúcares

HCFS: Xarope de milho rico em frutose

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	11
RESUMO	11
ABSTRACT	13
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	18
2.1 LIPEMIA	19
2.1.1 Triglicerídeos	20
2.1.2 Lipoproteínas	21
2.1.3 Apolipoproteínas	23
2.2 LIPEMIA PÓS-PRANDIAL (LPP)	25
2.3 EFEITOS DOS CARBOIDRATOS SOBRE A LPP	26
2.3.1 Relação das bebidas ricas em açúcar com a frutose	27
2.4 EFEITOS DA FRUTOSE SOBRE A LPP	28
2.4.1 Efeito agudo da frutose sobre a LPP	28
2.4.2 Efeito crônico da frutose sobre a LPP	30
2.5 EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LPP	30
2.5.1 Efeitos da frutose e do exercício aeróbio sobre a LPP	31
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	34
3.1 PROBLEMA DE PESQUISA	34
3.2 OBJETIVOS.....	34
3.2.1 Objetivo geral	34
3.2.2 Objetivos específicos	34

3.3 HIPÓTESES	34
CAPÍTULO II: EFEITO AGUDO E RESIDUAL DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LIPEMIA PÓS-PRANDIAL INDUZIDA POR FRUTOSE	35
RESUMO	36
ABSTRACT	37
INTRODUÇÃO	38
MÉTODOS	39
POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	39
TESTES PRELIMINARES	39
PROTOCOLOS DE ESTUDO.....	39
COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	40
CONTROLE DIETÉTICO.....	41
REFEIÇÃO PADRÃO	41
REFEIÇÃO HIPERLIPÍDICA	41
TAXA METABÓLICA BASAL (TMB)	41
TESTE DE CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO.....	42
EXERCÍCIO AERÓBIO	42
COLETA E ANÁLISE SANGUÍNEA.....	43
TRATAMENTO ESTATÍSTICO	43
RESULTADOS	43
CARACTERIZAÇÃO	43
DISCUSSÃO	54
APOIO FINANCEIRO	57
CONFLITO DE INTERESSE	57
REFERÊNCIAS	57

CAPÍTULO III: EFEITO DO CONSUMO CRÔNICO DE FRUTOSE SOBRE OS TRIGLICERÍDEOS PÓS-PRANDIAIS: UMA ATUALIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE	63
CARTA DE APRESENTAÇÃO	64
RESUMO	65
ABSTRACT	66
INTRODUÇÃO	67
MÉTODOS	67
RESULTADOS	70
DISCUSSÃO	74
AGRADECIMENTOS	78
APOIO FINANCEIRO	78
CONFLITO DE INTERESSE	78
AUTORIA	78
REFERÊNCIAS	78
CAPÍTULO IV: CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
5 ANEXOS	110
5.1 NORMAS DA REVISTA <i>EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION</i>	110
5.2 NORMAS DA REVISTA <i>BRITISH JOURNAL OF NUTRITION</i>	119

APRESENTAÇÃO

A ideia para compor esta tese de doutorado surgiu a partir de questionamentos existentes sobre o metabolismo humano e algumas lacunas e divergências da literatura científica sobre a inter-relação entre lipemia pós-prandial, frutose e exercício físico.

Deste modo, esta tese está estruturada da seguinte forma:

1) Capítulo I:

- a) Introdução contendo os aspectos mais relevantes e a justificativa para a pesquisa;
- b) Revisão de literatura, com foco nas principais publicações mundiais, contemplando os problemas de pesquisa e abordando os diferentes focos deste trabalho.

2) Capítulo II (estudo 1):

Artigo original de pesquisa intitulado: **“Efeito agudo e residual do exercício aeróbio sobre a lipemia pós-prandial induzida por frutose”** que será submetido à revista *European Journal of Nutrition*

3) Capítulo III (estudo 2):

Artigo original de revisão sistemática com meta-análise intitulado: **“Efeito do consumo de frutose sobre os triglicerídeos pós-prandiais: uma atualização das revisões sistemáticas com meta-análise”** que será submetido à revista *British Journal of Nutrition*

4) Capítulo IV: Considerações finais.

CAPÍTULO I

RESUMO

Introdução geral: A Lipemia Pós-Prandial (LPP) é o processo complexo e dinâmico que envolve a alteração dos lipídeos e lipoproteínas, após uma ou mais refeições. A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (LRT) (quilomícrons, VLDL e seus remanescentes), no estado pós-prandial (PP), induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV). Dietas ricas em frutose provocam elevação de TG no período PP, parecendo haver uma relação de dose-dependência para quantidades acima de 50 g/dia. Poucos estudos avaliaram a relação de exercício físico/atividade física sobre os efeitos deletérios do consumo agudo ou crônico de frutose.

Objetivo do estudo 1: Avaliar os efeitos agudo e residual do exercício aeróbio e consumo de frutose sobre a LPP.

Métodos do estudo 1: 12 homens, sedentários, com idade entre 20 e 40 anos, completaram um ensaio clínico randomizado, cego, cruzado. Os voluntários realizaram 3 condições de 3 dias consecutivos. No dia 0, realizaram repouso ou 45 minutos de exercício aeróbio a 60% $VO_{2\text{pico}}$. No dia 1, receberam refeição rica em gordura com: (a) bebida rica em frutose (FRUT), ou (b) bebida rica em frutose e exercício ~12h antes (FRUTEX), ou (c) bebida rica em dextrose (DEX). No dia 2, todos receberam refeição rica em gorduras e bebida rica em dextrose. Foram realizadas cinco coletas de sangue nos dias 1 e 2 a fim de mensurar triglicerídeos (TG), HDL-c, VLDL, colesterol total (CT), glicose e insulina. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão (dp) e $\alpha = 5\%$.

Resultados estudo 1: No dia 1, o delta do pico de TG foi maior na condição FRUT comparada à DEX (+73,7%; $p = 0,019$) e área sob a curva (AUC) total de TG foi menor na condição FRUTEX comparada à FRUT (+30%; $p = 0,001$). Não houve efeito da bebida ou do exercício sobre VLDL, colesterol total, HDL e colesterol não-HDL ($p > 0,05$).

Objetivo do estudo 2: Reexaminar o efeito crônico (≥ 7 dias) do consumo de frutose sobre os TG no período pós-prandial, em adolescentes e adultos.

Métodos do estudo 2: A busca foi realizada em Março de 2017 e utilizou diferentes bancos de dados eletrônicos, como *Medline*® (Pubmed®), Embase® e Cochrane. A revisão considerou estudos, em humanos, de ensaio clínico (paralelo ou cruzado) que avaliaram o efeito do consumo de frutose por um período ≥ 7 dias. A extração de dados foi realizada, de forma independente, por dois investigadores. O desfecho extraído foi o delta absoluto da concentração TG em período de 4h pós-prandial. Os resultados foram apresentados como diferenças médias dos deltas entre os tratamentos com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Os cálculos foram realizados utilizando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística dos efeitos de tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochrane e teste de inconsistência I^2 .

Resultados estudo 2: A meta-análise das 12 intervenções selecionadas ($n = 191$), mostrou que a frutose gerou uma maior variação (delta) das concentrações de triglicerídeos no período pós-prandial, comparada a outro carboidrato (amido ou glicose) (diferença média: 8,02 mg/dL; IC 95%: 0,46-15,58; I^2 : 74%). A heterogeneidade alta foi gerada quase exclusivamente por um estudo. A retirada deste não alterou o resultado total da meta-análise.

Considerações finais: De forma aguda e crônica (≥ 7 dias), foi demonstrado o efeito negativo do consumo de frutose sobre a LPP. Sugere-se que homens sedentários, entre 20 e 40 anos, deveriam limitar o consumo de frutose às quantidades adotadas pela *AHA* ($< 50g$), principalmente a partir de bebidas adoçadas (como refrigerantes e sucos artificiais) e associadas a refeições ricas em gorduras.

Palavras-chave: frutose, lipemia pós-prandial, triglicerídeos, açúcar, exercício

ABSTRACT

General background: Postprandial lipemia (LPP) is a complex and dynamic process involving the alteration of lipids and lipoproteins after one or more meals. Hypertriglyceridemia and/or elevated triglyceride-rich lipoproteins (LRT) (chylomicrons, VLDL and their remnants) in the postprandial state (PP) induce endothelial dysfunction via increased oxidative stress and is an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD). High-fructose diets induce elevation of TG in the PP period, and there appears to be a dose-dependence relationship for amounts >50 g/day. Few studies have evaluated the relationship of exercise/physical activity and the deleterious effects of acute or chronic fructose intake.

Objective of study 1: To evaluate the acute and residual effects of aerobic exercise and fructose consumption on LPP.

Methods of study 1: 12 sedentary men, aged 20 to 40, completed a randomized, blind, crossover clinical trial. The volunteers performed 3 conditions of 3 consecutive days. On day 0, they rested or 45 minutes of aerobic exercise at 60% VO_{2peak} . On day 1, they received a high-fat meal with: (a) fructose-rich drink (FRUT), or (b) exercise ~12h before fructose-rich drink (FRUTEX), or (c) dextrose rich drink (DEX). On day 2, everyone received a high-fat meal and a drink rich in dextrose. Five blood samples were taken on days 1 and 2 in order to measure triglycerides (TG), HDL-c, VLDL, total cholesterol (CT), glucose and insulin. All results were expressed as mean and standard deviation (SD) and $\alpha = 5\%$.

Results of study 1: On the 1st day, the TG peak delta was higher in the FRUT compared to the DEX (+ 73.7%, $p = 0.019$) and TG total area under the curve (AUC) was lower in the FRUTEX compared to FRUT (+ 30%, $p = 0.001$). There were no effect of beverage or exercise on VLDL, HDL, total cholesterol and non-HDL cholesterol ($p > 0.05$).

Objective of study 2: To reexamine the chronic effect (≥ 7 days) of fructose consumption on TG in the postprandial period, in adolescents and adults.

Methods of study 2: The search was performed in March 2017 and used different electronic databases, such as Medline® (Pubmed®), Embase® and Cochrane. The review considered human trials of clinical (parallel or cross-over) trials that evaluated the effect of fructose consumption for a period > 7 days. Data extraction was performed independently by two investigators. The extracted endpoint was the absolute delta of the TG concentration in the postprandial 4h period. The results were presented as mean delta differences between treatments with 95% confidence intervals (95% CI). Calculations were performed using random effects models. The statistical heterogeneity of treatment effects between the studies was assessed by the Cochrane Q test and I^2 inconsistency test.

Results of study 2: The meta-analysis of the 12 selected interventions ($n = 191$) showed that fructose generated a greater variation (delta) in triglyceride concentrations in the postprandial period compared to another carbohydrate (starch or glucose) (difference Mean: 8.02 mg / dL, 95% CI: 0.46-15.58, I^2 : 74%). High heterogeneity was generated almost exclusively by one study. The withdrawal of this did not change the total result of the meta-analysis.

Conclusion: Acute and chronic (≥ 7 days) effect of fructose consumption on LPP was demonstrated to be negative. It is suggested that sedentary men, aged 20 to 40, should limit the consumption of fructose to the amounts adopted by the AHA ($< 50g$), mainly from sweetened beverages (such as soft drinks and artificial juices) and associated with high-fat meals.

Keywords: fructose, postprandial lipemia, triglycerides, sugar, exercise

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo (BUTLER, 2011; MOZAFFARIAN et al., 2014) e no Brasil (MANSUR ADE; FAVARATO, 2012). Em 2001, 12,45 milhões de óbitos no globo (21% do total) foram causadas por alguma DCV (PAGIDIPATI; GAZIANO, 2013). Comparado a 2001, a doença atingiu 16,7 milhões de mortes em 2002 (aumento de 34,1%) e estima-se que em 2030 alcance 23,3 milhões (aumento de 87,1%) e ainda seja a maior causa de morte no mundo (MATHERS; LONCAR, 2006). Diferentes trabalhos concordam que as DCV podem e devem ser prevenidas a partir da redução dos fatores de riscos, tais quais: fumo, dieta inadequada (rica em gorduras, carboidratos simples e sal), inatividade física, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), níveis elevados de lipídeos no sangue (dislipidemia) (KONTIS et al., 2014; MOZAFFARIAN et al., 2014) e hiperglicemia mesmo na ausência de diagnóstico de DM (LEVITAN et al., 2004).

A composição da dieta do homem moderno mudou drasticamente com a industrialização dos alimentos, resultando na transição de uma alimentação rica em fibras e carboidratos complexos para uma com grande conteúdo de açúcares e gorduras (CORDAIN et al., 2005; KEITH et al., 2006). Uma vez que o padrão alimentar atual caracteriza-se pelo consumo de três ou mais refeições no dia, contendo uma quantidade de gordura na faixa de 20 a 70g, os indivíduos passam grande parte do dia no estado pós-prandial, apresentando flutuação contínua da lipemia ao longo de 18 horas. (COHEN; NOAKES; BENADE, 1988; LOPEZ-MIRANDA; WILLIAMS; LAIRON, 2007).

A ingestão alimentar, ou estado pós-prandial, é a resposta dinâmica, não estável do organismo que remete ao rápido remodelamento hormonal e de lipoproteínas (LOPEZ-MIRANDA et al., 2007). É bem estabelecido na literatura que refeições ricas em gorduras (sobrecarga lipídica) causam aumento de triglicerídeos plasmáticos. A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (LRT) (quilomicrons, VLDL e seus remanescentes), no estado pós-prandial, induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para DCV (BAE et al.,

2001; YUAN; AL-SHALI; HEGELE, 2007; ZILVERSMIT, 1976). Por isso, a Lipemia Pós-Prandial (LPP) é conotada como um marcador precoce de processo aterosclerótico, anormalidades metabólicas e disfunção endotelial (BAE et al., 2001).

Dietas ricas em carboidratos (CHO) podem promover aumento de LDL-c, TG, VLDL e redução de HDL-c, bem como de LPP (KOUTSARI; HARDMAN, 2001; VOLEK et al., 2008), gerando um perfil lipídico associado a um maior risco de DCV. Esse efeito parece ficar mais pronunciado com a inclusão de carboidratos simples (mono e dissacarídeos) (XIAO et al., 2013), apesar de ocorrer também com dietas ricas em carboidratos complexos (polissacarídeos) (PARKS et al., 1999).

A dieta rica em frutose (DRF) é um modelo conhecido de indução de resistência à insulina, dislipidemia e DM2 em primatas (BREMER et al., 2011) e em humanos o efeito crônico do consumo de frutose tem sido bastante estudado nas últimas décadas em função da sua ligação com obesidade, resistência à insulina, acúmulo de gordura visceral e dislipidemia (ELLIOTT et al., 2002; STANHOPE; HAVEL, 2009;2010). Em função do aumento do consumo de frutose a partir de bebidas e alimentos industrializados, mudanças no estilo de vida, principalmente relacionados à dieta e exercício físico, devem ser vistas como meios de prevenção e primeira forma de tratamento de DCV (PEARSON et al., 2002) e alterações no metabolismo lipídico (CATAPANO et al., 2011).

O exercício aeróbio agudo e crônico parece reduzir o risco de aterosclerose e DCV pela redução da lipemia (melhora de TG, CT, LDL-c e HDL-c) e função endotelial (TYLDUM et al., 2009; XAVIER et al., 2013). Além disso, o exercício quando executado no dia anterior tem a capacidade de prevenir o aumento da LPP, após refeição hiperlipídica, independente da massa corporal (GILL et al., 2004; GILL; HARDMAN, 2000). Esse efeito pode ser considerado uma proteção cardiometabólica e parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) (HERD et al., 2001) e/ou redução da secreção de VLDL no fígado (GILL; MEES; et al., 2001).

À medida que o consumo de frutose vem aumentando progressivamente na sociedade e a sua exposição crônica pode gerar um efeito fenotípico de dislipidemia e, por consequência, ao aumento do risco de DCV (LUSTIG, 2013), estratégias de prevenção e tratamento devem ser vistas como importante questão de saúde pública. Desta forma, o objetivo deste estudo é a investigar os efeitos da ingestão aguda e crônica de frutose sobre a LPP, uma vez que faltam evidências robustas sobre o possível papel hiperlipêmico de refeição ou dieta rica em frutose. Além disso, verificar o possível efeito hipolipêmico do exercício aeróbio agudo sobre uma refeição rica em frutose.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as Doenças Cardiovasculares (DCV) compreendem a Doença Isquêmica do Coração (DIC), Doenças Cerebrovasculares (DCbv), Doenças Arteriais Periféricas (DAP), Doença Cardíaca Congênita (DCC), Trombose Venosa Profunda e Embolismo Pulmonar (WHO, 2011).

As DCV são as principais causas de morte no Mundo (BUTLER, 2011; MOZAFFARIAN et al., 2014) e no Brasil (MANSUR ADE; FAVARATO, 2012). Em 2001, 12,45 milhões de óbitos no globo (21% do total) foram causadas por alguma DCV (PAGIDIPATI; GAZIANO, 2013). Estima-se que em 2030 alcance 23,3 milhões (aumento de 87,1%) e ainda seja a maior causa de morte no mundo (MATHERS; LONCAR, 2006).

No Brasil, as DCV representam 20% de todas as mortes em indivíduos com mais de 30 anos (MANSUR ADE; FAVARATO, 2012). Nos EUA, a prevalência é ainda maior, permeando os 31% (MOZAFFARIAN et al., 2014). A partir dos dados de 2010 e 2011, comparado aos EUA, o Brasil apresenta taxa de mortalidade (para cada 100.000 indivíduos) de 47,6% e 75,1% maior, em homens e mulheres, respectivamente (MOZAFFARIAN et al., 2014), podendo ser decorrente do menor controle dos fatores de risco para DCV. De qualquer modo, a taxa de mortalidade em ambos os países está em queda há algumas décadas (BUTLER, 2011; MANSUR ADE; FAVARATO, 2012; MOZAFFARIAN et al., 2014) em função do avanço do controle dos fatores de risco cardiovasculares (FORD et al., 2007).

Os custos diretos e indiretos com a doença estão em franca ascensão (HEIDENREICH et al., 2011). Em 2010, estimava-se um custo anual indireto e direto de \approx 170 e 270 bilhões de dólares, respectivamente. A projeção para 2030 é que atinja um custo total (indireto + direto) de 1 trilhão de dólares, isto é, 300% maior que 2010 (HEIDENREICH et al., 2011). Por isso, em ambos os países é considerado um importante problema de saúde e economia pública.

Diferentes trabalhos concordam que as DCV podem e devem ser prevenidas a partir da redução dos fatores de riscos, tais quais: fumo, dieta

inadequada (rica em gorduras, carboidratos simples e sal), inatividade física, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), níveis elevados de lipídeos no sangue (dislipidemia) (KONTIS et al., 2014; MOZAFFARIAN et al., 2014) e hiperglicemia sem diagnóstico de DM (LEVITAN et al., 2004).

Berry *et al* conduziram uma pesquisa com coleta de informações de 257.384 sujeitos de 18 estudos longitudinais com objetivo de verificar a estimativa de eventos cardiovasculares (CV) ao longo da vida a partir da idade, sexo, etnia e alguns fatores de risco (diabetes, fumo, colesterol total e pressão arterial sistólica). Indivíduos de 45 anos com fatores de risco classificados como controlados apresentaram risco de eventos CV ao longo da vida menores que aqueles com um fator de risco alterado (homens, 1,4% vs 39,6%; e mulheres, 4,1% e 20,2%). A simples presença de um fator de risco praticamente dobra o risco de evento CV nos homens comparados às mulheres (BERRY et al., 2012).

Apesar das DCV serem multifatoriais, estima-se que 80% delas poderiam ser prevenidas a partir da mudança de hábitos de vida e controle dos fatores de risco (MOZAFFARIAN et al., 2014). Dentre esses, as dislipidemias são importantes marcadores de eventos CV e devem ser vistas num quadro amplo de prevenção de DCV (CATAPANO et al., 2011; PEARSON et al., 2002; SIMAO et al., 2013). Por isso, diretrizes brasileiras e internacionais recomendam a inclusão do perfil lipídico (lipemia), após 12 horas de jejum, para avaliar o risco cardiovascular de um indivíduo em risco metabólico (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002; XAVIER et al., 2013).

2.1 LIPEMIA

A lipemia é o somatório da concentração plasmática dos compostos de origem lipídica e/ou lipoproteica. Baseado nos aspectos fisiológicos e clínicos, fosfolipídeos, colesterol, triglicerídeos (TG) e ácidos graxos (AG) são os lipídeos mais abundantes e importantes do organismo humano (XAVIER et al., 2013).

Recomenda-se a inclusão de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e de baixa densidade (LDL-c) e TG para mensuração do perfil lipídico dos indivíduos (CATAPANO et al., 2011; PEARSON et al., 2002). Alguns autores ainda sugerem a inclusão das apolipoproteínas A1 (apo A1) e B (apo B) na avaliação, sem necessidade de jejum prévio (DI ANGELANTONIO et al., 2009).

2.1.1 Triglicerídeos

Um dos marcadores mais importantes analisados no perfil lipídico é a concentração de triglicerídeos. Os TG são lipídeos provenientes de síntese hepática e/ou absorção intestinal via gorduras dietéticas, sendo armazenados nos tecidos adiposo e muscular, formados pela combinação de três moléculas de AG e uma de glicerol (XAVIER et al., 2013).

A ligação dos TG com o início e progressão das DCV não é algo recente (ALBRINK; MAN, 1959), mas bastante discutível até hoje (AVINS; NEUHAUS, 2000; SARWAR et al., 2007), sendo as concentrações deste marcador em jejum associadas ao risco de DAC. Quando realizada análise univariada, são apontados que cada aumento de 80mg/dl (~1mmol/L) gera um risco relativo (RR) de DAC de 1,5 (IC 95%, 1,2-1,9) em mulheres (SHAI et al., 2004) e 1,32 (IC 95%, 1,26-1,39) em homens (AUSTIN, M. A.; HOKANSON; EDWARDS, 1998). Apesar de indicar que mulheres apresentam maior risco de DAC pela elevação dos TG, nem todos os trabalhos encontram diferença entre os sexos (SARWAR et al., 2007).

A análise dos TG isolados proporciona uma visão simples e uni direcionada do metabolismo lipídico. A hipertrigliceridemia, geralmente, está associada a baixas concentrações de HDL-c e altas de LDL-c (CATAPANO et al., 2011; XAVIER et al., 2013), por isso se faz necessário a análise multivariada dos estudos a partir de fatores de confusão (lipídicos ou não-lipídicos) (AVINS; NEUHAUS, 2000; CATAPANO et al., 2011; SARWAR et al., 2007; SHAI et al., 2004). O efeito de determinados fatores são bem pronunciados quando usados como covariantes. Quando ajustado para HDL-c, o RR da associação de TG e DAC é atenuado mas não extinguido (CATAPANO et al., 2011; SARWAR et al.,

2007) em homens (1,32 para 1,14) e mulheres (1,76 para 1,37) (AUSTIN, M. A. et al., 1998).

Normalmente, os TG são analisados em jejum >8h. No entanto diversos autores exploram a possibilidade, há mais de duas décadas, da aferição deste marcador em estado alimentado (pós-prandial), já que representaria melhor o estilo de vida atual que é o consumo regular de alimentos a cada ~6h (KOLOVOU; MIKHAILIDIS; KOVAR; et al., 2011; LAIRON; LOPEZ-MIRANDA; WILLIAMS, 2007). Aparentemente, os TG no estado pós-prandial possuem grande associação com risco de eventos CV, independente de outros fatores, e são melhores marcadores que os TG em jejum (BANSAL et al., 2007; KOLOVOU; MIKHAILIDIS; NORDESTGAARD; et al., 2011; MORA et al., 2008).

Portanto as concentrações de TG, em jejum ou pós-prandial, fornecem informações importantes sobre o risco de DCV (EBERLY; STAMLER; NEATON, 2003; KOLOVOU; MIKHAILIDIS; KOVAR; et al., 2011; MILLER et al., 2011), principalmente quando acompanhados das lipoproteínas.

2.1.2 Lipoproteínas

As lipoproteínas são importantes ferramentas, únicas ou associadas, na detecção e prevenção de DCV (CATAPANO et al., 2011; PEARSON et al., 2002; SHAI et al., 2004; XAVIER et al., 2013). Elas são macromoléculas com importantes funções na solubilização e transporte dos compostos lipídicos (apolares, hidrofóbicos) pelo meio plasmático. Em função da sua densidade e composição, são divididas em dois grupos e quatro classes (BIGGERSTAFF; WOOTEN, 2004; MILLER et al., 2011; RIDKER, 2014; XAVIER et al., 2013):

(1) Lipoproteínas ricas em TG (LRT): a) Quilomícrons: de origem intestinal, são as maiores e menos densas (< 0,960 g/ml), apresentando um total de 88% de TG e 4% colesterol. Porção proteica prioritária na forma de Apolipoproteína B-48 (Apo B-48); b) Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (VLDL): de origem hepática, apresentam densidade baixíssima (0,960 – 1,006 g/ml), 56% do seu conteúdo total na forma de TG e 23% colesterol. Porção proteica prioritária na forma de Apolipoproteína B-100 (Apo B-100).

(2) Lipoproteínas ricas em Colesterol (LRC): a) LDL: síntese hepática, tem pequena densidade (1,019 - 1,063 g/ml), Apo B-100 e proporção total de 13% de TG e 58% colesterol. b) HDL: síntese hepática, são as menores e mais densas (1,063 - 1,210 g/ml) apresentando de 13 a 16% de TG e 35 a 41% colesterol. Porção proteica prioritária na forma de Apolipoproteína A-1 (Apo A-1).

Nas últimas décadas, estudos evidenciaram a associação positiva dos níveis de LDL-c com as DCV (SHAI et al., 2004; Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002). Em conjunto com a LDL-c, VLDL e a Lipoproteína de Intermediária Densidade (IDL), cujo somatório é denominado de colesterol não-HDL, apresentam um grande potencial aterogênico (RIDKER, 2014; XAVIER et al., 2013).

Apesar da contribuição de LDL-c para o desenvolvimento da aterosclerose estar amplamente aceito, o seu papel principal na prevenção de DCV é bem discutível (RIDKER, 2014; SHAI et al., 2004). Em contrapartida, boas evidências sugerem HDL-c como uma importante ferramenta preditiva de eventos CV em função da sua correlação negativa (RADER; HOVINGH, 2014; SHAI et al., 2004) e papel antiaterogênico (XAVIER et al., 2013). Estudos epidemiológicos demonstram que a razão de um marcador aterogênico por um antiaterogênico, por exemplo CT / HDL-c ou não-HDL-c / HDL-c, pode ser um bom preditor de DCV e mais importante que LDL-c ou quaisquer outros marcadores lipídicos ou não-lipídicos isolados (INGELSSON et al., 2007; KAPPELLE et al., 2011; KASTELEIN et al., 2008).

Tabela 1: Valores de referência para perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

MARCADOR	VALORES (mg/dl)	CATEGORIA
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol Total (CT)	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
HDL-c	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
LDL-c	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
Colesterol não-HDL*	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
TG Pós-Prandial	≤ 220	Desejável
	> 220	Indesejável

*Fração não-HDL corresponde ao somatório das lipoproteínas VLDL, IDL e LDL. Sendo que pode ser calculado pela fórmula: **Colesterol não-HDL = CT – HDL-c**

Fontes: (XAVIER et al., 2013) (KOLOVOU; MIKHAILIDIS; KOVAR; et al., 2011)

2.1.3 Apolipoproteínas

As lipoproteínas possuem uma porção lipídica e outra proteica. Esta última é denominada apolipoproteínas (APOS) e apresentam diversas funções, como formação intracelular das partículas lipoproteicas, atuação como ligantes a receptores de membrana e cofatores enzimáticos (SCHAEFER; EISENBERG;

LEVY, 1978; XAVIER et al., 2013). As APOS são subdivididas em quatro grandes grupos, com destaque para as duas seguintes (SCHAEFER et al., 1978; WALLDIUS; JUNGNER, 2004).

Apolipoproteína A (Apo A): As Apo A mais estudadas até o momento são: Apo A-1 e Apo A-2. Apesar da primeira ser a principal proteína da HDL, ambas são encontradas nessa lipoproteína. A Apo A-1 está envolvida na varredura do excesso de colesterol das células periféricas e transferência para o fígado pelas HDL, por isso é taxado como antiaterogênico.

Apolipoproteína B (Apo B): As Apo B são representadas pela Apo B-48 e Apo B-100. As Apo B-48 são sintetizadas no intestino e comumente encontradas nos quilomícrons. Já as Apo B-100 são sintetizadas no fígado, compondo as LDL, IDL e VLDL e, por isso, são fortemente correlacionadas com colesterol não-HDL ($r = 0,87$, $p < 0,05$) (RIDKER et al., 2005). Uma vez que as Apo B promovem o aprisionamento das lipoproteínas nas paredes arteriais, o conteúdo de Apo B pode indicar o número total de lipoproteínas aterogênicas,

Apesar da relação de TG, CT e das lipoproteínas com o risco de DCV ser bem documentado, o papel preditivo das APOS nessa conjuntura não foi totalmente elucidado (WALLDIUS; JUNGNER, 2004) e ainda não é visto como alvo principal do tratamento de dislipidemias (CATAPANO et al., 2011; Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002; XAVIER et al., 2013). Contudo a Apo B é um potencial marcador das lipoproteínas aterogênicas. Aparentemente, existem alguns aspectos metodológicos superiores a análise de Apo B em relação à LDL-c, como bom desempenho analítico, análise direta e não sensibilidade a grandes concentrações de TG no plasma, uma vez que LDL é geralmente estimada a partir da fórmula de Friedewald (BARTER et al., 2006; CATAPANO et al., 2011). Diversos autores sugerem que a razão Apo B / Apo A-1 (BARTER et al., 2006; KASTELEIN et al., 2008; WALLDIUS et al., 2004; YUSUF et al., 2004), assim como CT / HDL-c (RIDKER et al., 2005), apresenta grande predição de risco de eventos CV e é um robusto indicador de redução de lipemia a partir de terapia

farmacológica (BARTER et al., 2006; WALLDIUS; JUNGNER, 2005;2006) e por promoção de exercício físico. (KIM; JUNG, 2014).

2.2 LIPEMIA PÓS-PRANDIAL (LPP)

A composição da dieta do homem moderno mudou drasticamente com a industrialização, resultando na transição de uma alimentação rica em fibras e carboidratos complexos para uma com grande conteúdo de açúcares e gorduras (CORDAIN et al., 2005; KEITH et al., 2006). Uma vez que o padrão alimentar atual é o consumo de três ou mais refeições ao dia, contendo uma quantidade de gordura na faixa de 20 a 70g, os indivíduos passam grande parte do dia no estado pós-prandial, apresentando flutuação contínua da lipemia ao longo de 18 horas. (COHEN et al., 1988; LOPEZ-MIRANDA et al., 2007).

A ingestão alimentar, ou estado pós-prandial, é a resposta dinâmica, não estável do organismo que remete ao rápido remodelamento hormonal e de lipoproteínas (LOPEZ-MIRANDA et al., 2007). É bem estabelecido na literatura que refeições ricas em gorduras (sobrecarga lipídica) causam aumento de triglicerídeos plasmáticos. A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de LRT (quilomicrons, VLDL e seus remanescentes), no estado pós-prandial, induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para DCV (BAE et al., 2001; YUAN et al., 2007; ZILVERSMIT, 1976). Por isso, a Lipemia Pós-Prandial (LPP) é conotada como um marcador precoce de processo aterosclerótico, anormalidades metabólicas e disfunção endotelial (BAE et al., 2001).

A resposta lipêmica é um complexo conjunto de fatores, influenciados por processos metabólicos e hábitos de vida. Dentre os processos orgânicos, pode-se cogitar a atividade enzimática da Lipase Lipoproteica (LPL) e Lipase Hepática (HL), assim como a taxa de *clearance* das lipoproteínas remanescentes. Já o estilo de vida, como a prática de exercício físico e fatores dietéticos, como volume e composição de macronutrientes da refeição, podem igualmente promover diferentes respostas lipêmicas (LOPEZ-MIRANDA et al., 2007).

A LPP é mensurada pela magnitude e duração das curvas de TG, lipoproteínas e apolipoproteínas a partir das análises ponto-a-ponto, Área Sob a Curva total (AUC_t) e incremental (iAUC) ou delta do pico plasmático (OOI; NORDESTGAARD, 2011). A curva de LPP é influenciada pela quantidade de gorduras e carboidratos da refeição, apresentando relação dose-dependente para ingestão de lipídeos entre 30 e 50g (com mínima diferença acima de 80g) (JACKSON; POPPITT; MINIHANE, 2012; LOPEZ-MIRANDA et al., 2007; PLAISANCE; FISHER, 2014) e com a adição de CHO a uma refeição contendo quantidade padronizada de gorduras (COHEN; SCHALL, 1988; JEPPESEN et al., 1995; ROCHE, 1999).

2.3 EFEITOS DOS CARBOIDRATOS SOBRE A LPP

Nas últimas décadas, houve um notório aumento do consumo energético e de CHO na dieta de adultos (20-74 anos) (AUSTIN, G. L.; OGDEN; HILL, 2011). Estima-se que, entre 1971-1974 e 2003-2004, houve um incremento de CHO de 42,7% e 45,4% para 48% e 50,6% da dieta de homens e mulheres, respectivamente (YANCY; WANG; MACIEJEWSKI, 2014).

Dietas ricas em CHO podem promover aumento de LDL-c, TG, VLDL e LPP, bem como redução de HDL-c (KOUTSARI; HARDMAN, 2001; VOLEK et al., 2008), gerando um perfil lipídico associado a um maior risco de DCV. Esse efeito parece ficar mais pronunciado com a inclusão de carboidratos simples (mono e dissacarídeos) (XIAO et al., 2013), apesar de ocorrer também dietas ricas em carboidratos complexos (polissacarídeos) (PARKS et al., 1999).

Recentemente, documentos importantes foram descobertos e publicados mostrando a relação do apoio da indústria do açúcar com políticas nacionais e internacionais de alimentação desde a década de 1960 (KEARNS; SCHMIDT; GLANTZ, 2016). Nos últimos 40 anos, houve um aumento do consumo de alimentos industrializados ricos em carboidratos simples, como as bebidas ricas em açúcar [(BA); refrescos, refrigerantes, bebidas esportivas], lanches tipo *fast-food*, cereais e farinhas refinados, no Brasil e EUA (CORDAIN et al., 2005; MONTEIRO et al., 2011). A adição de glicose ou frutose (monossacarídeos) ou sacarose (dissacarídeo) a uma refeição contendo gorduras gera maior resposta

lipêmica pós-prandial comparado ao amido (polissacarídeo) (LAIRON; PLAY; JOURDHEUIL-RAHMANI, 2007; LOPEZ-MIRANDA et al., 2007). Os açúcares, principalmente a frutose, apresentam um grande potencial lipogênico e estão associados com alterações no perfil lipídico (PARKS et al., 2008; STANHOPE et al., 2008; WELSH et al., 2010).

2.3.1 Relação das bebidas ricas em açúcar com a frutose

O consumo de BA apresentou um aumento de 135%, entre 1977 e 2001 (NIELSEN; POPKIN, 2004), possuindo forte relação com o aumento de massa corporal e a epidemia de obesidade (MALIK; SCHULZE; HU, 2006). Apesar de, entre 1999-2000 e 2009-2010, o consumo médio na população americana ter diminuído, ainda é considerado elevado (~355ml por dia, equivalente a uma lata de refrigerante, ~40-50g de açúcares) (KIT et al., 2013) já que excede a quantidade total diária de açúcares adicionados à dieta, segundo a *American Heart Association* (AHA) (~38g para homens e -25g para mulheres) (JOHNSON et al., 2009).

As BA possuem como seus maiores componentes a água e os carboidratos pela adição de sacarose e/ou xarope de milho rico em frutose (*High Fructose Corn Syrup* – HFCS), fornecendo basicamente glicose e frutose às bebidas (WALKER; DUMKE; GORAN, 2014). O HFCS é um concentrado de frutose e glicose obtido a partir da despolimerização do amido de milho. A partir da década de 1960 foi possível a larga produção de HFCS-55 (55% de frutose) e outros xaropes com maior conteúdo de frutose em função dos avanços industriais e químicos (HANOVER; WHITE, 1993). As bebidas ricas em açúcar utilizam o HFCS como adoçante, apesar de muitas vezes não estar especificado nos rótulos (WALKER et al., 2014). Além de conter maior conteúdo de frutose (>55%) que a sacarose (50% glicose e 50% frutose), HFCS apresenta doçura equivalente, ocupa menor espaço físico de armazenamento, maior resistência microbiana, menor custo e fácil manipulação (HANOVER; WHITE, 1993).

O consumo agudo e crônico de HFCS promove alterações no perfil lipídico e pode estar ligado ao aumento da prevalência de obesidade e dislipidemia na população (BRAY; NIELSEN; POPKIN, 2004). Aparentemente esses efeitos estão relacionados principalmente à frutose, uma vez que gera resposta lipêmica igual à frutose isolada, porém maior que glicose isolada (STANHOPE; BREMER; et al., 2011; STANHOPE et al., 2008).

2.4 EFEITOS DA FRUTOSE SOBRE A LPP

A frutose é um monossacarídeo encontrado naturalmente em alguns tipos de alimentos, principalmente nas frutas e mel. Desde 1960-1970, a indústria promoveu o consumo de frutose indiretamente com a introdução de HFCS ao mercado a fim de aumentar o poder adoçante de diversos produtos sólidos e líquidos (HANOVER; WHITE, 1993). Entre 1977-1978 a 1994-1998, houve um aumento de ~46% no consumo total de frutose (39g vs. 57g) nos EUA (BRAY et al., 2004). Estima-se que homens, entre 23 e 50 anos, apresentam consumo médio diário de 63g, sendo a maior parte de origem artificial (adicionada) (MARRIOTT; COLE; LEE, 2009), o que representa uma quantidade de 26% maior do que AHA recomenda (< 50g) (MILLER et al., 2011).

2.4.1 Efeito agudo da frutose sobre a LPP

A frutose é absorvida na porção final do duodeno e no íleo, no intestino delgado, a partir de um processo não dependente de sódio. A partir da circulação portal, o monossacarídeo é transportado para o fígado, onde pode ser convertido à glicose, lactato, glicogênio, ácidos graxos e glicerol (BRAY et al., 2004; ELLIOTT et al., 2002), independente da secreção de insulina (STANHOPE; GRIFFEN; et al., 2011). Aparentemente, em indivíduos saudáveis, a frutose é oxidada em ~45-49%, em um período de 3 a 6 horas após a ingestão, incluindo a entrada dos carbonos na rota lipogênica (EGLI et al., 2016; SUN; EMPIE, 2012). O efeito hiperlipêmico pós-prandial da frutose parece ser origem direta a partir da síntese de ácidos graxos e glicerol nos hepatócitos (CHONG; FIELDING; FRAYN, 2007a; PARKS et al., 2008), e indireta por um pico tardio e/ou menor remoção de lipoproteínas ricas em TG (quilomícrons e VLDL) do plasma por redução da

ativação da LPL do tecido adiposo (CHONG; FIELDING; FRAYN, 2007b) (**Figura 1**).

A adição de frutose ($\geq 50g$) a uma ou mais refeições contendo gorduras, em um período de 24h, promove aumento da LPP (ABRAHA et al., 1998; JEPPESEN et al., 1995; SAITO et al., 2013; TEFF et al., 2009), com maior magnitude em homens do que mulheres (STANHOPE et al., 2008). Os mecanismos associados ainda não estão totalmente elucidados, mas evidências recentes sugerem que seja em função dos seguintes fatores: aumento da síntese de AG (PARKS et al., 2008), maior produção de Apo B-48, redução da lipólise (XIAO et al., 2013), aumento da síntese de VLDL e atraso na varredura ou absorção dos quilomícrons (CHONG et al., 2007a; JEPPESEN et al., 1995).

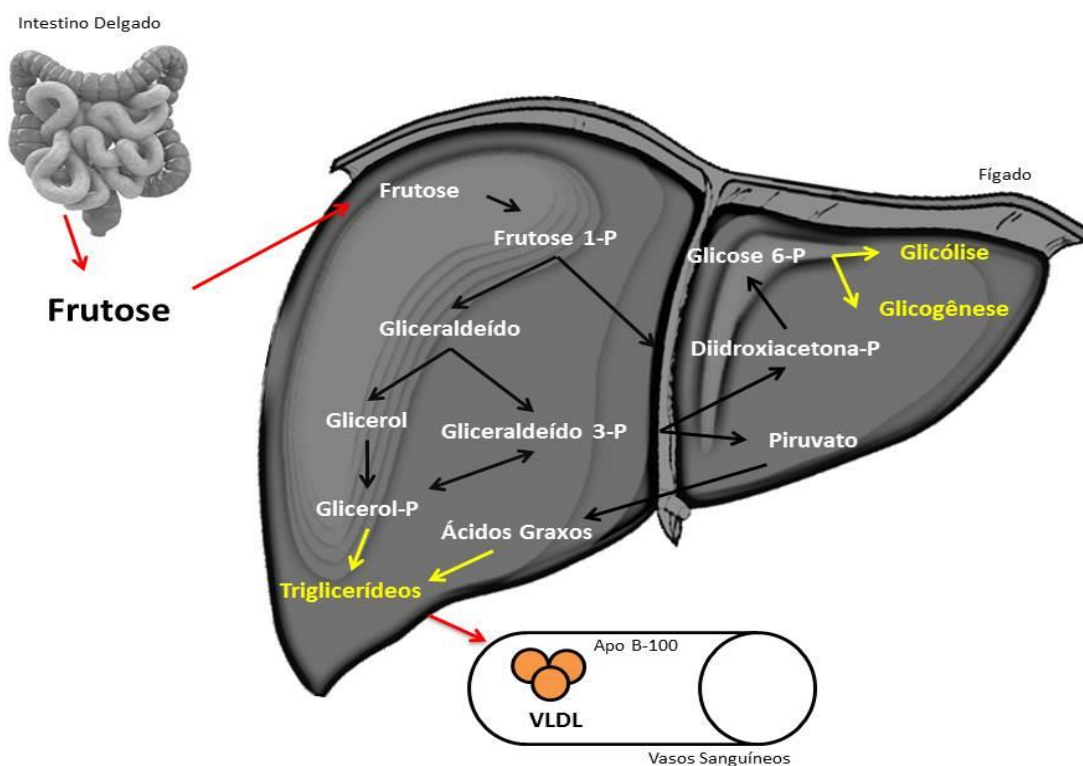


Figura 1 – Absorção intestinal e utilização de frutose no fígado, e sua inter-relação com o metabolismo de carboidratos e lipídeos.

2.4.2 Efeito crônico da frutose sobre a LPP

A dieta rica em frutose (DRF) é um modelo conhecido de indução de resistência à insulina, dislipidemia e DM2 em primatas (BREMER et al., 2011). Em humanos, o efeito crônico do consumo de frutose tem sido bastante estudado nas últimas décadas em função da sua ligação com obesidade, resistência à insulina, acúmulo de gordura visceral e dislipidemia (ELLIOTT et al., 2002; STANHOPE; HAVEL, 2009;2010).

Diferentes estudos demonstram que DRF induz alterações no metabolismo lipídico em eutróficos e sobrepesos/obesos. (ABDEL-SAYED et al., 2008; FAEH et al., 2005; LE et al., 2006; STANHOPE; BREMER; et al., 2011) Em períodos curtos (5-14 dias), a adição de frutose (1,0 – 3,0g/kg/dia) à dieta promove o aumento dos níveis de TG, VLDL, Apo B e LDL-c, em jejum (ABDEL-SAYED et al., 2008; EGLI et al., 2013; LE et al., 2006; NGO SOCK et al., 2010) e de LPP (BIDWELL et al., 2014; STANHOPE; BREMER; et al., 2011; STANHOPE et al., 2009). Em períodos prolongados (> 14 dias), DRF promove redução da sensibilidade hepática à insulina (AEBERLI et al., 2013; TER HORST et al., 2016) e oxidação de gorduras (COX et al., 2012), além de aumento de TG (BANTLE et al., 2000), Apo B, LRT, LRC e lipogênese hepática no período pós-prandial (STANHOPE et al., 2009).

Em função do aumento do consumo de frutose a partir de bebidas e alimentos industrializados, mudanças no estilo de vida, principalmente relacionados à dieta e exercício físico, devem ser vistas como meios de prevenção e primeira forma de tratamento de DCV (PEARSON et al., 2002) e alterações no metabolismo lipídico (CATAPANO et al., 2011).

2.5 EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LPP

Estima-se que a inatividade física tenha sido responsável por 6 a 10% das doenças crônicas (entre elas as DCV) e seja responsável por mais de 5,3 milhões de mortes em 2008 (LEE et al., 2012). Por isso a inclusão de exercício físico regular é importante fator de tratamento não farmacológico (XAVIER et al., 2013) e prevenção das dislipidemias sobre eventos CV (SIMAO et al., 2013).

O exercício aeróbio agudo parece reduzir o risco de aterosclerose e DCV pela redução da lipemia (melhora de TG, CT, LDL-c e HDL-c) e função endotelial (TYLDUM et al., 2009; XAVIER et al., 2013). Além disso, o exercício aeróbio, quando executado no dia anterior, é capaz de reduzir a LPP, de ~12h (GILL; FRAYN; et al., 2001; GILL; HARDMAN, 2000; GILL; MEES; et al., 2001; LOPES KRUGER et al., 2016) à ~42h após a sessão (GABRIEL et al., 2013). O efeito agudo hipotrigliceridêmico pode ser considerado uma proteção cardiometabólica e parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) (HERD et al., 2001), aumento da oxidação de gorduras, redução da secreção hepática (GILL; MEES; et al., 2001) e/ou maior remoção plasmática de VLDL-TG (MAGKOS et al., 2006).

A intensidade e duração do exercício parecem ter forte papel na atenuação da magnitude da LPP (LOPES KRUGER et al., 2016). Em homens, o exercício aeróbio agudo parece gerar um efeito intensidade-dependente de redução de LPP, sendo alta > moderada > baixa intensidade (KATSANOS; GRANDJEAN; MOFFATT, 2004; TROMBOLD et al., 2013), com duração mínima de 45 minutos (ZHANG et al., 2007).

2.5.1 Efeitos da frutose e do exercício aeróbio sobre a LPP

Poucos estudos avaliaram a relação de exercício físico (ou atividade física) sobre os efeitos deletérios do consumo agudo ou crônico de frutose. Dentre as poucas evidências, um grupo de autores observou que o aumento da atividade física ocupacional (4.300 vs. 13.000 passos por dia), durante 2 semanas, é capaz de reverter a elevação de TG e VLDL pós-prandiais (88% e 84%, respectivamente) ocasionadas pela associação de dieta *ad libitum* mais 75g de frutose por dia (BIDWELL et al., 2014).

Outro estudo avaliou os efeitos do consumo de frutose (30% do valor energético da dieta, ~200g/dia), durante 4 dias, associados ou não a duas sessões diárias de exercício de 30 minutos em cicloergômetro a 125 W. No quinto dia, os sujeitos recebiam uma carga de frutose (0,2g/kg de massa magra) a cada hora, durante 9h. No grupo que consumiu dieta rica em frutose e não realizou exercício, foi observado um aumento dos TG e LRT e supressão das

concentrações de AG e glicerol no período pós-prandial, indicando conversão de frutose em lipídeos. O grupo que recebeu dieta rica em frutose e realizou exercício, normalizou todos os parâmetros, sendo capaz de se igualar ao grupo controle (dieta pobre em frutose). Aparentemente, o exercício físico é capaz de prevenir os efeitos da frutose sobre o metabolismo das lipoproteínas, melhorando em 65% o *clearance* das LRT, reduzindo a absorção intestinal de gorduras e lipogênese hepática (EGLI et al., 2013). Em modelo animal, o treinamento físico pode reduzir a atividade de enzimas envolvidas na lipogênese hepática, como a Piruvato Quinase (FIEBIG et al., 1998), corroborando com os mecanismos supracitados (**figura 2**).

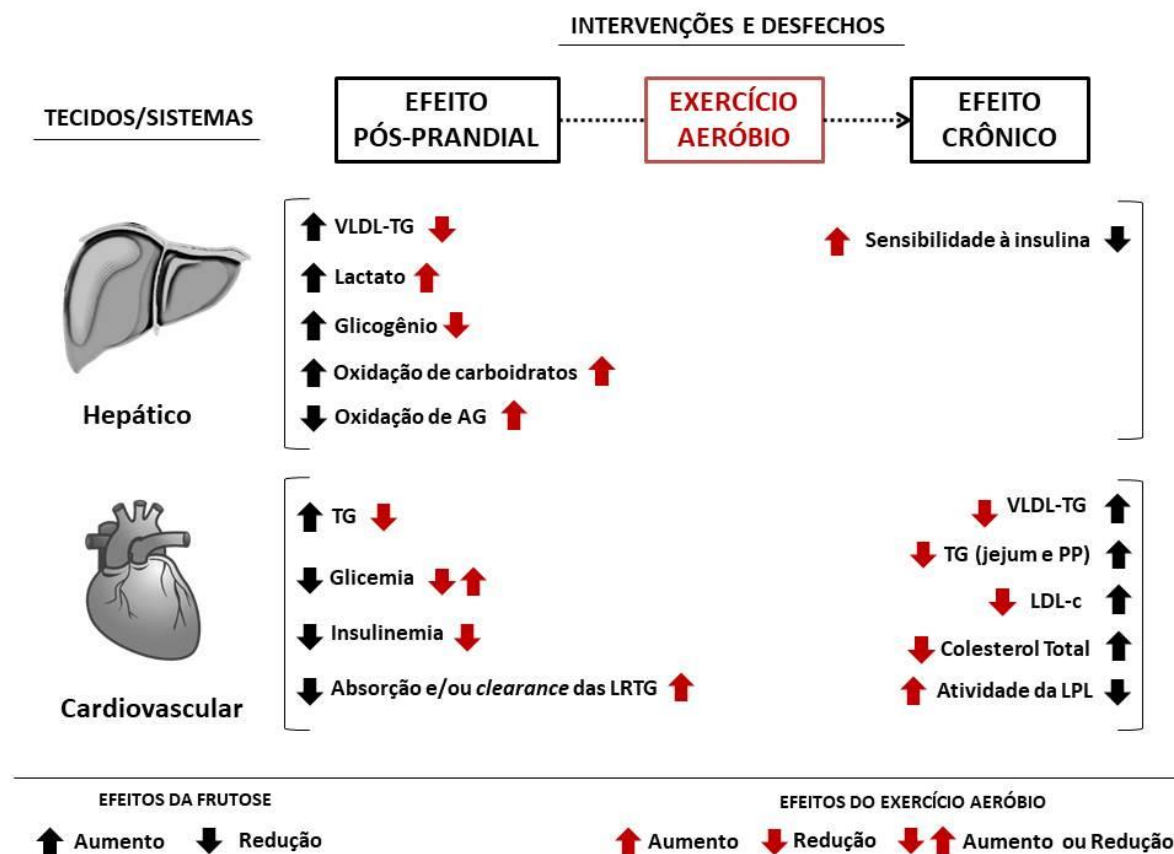


Figura 2 – Resumo dos principais efeitos pós-prandial e crônico do consumo de frutose sobre os sistemas hepático e cardiovascular e qual seria o papel do exercício aeróbico na reversão destes desfechos clínicos.

VLDL-TG: Lipoproteína de muito baixa densidade. TG: Triglicerídeos. LRTG: Lipoproteínas ricas em triglicerídeos. LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade. LPL: Lipase Lipoproteica.

Estudos que avaliaram o desfecho de dieta rica em frutose e treinamento físico estimaram os resultados de LPP no dia seguinte ao último dia de intervenção, isto é, em um período inferior a 15h. Conhecidamente, o exercício físico pode atenuar as respostas de LPP, 12 a 15h após a última sessão, tornando inconclusivo seus efeitos de atenuação da lipemia (sessão aguda vs. treinamento). Aparentemente o efeito hipotrigliceridêmico de uma sessão de exercício é > 42h (GABRIEL et al., 2013). Por isso, se faz necessário a inclusão de duas avaliações de LPP, ~12h e 36h após a sessão de exercício para verificar o possível efeito residual do treinamento. Procedimento este não realizado pela maioria dos autores.

À medida que o consumo de frutose vem aumentando progressivamente na sociedade e a sua exposição crônica pode gerar um efeito fenotípico de dislipidemia e, por consequência, ao aumento do risco de DCV (LUSTIG, 2013), estratégias de prevenção e tratamento devem ser vistas como importante questão de saúde pública. Desta forma, o objetivo deste estudo é a investigar os efeitos da ingestão aguda e crônica de frutose sobre a LPP, uma vez que faltam evidências robustas sobre o possível papel hiperlipêmico de refeição ou dieta rica em frutose. Além disso, verificar o possível efeito hipolipêmico do exercício aeróbio agudo sobre uma refeição rica em frutose.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Qual o efeito agudo e crônico de uma bebida rica em frutose sobre a lipemia pós-prandial, em indivíduos submetidos a exercício aeróbio?

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Verificar o efeito agudo, residual e crônico (≥ 7 dias) da frutose, associado ou não ao exercício aeróbio, sobre a lipemia pós-prandial.

3.2.2 Objetivos específicos

1) Verificar o efeito agudo e residual de uma bebida rica em frutose e do exercício aeróbio executado no dia anterior sobre os seguintes parâmetros:

- a) Lipemia Pós-Prandial: Triglicerídeos, Colesterol Total, HDL, VLDL, Colesterol Não-HDL;
- b) Glicose e insulina pós-prandiais;
- c) Área Sob a Curva total (AUC total) e incremental (iAUC) dos parâmetros supracitados
- d) Efeito residual do exercício e consumo de frutose (~24-36h horas após);

2) Reexaminar o efeito crônico (≥ 7 dias) do consumo de frutose sobre os TG no período pós-prandial, em adolescentes e adultos.

3.3 HIPÓTESES

- A frutose provocará um aumento da LPP mensurada pela AUC total e iAUC de TG e VLDL;
- O exercício aeróbio promoverá uma redução da curva de TG e VLDL no período pós-prandial.
- O consumo crônico de frutose provocará um aumento do delta do pico de TG, em 4h;

**CAPÍTULO II: EFEITO AGUDO E RESIDUAL DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE A LIPEMIA
PÓS-PRANDIAL INDUZIDA POR FRUTOSE EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo¹

Francesco Pinto Bueno^{1,2}

Juliano Boufleur Farinha¹

Thiago Rozales Ramis^{1,3}

Josianne da Costa Rodrigues Krause¹

Alexandra Ferreira Vieira¹

Jessica Queiroz¹

Cesar Eduardo Jacintho Moritz¹

Alvaro Reischak-Oliveira¹

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

2 Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai (URI), São Luiz Gonzaga, RS

3 Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre, RS

Autor para correspondência:

Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo

Rua Coronel Bordini, 1153/701 – Porto Alegre (RS) - CEP: 90440-001

Telefone: +5551996562740

E-mail: nutricionistarodrigomacedo@gmail.com

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação voluntária dos sujeitos.

O estudo foi registrado no clinicaltrials.gov como NCT03173495

RESUMO

Introdução: A lipemia pós-prandial (LPP) induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV). A adição de frutose (≥ 50 g) a uma ou mais refeições contendo gorduras promove aumento da LPP, em um período de 4 à 24h. Contrariamente, o exercício aeróbio, quando executado no dia anterior, tem a capacidade de prevenir o aumento da LPP, após refeição hiperlipídica.

Objetivos: Avaliar os efeitos agudo e residual do exercício aeróbio e consumo de frutose sobre a LPP.

Métodos: 12 homens, sedentários, com idade entre 20 e 40 anos, completaram um ensaio clínico randomizado, cego, cruzado. Os voluntários realizaram 3 condições de 3 dias consecutivos. No dia 0, realizaram repouso ou 45 minutos de exercício aeróbio a 60% $VO_{2\text{pico}}$. No dia 1, receberam refeição rica em gordura com: (a) bebida rica em frutose (FRUT), ou (b) bebida rica em frutose e exercício ~12h antes (FRUTEX), ou (c) bebida rica em dextrose (DEX). No dia 2, todos receberam refeição rica em gorduras e bebida rica em dextrose. Foram realizadas cinco coletas de sangue nos dias 1 e 2 a fim de mensurar triglicerídeos (TG), HDL-c, VLDL, colesterol total (CT), glicose e insulina. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão (dp) e $\alpha = 5\%$.

Resultados: No dia 1, o delta do pico de TG foi maior na condição FRUT comparada à DEX (+73,7%; $p = 0,019$) e área sob a curva (AUC) total de TG foi menor na condição FRUTEX comparada à FRUT (+30%; $p = 0,001$). Não houve efeito da bebida ou do exercício sobre VLDL, CT, HDL e colesterol não-HDL ($p > 0,05$). Não houve diferença sobre os parâmetros avaliados, no dia 2 ($p > 0,05$).

Conclusões: O consumo de bebida rica em frutose (0,5 g/kg) promoveu exacerbação das concentrações plasmáticas de TG PP, no dia 1, sem efeito residual (dia 2). A inclusão de 45min de exercício aeróbio a 60% $VO_{2\text{pico}}$ provocou redução de ~30% na AUC total de TG PP, após ~12h, mas não após ~36h depois do consumo de frutose. A frequência do exercício físico parece ser essencial para promover um efeito hipolipêmico constante.

Palavras-chave: frutose, lipemia pós-prandial, triglicerídeos, açúcar, exercício

ABSTRACT

Introduction: Postprandial lipemia (LPP) induces endothelial dysfunction through increased oxidative stress and is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). The addition of fructose (> 50g) to one or more meals containing fats promotes LPP increase over a period of 4 to 24 hours. In contrast, aerobic exercise, when performed on the previous day has the ability to prevent LPP increase after a high-fat meal.

Objectives: To evaluate the acute and residual effects of aerobic exercise and fructose consumption on LPP

Methods: Twelve sedentary men, aged 20 to 40, completed a randomized, blind, crossover clinical trial. The volunteers performed 3 conditions of 3 consecutive days. On day 0, they rested or 45 minutes of aerobic exercise at 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$. On day 1, they received a high-fat meal with: (a) fructose-rich drink (FRUT), or (b) aerobic exercise ~12h before fructose-rich drink (FRUTEX), or (c) dextrose rich drink (DEX). On day 2, everyone received a meal rich in fats and a drink rich in dextrose. Five blood samples were taken on days 1 and 2 in order to measure triglycerides (TG), HDL-c, VLDL, total cholesterol (TC), glucose and insulin. All results were expressed as mean and standard deviation (SD) and $\alpha = 5\%$.

Results: On day 1, TG peak delta was higher in the FRUT condition compared to DEX (+ 73.7%; $p = 0.019$) and total area under the curve (AUC) TG was lower in the FRUTEX condition compared to the FRUT (+ 30%, $p = 0.001$). There were no effect of the beverage or exercise on VLDL, TC, HDL and non-HDL cholesterol ($p > 0.05$). There were no differences on parameters analyzed on day 2.

Conclusions: The consumption of fructose-rich beverage (0.5 g / kg) promoted exacerbation of plasma postprandial triglycerides (PPTG) concentrations on day 1, without residual effect (day 2). The inclusion of 45min aerobic exercise at 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ caused ~ 30% reduction in total AUC of PPTG, after ~ 12h, but not ~36h after fructose consumption. The frequency of exercise seems to be essential to promote a constant hypolipemic effect.

Keywords: fructose, postprandial lipemia, triglycerides, sugar, exercise

INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (LRT) (quilomícrons, VLDL e seus remanescentes), no estado pós-prandial (PP), induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV) [1-3]. Apesar das DCV serem multifatoriais, estima-se que 80% delas poderiam ser prevenidas a partir da mudança de hábitos de vida e controle dos fatores de risco [4]. Dentre esses, as dislipidemias são importantes marcadores de eventos cardiovasculares e devem ser vistas num quadro amplo de prevenção de DCV [5-7]. Por isso, a lipemia pós-prandial (LPP) é conotada como um marcador precoce de processo aterosclerótico e anormalidades metabólicas [8,9].

A curva de LPP é influenciada pela quantidade de gorduras e carboidratos da refeição, apresentando relação dose-dependência para ingestão de lipídeos entre 30 e 50g (com mínima diferença acima de 80g) [10-12] e com a adição de carboidratos (CHO) a uma refeição contendo quantidade padronizada de gorduras [13-15].

Dietas ricas em CHO podem promover aumento de LDL-c, TG, VLDL, bem como redução de HDL-c [16,17], gerando um perfil lipídico associado a um maior risco de DCV. Esse efeito parece ficar mais pronunciado com a inclusão de carboidratos simples (mono e dissacarídeos) [18]. Os açúcares, principalmente a frutose, estão associados com alterações no perfil lipídico [19-21]. Conhecidamente, a adição de frutose (\geq 50g) a uma ou mais refeições contendo gorduras promove aumento da LPP, em um período de 4 à 24h [13,22-25], com maior magnitude em homens do que mulheres [21]. Dados de 1977-1978 e 1994-1998 mostram que houve um aumento de 44% no consumo total de frutose (39g vs. 57g) nos EUA [34]. Estima-se que homens, entre 23 e 50 anos, apresentam consumo médio diário de 63g de frutose, sendo a maior parte de origem artificial (adicionada) [35], o que representa uma quantidade de 26% acima do que *American Heart Association* (AHA) recomenda ($<$ 50g) [8].

O exercício aeróbio agudo parece reduzir o risco de aterosclerose e DCV pela redução da lipemia (melhora de TG, CT, LDL-c e HDL-c) e melhora da função endotelial [26,27]. Além disso, o exercício quando executado no dia anterior tem a capacidade de prevenir o aumento da LPP, após refeição hiperlipídica [28,29]. Esse efeito pode ser considerado uma proteção cardiometabólica e parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) [30] e/ou redução da secreção de VLDL no fígado [31].

Poucos estudos avaliaram a relação de exercício físico/atividade física sobre os efeitos deletérios do consumo agudo ou crônico de frutose. O exercício de força, quando executado no dia anterior (~15h) à refeição rica em gorduras e frutose, é capaz de reduzir área sob a curva (AUC) de TG em ~20% [32]. Já o aumento da atividade física ocupacional (4.300 vs. 13.000 passos por dia), durante 2 semanas, é capaz de reduzir a elevação de TG e VLDL pós-prandiais (88% e 84%, respectivamente) ocasionadas pela associação de dieta *ad libitum* mais 75g de frutose por dia [33]. No entanto a literatura é escassa quanto ao tempo do efeito hiperlipêmico da frutose e hipolipêmico do exercício aeróbio no organismo.

Por esta razão, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudo e residual do exercício aeróbio e consumo de frutose sobre a LPP, a partir de quantidade de frutose habitualmente consumida pela população americana e holandesa em geral (~49 g/dia) [35,50] de forma a simular uma refeição do tipo *fast food*.

MÉTODOS

POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo foi um ensaio clínico randomizado, cego, cruzado, com período *washout* de 7 dias. A amostra foi composta por 12 homens, sedentários, com idade entre 20 e 40 anos. Nenhum participante poderia ser fumante ou fazer o uso medicamentos e/ou suplementos nutricionais que pudessem interferir nas variáveis do estudo. Além disso, eles não apresentavam complicações metabólicas, sanguíneas e ortopédicas, e não haviam feito dietas nos últimos 6 meses. O recrutamento ocorreu por divulgação nos centros da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, divulgação em jornais impressos da região de Porto Alegre e por meio de redes sociais. Todos voluntários que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias. Uma vez consentido, a randomização foi feita por sorteio, pelo mesmo investigador (J.Q). O protocolo do estudo seguiu as recomendações da declaração de Helsinki, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) sob nº 4876375.3.0000.5347. O estudo foi registrado no clinicaltrials.gov como NCT03173495

TESTES PRELIMINARES

Os participantes compareceram ao laboratório na UFRGS para mensuração dos seguintes parâmetros: massa corporal e estatura para determinação do IMC e avaliação antropométrica para verificação da composição corporal. Além disso, foi realizado testes de taxa metabólica basal (TMB) e de esforço máximo em esteira com análise de gases para determinação do consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}). A partir desses resultados, foi avaliada a capacidade aeróbica dos voluntários para que fosse calculada a carga da realização do protocolo do estudo.

PROTOCOLOS DE ESTUDO

Após esses procedimentos, os indivíduos foram convidados a realizar 3 (três) protocolos, de forma randomizada, com um período mínimo de uma semana de intervalo (período de *washout*). As condições foram as seguintes: (a) Bebida rica em frutose (FRUT); (b) Exercício aeróbio associado à bebida rica em frutose (FRUTEX); (c) Bebida rica em dextrose (DEX). Os protocolos apresentaram a seguinte logística:

Dia 0:

O sujeito chegava ao laboratório ao final do dia, entre 18 e 19h, para realizar 45min de exercício em esteira a 60% do VO_{2pico} ou repouso, dependendo do sorteio. Logo após, recebia, no laboratório, uma refeição padrão e era instruído a realizar 12h de jejum.

Dia 1:

O sujeito chegava ao laboratório entre 7 e 8h da manhã e era submetido a coleta sanguínea basal. Logo após, recebia a refeição hiperlipídica (RH) que consistia em sanduíche com nata e queijo, adicionado à bebida rica em frutose ou dextrose (0,5 g/kg). As refeições possuíam o mesmo valor energético e de macronutrientes (50% gorduras, 35% carboidratos e 15% proteínas). Foram realizadas coletas sanguíneas de 60 a 240 minutos após o consumo da refeição para análise dos parâmetros pós-prandiais, totalizando 5 coletas na manhã. Esse procedimento foi a primeira análise de LPP. Posteriormente o sujeito era liberado para realizar suas atividades diárias fora do laboratório. No mesmo dia, entre 18 e 19h, o sujeito retornava ao laboratório para permanecer em repouso e receber novamente uma refeição padrão e ser orientado a realizar 12h de jejum.

Dia 2:

No dia 2, o sujeito chegava ao laboratório entre 7 e 8h da manhã e, novamente, era submetido à coleta sanguínea basal. Logo após, recebia a RH com bebida rica em dextrose (0,5g/kg). Foram feitas coletas sanguíneas de 60 a 240 minutos após o consumo da refeição para análise dos parâmetros pós-prandiais, totalizando 5 coletas na manhã. Esse procedimento foi a segunda análise de LPP.

Todas as refeições fornecidas deveriam ser consumidas em 10 minutos. O desenho experimental dos procedimentos está detalhado na **Figura 1**.

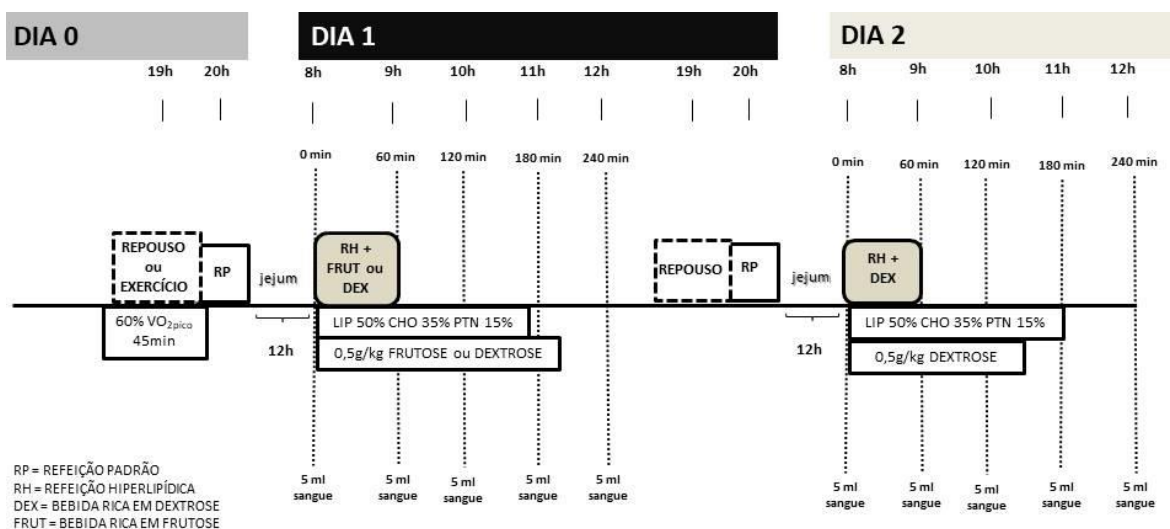


Fig 1 Desenho experimental detalhado dos procedimentos para as três condições experimentais: dextrose, frutose e frutose + exercício.

COMPOSIÇÃO CORPORAL

As dobras cutâneas foram mensuradas utilizando-se um plicômetro (Modelo Harpenden Científico, Marca Cescorf, Porto Alegre, Brasil), diâmetros ósseos por paquímetro e antropômetro (Cescorf, Porto Alegre, Brasil), perímetros foram medidos usando fita métrica (Sanny, São Bernardo do Campo, São Paulo),

massa e estatura medidas por meio de balança e estadiômetro (modelo OS-180 da marca Urano, RS/Brasil). As marcações dos locais e a técnica de tomada das dobras cutâneas seguiram os padrões da Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria (ISAK). Os cálculos da composição corporal foram realizados usando a metodologia de cinco componentes [36].

CONTROLE DIETÉTICO

Todos os participantes foram instruídos a não consumir bebidas alcoólicas e/ou que contivessem cafeína nas 48 horas anteriores aos dias de avaliação de LPP. Além disso, anterior aos dias de experimento, os participantes foram questionados sobre a alimentação das últimas 24 horas. Para o devido preenchimento do recordatório alimentar de 24h (RA24) foi entregue ao participante um álbum fotográfico de medidas caseiras, cujo conteúdo é um compilado de fotos de utensílios e porções de alimentos baseado no registro fotográfico para inquéritos alimentares [37]. Os participantes ficaram com uma cópia do RA24 a fim de repetir a alimentação nos próximos dias de experimento (dias de teste de LPP). Em cada dia de experimento, os participantes foram avaliados pelo nutricionista. Estes documentos foram analisados com objetivo de verificar possíveis diferenças na alimentação. Para análise dos dados foi utilizado o software *Dietwin*® (Brubins), versão Profissional (2008).

REFEIÇÃO PADRÃO

A refeição fornecida 12h antes da LPP do dia 1 e 2 foi padronizada para evitar possível efeito interveniente nas análises [38]. A refeição padrão foi composta por 60% de carboidratos, 20% de lipídeos e 20% de proteínas, cujo conteúdo energético era calculado individualmente a partir de 50% da TMB de um dia, isto é, o gasto energético basal de 12 horas. Foram utilizados pizza mozzarella e suco de uva integral (sem adição de açúcar). Os indivíduos tinham 10 minutos para consumir a refeição. Foi provida água *ad libitum*.

REFEIÇÃO HIPERLIPÍDICA

O protocolo foi baseado em uma refeição que contivesse quantidades aceitáveis e habitualmente consumidas de frutose [39] e que simulasse uma refeição do tipo *fast food*. A RH foi composta por 50% lipídios, 35% carboidratos e 15% proteínas, cujo conteúdo energético foi formulado a partir do valor das 12 horas de jejum a partir de 50% da TMB. Foi fornecida uma refeição mista de pão de fôrma, nata, queijo mozzarella acompanhado de uma bebida rica em frutose (0,5g/kg) ou controle (dextrose) (0,5g/kg). A frutose (Lowçucar®) e a dextrose (NeoNutri®) em pó não tinham adição de sabor. A bebida foi padronizada à 10% de açúcar (frutose ou dextrose) e 0,5% de saborizante de limão (Embrafarma®). Os indivíduos tinham 10 minutos para consumir a refeição. Foi provida água *ad libitum* [40].

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, a terem 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, sendo permitindo o consumo de água mineral *ad libitum*. Todos os testes de TMB foram realizados entre 07h30min e 08h30min em sala climatizada entre 20 e 25°C, com ruídos controlados e com luminosidade baixa. O protocolo consistia de 30 minutos de repouso em maca na posição de decúbito dorsal. A avaliação de VO_2 e VCO_2 foi realizada por calorimetria indireta, utilizando um carro metabólico (*Quark B2, Cosmed, Italy*). Para análise dos dados foram descartados os primeiros 10 minutos de captação de gases, sendo usados para o cálculo da TMB os valores de estabilização de VO_2 e VCO_2 (L/min) durante 20 minutos, fazendo-se a média dos valores do período. Para a obtenção dos valores de kcal/dia, foi utilizada a equação proposta por Weir [41].

TESTE DE CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO

O consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) foi determinado usando um sistema de ergoespirometria de circuito aberto com carro metabólico (*Quark B2, Cosmed, Italy*). Os testes de carga progressiva foram realizados em uma esteira ergométrica (Quinton Instruments - Seattle – USA), segundo protocolo em rampa. A velocidade inicial foi de 7km/h, com aumento de 1km/h a cada minuto. Uma faixa telemétrica será posicionada para monitorar continuamente a frequência cardíaca (FC) dos participantes (S610, Polar Electro Oy, Finland).

Os voluntários informaram sobre taxa a de percepção subjetiva de esforço a cada aumento de intensidade e 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 sempre que os participantes atingiram pelo menos 2 dos seguintes critérios: (a) tendência a um platô no consumo de oxigênio (aumento no $\text{VO}_2 < 1,5$ ml/kg/min em comparação a incrementos produzidos por cargas prévias); (b) $\text{FC} \geq$ predita para idade; (c) valor de taxa de troca respiratória $> 1,15$; (d) percepção subjetiva de esforço > 17 ou quando o participante voluntariamente interromper o teste.

O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi considerado o maior valor de VO_2 atingido durante o teste, inserido em uma curva progressiva de aumento do VO_2 em função do aumento na carga de trabalho. Pontos espúrios em relação à linha de tendência do aumento do VO_2 em função do aumento da carga de trabalho foram excluídos para melhor avaliação [42,43].

EXERCÍCIO AERÓBIO

Na condição FRUTEX, os indivíduos realizaram 45 minutos de exercício em esteira rolante, com carga de trabalho (km/h) correspondente a 60% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, 13h antes do início da avaliação de LPP (*dia 0*). As trocas gasosas foram monitoradas durante todo o período de exercício.

COLETA E ANÁLISE SANGUÍNEA

Foram realizadas cinco coletas de sangue na veia da região antecubital, com cânula descartável. Esse procedimento foi feito nos *dias 1 e 2* da avaliação de LPP, totalizando 10 coletas sanguíneas em um período de 24h. Todas as coletas foram feitas por profissional capacitado. Para preparação das amostras de glicose, insulina e perfil lipídico (TG, CT, HDL, VLDL) foram utilizados tubos à vácuo com anticoagulante EDTA. O sangue foi centrifugado a 1000 x g por 15min e o plasma armazenado em -80°C para posterior análise. As análises de glicose e perfil lipídico – exceto VLDL - foram realizadas por método enzimático colorimétrico utilizando um analisador automático (Cobas C111 – Roche). A insulina (DRG®) e VLDL (Biomatik®) foram analisados pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), usando seus respectivos kits de análise e seguindo as instruções dos fabricantes. O colesterol não-HDL foi calculado a partir da diferença do CT e HDL. O índice de resistência à insulina (*Homeostatic Model Assessment 2 – Insulin Resistance [HOMA2-IR]*) foi calculado a partir dos valores de jejum glicose e insulina de cada condição [44,45].

TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foi avaliada a distribuição de todas as variáveis para a verificação do pressuposto da normalidade, por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, e a análise de esfericidade pelo teste de *Mauchly*. Nos casos em que os dados não passarem pelos testes de normalidade foram realizados os testes não paramétricos respectivos. Os dados dos grupos experimentais foram tratados por ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5). Quando necessário, foi utilizado o *post-hoc* de *Bonferroni* para identificar diferenças no efeito tempo e condição e para o efeito da interação condição e tempo foi aplicado o teste *t* pareado ajustado pela correção de *Holms-Bonferroni*. Foi calculado o delta da variação do pico de 4h, para cada dia e condição [(Δ = valor de pico (4h) – jejum (0h)], pois é uma das formas mais representativas dos TG pós-prandiais [46-48]. A AUC total e incremental foram analisadas pelo método trapezoidal. As diferenças entre condições das AUC, delta e HOMA2-IR foram verificadas por ANOVA para medidas repetidas com *post-hoc* de *Bonferroni* e entre os dias (para a mesma condição) foi aplicado um teste *t* pareado.

Os dados foram estruturados e analisados utilizando o pacote estatístico IBM SPSS *statistics* (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 (IBM, EUA) para *Windows*. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão e o nível de significância aceito foi 5%.

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO

As características dos participantes estão detalhadas na **tabela 1**.

Os participantes realizaram 45 minutos de exercício, antecedidos por 5 minutos de aquecimento, em esteira. O VO_2 mensurado foi de $30,3 \pm 2,2$ mL/kg/min e o gasto energético total de $483,3 \pm 173$ kcal, a partir da fórmula previamente publicada [49].

ASPECTOS NUTRICIONAIS

A RP e a RH tiveram valor energético médio de 872 ± 114 e 862 ± 112 kcal, respectivamente. A dose média de frutose (ou dextrose) utilizada foi $34,6 \pm 5,4$ g. Todas as refeições perfizeram a composição projetada (descrito nos métodos), sendo isoenergética entre as condições. Em relação aos RA24, não houve diferença no consumo energético e de macronutrientes entre as condições do estudo (**tabela 2**). O consumo de frutose diário estimado a partir de bebidas adoçadas foi de $14,2 \pm 12,0$ g (ou $0,2 \pm 0,1$ g/kg).

Tabela 1: Características gerais dos voluntários do estudo (n = 12).

	Voluntários (n = 12)
Idade (anos)	24 ± 4
Massa Corporal (kg)	$69,0 \pm 10,6$
Estatura (m)	$1,74 \pm 0,1$
IMC (kg/m²)	$22,8 \pm 2,6$
Massa Muscular (kg)	$29,7 \pm 6,6$
Massa de Gordura (kg)	$19,9 \pm 3,3$
Somatório de 6 dobras cutâneas (mm)*	$82,6 \pm 22$
VO_{2pico} (mL/kg/min)	$48,1 \pm 3,7$
TMB (kcal/dia)	$1730,3 \pm 230,5$

IMC: Índice de Massa Corporal. VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico. TMB: Taxa Metabólica Basal. Dobras cutâneas: tríceps, subescapular, supraespinhal, abdominal, coxa e panturrilha
Valores estão expressos em média \pm dp.

TRIGLICERÍDEOS

Dia 1

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p < 0,001$), condição ($p = 0,008$) e interação tempo x condição ($p = 0,006$) (**figura 2A**). Para o efeito condição, a análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou diferença somente da condição FRUT para FRUTEX ($p = 0,001$). No efeito tempo, houve um aumento das concentrações de TG do 0 para 60, 120, 180 e 240 minutos ($p \leq 0,013$). Para a interação condição e tempo, o teste *t* pareado ajustado pela correção de *Holms-Bonferroni* mostrou diferença entre as condições FRUT e FRUTEX nos pontos 60 ($p = 0,006$), 120 ($p = 0,003$), 180 ($p = 0,012$) e 240 ($p = 0,026$). Já entre as condições DEX e FRUTEX no ponto 120 ($p = 0,038$), bem como DEX e FRUT no ponto 240 ($p = 0,006$).

Tabela 2: Estimativa do consumo energético e de macronutrientes dos Recordatórios de 24h para os dias 1 e 2 do estudo

	DIA 1			DIA 2		
	DEX	FRUT	FRUTEX	DEX	FRUT	FRUTEX
Valor Energético (kcal)	2158 ± 452	2124 ± 700	2162 ± 463	2631 ± 496	2629 ± 529	2697 ± 446
Carboidratos (%)	49,1 ± 7,2	51,8 ± 7,9	53,7 ± 5,0	47,6 ± 2,9	45,3 ± 3,2	46,9 ± 4,9
Carboidratos (g)	263,5 ± 59,7	269,2 ± 82,2	291,2 ± 73,8	310,6 ± 56,8	298,7 ± 66,9	317,4 ± 65,5
Proteínas (%)	21,0 ± 3,8	19,2 ± 5,3	17,8 ± 3,9	17,2 ± 3,0	18,0 ± 3,6	16,8 ± 3,2
Proteínas (g)	114,1 ± 34,0	103,7 ± 48,0	95,5 ± 24,9	112,1 ± 25,1	117,8 ± 28,5	113,2 ± 23,9
Gorduras (%)	29,7 ± 6,5	28,9 ± 6,2	28,3 ± 4,6	35,1 ± 3,4	36,5 ± 4,0	36,1 ± 4,9
Gorduras (g)	71,9 ± 24,7	70,3 ± 35,7	68,4 ± 20,3	102,0 ± 21,2	107,0 ± 27,2	108,3 ± 23,9

Não houve diferença no consumo energético ou de macronutrientes (g e %), entre as condições, no dia 1 e dia 2 (todos, $p > 0,05$). Valores estão expressos em média ± dp. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício.

Para o delta do pico de TG, a ANOVA de uma via revelou diferença significativa para o delta pico de TG ($p = 0,032$), sendo maior na condição FRUT comparada à DEX ($p = 0,019$), analisado pelo *post-hoc* de *Bonferroni*. Não houve diferença entre as demais condições ($p > 0,05$) (**figura 3A**). Houve diferença significativa para AUC total de TG ($p = 0,009$), sendo menor na condição FRUTEX comparada à FRUT ($p = 0,001$), analisado pelo *post-hoc* de *Bonferroni*. Não houve diferença entre as demais condições ($p > 0,05$) (**figura 4A**). A análise de iAUC de TG também não revelou diferença entre as condições ($p = 0,096$) (**figura 4B**).

Dia 2

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p = 0,001$). A análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou que houve um aumento das concentrações de triglicerídeos do 0 para 60, 120, 180 e 240 minutos ($p \leq 0,025$). Não houve efeito da condição ($p = 0,094$) ou interação condição x tempo ($p = 0,106$) (**figura 2B**).

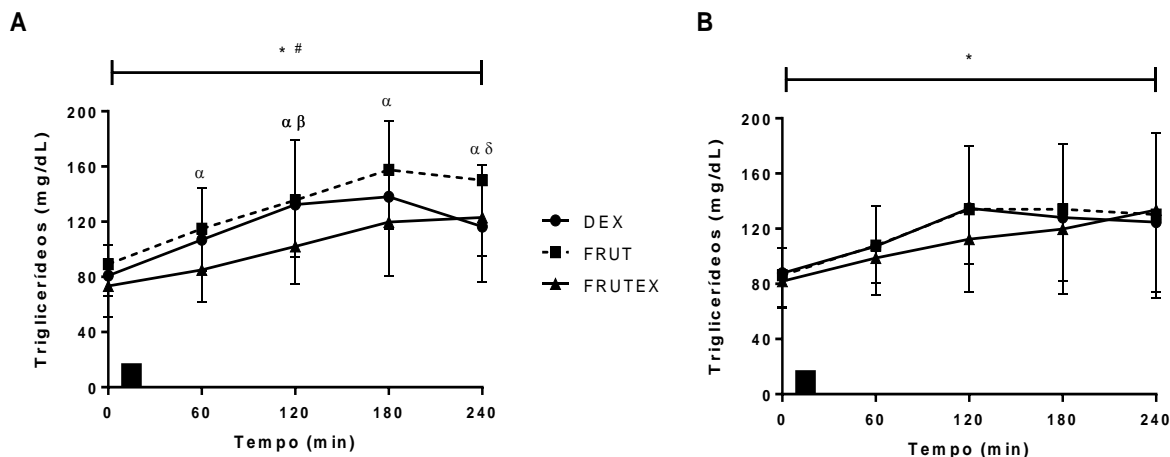


Fig 2 Concentração de triglicerídeos (TG) durante o experimento do dia 1 (A) e do dia 2 (B).

Valores estão expressos em média \pm dp. Bloco preto: refeição. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. DIA 1 (A) *Efeito tempo ($p < 0,001$); # Efeito condição ($p = 0,008$)
Interação tempo x condição ($p = 0,006$). α : diferença FRUT vs FRUTEX. β : diferença DEX vs FRUTEX. δ : diferença DEX vs FRUT;
DIA 2 (B) *Efeito tempo ($p = 0,001$);

A ANOVA de uma via não revelou diferença significativa para o delta pico de TG entre as demais condições ($p = 0,057$) (figura 3B), bem como não houve diferença na AUC total e incremental de triglicerídeos ($p = 0,073$ e $p = 0,144$, respectivamente) (figuras 4C e 4D).

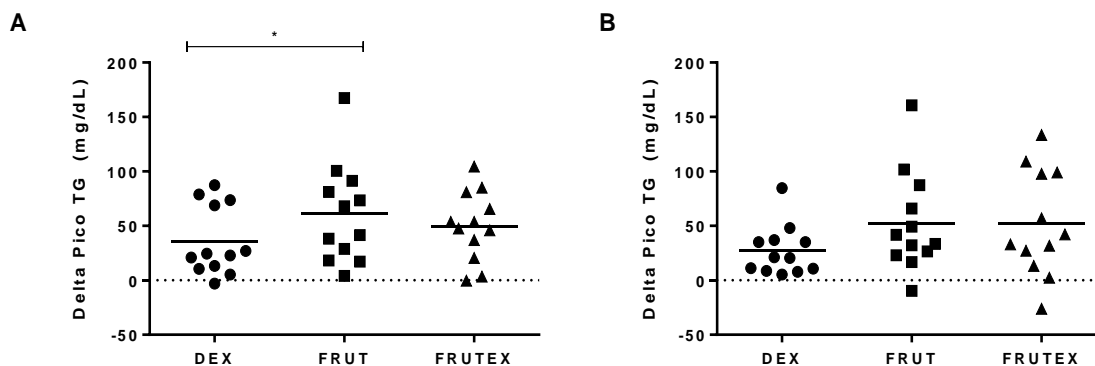


Fig 3 Delta do pico de triglicerídeos (TG) durante o experimento do dia 1 (A) e do dia 2 (B).

Dados estão expressos em valores individuais e média da condição. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. * Efeito condição ($p = 0,019$). Diferença entre FRUT e DEX. Não houve diferença entre as demais condições.

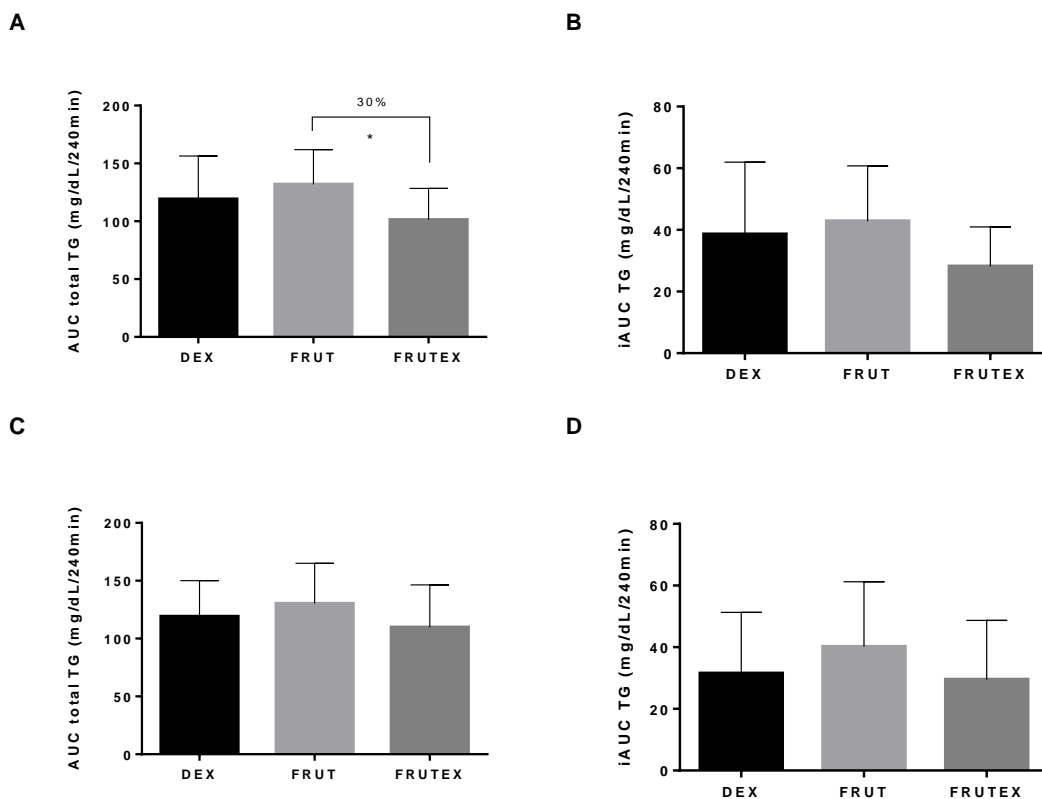


Fig 4 (A) Área sob a curva total (AUC total) e **(B)** incremental (iAUC) de triglicerídeos durante o experimento do dia 1. **(C)** Área sob a curva total (AUC total) e **(D)** incremental (iAUC) de triglicerídeos (TG) durante o experimento do dia 2.

Valores estão expressos em média \pm dp. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. *Efeito condição ($p = 0,009$). Diferença entre FRUT e FRUTEX.

Dia 1 vs Dia 2

A fim de verificar o efeito residual da intervenção, foram comparadas as concentrações de AUC incremental e total de triglicerídeos para a mesma condição entre os dias (dia 1 vs dia 2). Não houve diferença de AUC total e incremental na comparação entre os dias para cada condição ($p > 0,05$) (**figuras 5A e B**).

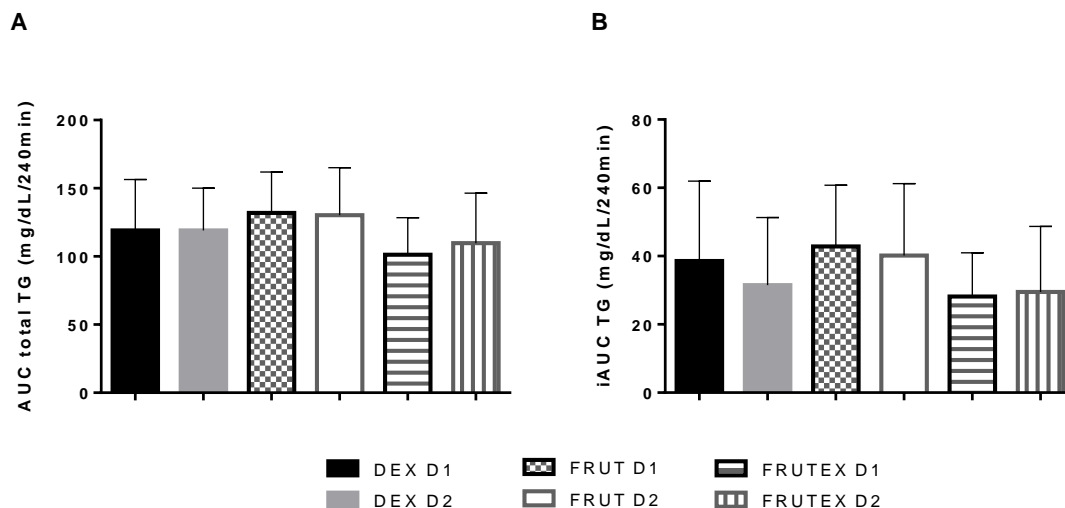


Fig 5 Comparativo da (A) Área sob a curva total (AUC total) (B) e incremental (iAUC) de triglicerídeos para os dias 1 e 2.

Valores estão expressos em média \pm dp. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. D1: dia 1. D2: dia 2. Não houve diferença entre os dias para a mesma condição.

VLDL

Dia 1

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) não identificou diferenças no tempo ($p = 0,055$), condição ($p = 0,278$) ou interação condição x tempo ($p = 0,141$). A ANOVA de uma via não revelou diferença na AUC total de VLDL ($p = 0,229$) (**figura 6A**).

Dia 2

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 3) não identificou diferenças no efeito condição ($p = 0,384$), tempo ($p = 0,766$) ou interação condição x tempo ($p = 0,716$). A ANOVA de uma via não revelou diferença na AUC total de VLDL ($p = 0,229$) (**figura 6B**).

Dia 1 vs Dia 2

Foram comparadas as AUC total e incremental das concentrações de VLDL para a mesma condição entre os dias (dia 1 vs dia 2). Não houve diferença de AUC total na comparação entre os dias para cada condição ($p > 0,05$).

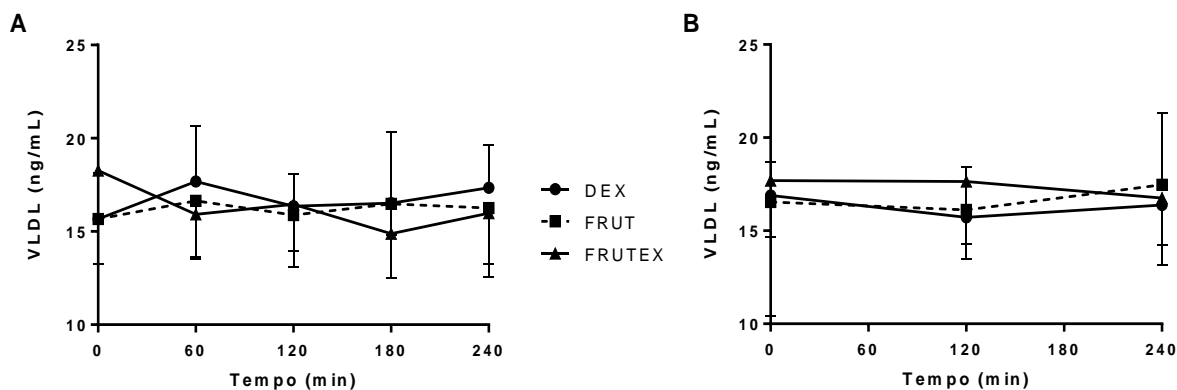


Fig 6 Concentração de VLDL durante o experimento do dia 1 (A) e do dia 2 (B).

Valores estão expressos em média \pm dp. Bloco preto: refeição. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. Não houve diferença entre os dados.

GLICOSE

Dia 1

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p < 0,018$) e interação condição x tempo ($p = 0,04$). A análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou que houve redução das concentrações de glicose do 0 para 120 e 180 minutos ($p \leq 0,021$) com posterior aumento de 180 para 240 minutos ($p = 0,012$). Não houve efeito da condição ($p = 0,259$). Para a interação condição e tempo, o teste *t* pareado ajustado pela correção de *Holms-Bonferroni* mostrou diferença entre as condições DEX e FRUT nos pontos 120 ($p = 0,039$) e 240 ($p = 0,015$) (**figura 7A**). A ANOVA de uma via não revelou diferença na AUC total de glicose ($p = 0,467$).

Dia 2

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p < 0,008$). A análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou que houve redução das concentrações de glicose do 0 para 180 e 240 minutos ($p \leq 0,024$) e aumento de 180 para 240 minutos ($p = 0,01$). Não houve efeito da condição ($p = 0,703$) e interação condição x tempo ($p = 0,584$) (**figura 7B**). A ANOVA de uma via não revelou diferença na AUC total de glicose ($p = 0,521$).

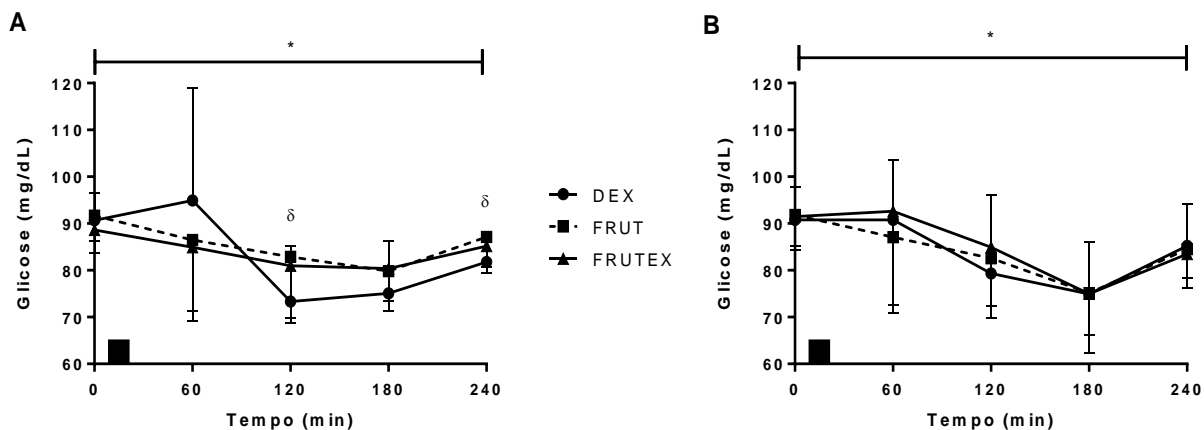


Fig 7: Concentração de glicose durante o experimento do dia 1 (A) e do dia 2 (B)

Valores estão expressos em média \pm dp. Bloco preto: refeição. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. DIA 1 (A): * Efeito tempo ($p < 0,018$); Interação tempo x condição ($p = 0,04$). δ : diferença DEX vs FRUT; DIA 2 (B): * Efeito tempo ($p < 0,008$).

Dia 1 vs Dia 2

Foi comparado as concentrações de AUC total de insulina para a mesma condição entre os dias (dia 1 vs dia 2). Não houve diferença de AUC total e incremental na comparação entre os dias para cada condição ($p > 0,05$).

INSULINA

Dia 1

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p < 0,001$). A análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou que houve um aumento das concentrações de insulina do 0 para 60, 120, 180 e 240 minutos ($p \leq 0,001$) e redução de 60 para 120, 180 e 240 minutos ($p \leq 0,004$). Não houve interação condição x tempo ($p = 0,254$), nem condição ($p = 0,147$) (figura 8A). A ANOVA de uma via não revelou diferença na AUC incremental e total de insulina ($p = 0,189$ e $p = 0,140$, respectivamente).

Dia 2

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) revelou efeito tempo ($p < 0,001$). A análise *post-hoc* de *Bonferroni* mostrou que houve um aumento das concentrações de insulina do 0 para 60, 120 e 180 minutos ($p \leq 0,006$) e posterior redução do minuto 60 para 120 e 180 ($p \leq 0,015$). Não houve interação condição x tempo ($p = 0,739$), nem efeito da condição ($p = 0,766$) (figura 8B). A ANOVA de uma via não revelou diferença AUC incremental e total de insulina ($p = 0,840$ e $p = 0,784$, respectivamente).

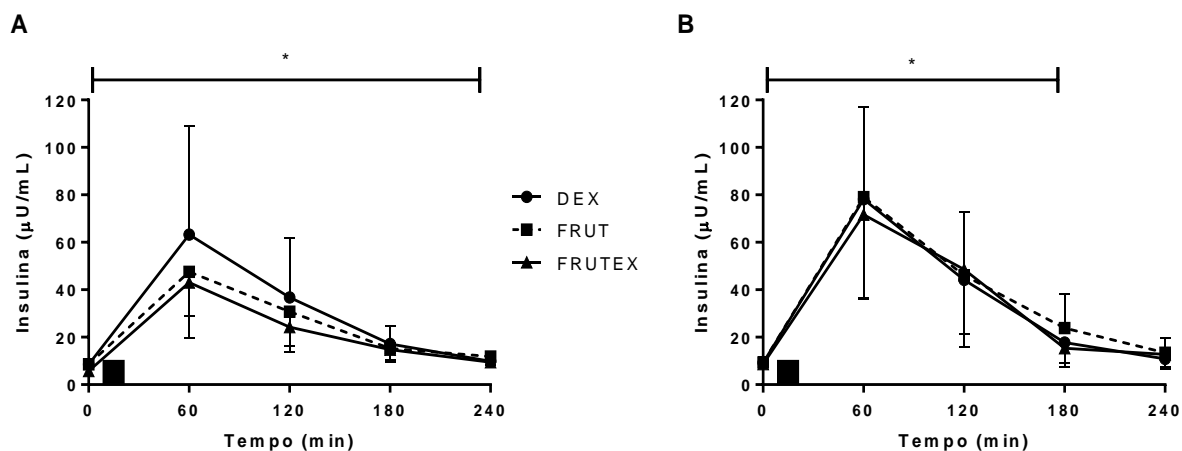


Fig 8: Concentração de insulina durante o experimento do dia 1 (A) do dia 2 (B).

Valores estão expressos em média \pm dp. Bloco preto: refeição. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. DIA 1 e 2 (A e B):* Efeito tempo ($p < 0,001$).

Dia 1 vs Dia 2

A fim de verificar o efeito residual da intervenção, foi comparado as concentrações de AUC incremental e total de insulina para a mesma condição entre os dias (dia 1 vs dia 2). Quanto a AUC total, houve diferença nas condições FRUT ($p = 0,001$) e FRUTEX ($p = 0,005$). Não houve diferença na condição DEX ($p = 0,084$) (**figura 9A**). Para a iAUC, houve diferença nas condições FRUT ($p = 0,002$) e FRUTEX ($p = 0,005$). Não houve diferença na condição DEX ($p = 0,182$) (**figura 9B**).

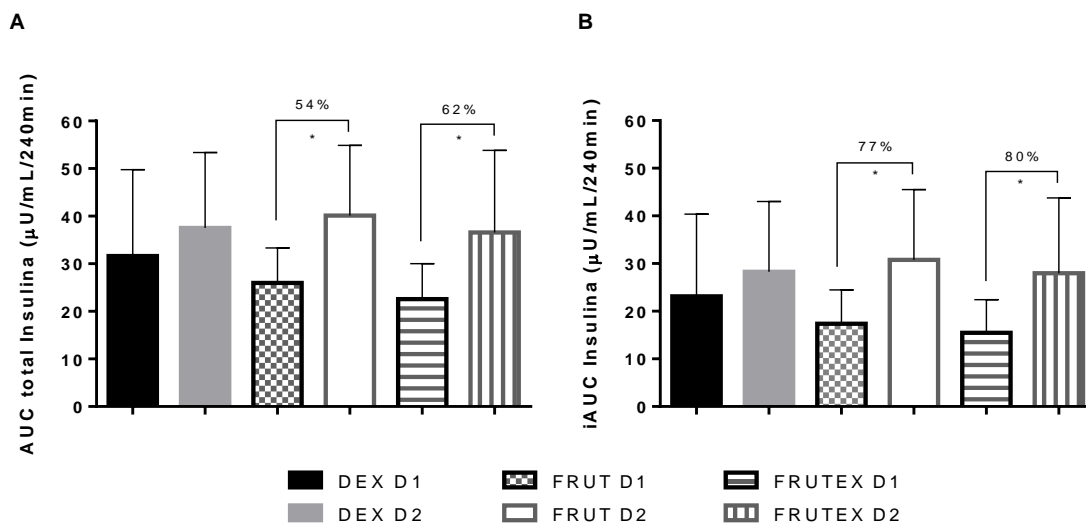


Fig 9: Comparativo de Área sob a curva total (AUC total) e incremental (iAUC) de glicose para os dias 1 e 2.

Valores estão expressos em média \pm dp. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. D1: dia 1. D2: dia 2. *Efeito condição (todos, $p < 0,05$). Diferença entre FRUT e FRUTEX.

Homeostatic Model Assessment 2 – Insulin Resistance (HOMA2-IR)

A ANOVA de uma via revelou diferença significativa para os valores de HOMA2-IR ($p = 0,006$), sendo menor na condição FRUTEX comparada à DEX e FRUT ($p = 0,017$ e $p = 0,032$, respectivamente). Também houve diferença significativa para %S ($p < 0,001$), sendo maior na condição FRUTEX comparada à DEX e FRUT ($p = 0,001$ e $p = 0,009$, respectivamente). Em ambos foi aplicado o teste *post-hoc* de *Bonferroni*. Não houve diferença no dia 2, entre as condições ($p > 0,05$). A fim de verificar o efeito residual da intervenção, foi comparado os dias 1 e 2. Houve diferença para os valores de HOMA2-IR ($p = 0,008$) e %S ($p = 0,007$) somente na condição FRUTEX. Não houve diferença para as condições DEX e FRUT (ambos, $p > 0,05$) (**tabela 3**).

Tabela 3: Valores do HOMA2-IR para as condições e dias

	DIA 1*			DIA 2			DIA 1 vs. DIA 2
	DEX	FRUT	FRUTEX	DEX	FRUT	FRUTEX	ESTATÍSTICA
HOMA2-IR	1,10 \pm 0,22 ^a	1,12 \pm 0,23 ^a	0,91 \pm 0,16 ^b	1,19 \pm 0,25	1,21 \pm 0,30	1,13 \pm 0,26	FRUTEX ($p = 0,008$)
%S	93,42 \pm 15,74 ^a	92,99 \pm 17,68 ^a	111,66 \pm 16,49 ^b	86,85 \pm 19,70	86,30 \pm 20,39	93,48 \pm 22,59	FRUTEX ($p = 0,007$)

%S: percentual de sensibilidade à insulina. DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. Valores estão expressos em média \pm dp

*Dia 1. Efeito condição ($p \leq 0,006$) para ANOVA de medidas repetidas. Valores com letras diferentes simbolizam diferença significativa entre os dados.

DEMAIS PARÂMETROS SANGUÍNEOS

ANOVA de duas vias para medidas repetidas (3 x 5) não revelou efeito tempo, condição ou interação para colesterol não-HDL, CT e HDL para os dias 1 e 2 ($p > 0,05$) (**tabela 4**).

Tabela 4: Parâmetros bioquímicos em jejum (0) e durante a refeição, nos dias 1 e 2.

	Tempo (min)					AUC total (mg/dL/240min)
	0	60	120	180	240	
DEXTROSE						
Colesterol Não-HDL						
Dia 1	106,7 ± 26,6	107,6 ± 27,3	111,5 ± 27,1	106,4 ± 23,7	116,5 ± 27,3	109,3 ± 24,3
Dia 2	108,2 ± 26,6	109,5 ± 26,9	113,4 ± 26,7	111,9 ± 27,8	109,7 ± 27,9	110,9 ± 25,5
Colesterol Total						
Dia 1	143,9 ± 25,2	143,3 ± 25,4	147,7 ± 25,7	140,7 ± 21,2	152,3 ± 24,7	145,0 ± 22,1
Dia 2	148,2 ± 25,6	148,6 ± 25,0	149,7 ± 25,5	149,7 ± 27,6	148,0 ± 25,6	149,1 ± 24,0
HDL						
Dia 1	37,2 ± 7,7	35,7 ± 6,7	36,2 ± 6,8	34,3 ± 6,2	35,8 ± 5,1	35,7 ± 6,0
Dia 2	39,0 ± 8,3	39,1 ± 8,4	36,3 ± 7,5	37,8 ± 8,4	38,3 ± 6,9	38,0 ± 7,3
FRUT						
Colesterol Não-HDL						
Dia 1	108,9 ± 27,7	106,2 ± 23,3	110,3 ± 27,6	112,9 ± 26,3	114,9 ± 30,4	110,4 ± 24,8
Dia 2	111,8 ± 23,1	113,6 ± 24,7	112,5 ± 24,7	114,8 ± 25,8	113,8 ± 27,2	113,4 ± 23,5
Colesterol Total						
Dia 1	146,5 ± 25,0	145,2 ± 22,9	146,2 ± 26,0	147,8 ± 23,0	149,6 ± 28,0	146,8 ± 22,9
Dia 2	152,1 ± 19,9	152,2 ± 23,3	150,6 ± 23,5	153,2 ± 24,3	151,3 ± 24,5	151,9 ± 21,7
HDL						
Dia 1	37,5 ± 8,5	36,4 ± 7,6	35,9 ± 7,3	34,8 ± 7,9	34,6 ± 7,1	35,8 ± 7,3
Dia 2	40,3 ± 8,2	38,5 ± 9,0	38,1 ± 8,0	38,4 ± 8,6	37,4 ± 8,0	38,5 ± 8,0

FRUTEX**Colesterol Não-HDL**

Dia 1	108,6 ± 23,4	106,4 ± 28,2	109,9 ± 24,4	113,1 ± 23,2	115,1 ± 28,2	110,3 ± 23,1
Dia 2	104,0 ± 23,4	104,6 ± 28,2	104,2 ± 24,4	105,8 ± 23,2	112,5 ± 28,2	105,7 ± 23,6

Colesterol Total

Dia 1	143,0 ± 26,4	138,3 ± 24,7	139,9 ± 26,8	140,3 ± 25,8	139,8 ± 29,9	140,0 ± 24,8
Dia 2	140,9 ± 20,9	139,9 ± 25,3	140,0 ± 22,5	141,2 ± 20,0	147,6 ± 26,9	141,4 ± 21,3

HDL

Dia 1	37,9 ± 6,9	36,3 ± 6,1	36,3 ± 6,9	34,6 ± 6,2	34,4 ± 5,9	35,9 ± 5,9
Dia 2	36,9 ± 8,1	35,3 ± 7,1	35,8 ± 7,7	35,3 ± 7,1	36,3 ± 6,5	35,8 ± 6,8

DEX: dextrose. FRUT: frutose. FRUTEX: frutose e exercício. AUC total: área total sob a curva. Valores estão expressos em média ± dp

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o efeito agudo e residual (~12-36h) do exercício aeróbio e a combinação de refeição rica em gordura e frutose sobre a lipemia pós-prandial. Ao contrário de estudos anteriores que usaram doses suprafsiológicas [39], um dos diferenciais do nosso protocolo foi utilizar quantidade de frutose (~36g) habitualmente consumida por homens entre 19 e 50 anos (~45 a 63 g/dia) e pela população americana e holandesa em geral (~49 g/dia) [35,50] de forma a simular uma refeição do tipo *fast food*.

Os principais achados deste estudo foram que: (1) a adição de uma bebida rica em frutose (0,5 g/kg), associado à refeição hiperlipídica, promoveu: a) exacerbação do delta do pico de 4h das concentrações plasmáticas de TG pós-prandiais; b) aumento dos valores de TG somente no primeiro dia, ausentando um possível efeito residual no dia 2; c) aumento das concentrações de insulina, no dia 2. (2) Exercício aeróbio, durante 45min, a 60% VO_{2pico} executado ~12h antes do consumo de frutose provocou: a) ~30% de redução na AUC total de TG, no dia 1; b) melhora aguda da sensibilidade à insulina, no dia 1, mas não no dia 2; c) ausência de efeito residual sobre quaisquer parâmetros analisados, em ~36h após a sessão.

A frutose é um monossacarídeo encontrado naturalmente em alguns tipos de alimentos, principalmente nas frutas e mel. Desde 1960-1970, a indústria promoveu o aumento do consumo de frutose indiretamente com a introdução de xarope de milho rico em frutose ao mercado a fim de aumentar o poder

adoçante de diversos produtos sólidos e líquidos [51]. Estima-se que, entre 1977 e 2004, houve um aumento de ~32% no consumo total de frutose (~37g e ~49g, respectivamente) nos EUA [35].

Após a ingestão, boa parte da frutose é oxidada (~45 a 49%) em um período de 3 a 7 horas, incluindo a entrada dos carbonos na síntese de ácidos graxos ou glicerol [52,53]. Apesar de ter pequeno efeito lipogênico direto, o potencial hiperlipêmico da frutose foi demonstrado neste estudo a partir de maior delta do pico de TG em 4h (~25 mg/dL), quando comparado à dextrose. Tal efeito já havia sido observado por outros autores de forma aguda [22,24,54,55] e crônica (≥ 7 dias), em homens e/ou mulheres [56-59]. Esse resultado encontrado vai ao encontro de revisão sistemática com meta-análise do nosso grupo, na qual foi observado uma diferença média de 13,55 mg/dL (IC 95%: 1,6-25,49 mg/dL), em indivíduos saudáveis (dados não publicados). Outras meta-análises foram publicadas com desfechos similares, mas resultados discrepantes. Evans *et al* [60], avaliaram o efeito agudo da substituição isoenergética de glicose ou sacarose por frutose e não observaram alteração nos TG pós-prandiais (efeito geral para glicose e sacarose, $p = 0,15$ e $p = 0,42$, respectivamente). Já Wang *et al* [61], investigaram o efeito crônico (> 1 semana) da ingestão de frutose e mostraram uma tendência não significativa (diferença média padronizada, 0,14 [IC 95%: -0,02-0,30]; $p = 0,09$) do aumento dos TG pós-prandiais, gerando efeito sobre indivíduos saudáveis (diferença média padronizada, 0,30 [IC 95%: 0-0,6]; $p = 0,05$) e sobrepesos/obesos (diferença média padronizada, 0,69 [IC 95%: 0,2-1,19]; $p = 0,006$), mas não em diabéticos (diferença média padronizada, 0 [IC 95%: -0,15-0,14]; $p = 0,96$). Os autores, que declararam conflitos de interesse para apoio financeiro da indústria de alimentos, citam o excesso energético como o fator principal deste resultado.

Apesar de não haver diferença estatística, a AUC total de TG foi ~11% e ~9% maior da condição FRUT para DEX, nos dias 1 e 2, respectivamente. Já a iAUC de TG foi ~11% e ~27% maior entre as mesmas condições, nos dias 1 e 2, respectivamente. Os mecanismos associados ao aumento dos TG no período pós-prandial pela frutose parecem ter origem direta, a partir da síntese de ácidos graxos e glicerol nos hepatócitos [62,19], e indireta por um pico tardio e/ou menor remoção de lipoproteínas ricas em TG (quilomícrons e VLDL) do plasma por redução da ativação da LPL do tecido adiposo [63]. Em nosso estudo, o aumento do pico de TG com o consumo de frutose não pode ser explicado por alterações das partículas de VLDL, uma vez que permaneceu inalterado durante as condições e tempos.

Os TG representam um importante marcador de risco DCV, portanto estratégias de prevenção e tratamento das dislipidemias, como a atividade física/exercício, são interessantes ferramentas de saúde pública [5,8]. O exercício aeróbio, quando executado no dia anterior, é capaz de reduzir a LPP, ~12h após a sessão [28,31,40]. O efeito agudo hipotrigliceridêmico do exercício dura < 42 h [64] e parece estar associado ao aumento da oxidação de gorduras, redução da secreção hepática [65] e/ou maior remoção plasmática de VLDL-TG [66]. Em nosso estudo, o exercício aeróbio promoveu redução de ~30% na AUC total de TG PP, quando comparado à condição frutose e repouso, após ~12h (dia 1), sendo abolido em ~36h, após a sessão (dia 2). Além disso, não houve alterações das partículas de VLDL, o que suscita a possibilidade de outro mecanismo estar associado, como a redução da secreção hepática de apolipoproteína B-100 (Apo B-100) [66]wa, que parece estar relacionado com o aumento da sensibilidade à insulina no fígado [67].

A insulina é essencial para o transporte de glicose para o meio intracelular de tecidos insulino-dependentes, como o adiposo e o músculo esquelético. Além disso, ela atua regulando o balanço energético celular, modificando o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras e, por isso, possui implicações para diversas doenças crônicas [68,69]. Nossos resultados mostraram que a bebida rica em frutose promoveu maiores valores de glicemia nos minutos 120 e 240, entre as condições experimentais quando comparado à dextrose, no dia 1. Esse efeito pode ter relação com um aumento da produção de glicose pelo fígado [70] ou, apesar de não haver diferença estatística, simplesmente por uma AUC total e iAUC de insulina ~22% e ~33% maior, respectivamente, na condição dextrose. Nesse sentido, Evans *et al* [60] avaliaram o efeito agudo da substituição isoenergética de glicose ou sacarose por frutose sobre a glicemia e insulinemia pós-prandiais. Com relação à glicemia, os autores encontraram menor pico PP, em indivíduos normoglicêmicos (diferença média (mg/dL), -37,08 [IC 95%: -41,4;-32,58]; $p < 0,0001$). Esse efeito se manteve quando era realizada uma análise de sensibilidade para bebidas e alimentos ricos em glicose (ambos, $p < 0,0001$). Quando investigada a insulinemia PP, foi observado menores valores de pico, quando comparado à glicose, em indivíduos normoglicêmicos (diferença média ($\mu\text{U/mL}$), -0,045 [IC 95%: -0,052;-0,037]; $p < 0,0001$).

O exercício aeróbio é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina de forma aguda, em até 48h [71]. Nosso estudo também investigou o efeito residual da frutose e exercício sobre a insulina. Foi observado um aumento da AUC total e incremental entre 54 e 80% para as condições que receberam frutose, entre os dias 1 e 2, o que não ocorreu com a dextrose. Ao encontro dos nossos resultados, Ter Horst *et al* [69], observaram em recente meta-análise que o consumo crônico de frutose (> 7 dias) promove redução de sensibilidade hepática à insulina, em indivíduos não diabéticos (diferença média padronizada, 0,47 [IC 95%: 0,03-0,91]; $p = 0,04$). De forma benéfica, nosso estudo demonstrou que o exercício aeróbio foi capaz de aumentar a sensibilidade à insulina de forma transitória (mensurado pelo HOMA2-IR) no dia 1 (~12h), mas esse efeito não se manteve no dia 2 (~36h).

Algumas limitações podem ser destacadas: (1) apesar de haver controle dietético, foi fornecida uma bebida rica em açúcar (frutose ou dextrose), e não a dieta completa, aumentando a possibilidade de excesso energético (balanço energético positivo) [72]; (2) a não mensuração direta de quilomícrons, frações das lipoproteínas e apolipoproteínas, bem como a falta de um método mais robusto para verificar sensibilidade à insulina.

Em resumo, este estudo demonstrou que o consumo de bebida rica em frutose (0,5 g/kg), associado à refeição hiperlipídica (simulando alimentação do tipo *fast food*), promoveu exacerbação das concentrações plasmáticas de TG PP, no dia 1, sem efeito residual (dia 2). A inclusão de 45min de exercício aeróbio a 60% $\text{VO}_{2\text{pico}}$ provocou redução de ~30% na AUC total de TG PP, após ~12h, mas não após ~36h depois do consumo de frutose. Apesar de mais estudos serem necessários, os autores sugerem que homens sedentários, entre 20 e 40 anos, deveriam limitar o consumo de frutose às quantidades adotadas pela AHA (< 50g), principalmente a partir de bebidas adoçadas (como refrigerantes e sucos artificiais) e associadas a refeições ricas em gorduras. Em adição, a frequência do exercício físico parece ser essencial para promover um efeito hipolipêmico constante.

APOIO FINANCEIRO

JBF, JCRK, JQ e CEJM receberam bolsa de estudos pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES)

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schwemmer M (2001) Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 155 (2):517-523
2. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA (2007) Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 176 (8):1113-1120. doi:10.1503/cmaj.060963
3. Zilversmit DB (1976) Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 275:138-144
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres J, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB (2014) Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. doi:10.1161/CIR.0000000000000152
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217 (1):3-46
6. Simao AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, Murro AL, Campos A, Alessi A, Avezum A, Jr., Achutti AC, Miguel AC, Sousa AC, Lotemberg AM, Lins AP, Falud AA, Brandao AA, Sanjuliani AF, Sbissa AS, Alencar FA, Herdy AH, Polanczyk CA, Lantieri CJ, Machado CA, Scherr C, Stoll C, Amodeo C, Araujo CG, Saraiva D, Moriguchi EH, Mesquita ET, Fonseca FA, Campos GP, Soares GP, Feitosa GS, Xavier HT, Castro I, Giuliano IC, Rivera IV, Guimaraes IC, Issa JS, Souza JR, Faria NJ, Cunha LB, Pellanda LC, Bortolotto LA, Bertolami MC, Miname MH, Gomes MA, Tambascia M, Malachias MV, Silva MA, Iza MC, Magalhaes ME, Bacellar MS, Milani M, Wajngarten M, Ghorayeb N, Coelho OR, Villela PB, Jardim PC, Santos Filho RD, Stein R, Cassani RS, D'Avila RI, Ferreira RM, Barbosa RB, Povia RM, Kaiser SE, Ismael SC, Carvalho T, Giraldez VZ, Coutinho W, Souza WK (2013) [I Brazilian Guidelines for

cardiovascular prevention]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 101 (6 Suppl 2):1-63. doi:10.5935/abc.2013S012

7. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF, Jr., Smith SC, Jr., Stone NJ, Taubert KA (2002) AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 106 (3):388-391

8. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123 (20):2292-2333. doi:10.1161/CIR.0b013e3182160726

9. Nordestgaard BG, Varbo A (2014) Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 384 (9943):626-635. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6

10. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM (2012) Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 220 (1):22-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.012

11. Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D (2007) Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *The British journal of nutrition* 98 (3):458-473. doi:10.1017/S000711450774268X

12. Plaisance EP, Fisher G (2014) Exercise and dietary-mediated reductions in postprandial lipemia. *Journal of nutrition and metabolism* 2014:902065. doi:10.1155/2014/902065

13. Jeppesen J, Chen YD, Zhou MY, Wang T, Reaven GM (1995) Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 62 (6):1201-1205

14. Cohen JC, Schall R (1988) Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. *The American journal of clinical nutrition* 48 (4):1031-1034

15. Roche HM (1999) Dietary carbohydrates and triacylglycerol metabolism. *The Proceedings of the Nutrition Society* 58 (1):201-207

16. Koutsari C, Hardman AE (2001) Exercise prevents the augmentation of postprandial lipaemia attributable to a low-fat high-carbohydrate diet. *The British journal of nutrition* 86 (2):197-205

17. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD (2008) Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in lipid research* 47 (5):307-318

18. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Lewis GF (2013) Novel role of enteral monosaccharides in intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 33 (5):1056-1062. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300769

19. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS (2008) Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *The Journal of nutrition* 138 (6):1039-1046

20. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB (2010) Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 303 (15):1490-1497. doi:10.1001/jama.2010.449
21. Stanhope KL, Griffen SC, Bair BR, Swarbrick MM, Keim NL, Havel PJ (2008) Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. *The American journal of clinical nutrition* 87 (5):1194-1203
22. Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M (2013) Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 20 (6):591-600
23. Abraha A, Humphreys SM, Clark ML, Matthews DR, Frayn KN (1998) Acute effect of fructose on postprandial lipaemia in diabetic and non-diabetic subjects. *The British journal of nutrition* 80 (2):169-175
24. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH, Keim NL, Cummings BP, Stanhope KL, Havel PJ (2009) Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (5):1562-1569. doi:10.1210/jc.2008-2192
25. Livesey G, Taylor R (2008) Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *The American journal of clinical nutrition* 88 (5):1419-1437
26. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, Wisloff U (2009) Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *Journal of the American College of Cardiology* 53 (2):200-206. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.033
27. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TL, Diament J, Guimaraes A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas AC, Coelho OR, Ramires JA (2013) [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 101 (4 Suppl 1):1-20. doi:10.5935/abc.2013S010
28. Gill JM, Hardman AE (2000) Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. *The American journal of clinical nutrition* 71 (2):465-471
29. Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, Cleland SJ, Packard CJ, Sattar N, Petrie JR, Caslake MJ (2004) Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *Journal of the American College of Cardiology* 44 (12):2375-2382. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.035
30. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE (2001) Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism: clinical and experimental* 50 (7):756-762. doi:10.1053/meta.2001.24199
31. Gill JM, Mees GP, Frayn KN, Hardman AE (2001) Moderate exercise, postprandial lipaemia and triacylglycerol clearance. *European journal of clinical investigation* 31 (3):201-207

32. Wilburn JR, Bourquin J, Wysong A, Melby CL (2015) Resistance Exercise Attenuates High-Fructose, High-Fat-Induced Postprandial Lipemia. *Nutrition and metabolic insights* 8:29-35. doi:10.4137/NMI.S32106
33. Bidwell AJ, Fairchild TJ, Redmond J, Wang L, Keslacy S, Kanaley JA (2014) Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Medicine and science in sports and exercise* 46 (11):2091-2098. doi:10.1249/MSS.0000000000000343
34. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM (2004) Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition* 79 (4):537-543
35. Marriott BP, Cole N, Lee E (2009) National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *The Journal of nutrition* 139 (6):1228S-1235S. doi:10.3945/jn.108.098277
36. Clarys JP, Provyn S, Marfell-Jones M, Van Roy P (2006) Morphological and constitutional comparison of age-matched in-vivo and post-mortem populations. *Morphologie* 90 (291):189-196
37. Zabotto CB (1996) Registro fotográfico para inqueritos dietéticos: utensílios e porções UNICAMP, São Paulo, Brazil
38. Robertson MD, Henderson RA, Vist GE, Rumsey RD (2002) Extended effects of evening meal carbohydrate-to-fat ratio on fasting and postprandial substrate metabolism. *The American journal of clinical nutrition* 75 (3):505-510
39. Choo VL, Sevenpiper JL (2015) The ecologic validity of fructose feeding trials: supraphysiological feeding of fructose in human trials requires careful consideration when drawing conclusions on cardiometabolic risk. *Front Nutr* 2:12. doi:10.3389/fnut.2015.00012
40. Lopes Kruger R, Costa Teixeira B, Boufleur Farinha J, Cauduro Oliveira Macedo R, Pinto Boeno F, Rech A, Lopez P, Silveira Pinto R, Reischak-Oliveira A (2016) Effect of exercise intensity on postprandial lipemia, markers of oxidative stress, and endothelial function after a high-fat meal. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 41 (12):1278-1284. doi:10.1139/apnm-2016-0262
41. Weir JB (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *The Journal of physiology* 109 (1-2):1-9
42. Wasserman K, McIlroy MB (1964) Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. *The American journal of cardiology* 14:844-852
43. Dekerle J, Baron B, Dupont L, Vanvelcenaher J, Pelayo P (2003) Maximal lactate steady state, respiratory compensation threshold and critical power. *European journal of applied physiology* 89 (3-4):281-288. doi:10.1007/s00421-002-0786-y
44. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (7):412-419
45. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP (1998) Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care* 21 (12):2191-2192

46. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011) Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Current vascular pharmacology* 9 (3):258-270
47. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Nordestgaard BG, Bilianou H, Panotopoulos G (2011) Definition of postprandial lipaemia. *Current vascular pharmacology* 9 (3):292-301
48. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011) Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Current vascular pharmacology* 9 (3):271-280
49. Jeukendrup AE, Wallis GA (2005) Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *International journal of sports medicine* 26 Suppl 1:S28-37. doi:10.1055/s-2004-830512
50. Sluik D, Engelen AI, Feskens EJ (2015) Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. *European journal of clinical nutrition* 69 (4):475-481. doi:10.1038/ejcn.2014.267
51. Hanover LM, White JS (1993) Manufacturing, composition, and applications of fructose. *The American journal of clinical nutrition* 58 (5 Suppl):724S-732S
52. Sun SZ, Empie MW (2012) Fructose metabolism in humans - What isotopic tracer studies tell us. *Nutrition and Metabolism* 9 (89)
53. Egli L, Lecoultre V, Cros J, Rosset R, Marques AS, Schneiter P, Hodson L, Gabert L, Laville M, Tappy L (2016) Exercise performed immediately after fructose ingestion enhances fructose oxidation and suppresses fructose storage. *The American journal of clinical nutrition* 103 (2):348-355. doi:10.3945/ajcn.115.116988
54. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ (2004) Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (6):2963-2972. doi:10.1210/jc.2003-031855
55. Saito H, Kato M, Yoshida A, Naito M (2015) The Ingestion of a Fructose-Containing Beverage Combined with Fat Cream Exacerbates Postprandial Lipidemia in Young Healthy Women. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 22 (6):645. doi:10.5551/jat.Erratum22681
56. Abdel-Sayed A, Binnert C, Le KA, Bortolotti M, Schneiter P, Tappy L (2008) A high-fructose diet impairs basal and stress-mediated lipid metabolism in healthy male subjects. *The British journal of nutrition* 100 (2):393-399. doi:10.1017/S000711450789547X
57. Bantle JP, Ratz SK, Thomas W, Georgopoulos A (2000) Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 72 (5):1128-1134
58. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyesen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ (2009) Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119 (5):1322-1334. doi:10.1172/JCI37385

59. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, Chen G, Fong TH, Lee V, Menorca RI, Keim NL, Havel PJ (2011) Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (10):E1596-1605. doi:10.1210/jc.2011-1251
60. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham JH, Mills KE (2017) Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. doi:10.3945/ajcn.116.145151
61. David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Chiavaroli L, Ha V, Mirrahimi A, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ (2014) Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 232 (1):125-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.019
62. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN (2007) Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American journal of clinical nutrition* 85 (6):1511-1520
63. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN (2007) Metabolic interaction of dietary sugars and plasma lipids with a focus on mechanisms and de novo lipogenesis. *The Proceedings of the Nutrition Society* 66 (1):52-59. doi:10.1017/S0029665107005290
64. Gabriel BM, Pugh J, Pruneta-Deloche V, Moulin P, Ratkevicius A, Gray SR (2013) The effect of high intensity interval exercise on postprandial triacylglycerol and leukocyte activation--monitored for 48 h post exercise. *PloS one* 8 (12):e82669. doi:10.1371/journal.pone.0082669
65. Gill JM, Frayn KN, Wootton SA, Miller GJ, Hardman AE (2001) Effects of prior moderate exercise on exogenous and endogenous lipid metabolism and plasma factor VII activity. *Clinical science (London, England : 1979)* 100 (5):517-527
66. Magkos F, Wright DC, Patterson BW, Mohammed BS, Mittendorfer B (2006) Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 290 (2):E355-E362
67. Watts GF, Ooi EM, Chan DC (2009) Therapeutic regulation of apoB100 metabolism in insulin resistance in vivo. *Pharmacol Ther* 123 (3):281-291. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.04.005
68. Wilcox G (2005) Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 26 (2):19-39
69. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ (2016) Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *The American journal of clinical nutrition* 104 (6):1562-1576. doi:10.3945/ajcn.116.137786
70. Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, Spinass GA, Berneis K (2013) Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes care* 36 (1):150-156. doi:10.2337/dc12-0540
71. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H (1988) Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *The American journal of physiology* 254 (3 Pt 1):E248-259
72. Laughlin MR, Bantle JP, Havel PJ, Parks E, Klurfeld DM, Teff K, Maruvada P (2014) Clinical research strategies for fructose metabolism. *Adv Nutr* 5 (3):248-259. doi:10.3945/an.113.005249

CAPÍTULO III: EFEITO DO CONSUMO CRÔNICO DE FRUTOSE SOBRE OS TRIGLICERÍDEOS PÓS-PRANDIAIS: UMA ATUALIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE

EFEITO DA FRUTOSE SOBRE OS TRIGLICERÍDEOS PÓS-PRANDIAIS

Rodrigo Cauduro Oliveira **Macedo**¹

Alexandra Ferreira **Vieira**¹

Cesar Eduardo Jacintho **Moritz**¹

Alvaro **Reischak-Oliveira**¹

¹ Grupo de Estudos em Fisiologia e Bioquímica do Exercício (GEFEX), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Autor para correspondência:

Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo

Rua Coronel Bordini, 1153/701 – Porto Alegre (RS) - CEP: 90440-001

Telefone: +5551996562740

E-mail: nutricionistarodrigomacedo@gmail.com

O estudo foi registrado no <http://www.crd.york.ac.uk/prospero> como CRD42017059987

CARTA DE APRESENTAÇÃO

Diversos fatores da dieta podem exacerbar a resposta hipertrigliceridêmica pós-prandial, como refeições ricas em açúcares. Dentre estes, destaca-se a frutose. Os efeitos do consumo de frutose sobre os triglicerídeos (TG), em jejum e pós-prandial (de forma aguda e crônica) já foram avaliados anteriormente por algumas revisões sistemáticas com meta-análise. Estes estudos apresentaram importante conflito de interesse declarado pelos investigadores a partir de patrocínio da indústria de alimentos e demonstraram efeitos negativos somente quando este contribui com excesso de energia na dieta. Portanto o objetivo do presente estudo foi reexaminar o efeito crônico (≥ 7 dias) do consumo de frutose sobre os TG no período pós-prandial, em adolescentes e adultos.

Os resultados do presente estudo contribuirão para a ciência da nutrição a partir do melhor entendimento do efeito crônico do consumo de frutose sobre a hipertrigliceridemia pós-prandial e um possível aumento do risco cardiovascular. Desta forma, possibilitará a revisão de resultados anteriormente publicados por outros autores, visando integrar as diretrizes de prescrição nutricional e saúde pública.

RESUMO

Reexaminar o efeito crônico (≥ 7 dias) do consumo de frutose sobre os TG no período pós-prandial, em adolescentes e adultos. A busca foi realizada em Março de 2017 e utilizou diferentes bancos de dados eletrônicos, como *Medline*® (Pubmed®), Embase® e Cochrane. A revisão considerou estudos, em humanos, de ensaio clínico (paralelo ou cruzado) que avaliaram o efeito do consumo de frutose por um período ≥ 7 dias. A extração de dados foi realizada, de forma independente, por dois investigadores. O desfecho extraído foi o delta absoluto da concentração TG em período de 4h pós-prandial. Os resultados foram apresentados como diferenças médias dos deltas entre os tratamentos com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Os cálculos foram realizados utilizando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística dos efeitos de tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochrane e teste de inconsistência I^2 . A meta-análise das 12 intervenções selecionadas ($n = 318$), mostrou que a frutose gerou uma maior variação (delta) das concentrações de triglicerídeos no período pós-prandial, comparada a outro carboidrato (amido ou glicose) (diferença média: 8,02 mg/dL; IC 95%: 0,46-15,58; I^2 : 74%). A heterogeneidade alta foi gerada quase exclusivamente por um estudo. A retirada deste não alterou o resultado total da meta-análise. Os achados desta revisão sistemática com meta-análise demonstraram o efeito negativo do consumo de frutose sobre os TG pós-prandiais, de forma crônica, em indivíduos saudáveis, sobrepesos/obesos, mas não em diabéticos. Recomendações para a população são necessárias a fim de limitar o consumo, principalmente a partir de líquidos (por exemplo, bebidas adoçadas).

O estudo foi registrado no <http://www.crd.york.ac.uk/prospero> como CRD42017059987

Palavras-chave: frutose, lipemia pós-prandial, açúcar, metabolismo de gorduras, meta-análise

ABSTRACT

To reexamine the chronic effect (≥ 7 days) of fructose consumption on TG in the postprandial period, in adolescents and adults. The search was conducted in March 2017 and used different electronic databases such as Medline® (Pubmed®), Embase® and Cochrane. The study considered human, parallel or crossover clinical trials that assessed the effect of fructose consumption for ≥ 7 days. Two independent reviewers extracted data. The extracted endpoint was the absolute delta of the TG concentration in the 4h postprandial period. The results were presented as delta mean differences between treatments with 95% confidence intervals (95% CI). Calculations were performed using random effects models. The statistical heterogeneity of treatment effects between the studies was assessed by the Cochran Q test and the I^2 inconsistency test. The meta-analysis of the 12 selected interventions (n = 318) showed that fructose produced a greater variation (delta) in triglyceride concentrations in the postprandial period compared to another carbohydrate (starch or glucose) (mean difference: 8,02 mg/dL, 95% CI: 0.46-15.58, I^2 : 74%). High heterogeneity was generated almost exclusively by one study. The withdrawal of this did not change the total result of the meta-analysis. The key findings of this systematic review with meta-analysis demonstrated the negative effect of a chronic intake of fructose on postprandial TG, in healthy, overweight/obese, but not in diabetics. Recommendations are necessary in order to limit consumption, especially from liquids (eg sweetened drinks).

The trial was registered at <http://www.crd.york.ac.uk/prospero> as CRD42017059987

Keywords: fructose, postprandial lipemia, sugar, fat metabolism, meta-analysis

INTRODUÇÃO

A Lipemia Pós-Prandial (LPP) é o processo complexo e dinâmico que envolve a alteração dos lipídeos e lipoproteínas, após uma ou mais refeições⁽¹⁾. Desde 1947, foi sugerido o papel aterogênico da elevada LPP⁽²⁾ e, conseqüentemente, na patogênese de doenças cardiovasculares (DCV)^(3; 4; 5; 6; 7). A elevação exagerada dos triglicérides (TG), no período pós-prandial, representa uma resposta anormal do metabolismo e está associada ao aumento da morbimortalidade^(8; 9) pela redução da sensibilidade à insulina⁽¹⁰⁾ e aumento da disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo⁽¹¹⁾.

Diversos fatores da dieta podem exacerbar a resposta hipertrigliceridêmica pós-prandial, como refeições ricas em açúcares^(5; 12; 13; 14). Dentre estes, destaca-se a frutose. Diferentes estudos demonstraram o efeito de dietas ricas em frutose sobre a elevação de TG no período pós-prandial^(15; 16), parecendo haver uma relação de dose-dependência para quantidades acima de 50 g/dia⁽¹⁷⁾. Os mecanismos parecem estar associados ao estímulo da lipogênese hepática^(14; 18), redução da sensibilidade à insulina^(18; 19), secreção e/ou redução do *clearance* de VLDL-TG⁽²⁰⁾. Por esta ligação com o aumento de lipídeos e lipoproteínas aterogênicas, é sugerido o papel indireto da frutose no aumento do risco de DCV⁽⁸⁾.

O efeito do consumo de frutose sobre os TG, em jejum^(17; 21; 22), pós-prandial de forma aguda^(17; 23) e crônica^(17; 24), já foram avaliados anteriormente por algumas revisões sistemáticas com meta-análise. Dois desses estudos^(21; 24), com importante conflito de interesse declarado pelos investigadores a partir de patrocínio da indústria de alimentos, demonstraram efeitos negativos somente quando este contribui com excesso de energia na dieta. Portanto o objetivo do presente estudo foi reexaminar o efeito crônico (≥ 7 dias) do consumo de frutose sobre os TG no período pós-prandial, em adolescentes e adultos.

MÉTODOS

Todo o processo deste trabalho foi elaborado a partir das orientações das diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)^(25; 26). Esta revisão foi registrada em <http://www.crd.york.ac.uk/prospero> como CRD42017059987

Critério de Elegibilidade

A revisão considerou estudos, em humanos, de ensaio clínico (paralelo ou cruzado) que avaliaram o efeito do consumo de frutose (dissolvida pura em meio líquido ou mista - adicionada em algum alimento e preparação) por um período ≥ 7 dias. A intervenção deveria ser comparada com qualquer outro carboidrato que não contivesse frutose na composição química, não necessitando haver equilíbrio energético entre os comparadores. Doenças ou exercício não limitaram a busca. Foi avaliado o efeito do consumo de frutose sobre a concentração de TG no período pós-prandial, comparado a outro carboidrato (sem frutose) de forma hiper ou isocalórica. Estudos que avaliaram a intervenção de forma aguda foram excluídos. Em caso de estudos com diversas publicações, somente um foi incluído.

Estratégia de Busca

A busca foi realizada em Março de 2017 e utilizou diferentes bancos de dados eletrônicos, como *Medline*® (Pubmed®), *Embase*® e *Cochrane*, e de forma manual a partir das referências dos estudos inclusos. A busca foi composta e associada pelos seguintes termos (e seus respectivos entretermos): “*fructose*”, “*triglycerides*”, “*hyperlipidemia*”. Não foi delimitado o tipo ou ano do estudo a fim ampliar a busca. Estudos foram limitados à língua inglesa, portuguesa e espanhola. A estratégia de busca está detalhada em anexo.

Seleção dos Estudos

Primeiramente, foram avaliados títulos e resumos, de forma independente por dois investigadores (A.F.V e C.E.J.M.), de todos os estudos encontrados na busca. Eventuais resumos que não apresentassem informações suficientes a respeito dos critérios de inclusão e exclusão foram avaliados em separado. Posteriormente, deu-se a avaliação do estudo na íntegra e consequente seleção pelos revisores, de forma independente. A seleção dos artigos baseou-se nos critérios de elegibilidade adotados previamente. Eventuais desacordos foram resolvidos por consenso e, em casos de persistência, por um terceiro investigador (R.C.O.M). O viés de duplicação de amostra foi controlado pela leitura do período e local de recrutamento e, em casos necessários, contato com o pesquisador do estudo.

Extração dos dados

Formulários padronizados, utilizando o software Microsoft Office Excel®, foram adotados para a devida extração dos dados, realizado de forma independente por dois revisores (A.F.V e C.E.J.M.). As características principais dos estudos selecionados foram detalhadas, como: autor, ano de publicação, população e amostra, métodos, intervenção, desfecho e resultados. Eventuais desacordos eram resolvidos por consenso ou por um terceiro investigador (R.C.O.M). Dados faltantes eram solicitados ao pesquisador do estudo em questão. Em caso de ausência de resposta, negativa de fornecimento ou perda de dados, o artigo foi excluído. Quando possível, resultados foram obtidos de gráficos a partir do *software DigitizeIt®* (I. Bormann, Alemanha). Foram excluídos os estudos onde o comparador não era um carboidrato e/ou com intervenção aguda (< 7 dias), bem como os que utilizavam a intervenção com infusão do carboidrato intravenosa.

O desfecho extraído foi o delta absoluto da concentração TG em período de 4h pós-prandial. Os deltas foram calculados a partir dos valores de pico (4h) e os valores basais (imediatamente antes da refeição) por representar bem a curva de TG pós-prandial^(6; 27; 28; 29). Valores em mmol/L foram transformados em mg/dL multiplicando 88,5. O desvio padrão do delta foi imputado pela equação proposta por Higgins *et al*⁽³⁰⁾.

Estudos com dois ou mais grupos comparadores ou de intervenção com a mesma amostra foram inclusos somente uma vez. Quando o estudo apresentava mais de um comparador (outro carboidrato) com a intervenção (frutose), os dados extraídos foram extraídos de forma única pela seguinte prioridade: amido > glicose.

Avaliação do risco de viés

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluiu a adequada geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento dos participantes e/ou terapeuta, cegamento dos avaliadores dos desfechos e descrição das perdas e exclusões, conforme proposto pela Cochrane⁽³¹⁾. Quando estas características eram descritas no documento publicado, considerou-se que os critérios foram atendidos e estes foram classificados como “baixo risco” e, caso contrário, como “alto risco”. Os estudos que não descreveram estes dados foram classificados como “risco não claro”. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores (A.F.V. e C.E.J.M).

Análise dos dados

Os resultados foram apresentados como diferenças médias dos deltas entre os tratamentos com intervalos de confiança de 95% (IC). A diferença média expressa a diferença do efeito da intervenção, quando os valores do desfecho são padronizados. Os cálculos foram realizados utilizando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística dos efeitos de tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochrane e teste de inconsistência I², em que se considerou que valores acima de 50% indicavam heterogeneidade alta⁽³²⁾. A meta-análise compreendeu a comparação do consumo de frutose *versus* qualquer outro carboidrato, sem frutose na composição, sobre a variação dos triglicerídeos pós-prandiais (expressas pelos valores dos deltas) imediatamente antes da refeição (0) e o pico de 4h. O valor de $\alpha \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram realizadas análises de sensibilidade: patrocínio dos investigadores, randomização, balanço energético, forma do carboidrato fornecido, tipo de comparador, tempo de intervenção (*follow up*), quantidade de carboidrato fornecido. A subdivisão por quantidades maiores ou menores que 87g se baseou no percentil 95 (p95) do consumo de frutose na população americana⁽³³⁾. Todas as análises foram realizadas utilizando o Review Manager versão 5.3 (Colaboração Cochrane).

RESULTADOS

Resultados da pesquisa

Um total de 3337 estudos foram identificados como elegíveis na busca das bases de dados. Retiradas as duplicatas, 2805. Destes, determinou-se que 2797 eram irrelevantes baseados na revisão de título e/ou resumo, remanescendo 8 estudos. A partir da leitura na íntegra, todos os 8 foram inclusos neste trabalho^(18; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40), sendo 12 intervenções de interesse, detalhado na **figura 1**.

Descrição dos estudos

A descrição completa dos estudos está presente na **tabela 1**. Das 12 intervenções selecionadas, 5 eram com indivíduos saudáveis (41,6%)^(35; 37; 39; 40), 4 com diabéticos (33,3%)^(34; 36) e 3 com sobrepesos/obesos (25%)^(38; 39; 40). Um total de 318 participantes fez parte desta meta-análise, sendo 148 homens (46,6%) e 170 mulheres (53,4%), com idade mediana de 31 anos (variação, 17-64 anos).

Das intervenções selecionadas, a maioria foi realizada com desenho cruzado (83,3%) e randomizado (75%), exclusivamente em ambiente externo ao laboratório (41,6%). Na maior parte das intervenções (75%) era fornecida todos as bebidas e alimentos da dieta.

A quantidade de frutose fornecida nos estudos teve uma mediana de 92,6g (variação, 50-182g) ou 20% da energia total da dieta (variação, 10-25%), sendo fornecida majoritariamente na forma mista (sólida mais líquida) (58,3%). Não foram selecionados estudos que contivessem frutose na composição do comparador, como sacarose e xarope de milho rico em frutose. Desta forma, 50% das intervenções utilizaram glicose e 50% amido como comparadores. O tempo mediano da intervenção foi 28 dias (variação, 8-70 dias).

A dieta dos participantes foi composta, na sua maioria (83,3%), por 55% de carboidratos, 15% de proteínas e 30% de gorduras. O balanço energético foi estimado em neutro (8 intervenções), positivo (2 intervenções). Duas intervenções tiveram períodos distintos (positivo e neutro), porém não foram separadas por apresentar quantidade energética e de macronutrientes iguais entre a intervenção e o comparador (isoenergética).

O tempo de análise da variável em questão, TG pós-prandial, mais comum foi 4h (41,6%). Essa medida foi escolhida a *priori* justamente pela maior parte dos estudos apresentarem o valor de pico desta medida e ser a forma mais representativa da curva lipêmica^(6; 27; 28; 29).

O apoio financeiro foi extraído e detalhado das intervenções, sendo que 41,6% apresentavam, além de agência, o financiamento do estudo pela indústria, o que pode gerar conflito de interesses e alterar o desfecho do estudo^(41; 42).

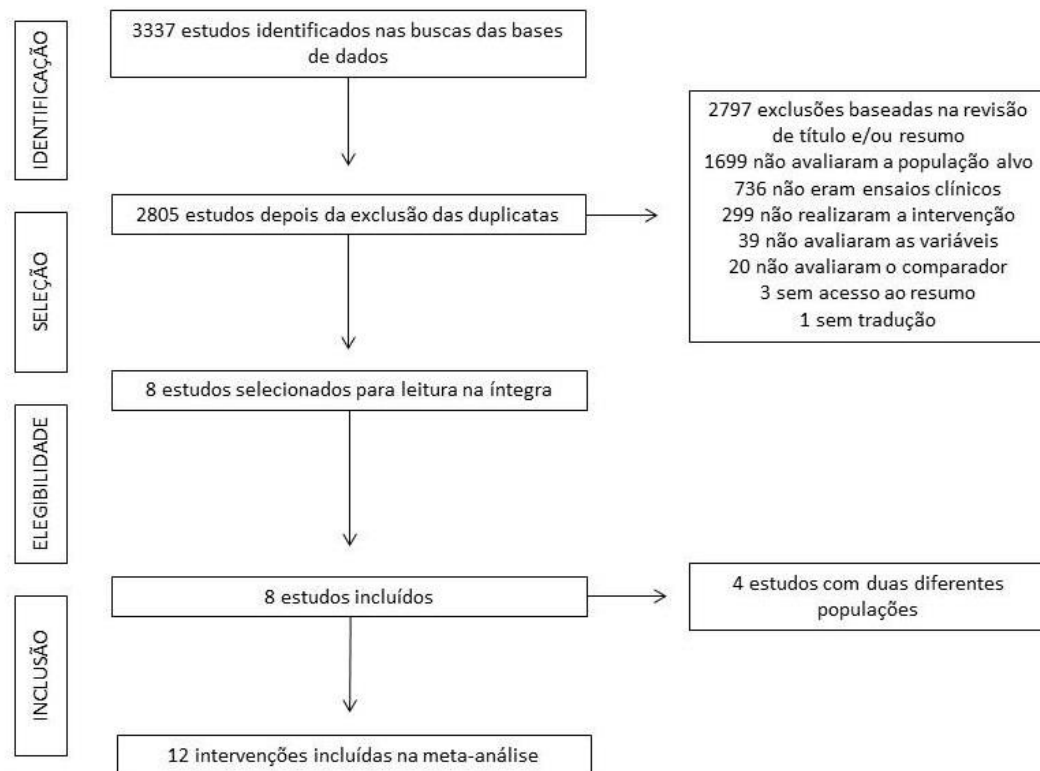


Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos.

Risco de viés

Entre os estudos incluídos, destaca-se que 75% apresentaram randomização adequada, 16,6% ocultação de alocação, 33,3% cegamento dos participantes e investigadores, 16,6% cegamento dos avaliadores dos desfechos analisados, 33,3% descrição das perdas amostrais, conforme descritos nas **figuras 2 e 3**.

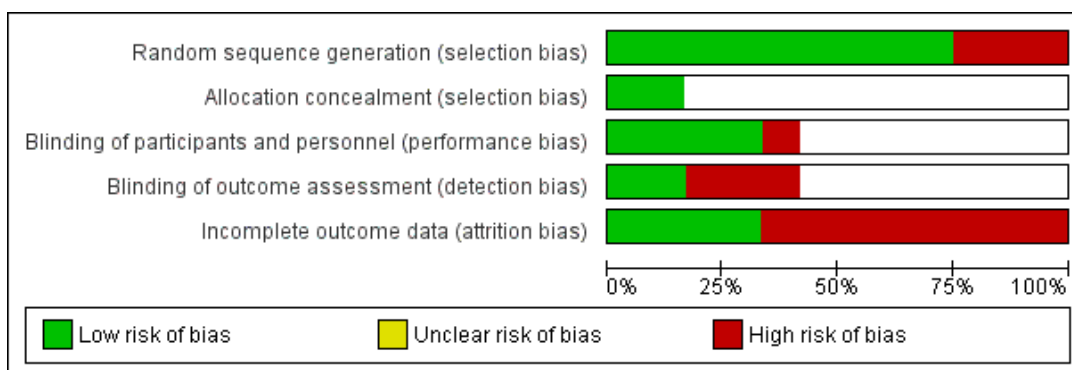


Figura 2: Risco de viés dos estudos incluídos (em percentual)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)
Bantle et al., 1986a DM1	+				-
Bantle et al., 1986b DM2	+				-
Bantle et al., 1992a DM1	+				-
Bantle et al., 1992b DM2	+				-
Bantle et al., 2000a Mulheres	+				-
Bantle et al., 2000b Homens	+				-
Heden et al., 2014a Obesos	+		+	-	+
Heden et al., 2014b Eutróficos	+		+	-	+
Stanhope et al., 2009	-	+	+	+	+
Stanhope et al., 2011	-	+	+	-	+
Swanson et al., 1992	+				-
Swarbrick et al., 2008	-		-	-	-

Figura 3: Resumo do risco de viés dos estudos incluídos

Triglicerídeos Pós-Prandiais

Comparada a outro carboidrato (amido ou glicose), a frutose gerou uma maior variação (delta) das concentrações de triglicerídeos no período pós-prandial, avaliada em 4h (diferença média: 8,02 mg/dL; IC 95%: 0,46-15,58; I²: 74%). Houve uma heterogeneidade alta e significativa ($p < 0,0001$) gerada quase exclusivamente por um estudo⁽³⁹⁾. A retirada deste não alterou o resultado total da meta-análise (**figura 4**)

A análise dos subgrupos mostrou maior variação das concentrações de triglicerídeos para indivíduos sobrepesos/obesos (diferença média: 11,47 mg/dL; IC 95%: 4,51-18,44; I²: 0%) e saudáveis (diferença média: 13,55 mg/dL; IC 95%: 1,6-25,49; I²: 76%), mas não em diabéticos (diferença média: -2,77 mg/dL; IC 95%: -10,54-4,99; I²: 0%). A heterogeneidade alta nos indivíduos saudáveis ($p = 0,002$) foi gerada exclusivamente por um estudo⁽³⁹⁾. A retirada deste não alterou o resultado do subgrupo.

Em função da alta heterogeneidade, foram realizadas análises de sensibilidade nas intervenções para: (a) Financiamento: Indústria/Agência (diferença média: -2,63 mg/dL; IC 95%: -9,86-4,6; $p = 0,48$; I²: 0%) e Agência (diferença média: 15,20 mg/dL; IC 95%: 7,4-23,0; $p = 0,0001$; I²: 65%) (**apêndice 1**); (b) Quantidade de carboidrato: <

87g (diferença média: 6,97 mg/dL; IC 95%: 2,14-11,8; $p = 0,005$; I^2 : 0%) e $> 87g$ (diferença média: 7,55mg/dL; IC 95%: -6,4-21,49; $p = 0,29$; I^2 : 81%). A subdivisão por quantidades maiores ou menores que 87g se baseou no p95 do consumo de frutose na população americana⁽³³⁾ (**apêndice 2**); (c) Randomização: Sim (diferença média: 3,93 mg/dL; IC 95%: -1,42-9,29; $p = 0,26$; I^2 : 21%) e Não (diferença média: 22,8 mg/dL; IC 95%: 17,96-27,64; $p < 0,00001$; I^2 : 0%) (**apêndice 3**); (d) Balanço Energético: Positivo (diferença média: 14,78 mg/dL; IC 95%: 3,94-25,62; $p = 0,008$; I^2 : 82%) e Neutro (diferença média: 3,11 mg/dL; IC 95%: -4,8-11,01; $p = 0,44$; I^2 : 36%) (**apêndice 4**); (e) Forma da Frutose: Líquida (diferença média: 14,78 mg/dL; IC 95%: 5,94-23,62; $p = 0,001$; I^2 : 76%) e Mista (diferença média: -0,42 mg/dL; IC 95%: -7,58-6,75; $p = 0,91$; I^2 : 6%) (**apêndice 5**); (f) Comparador: Amido (diferença média: 1,19 mg/dL; IC 95%: -7,73-9,51; $p = 0,78$; I^2 : 40%) e Glicose (diferença média: 15,33 mg/dL; IC 95%: 6,02-24,64; $p = 0,001$; I^2 : 70%) (**apêndice 6**); (g) *Follow up*: < 30 dias (diferença média: 4,92 mg/dL; IC 95%: -4,41-14,25; $p = 0,30$; I^2 : 83%) e > 30 dias (diferença média: 16,85 mg/dL; IC 95%: 6,35-27,34; $p = 0,002$; I^2 : 0%) (**apêndice 7**).

Aparentemente os investigadores e/ou estudos que receberam apoio financeiro da indústria tiveram uma tendência em não demonstrar aumento das concentrações de TG com o consumo de frutose. Intervenções não randomizadas, balanço energético positivo, frutose na forma líquida, comparador glicose, tempo total de intervenção maior que 30 dias (*follow up*) geraram influência na análise total.

DISCUSSÃO

O maior achado desta revisão sistemática com meta-análise é que o consumo crônico de frutose (> 7 dias) promove maior variação da concentração de triglicerídeos, no período pós-prandial, quando comparada a outro carboidrato (glicose ou amido). Essa variação (delta), do período de jejum para o pico de 4h, ficou em cerca de 8,02 mg/dL. Este efeito ocorreu em indivíduos saudáveis, sobrepesos/obesos, mas não em diabéticos.

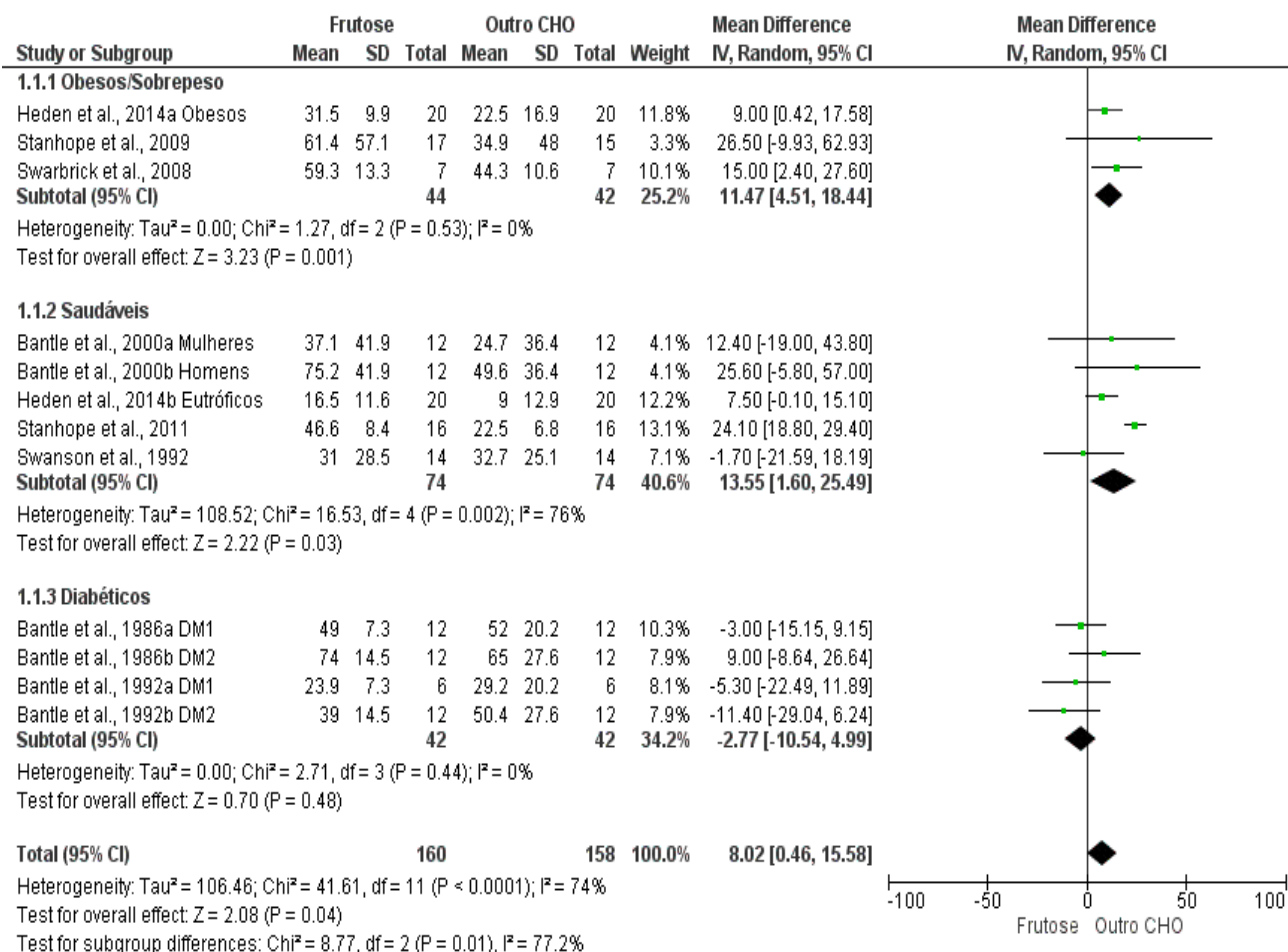


Figura 4: Forest plot do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicéridos pós-prandiais em indivíduos sobrepesos/obesos, saudáveis e diabéticos. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.

A frutose é absorvida na porção final do duodeno e no íleo, no intestino delgado, a partir de um processo não dependente de sódio. A partir da circulação portal, o monossacarídeo é transportado para o fígado, onde pode ser convertido à glicose, lactato, glicogênio, glicerol e ácidos graxos^(43; 44; 45), independente da secreção de insulina⁽³⁹⁾. Aparentemente, em indivíduos saudáveis, a frutose é oxidada em ~45%, em um período de 3 a 6 horas após a ingestão, incluindo a entrada dos carbonos na rota lipogênica⁽⁴³⁾. O efeito hiperlipêmico pós-prandial da frutose parece ser origem direta a partir da síntese de ácidos graxos e glicerol nos hepatócitos^(14; 20), e indireta pela menor remoção de TG do plasma por redução da ativação de Lipase Lipoproteica (LPL) do tecido adiposo⁽²⁰⁾.

Diferentes estudos demonstram que dietas ricas em frutose induzem alterações no metabolismo lipídico em indivíduos eutróficos e sobrepesos/obesos^(15; 18; 39; 46). A adição de frutose (1,0 – 3,0g/kg/dia) à dieta promove o aumento de lipemia em jejum^(15; 47; 48) e pós-prandial^(16; 18; 39). Além disso, está associada à redução da sensibilidade hepática à insulina⁽⁴⁹⁾, mesmo em doses moderadas (40 g/dia)⁽¹⁹⁾, e diminuição da oxidação de gorduras⁽⁵⁰⁾.

Foi realizada uma série de análises de sensibilidades a fim de verificar a heterogeneidade dos resultados encontrados. Uma das análises acentuou a relação do apoio financeiro de indústria e resultados nulos da frutose sobre os TG pós-prandiais. Claramente o conflito de interesse pode interferir nas conclusões de determinado estudo⁽⁴²⁾. Atualmente, discute-se a influência do financiamento da indústria alimentícia sobre inúmeros desfechos de saúde e como isso pode modificar diretrizes na área de nutrição^(41; 51; 52). Algumas revisões sistemáticas com meta-análise já foram publicadas sobre os efeitos da frutose sobre lipídeos sanguíneos^(17; 21; 53), controle glicêmico no diabetes⁽⁵⁴⁾, pressão arterial⁽⁵⁵⁾, marcadores de esteatose hepática não-alcoólica⁽⁵⁶⁾, ganho de peso⁽⁵⁷⁾, ácido úrico⁽⁵⁸⁾, TG pós-prandiais⁽²⁴⁾. Todos estes estudos receberam apoio financeiro da indústria de alimentos, que produz e/ou utiliza frutose nos produtos, devendo os dados ser interpretados com cautela.

O balanço energético é regulado pela relação entre o consumo e gasto energético, sendo um ponto crítico para os indivíduos de quaisquer espécies⁽⁵⁹⁾. O consumo de açúcares está associado ao ganho de peso e gordura corporal⁽⁶⁰⁾. Nesse sentido, dois pontos importantes merecem destaque: 1) o consumo de açúcares na forma líquida (ou bebidas adoçadas) gera maior sensação de fome, quando comparado à forma sólida, e pode promover um aumento de consumo energético^(61; 62); (2) a ingestão de frutose é capaz de gerar menor sensação de saciedade (comparada à glicose)⁽⁶³⁾, podendo promover consumo energético aumentado. Combinadamente os dois fatores supracitados podem gerar balanço energético positivo e, conseqüentemente, provocar ganho de peso, obesidade e alterações lipêmicas em jejum ou pós-prandiais. Por isso, a *American Heart Association* (AHA) recomenda consumir < 50g por dia para controle dos lipídeos sanguíneos⁽⁸⁾.

A quantidade mediana de frutose entre os estudos selecionados foi de ~93g, o que representa, no mínimo, ~86% acima do que a AHA recomenda, porém somente ~7% acima do p95 do consumo da população americana⁽³³⁾. Foi encontrado nesta meta-análise que quantidades menores que 87g de frutose ao dia já são suficientes para

promover variação nos TG pós-prandiais, como demonstrado em meta-análises anteriores que observou limiar de 50 g/dia para a população geral⁽¹⁷⁾ e 60 g/dia para diabéticos tipo 2⁽⁵³⁾. Esses limiares são muito próximo do consumo médio (49g) pela população americana⁽³³⁾ e holandesa⁽⁶⁴⁾. Entretanto alguns autores sugerem que este efeito só ocorre, quando há balanço energético positivo ou a frutose está gerando uma condição hipercalórica comparada a outro carboidrato^(21; 24). Tal efeito foi igualmente encontrado em nosso estudo a partir da análise de sensibilidade.

A recente meta-análise de Evans *et al*⁽²³⁾ não encontrou diferença nos TG pós-prandiais com o consumo agudo de frutose, quando comparado à glicose ou sacarose. Os autores, inclusive, propõem a substituição desses açúcares por frutose, uma vez que não encontraram alterações lipêmicas e redução da glicemia e insulinemia, no período pós-prandial. Nossa visão é totalmente contrária, uma vez que nossa análise de sensibilidade mostrou que o tempo total de intervenção (*follow up*) maior que 30 dias geraram influência na variação de TG. Apesar de cada vez mais estudado, os efeitos do consumo crônico de frutose ainda são discordantes, em função de inúmeros fatores de confusão, e não estão totalmente elucidados na literatura⁽⁶⁵⁾.

Algumas limitações estão presentes no nosso estudo: (1) os dados mostraram alta heterogeneidade. A análise de sensibilidade demonstrou que, quase exclusivamente, esse efeito estava sendo gerado por um estudo⁽³⁹⁾. Entretanto a retirada deste não altera o resultado dos subgrupos e total da meta-análise; (2) a inclusão de um estudo com adolescentes⁽⁴⁰⁾ pode gerar um fator de confusão, mas foi considerado importante por representar o efeito metabólico da intervenção em diferentes faixas etárias; (3) um estudo⁽³⁸⁾ não demonstrou claramente a quantidade de frutose fornecida (em gramas e/ou % da dieta) e, nesse caso, teve que ser imputado; (4) a quantidade de frutose variou bastante entre os estudos (50-182g), demonstrando a falta de padronização de intervenção e, muitas vezes, o fornecimento de doses suprafisiológicas⁽⁶⁶⁾.

Os achados desta revisão sistemática com meta-análise atualizam os resultados anteriormente descritos por Wang *et al*⁽²⁴⁾ e demonstram o efeito negativo do consumo de frutose sobre os TG pós-prandiais, de forma crônica (≥ 7 dias), em indivíduos adolescentes e adultos saudáveis, sobrepesos/obesos, mas não em diabéticos. Dado que a ingestão de frutose, em longo prazo, pode promover alterações lipêmicas e que a hipertrigliceridemia no período pós-prandial está associada ao aumento da morbimortalidade, recomendações para a população são necessárias a fim de limitar o consumo, principalmente a partir de líquidos (por exemplo, bebidas adoçadas). Estudos

longitudinais (> 30 dias), bem controlados e com doses habituais de consumo, entre 49 e 87g (próximas da média e p95 da população), se fazem necessários para esclarecer a inter-relação de frutose, lipemia e doenças cardiovasculares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos os autores Timothy Daniel Heden, Jill Kanaley e John Sievenpiper pelas respostas por e-mail, e Josianne Krause e Daniel Umpierre pelo auxílio na análise dos dados.

APOIO FINANCEIRO

CEJM recebe bolsa de doutorado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES).

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum.

AUTORIA

RCOM formulou a questão de pesquisa; AFV e CEJM realizaram a leitura e extração dos dados. AFV, CEJM, RCOM analisaram os dados. RCOM, AFV, CEJM e ARO escreveram, revisaram e aperfeiçoaram o artigo.

REFERÊNCIAS

1. Ooi TC, Nordestgaard BG (2011) Methods to study postprandial lipemia. *Current vascular pharmacology* 9, 302-308.
2. Moreton JR (1947) Atherosclerosis and Alimentary Hyperlipemia. *Science* 106, 190-191.
3. Stefanutti C, Labbadia G, Athyros VG (2014) Hypertriglyceridaemia, postprandial lipaemia and non-HDL cholesterol. *Current pharmaceutical design* 20, 6238-6248.
4. Lairon D, Defoort C (2011) Effects of nutrients on postprandial lipemia. *Current vascular pharmacology* 9, 309-312.
5. Lairon D, Lopez-Miranda J, Williams C (2007) Methodology for studying postprandial lipid metabolism. *European journal of clinical nutrition* 61, 1145-1161.

6. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J *et al.* (2011) Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Current vascular pharmacology* 9, 258-270.
7. Mora S, Rifai N, Buring JE *et al.* (2008) Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 118, 993-1001.
8. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C *et al.* (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123, 2292-2333.
9. Nordestgaard BG, Varbo A (2014) Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 384, 626-635.
10. Bansal S, Buring JE, Rifai N *et al.* (2007) Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 298, 309-316.
11. Bae JH, Bassenge E, Kim KB *et al.* (2001) Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 155, 517-523.
12. Cohen JC, Noakes TD, Benade AJ (1989) Postprandial lipemia and chylomicron clearance in athletes and in sedentary men. *The American journal of clinical nutrition* 49, 443-447.
13. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN (2007) Metabolic interaction of dietary sugars and plasma lipids with a focus on mechanisms and de novo lipogenesis. *The Proceedings of the Nutrition Society* 66, 52-59.
14. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT *et al.* (2008) Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *The Journal of nutrition* 138, 1039-1046.
15. Abdel-Sayed A, Binnert C, Le KA *et al.* (2008) A high-fructose diet impairs basal and stress-mediated lipid metabolism in healthy male subjects. *The British journal of nutrition* 100, 393-399.
16. Bidwell AJ, Fairchild TJ, Redmond J *et al.* (2014) Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Medicine and science in sports and exercise* 46, 2091-2098.
17. Livesey G, Taylor R (2008) Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *The American journal of clinical nutrition* 88, 1419-1437.

18. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL *et al.* (2009) Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119, 1322-1334.
19. Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA *et al.* (2013) Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes care* 36, 150-156.
20. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN (2007) Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American journal of clinical nutrition* 85, 1511-1520.
21. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V *et al.* (2015) Effect of Fructose on Established Lipid Targets: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *J Am Heart Assoc* 4, e001700.
22. Evans RA, Frese M, Romero J *et al.* (2017) Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages has little effect on fasting blood glucose, insulin, or triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*.
23. Evans RA, Frese M, Romero J *et al.* (2017) Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*.
24. David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ *et al.* (2014) Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 232, 125-133.
25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J *et al.* (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine* 151, W65-94.
26. Shamseer L, Moher D, Clarke M *et al.* (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)* 349, g7647.
27. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Nordestgaard BG *et al.* (2011) Definition of postprandial lipaemia. *Current vascular pharmacology* 9, 292-301.
28. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP *et al.* (2011) Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Current vascular pharmacology* 9, 271-280.

29. Weiss EP, Fields DA, Mittendorfer B *et al.* (2008) Reproducibility of postprandial lipemia tests and validity of an abbreviated 4-hour test. *Metabolism: clinical and experimental* 57, 1479-1485.
30. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J *et al.* (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed)* 339, b2700.
31. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. (2008) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, *Cochrane book series*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ *et al.* (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 327, 557-560.
33. Marriott BP, Cole N, Lee E (2009) National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *The Journal of nutrition* 139, 1228S-1235S.
34. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW (1986) Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 256, 3241-3246.
35. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W *et al.* (2000) Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 72, 1128-1134.
36. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W *et al.* (1992) Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes care* 15, 1468-1476.
37. Swanson JE, Laine DC, Thomas W *et al.* (1992) Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 55, 851-856.
38. Swarbrick MM, Stanhope KL, Elliott SS *et al.* (2008) Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *The British journal of nutrition* 100, 947-952.
39. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V *et al.* (2011) Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96, E1596-1605.
40. Heden TD, Liu Y, Park YM *et al.* (2014) Moderate amounts of fructose- or glucose-sweetened beverages do not differentially alter metabolic health in male and female adolescents. *The American journal of clinical nutrition* 100, 796-805.

41. Mozaffarian D (2017) Conflict of Interest and the Role of the Food Industry in Nutrition Research. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 317, 1755-1756.
42. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B *et al.* (2017) Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, MR000033.
43. Sun SZ, Empie MW (2012) Fructose metabolism in humans - What isotopic tracer studies tell us. *Nutrition and Metabolism* 9.
44. Elliott SS, Keim NL, Stern JS *et al.* (2002) Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American journal of clinical nutrition* 76, 911-922.
45. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM (2004) Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition* 79, 537-543.
46. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM *et al.* (2005) Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 54, 1907-1913.
47. Egli L, Lecoultre V, Theytaz F *et al.* (2013) Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. *Diabetes* 62, 2259-2265.
48. Le KA, Faeh D, Stettler R *et al.* (2006) A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *The American journal of clinical nutrition* 84, 1374-1379.
49. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R *et al.* (2016) Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *The American journal of clinical nutrition* 104, 1562-1576.
50. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM *et al.* (2012) Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *European journal of clinical nutrition* 66, 201-208.
51. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M *et al.* (2013) Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. *PLoS Med* 10, e1001578; discussion e1001578.
52. Chartres N, Fabbri A, Bero LA (2016) Association of Industry Sponsorship With Outcomes of Nutrition Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 176, 1769-1777.

53. Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S *et al.* (2009) Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes care* 32, 1930-1937.
54. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ *et al.* (2012) Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes care* 35, 1611-1620.
55. Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ *et al.* (2012) Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension* 59, 787-795.
56. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ *et al.* (2014) Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European journal of clinical nutrition* 68, 416-423.
57. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A *et al.* (2012) Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 156, 291-304.
58. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ *et al.* (2012) The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *The Journal of nutrition* 142, 916-923.
59. Dietrich MO, Horvath TL (2013) Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 36, 65-73.
60. Te Morenga L, Mallard S, Mann J (2012) Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)* 346, e7492.
61. Johnson RK, Appel LJ, Brands M *et al.* (2009) Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 120, 1011-1020.
62. Cassady BA, Considine RV, Mattes RD (2012) Beverage consumption, appetite, and energy intake: what did you expect? *The American journal of clinical nutrition* 95, 587-593.
63. Page KA, Chan O, Arora J *et al.* (2013) Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 309, 63-70.

64. Sluik D, Engelen AI, Feskens EJ (2015) Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. *European journal of clinical nutrition* 69, 475-481.
65. Tappy L, Le KA (2010) Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 90, 23-46.
66. Choo VL, Sievenpiper JL (2015) The ecologic validity of fructose feeding trials: supraphysiological feeding of fructose in human trials requires careful consideration when drawing conclusions on cardiometabolic risk. *Front Nutr* 2, 12.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos^a

Estudo	Sujeitos	Idade (média ± dp ou variação) (anos)	Local da Intevenção	Desenho do Estudo	Controle de Consumo^b	Randomização
Sobrepesos/Obesos						
Stanhope <i>et al</i> , 2009 ^{(18)h}	32 (16H, 16M)	53 ± 10 (H) 54 ± 5,6 (M)	Ext/ Lab	Paralelo	Dietético (Lab) Suplementação (Externo)	Não
Swarbrick <i>et al</i> , 2008 ⁽³⁸⁾	7 (0H, 7M)	64 ± 7,9	Lab	Cruzado	Dietético	Não
Heden <i>et al</i> , 2014 ⁽⁴⁰⁾ⁱ	20 (11H, 9M)	17 ± 0,5 (H) 17 ± 0,6 (M)	Ext	Cruzado	Dietético	Sim
Saudáveis						
Bantle <i>et al</i> , 2000 ⁽³⁵⁾ⁱ	12M	29 ± 7,3 (<40a) 51 ± 4,9 (>40a)	Ext	Cruzado	Dietético	Sim
Bantle <i>et al</i> , 2000 ⁽³⁵⁾ⁱ	12H	31 ± 7,3 (<40a) 54 ± 9,8 (>40a)	Ext	Cruzado	Dietético	Sim
Stanhope <i>et al</i> , 2011 ^{(39)h}	32 (18H, 14M)	27 ± 7,0	Ext/Lab	Paralelo	Dietético (Lab) Suplementação (Externo)	Não
Swanson <i>et al</i> , 1992 ⁽³⁷⁾	14 (7H, 7M)	34 (19-60)	Ext	Cruzado	Dietético	Sim
Heden <i>et al</i> , 2014 ⁽⁴⁰⁾ⁱ	20 (9H, 11M)	18 ± 0,6 (H) 18 ± 0,4 (M)	Ext	Cruzado	Suplementação	Sim
Diabéticos						
Bantle <i>et al</i> , 1986 ⁽³⁴⁾	12 DM1 (6H, 6M)	23 (15-32)	Lab	Cruzado	Dietético	Sim
Bantle <i>et al</i> , 1986 ⁽³⁴⁾	12 DM2 (5H, 7M)	62 (36-80)	Lab	Cruzado	Dietético	Sim

Bantle <i>et al</i> , 1992 ⁽³⁶⁾	6 DM1 (3H, 3M)	23 (18-34)	Ext/Lab	Cruzado	Dietético	Sim
Bantle <i>et al</i> , 1992 ⁽³⁶⁾	12 DM2 (4H, 8M)	62 (40-72)	Ext/Lab	Cruzado	Dietético	Sim

^a DM1: Diabetes tipo 1; DM2: Diabetes tipo 2; H: Homens; M: Mulheres; Lab: Laboratório; Ext: Externo ao laboratório;

^b Controle de consumo: Dietético, quando todos os alimentos, bebidas e suplementos eram fornecidos. Suplementação, quando somente o carboidrato de intervenção era fornecido pelo investigador.

^c A quantidade de carboidrato administrada em gramas por dia (g/d) e percentual da energia total da dieta (%). Quando precedido por “~”, representa a quantidade média estimada reportada indiretamente pelo estudo. Em casos de indisponibilidade de dados, o valor foi calculado a partir de 25% do total de uma dieta de 2000 kcal.

^d Frutose poderia ser fornecida na forma líquida (na forma de bebida adoçada) ou mista (a partir de alimentos sólidos e bebida adoçadas).

^e Comparador se refere ao outro carboidrato (controle) fornecido em conjunto com a intervenção (frutose), independente de ser isso ou hipercalórico.

^f Valores de energia dos macronutrientes para carboidratos: proteínas: gorduras informados no estudo

^g Representa a relação entre o consumo e o gasto energético dos participantes. Positivo quando havia um superávit energético. Neutro quando ambos eram considerados equivalentes.

^h Dois estudos tiveram períodos em laboratório (balanço energético neutro) e em ambiente externo (balanço energético positivo), porém não houve diferença energética entre os protocolos (frutose vs glicose) do estudo (isocalóricos).

ⁱ Dois estudos caracterizaram os participantes de acordo com a idade, quantidade de gordura ou índice de massa corporal. Desfecho foi analisado com todos incluídos, mas não foi detalhada a idade média do grupo ou subgrupo total.

Continuação da Tabela

Estudo	Dose de Frutose^c	Forma de Consumo^d	Comparador^e	Tempo de Intervenção (dias)	Dieta^f	Balço Energético^g	Tempo de Análise (h)	Apoio Financeiro
Sobrepesos/Obesos								
Stanhope et al, 2009	~182g ($\geq 25\%$)	Líquido	Glicose	70	55:15:30	Neutro/Positivo	24	Agência
Swarbrick et al, 2008	~125g (25%)	Líquido	Amido	70	55:15:30	Neutro	14	Agência
Heden et al, 2014	50g (10%)	Líquido	Glicose	15	50:16:34	Positivo	12	Agência
Saudáveis								
Bantle et al, 2000	70g (14%)	Misto	Glicose	42	55:15:30	Neutro	24	Agência
Bantle et al, 2000	70g (14%)	Misto	Glicose	42	55:15:30	Neutro	24	Agência
Stanhope et al, 2011	~145g (25%)	Líquido	Glicose	15	55:15:30	Neutro/Positivo	24	Agência
Swanson et al, 1992	100g (20%)	Misto	Amido	28	55:15:30	Neutro	4	Agência/Indústria
Heden et al, 2014	50g (10%)	Líquido	Glicose	15	50:16:34	Positivo	12	Agência
Diabéticos								
Bantle et al, 1986	85,25g (21%)	Misto	Amido	8	55:15:30	Neutro	4	Agência/Indústria
Bantle et al, 1986	85,25g (21%)	Misto	Amido	8	55:15:30	Neutro	4	Agência/Indústria
Bantle et al, 1992	100g (20%)	Misto	Amido	28	55:15:30	Neutro	4	Agência/Indústria
Bantle et al, 1992	100g (20%)	Misto	Amido	28	55:15:30	Neutro	4	Agência/Indústria

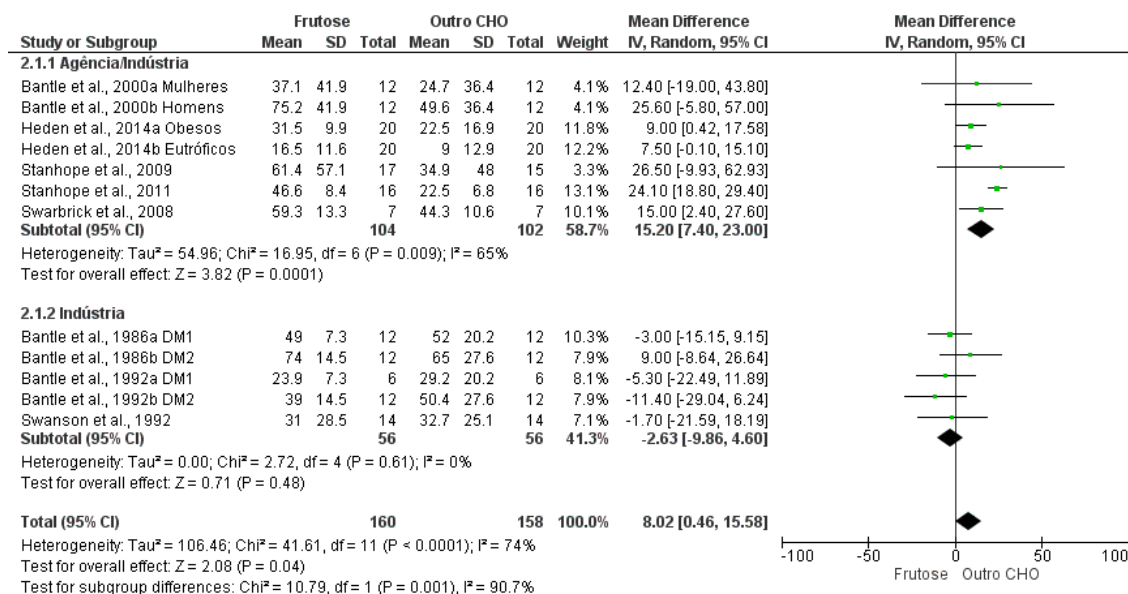
ANEXO

Estratégia de busca realizada nas bases de dados

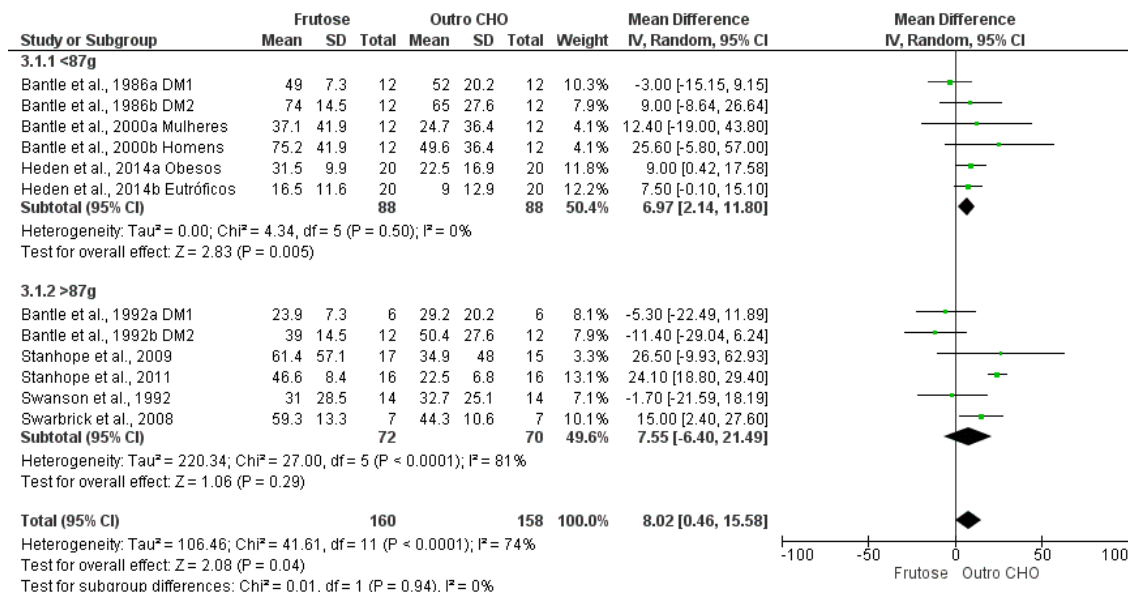
“Energy Drinks”[Mesh] OR “Carbonated Beverages”[Mesh] OR sweetened beverages OR fructose beverages OR sugary beverages OR caloric beverages OR soda OR pop OR soft drinks OR cola OR fruit drinks OR sports drinks OR fruitades OR vitamin water OR lemonade OR iced tea OR squash OR juice OR sweetened drinks OR energy drinks OR caloric drinks OR sugary drinks OR sweetened beverage OR fructose beverage OR sugary beverage OR caloric beverage OR sugary drink OR soft drink OR fruit drink OR sports drink OR energy drink OR caloric drink OR “Fructose OR Levulose OR Fleboplast Levulosa OR Levulosa, Fleboplast OR Levulosa Grifols OR Levulosado Vitulia OR Levulosa Braun OR Levulosado Braun OR Levulosa Ife OR Levulosado Bieffe Medit OR Apir Levulosa OR Levulosa, Apir OR Levulosa Mein OR Plast Apyr AND "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR alpha-Lipoprotein Cholesterol OR Cholesterol, alpha-Lipoprotein OR “alpha Lipoprotein Cholesterol OR HDL Cholesterol OR High Density Lipoprotein Cholesterol OR Cholesterol, HDL2 OR HDL2 Cholesterol OR HDL(2) Cholesterol OR Cholesterol, HDL3 OR HDL3 Cholesterol OR HDL(3) Cholesterol OR “Triglycerides”[Mesh]” OR Triacylglycerol OR Triacylglycerols OR "Hyperlipidemias"[Mesh] OR Hyperlipemia OR Hyperlipemias OR Hyperlipidemia OR Lipidemia OR Lipidemias OR Lipemia OR Lipemias OR lipaemia OR lipaemias OR "Cholesterol, VLDL"[Mesh] OR VLDL Cholesterol OR Pre-beta-Lipoprotein Cholesterol OR Cholesterol, Pre-beta-Lipoprotein OR Pre beta Lipoprotein Cholesterol OR Very Low Density Lipoprotein Cholesterol OR Prebetalipoprotein Cholesterol OR Cholesterol, Prebetalipoprotein OR "Lipoproteins, VLDL"[Mesh] OR VLDL Lipoproteins OR Prebeta-Lipoproteins OR Prebeta Lipoproteins OR Very-Low-Density Lipoproteins OR Lipoproteins, Very-Low-Density OR Very Low Density Lipoproteins OR Pre-beta-Lipoproteins OR Pre beta Lipoproteins OR Lipoproteins, VLDL2 OR VLDL2 Lipoproteins OR Lipoprotein VLDL II OR Lipoproteins, VLDL1 OR VLDL1 Lipoproteins OR Lipoproteins, VLDL I OR Lipoproteins, VLDL3 OR VLDL3 Lipoproteins OR Lipoproteins, VLDL III OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR Low Density Lipoprotein Cholesterol OR beta-Lipoprotein Cholesterol OR Cholesterol, beta-Lipoprotein OR beta Lipoprotein Cholesterol OR LDL Cholesterol OR Cholesteryl Linoleate, LDL OR

LDL Cholesteryl Linoleate OR "Apolipoproteins"[Mesh] OR apolipoproteins AND
 "Epidemiology"[MESH] OR "Epidemiologic Studies"[MESH] OR "Intervention Studies"
 [MESH] OR "cohort" OR "cohorts" OR "incident" OR "incidence" OR "prospective" OR
 "follow-up" OR "predict" OR "predicted" OR "prediction" OR "prognosis" OR "case-
 control" OR "case-cohort" OR "cross-sectional" OR "observational" OR "observe" OR
 "observed" OR "association" OR "associations" OR "associated" OR "intervention" OR
 "interventions" OR "clinical trial" OR "clinical trials" OR "randomized" OR "randomised"
 OR "randomly" OR "random" OR (overview[TI] OR review[TI] OR synthesis[TI] OR
 summary[TI] OR cochrane[TI] OR analysis[TI]) AND (reviews[TI] OR meta-analyses[TI]
 OR articles[TI] OR umbrella[TI]) OR "umbrella review"[TIAB] OR (meta-review[TIAB]
 OR metareview[TIAB]) OR ((overview*[TI] OR reviews[TI]) AND (systematic[TI] OR
 cochrane[TI])) OR (reviews[TIAB] AND (meta[TIAB] OR published[TIAB] OR
 quality[TIAB] OR included[TIAB] OR summar*[TIAB])) OR ("cochrane reviews"[TIAB])
 OR (evidence[TI] AND (reviews[TI] OR meta-analyses[TI]))

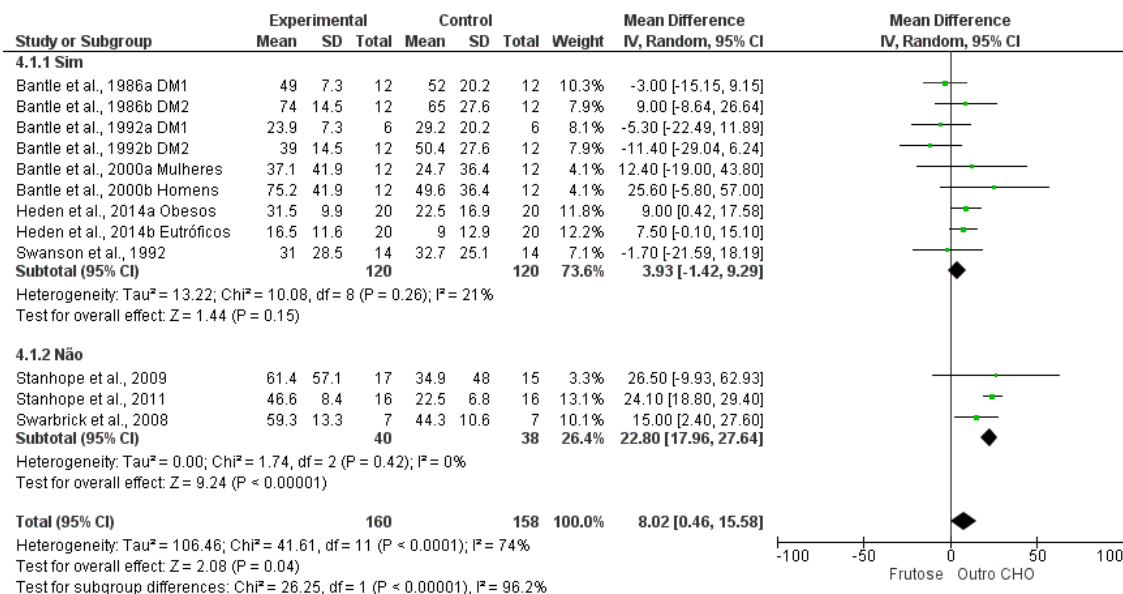
APÊNDICES



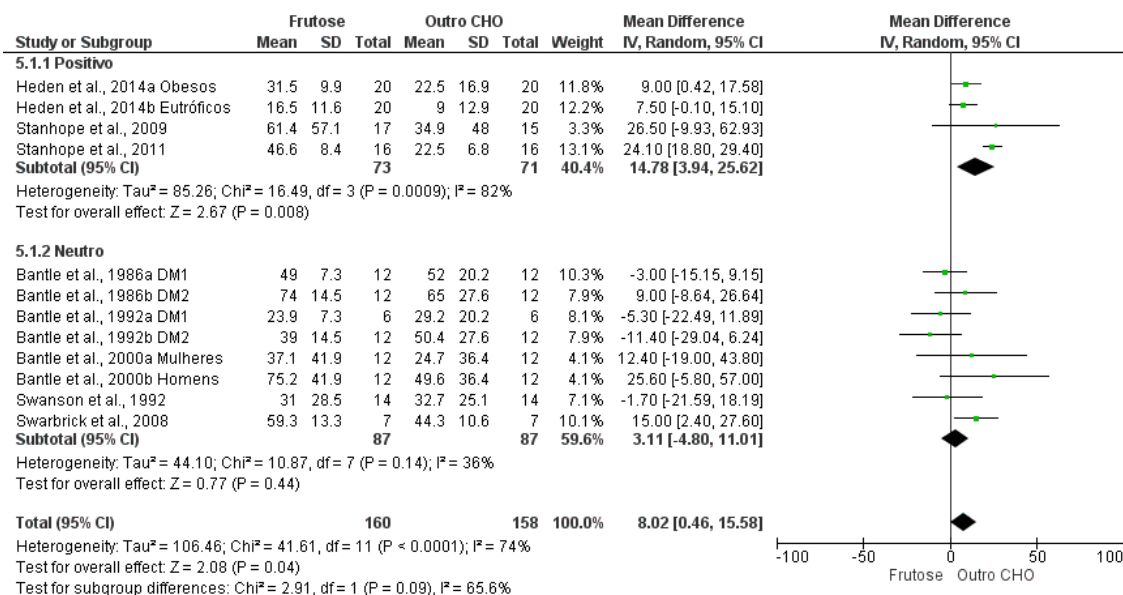
Apêndice 1: Forest plot do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com o financiamento. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.



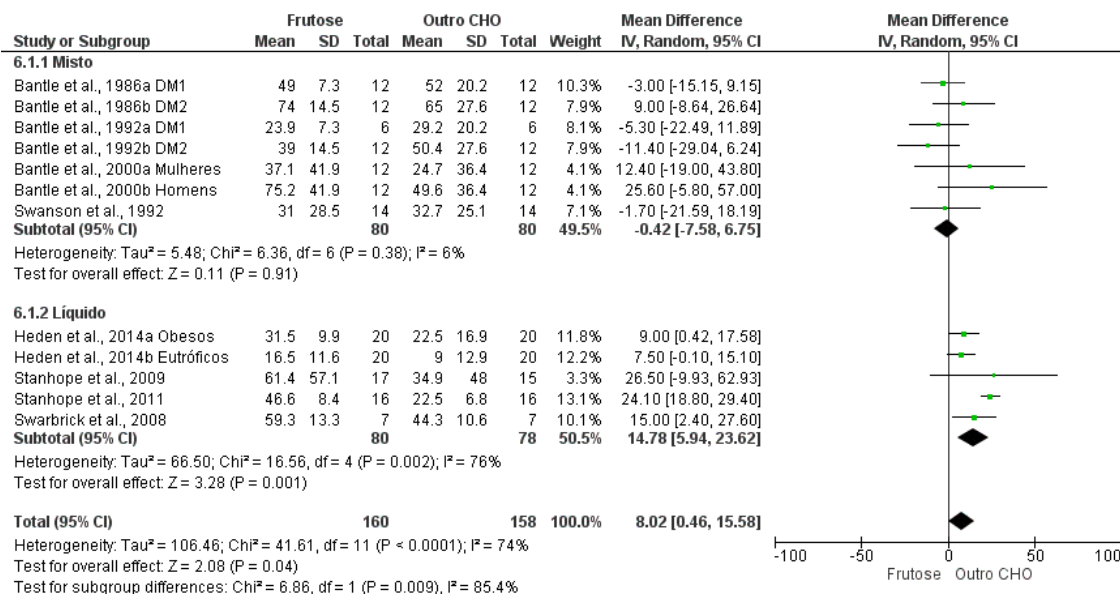
Apêndice 2: Forest plot do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com a quantidade de carboidrato ofertado. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato. <87g: menos que 87g de frutose ou comparador. >87g: mais que 87g de frutose ou comparador.



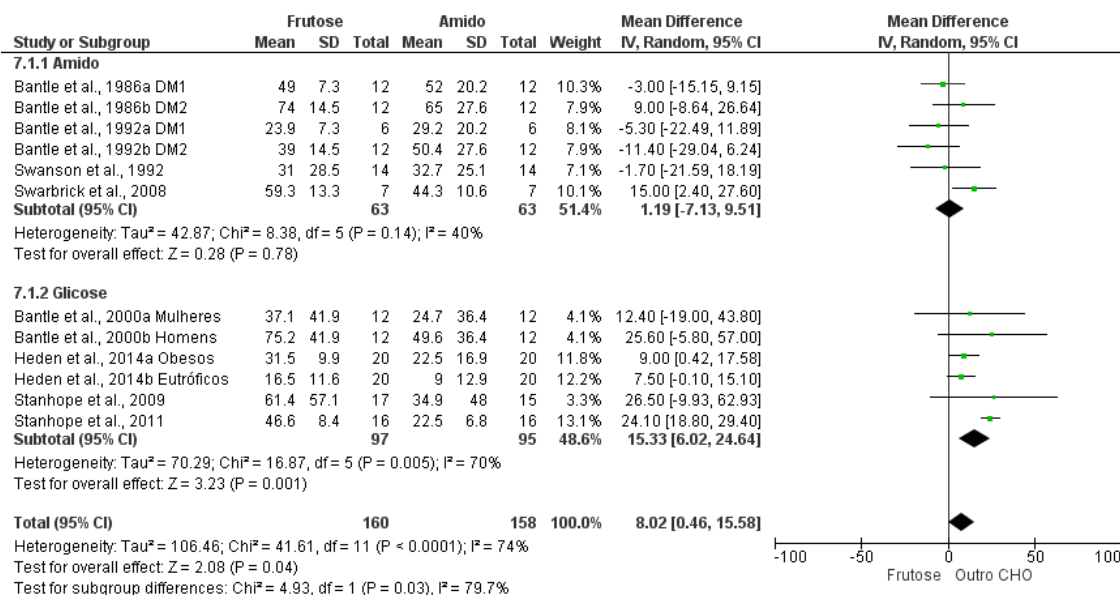
Apêndice 3: *Forest plot* do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com a randomização dos estudos. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.



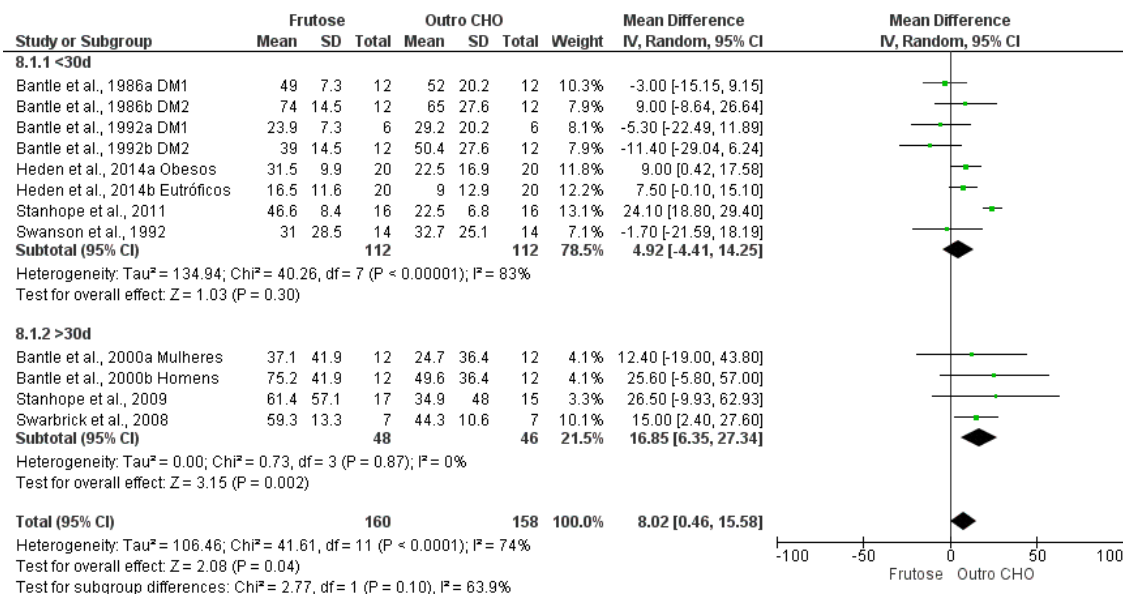
Apêndice 4: *Forest plot* do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com o balanço energético avaliado. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.



Apêndice 5: *Forest plot* do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com a forma do carboidrato fornecido. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.



Apêndice 6: *Forest plot* do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com o comparador. A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato.



Apêndice 7: *Forest plot* do efeito do consumo de frutose ou outro carboidrato sobre os triglicerídeos pós-prandiais de acordo com o tempo de intervenção (*follow up*). A estimativa para cada grupo (subtotal) e o efeito combinado do efeito (total) estão detalhados. Os dados estão em diferença média e IC 95% (mg/dL) do delta entre jejum e pico de 4h. Valores de significância para o modelo de efeito randômico. CHO: carboidrato. <30d: menos que 30 dias. >30d: mais que 30 dias.

CAPÍTULO IV: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao contrário de estudos anteriores que usaram doses suprafisiológicas, um dos diferenciais do nosso protocolo foi utilizar quantidade de frutose (~36g) habitualmente consumida por homens entre 19 e 50 anos (~45 a 63 g/dia) e pela população americana e holandesa em geral (~49 g/dia) de forma a simular uma refeição do tipo *fast food*. Foi demonstrado que o consumo de bebida rica em frutose (0,5 g/kg), associado à refeição hiperlipídica, promoveu exacerbação das concentrações plasmáticas de TG PP, no dia 1, sem efeito residual (dia 2). A inclusão de 45min de exercício aeróbio a 60%VO_{2pico} provocou redução de ~30% na AUC total de TG PP, após ~12h, mas não após ~36h depois do consumo de frutose.

O maior achado da revisão sistemática com meta-análise foi que o consumo crônico de frutose (> 7 dias) promove maior variação da concentração de triglicerídeos, no período pós-prandial, quando comparada a outro carboidrato (glicose ou amido). Essa variação (delta), do período de jejum para o pico de 4h, ficou em cerca de 8,02 mg/dL. Este efeito ocorreu em indivíduos sobrepesos/obesos e saudáveis, mas não em diabéticos.

Em suma, de forma aguda e crônica (> 7 dias), foi demonstrado o efeito negativo do consumo de frutose sobre a LPP. Dado que a ingestão de frutose, em longo prazo, pode promover alterações lipêmicas e que a hipertrigliceridemia no período pós-prandial está associada ao aumento da morbimortalidade, recomendações para a população são necessárias a fim de limitar o consumo, principalmente a partir de líquidos (por exemplo, bebidas adoçadas). Sugere-se que homens sedentários, entre 20 e 40 anos, deveriam limitar o consumo de frutose às quantidades adotadas pela *AHA* (< 50g), principalmente a partir de bebidas adoçadas (como refrigerantes e sucos artificiais) e associadas a refeições ricas em gorduras. Em adição, a frequência do exercício físico parece ser essencial para promover um efeito hipolipêmico constante.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-SAYED, A. et al. A high-fructose diet impairs basal and stress-mediated lipid metabolism in healthy male subjects. **Br J Nutr**, v. 100, n. 2, p. 393-9, Aug 2008.

ABRAHA, A. et al. Acute effect of fructose on postprandial lipaemia in diabetic and non-diabetic subjects. **Br J Nutr**, v. 80, n. 2, p. 169-75, Aug 1998.

AEBERLI, I. et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. **Diabetes Care**, v. 36, n. 1, p. 150-6, Jan 2013.

ALBRINK, M. J.; MAN, E. B. Serum triglycerides in coronary artery disease. **AMA Arch Intern Med**, v. 103, n. 1, p. 4-8, Jan 1959.

AUSTIN, G. L.; OGDEN, L. G.; HILL, J. O. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006. **Am J Clin Nutr**, v. 93, n. 4, p. 836-43, Apr 2011.

AUSTIN, M. A.; HOKANSON, J. E.; EDWARDS, K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol**, v. 81, n. 4A, p. 7B-12B, Feb 26 1998.

AVINS, A. L.; NEUHAUS, J. M. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? **Arch Intern Med**, v. 160, n. 13, p. 1937-44, Jul 10 2000.

BAE, J. H. et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. **Atherosclerosis**, v. 155, n. 2, p. 517-23, Apr 2001.

BANSAL, S. et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. **JAMA**, v. 298, n. 3, p. 309-16, Jul 18 2007.

BANTLE, J. P. et al. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n. 5, p. 1128-34, Nov 2000.

BARTER, P. J. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. **J Intern Med**, v. 259, n. 3, p. 247-58, Mar 2006.

BERRY, J. D. et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v. 366, n. 4, p. 321-9, Jan 26 2012.

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. 2091-8, Nov 2014.

BIGGERSTAFF, K. D.; WOOTEN, J. S. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. **Adv Physiol Educ**, v. 28, n. 1-4, p. 105-6, Dec 2004.

BRAY, G. A.; NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 4, p. 537-43, Apr 2004.

BREMER, A. A. et al. Fructose-fed rhesus monkeys: a nonhuman primate model of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. **Clin Transl Sci**, v. 4, n. 4, p. 243-52, Aug 2011.

BUTLER, D. UN targets top killers. **Nature**, v. 477, n. 7364, p. 260-1, Sep 15 2011.

CATAPANO, A. L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **Atherosclerosis**, v. 217, n. 1, p. 3-46, Jul 2011.

CHONG, M. F.; FIELDING, B. A.; FRAYN, K. N. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. **Am J Clin Nutr**, v. 85, n. 6, p. 1511-20, Jun 2007a.

_____. Metabolic interaction of dietary sugars and plasma lipids with a focus on mechanisms and de novo lipogenesis. **Proc Nutr Soc**, v. 66, n. 1, p. 52-9, Feb 2007b.

COHEN, J. C.; NOAKES, T. D.; BENAIDE, A. J. Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. **Am J Clin Nutr**, v. 47, n. 5, p. 825-7, May 1988.

COHEN, J. C.; SCHALL, R. Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. **Am J Clin Nutr**, v. 48, n. 4, p. 1031-4, Oct 1988.

CORDAIN, L. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **Am J Clin Nutr**, v. 81, n. 2, p. 341-54, Feb 2005.

COX, C. L. et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. **Eur J Clin Nutr**, v. 66, n. 2, p. 201-8, Feb 2012.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. **JAMA**, v. 302, n. 18, p. 1993-2000, Nov 11 2009.

EBERLY, L. E.; STAMLER, J.; NEATON, J. D. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 9, p. 1077-83, May 12 2003.

EGLI, L. et al. Exercise performed immediately after fructose ingestion enhances fructose oxidation and suppresses fructose storage. **Am J Clin Nutr**, v. 103, n. 2, p. 348-55, Feb 2016.

EGLI, L. et al. Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. **Diabetes**, v. 62, n. 7, p. 2259-65, Jul 2013.

ELLIOTT, S. S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, v. 76, n. 5, p. 911-22, Nov 2002.

FAEH, D. et al. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. **Diabetes**, v. 54, n. 7, p. 1907-13, Jul 2005.

FIEBIG, R. et al. Exercise training down-regulates hepatic lipogenic enzymes in meal-fed rats: fructose versus complex-carbohydrate diets. **J Nutr**, v. 128, n. 5, p. 810-7, May 1998.

FORD, E. S. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. **N Engl J Med**, v. 356, n. 23, p. 2388-98, Jun 7 2007.

GABRIEL, B. M. et al. The effect of high intensity interval exercise on postprandial triacylglycerol and leukocyte activation--monitored for 48 h post exercise. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82669, 2013.

GILL, J. M. et al. Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 12, p. 2375-82, Dec 21 2004.

GILL, J. M. et al. Effects of prior moderate exercise on exogenous and endogenous lipid metabolism and plasma factor VII activity. **Clin Sci (Lond)**, v. 100, n. 5, p. 517-27, May 2001.

GILL, J. M.; HARDMAN, A. E. Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. **Am J Clin Nutr**, v. 71, n. 2, p. 465-71, Feb 2000.

GILL, J. M. et al. Moderate exercise, postprandial lipaemia and triacylglycerol clearance. **Eur J Clin Invest**, v. 31, n. 3, p. 201-7, Mar 2001.

HANOVER, L. M.; WHITE, J. S. Manufacturing, composition, and applications of fructose. **Am J Clin Nutr**, v. 58, n. 5 Suppl, p. 724S-732S, Nov 1993.

HEIDENREICH, P. A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 8, p. 933-44, Mar 1 2011.

HERD, S. L. et al. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. **Metabolism**, v. 50, n. 7, p. 756-62, Jul 2001.

INGELSSON, E. et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. **JAMA**, v. 298, n. 7, p. 776-85, Aug 15 2007.

JACKSON, K. G.; POPPITT, S. D.; MINIHANE, A. M. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. **Atherosclerosis**, v. 220, n. 1, p. 22-33, Jan 2012.

JEPPESEN, J. et al. Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. **Am J Clin Nutr**, v. 62, n. 6, p. 1201-5, Dec 1995.

JOHNSON, R. K. et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 120, n. 11, p. 1011-20, Sep 15 2009.

KAPPELLE, P. J. et al. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. **J Intern Med**, v. 269, n. 2, p. 232-42, Feb 2011.

KASTELEIN, J. J. et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. **Circulation**, v. 117, n. 23, p. 3002-9, Jun 10 2008.

KATSANOS, C. S.; GRANDJEAN, P. W.; MOFFATT, R. J. Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men. **J Appl Physiol**, v. 96, n. 1, p. 181-8, Jan 2004.

KEARNS, C. E.; SCHMIDT, L. A.; GLANTZ, S. A. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. **JAMA Intern Med**, v. 176, n. 11, p. 1680-1685, Nov 01 2016.

KEITH, S. W. et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 11, p. 1585-94, Nov 2006.

KIM, D. Y.; JUNG, S. Y. Effect of aerobic exercise on risk factors of cardiovascular disease and the apolipoprotein B / apolipoprotein a-1 ratio in obese woman. **J Phys Ther Sci**, v. 26, n. 11, p. 1825-9, Nov 2014.

KIT, B. K. et al. Trends in sugar-sweetened beverage consumption among youth and adults in the United States: 1999-2010. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 1, p. 180-8, Jul 2013.

KOLOVOU, G. D. et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 9, n. 3, p. 258-70, May 2011.

KOLOVOU, G. D. et al. Definition of postprandial lipaemia. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 9, n. 3, p. 292-301, May 2011.

KONTIS, V. et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. **Lancet**, v. 384, n. 9941, p. 427-37, Aug 2 2014.

KOUTSARI, C.; HARDMAN, A. E. Exercise prevents the augmentation of postprandial lipaemia attributable to a low-fat high-carbohydrate diet. **Br J Nutr**, v. 86, n. 2, p. 197-205, Aug 2001.

LAIROU, D.; LOPEZ-MIRANDA, J.; WILLIAMS, C. Methodology for studying postprandial lipid metabolism. **Eur J Clin Nutr**, v. 61, n. 10, p. 1145-61, Oct 2007.

LAIROU, D.; PLAY, B.; JOURDHEUIL-RAHMANI, D. Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. **J Nutr Biochem**, v. 18, n. 4, p. 217-27, Apr 2007.

LE, K. A. 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**, v. 84, n. 6, p. 1374-9, Dec 2006.

LEE, J. et al. Public health impact of risk factors for physical inactivity in adults with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 64, n. 4, p. 488-93, Apr 2012.

LEVITAN, E. B. et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 19, p. 2147-55, Oct 25 2004.

LOPES KRUGER, R. et al. Effect of exercise intensity on postprandial lipemia, markers of oxidative stress, and endothelial function after a high-fat meal. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 41, n. 12, p. 1278-1284, Dec 2016.

LOPEZ-MIRANDA, J.; WILLIAMS, C.; LAIROU, D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. **Br J Nutr**, v. 98, n. 3, p. 458-73, Sep 2007.

LUSTIG, R. H. Fructose: it's "alcohol without the buzz". **Adv Nutr**, v. 4, n. 2, p. 226-35, Mar 2013.

MAGKOS, F. et al. Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 2, p. E355-E362, February 2006.

MALIK, V. S.; SCHULZE, M. B.; HU, F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 2, p. 274-88, Aug 2006.

MANSUR ADE, P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 2, p. 755-61, Aug 2012.

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, Jun 2009.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med**, v. 3, n. 11, p. e442, Nov 2006.

MILLER, M. et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 20, p. 2292-333, May 24 2011.

MONTEIRO, C. A. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutr**, v. 14, n. 1, p. 5-13, Jan 2011.

MORA, S. et al. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. **Circulation**, v. 118, n. 10, p. 993-1001, Sep 02 2008.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, Dec 17 2014.

NGO SOCK, E. T. et al. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. **Br J Nutr**, v. 103, n. 7, p. 939-43, Apr 2010.

NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. **Am J Prev Med**, v. 27, n. 3, p. 205-10, Oct 2004.

OOI, T. C.; NORDESTGAARD, B. G. Methods to study postprandial lipemia. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 9, n. 3, p. 302-8, May 2011.

PAGIDIPATI, N. J.; GAZIANO, T. A. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. **Circulation**, v. 127, n. 6, p. 749-56, Feb 12 2013.

PARKS, E. J. et al. Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production, and clearance. **J Clin Invest**, v. 104, n. 8, p. 1087-96, Oct 1999.

PARKS, E. J. et al. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. **J Nutr**, v. 138, n. 6, p. 1039-46, Jun 2008.

PEARSON, T. A. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. **Circulation**, v. 106, n. 3, p. 388-91, Jul 16 2002.

PLAISANCE, E. P.; FISHER, G. Exercise and dietary-mediated reductions in postprandial lipemia. **J Nutr Metab**, v. 2014, p. 902065, 2014.

RADER, D. J.; HOVINGH, G. K. HDL and cardiovascular disease. **Lancet**, v. 384, n. 9943, p. 618-25, Aug 16 2014.

RIDKER, P. M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. **Lancet**, v. 384, n. 9943, p. 607-17, Aug 16 2014.

RIDKER, P. M. et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. **JAMA**, v. 294, n. 3, p. 326-33, Jul 20 2005.

ROCHE, H. M. Dietary carbohydrates and triacylglycerol metabolism. **Proc Nutr Soc**, v. 58, n. 1, p. 201-7, Feb 1999.

SAITO, H. et al. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. **J Atheroscler Thromb**, v. 20, n. 6, p. 591-600, 2013.

SARWAR, N. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. **Circulation**, v. 115, n. 4, p. 450-8, Jan 30 2007.

SCHAEFER, E. J.; EISENBERG, S.; LEVY, R. I. Lipoprotein apoprotein metabolism. **J Lipid Res**, v. 19, n. 6, p. 667-87, Aug 1978.

SHAI, I. et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. **Circulation**, v. 110, n. 18, p. 2824-30, Nov 2 2004.

SIMAO, A. F. et al. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 6 Suppl 2, p. 1-63, Dec 2013.

STANHOPE, K. L. et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 10, p. E1596-605, Oct 2011.

STANHOPE, K. L. et al. Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 5, p. 1194-203, May 2008.

STANHOPE, K. L. 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**, v. 94, n. 1, p. 112-9, Jul 2011.

STANHOPE, K. L.; HAVEL, P. J. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. **J Nutr**, v. 139, n. 6, p. 1236S-1241S, Jun 2009.

_____. Fructose consumption: recent results and their potential implications. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1190, p. 15-24, Mar 2010.

STANHOPE, K. L. 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**, v. 119, n. 5, p. 1322-34, May 2009.

SUN, S. Z.; EMPIE, M. W. Fructose metabolism in humans - What isotopic tracer studies tell us. **Nutrition and Metabolism**, v. 9, n. 89, 2012.

TEFF, K. L. et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 5, p. 1562-9, May 2009.

TER HORST, K. W. 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**, v. 104, n. 6, p. 1562-1576, Dec 2016.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec 17 2002.

TROMBOLD, J. R. et al. Acute high-intensity endurance exercise is more effective than moderate-intensity exercise for attenuation of postprandial triglyceride elevation. **J Appl Physiol (1985)**, v. 114, n. 6, p. 792-800, Mar 15 2013.

TYLDUM, G. A. et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 2, p. 200-6, Jan 13 2009.

VOLEK, J. S. et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. **Prog Lipid Res**, v. 47, n. 5, p. 307-318, September 2008.

WALKER, R. W.; DUMKE, K. A.; GORAN, M. I. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. **Nutrition**, v. 30, n. 7-8, p. 928-35, Jul-Aug 2014.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **J Intern Med**, v. 255, n. 2, p. 188-205, Feb 2004.

_____. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. **Eur Heart J**, v. 26, n. 3, p. 210-2, Feb 2005.

_____. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. **J Intern Med**, v. 259, n. 5, p. 493-519, May 2006.

WALLDIUS, G. et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. **Clin Chem Lab Med**, v. 42, n. 12, p. 1355-63, 2004.

WELSH, J. A. et al. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. **JAMA**, v. 303, n. 15, p. 1490-7, Apr 21 2010.

WHO. **Global status report on noncommunicable diseases 2010**. ORGANIZATION, W. H.: WHO Press 2011.

XAVIER, H. T. et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 4 Suppl 1, p. 1-20, Oct 2013.

XIAO, C. et al. Novel role of enteral monosaccharides in intestinal lipoprotein production in healthy humans. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 33, n. 5, p. 1056-62, May 2013.

YANCY, W. S., JR.; WANG, C. C.; MACIEJEWSKI, M. L. Trends in energy and macronutrient intakes by weight status over four decades. **Public Health Nutr**, v. 17, n. 2, p. 256-65, Feb 2014.

YUAN, G.; AL-SHALI, K. Z.; HEGELE, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. **CMAJ**, v. 176, n. 8, p. 1113-20, Apr 10 2007.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-52, Sep 11-17 2004.

ZHANG, J. Q. et al. Effect of exercise duration on postprandial hypertriglyceridemia in men with metabolic syndrome. **J Appl Physiol (1985)**, v. 103, n. 4, p. 1339-45, Oct 2007.

ZILVERSMIT, D. B. Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 275, p. 138-44, 1976.

5 ANEXOS

5.1 NORMAS DA REVISTA *EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION*

2017-6-28

European Journal of Nutrition / Zeitschrift für Ernährungswissenschaft –incl. option to publish open access

Food Science & Nutrition | European Journal of Nutrition / Zeitschrift für Ernährungswissenschaft
– incl. option to publish open access

www.springer.com

Food Science & Nutrition Home > Food Science & Nutrition

JOURNALS BOOKS SERIES



European Journal of Nutrition

Editor-in-Chief: **Ian Rowland**

ISSN: 1436-6207 (print version)

ISSN: 1436-6215 (electronic version)

Journal no. 394


\$199.00 Personal Rate e-only for the Americas

[Get Subscription](#)

Online subscription, valid from January through December of current calendar year

Immediate access to this year's issues via SpringerLink

1 Volume(-s) with 8 issue(-s) per annual subscription

Automatic annual renewal

More information: >> [FAQs](#) // >> [Policy](#)
[ABOUT THIS JOURNAL](#) [EDITORIAL BOARD](#) [INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

Instructions for Authors

TYPES OF PAPERS

- Accepted article types: Original Articles, Reviews, Short Communications, Letters to the Editors.
- Declaration of Conflict of Interest is mandatory for all submissions. Please refer to the section "Integrity of research and reporting" in the Instructions for Authors.
- Original Articles must not exceed 50,000 characters (including abstract and keywords, tables, captions and references). Exceptions can be made only with the agreement of the responsible Editor.
- Review Articles must not exceed 100,000 characters (including abstract and keywords, tables, captions and references). Exceptions can be made only with the agreement of the responsible Editor.
- Short Communications should not have more than 4 authors, and not contain more than 25,000 characters and 10 references. Summary and key words are not required. Preliminary results of highly innovative studies may be submitted as Short Communications.
- Letters to the Editors should not have more than 4 authors, and not contain more than 25,000 characters and 10 references. Summary and key words are not required. Letters are expected to provide substantive comments on papers published in the EJN. Both the letter and a reply, if appropriate, are published together whenever possible.

http://www.springer.com/food+science/journal/394?print_view=true&detailsPage=ptci_186857

1/13

Please submit Original Articles, Reviews, Short Communications electronically via Editorial Manager using the hyperlink "Submit online"

Please send Letters to the Editor directly to the following e-mail address:
eurjnutr@gmail.com

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

TITLE PAGE

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, and telephone number(s) of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.

- ⇒ Use the automatic page numbering function to number the pages.
- ⇒ Do not use field functions.
- ⇒ Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- ⇒ Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- ⇒ Use the equation editor or MathType for equations.
- ⇒ Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Line numbering:

Please activate the line numbering function for your manuscript.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

⇒ Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in

2017-6-28

European Journal of Nutrition / Zeitschrift für Ernährungswissenschaft –incl. option to publish open access

prepubescent children, *Eur J Appl Physiol* 105:731–738, doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

• Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*, doi:10.1007/s001090000086

• Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

• Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn, Wiley, New York, pp 230–257

• Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

• Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

[ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer's LaTeX macro package.

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

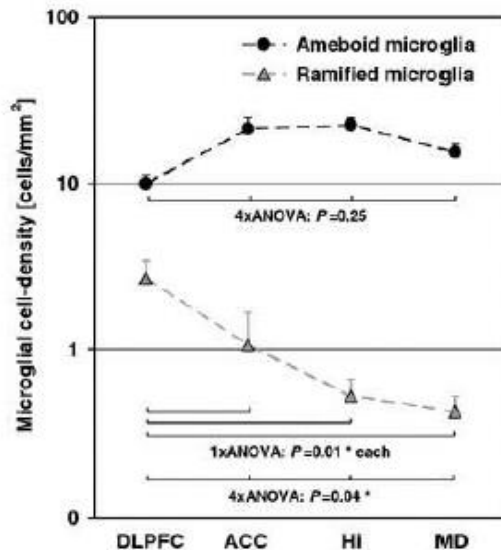
ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.

- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format, MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

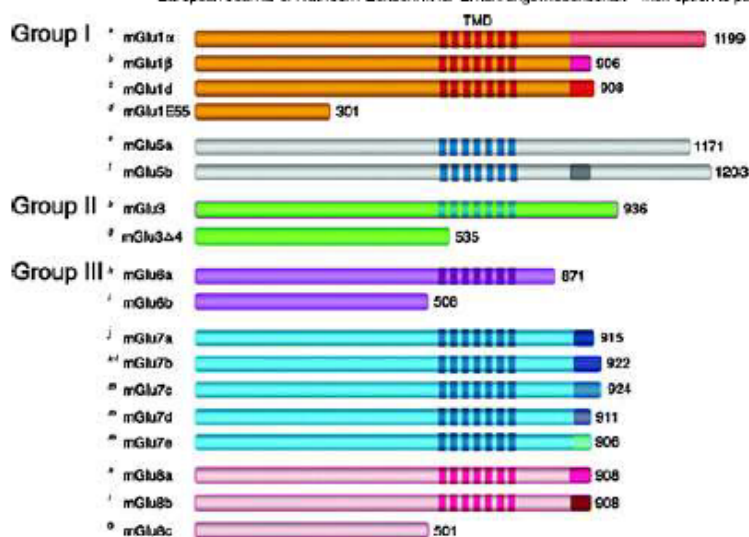
Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.



Combination Art



Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color art is free of charge for online publication.

If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions. Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures,

"A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- ✦ Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- ✦ Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- ✦ No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- ✦ Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- ✦ Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

Figures should be submitted separately from the text, if possible.

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.

Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Aspect ratio: 16:9 or 4:3
Maximum file size: 25 GB
Minimum video duration: 1 sec
Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .vml (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.

Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".

Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

INTEGRITY OF RESEARCH AND REPORTING

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

ENGLISH LANGUAGE EDITING

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.

Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.

Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.

English language tutorial

Nature Research Editing Service

American Journal Experts

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

为便于编辑和评审专家准确评估您稿件中陈述的研究工作，您需要确保您的英语语言质量足以令人理解。如果您需要英文写作方面的帮助，您可以考虑：

- 请一位以英语为母语的同事审核您的稿件是否表意清晰。
- 查看一些有关英语写作中常见语言错误的教程。
- 使用专业语言编辑服务，编辑人员会对英语进行润色，以确保您的意思表达清晰，并识别需要您复核的问题。我们的附属机构 Nature Research Editing Service 和合作伙伴 American Journal Experts 即可提供此类服务。

教程

Nature Research Editing Service

American Journal Experts

5.2 NORMAS DA REVISTA *BRITISH JOURNAL OF NUTRITION*



(<http://www.cambridge.org/core/societies/nutrition-society>)

Instructions for contributors

British Journal of Nutrition (BJN) is an international peer-reviewed journal that publishes original papers and review articles in all branches of nutritional science. The underlying aim of all work should be to develop nutritional concepts.

SUBMISSION

This journal uses ScholarOne Manuscripts (<http://mc.manuscriptcentral.com/bjn>) for online submission and peer review.

Complete guidelines for preparing and submitting your manuscript to this journal are provided below.

SCOPE

BJN encompasses the full spectrum of nutritional science and reports of studies in the following areas will be considered for publication: Epidemiology, dietary surveys, nutritional requirements and behaviour, metabolic studies, body composition, energetics, appetite, obesity, ageing, endocrinology, immunology, neuroscience, microbiology, genetics, and molecular and cell biology. The focus of all manuscripts submitted to the journal must be to increase knowledge in nutritional science.

However, the journal does NOT publish papers on the following topics: Pilot studies; case studies; papers on food technology, food science or food chemistry; studies of primarily local interest; studies on herbs, spices or other flavouring agents, pharmaceutical agents or that compare the effects of nutrients to those of medicines, traditional medicines, complementary medicines or other substances that are considered to be primarily medicinal agents; studies in which a nutrient or extract is not administered by the oral route (unless the specific aim of the study is to investigate parenteral nutrition); studies using non-physiological amounts of nutrients (unless the specific aim of the study is to investigate toxic effects); caffeine, food contaminants.

Studies that involve the following experimental designs should meet the following criteria:

In vivo and in vitro models

Studies involving animal models of human nutrition and health or disease **will only be considered for publication** if the amount of a nutrient or combination of nutrients used could reasonably be expected to be achieved in the human population.

Studies involving in vitro models **will only be considered for publication** if the amount of a nutrient or combination of nutrients is demonstrated to be within the range that could reasonably be expected to be encountered in vivo, and that the molecular form of the nutrient or nutrients is the same as that which the cell type used in the model would encounter in vivo.

Extracts

Studies involving extracts **will only be considered for publication** if the source of starting material is readily accessible to other researchers and that there are appropriate measures for quality control. The method of extraction must be described in sufficient detail for other researchers to replicate and accompanied by appropriate quality control measures. The nutrient composition of the extract must be characterised in detail. There should be measures to control the composition of the extract between preparations. The amount of extract used should reasonably be expected to be achievable in a human population (or in animals if they are the specific target of an intervention).

Studies involving extracts in *in vitro* models **will only be considered for publication** if the above guidelines for studies involving extracts are followed, and that the amount and molecular form of the extract is the same as that which would be encountered by the cell type used in the model *in vivo*.

Probiotics

Studies involving probiotics may be considered provided that the primary focus of the study/review is the effects on nutrient absorption and/or metabolism. Studies/reviews that focus primarily on probiotics *per se* will not be considered.

Coffee and caffeine

Studies of the effect of coffee consumption will be considered by the journal provided that the amounts are within the range consumed habitually and that the findings indicate that any health or metabolic outcomes are due to nutritional effects. Studies on caffeine alone or that involve intakes of coffee above those consumed habitually will not be considered.

REVIEW PROCESS

BJN uses a single blind review process.

As part of the online submission process, authors are asked to affirm that the submission represents original work that has not been published previously, and that it is not currently being considered by another journal. Authors must also confirm that each author has seen and approved the contents of the submitted manuscript. Finally, authors should confirm that permission for all appropriate uses has been obtained from the copyright holder for any figures or other material not in his/her copyright, and that the appropriate acknowledgement has been made to the original source.

At submission, authors are asked to nominate at least four potential referees who may then be asked by the Editorial Board to help review the work. Manuscripts are normally reviewed by two external peer reviewers and a member of the Editorial Board.

When substantial revisions are required to manuscripts after review, authors are normally given the opportunity to do this once only; the need for any further changes should at most reflect only minor issues. If a paper requiring revision is not resubmitted within 2 months, it may, on resubmission, be deemed a new paper and the date of receipt altered accordingly.

PUBLISHING ETHICS

BJN considers all manuscripts on the strict condition that:

- The manuscript is your own original work, and does not duplicate any other previously published work;
- The manuscript has been submitted only to the journal - it is not under consideration or peer review or accepted for publication or in press or published elsewhere;
- All listed authors know of and agree to the manuscript being submitted to the journal; and
- The manuscript contains nothing that is abusive, defamatory, fraudulent, illegal, libellous, or obscene.

The journal adheres to the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>) on research and publications ethics.

Text taken directly or closely paraphrased from earlier published work that has not been acknowledged or referenced will be considered plagiarism. Submitted manuscripts in which such text is identified will be withdrawn from the editorial process. If a concern is raised about possible plagiarism in an article submitted to or published in BJN, this will be investigated fully and dealt with in accordance with the COPE guidelines.

ARTICLE TYPES

BJN publishes the following: Research Articles, Review Articles, Systematic Reviews, Horizons in Nutritional Science, Workshop Reports, Invited Commentaries, Letters to the Editor, Obituaries, and Editorials.

Research Articles, Reviews, Systematic Reviews, Horizons Articles, Letters to the Editor and Workshop Reports should be submitted to <http://mc.manuscriptcentral.com/bjn> (<http://mc.manuscriptcentral.com/bjn>). Please contact the Editorial Office on bjn.edoffice@cambridge.org (<mailto:bjn.edoffice@cambridge.org>) regarding any other types of article.

Review Articles

BJN is willing to accept critical reviews that are designed to advance knowledge, policy and practice in nutritional science. Current knowledge should be appropriately contextualised and presented such that knowledge gaps and research needs can be characterised and prioritised, or so that changes in policy and practice can be proposed along with suggestions as to how any changes can be monitored. The purpose or objective of a review should be clearly expressed, perhaps as question in the Introduction, and the review's conclusions should be congruent with the initial objective or question. Reviews will be handled by specialist Reviews Editors. Please contact the Editorial Office with any queries regarding the submission of potential review articles. All reviews, including systematic reviews and meta-analyses, should present the uncertainties and variabilities associated with the papers and data being reviewed; in particular BJN cautions against uncritical acceptance of definitions and non-specific global terminology, the advice of advisory bodies, and reference ranges for example.

- **Reviews:** These articles are written in a narrative style, and aim to critically evaluate a specific topic in nutritional science.
- **Horizons in Nutritional Science:** These are shorter than Review articles and aim to critically evaluate recent novel developments that are likely to produce substantial advances in nutritional science. These articles should be thought-provoking and possibly controversial.
- **Systematic Reviews and meta-analyses:** A systematic review or meta-analysis of randomised trials and other evaluation studies must be accompanied by a completed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement checklist, a guideline to help authors report a systematic review and meta-analysis (see British Medical Journal (2009) 339, b2535). Meta-analysis of observational studies must be accompanied by a completed Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) reporting checklist, indicating the page where each item is included (see JAMA (2000) 283, 2008-2012). Manuscripts in these areas of review will not be sent for peer review unless accompanied by the relevant completed checklist.

Letters to the Editor

Letters are invited that discuss, criticise or develop themes put forward in papers published in BJN. They should not, however, be used as a means of publishing new work. Acceptance will be at the discretion of the Editorial Board, and editorial changes may be required. Wherever possible, letters from responding authors will be included in the same issue as the original article.

DETAILED MANUSCRIPT PREPARATION INSTRUCTIONS

Language

Papers submitted for publication must be written in English and should be as concise as possible. We recommend that authors for whom English is not their first language have their manuscript checked by someone whose first language is English before submission, to ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit. Please see the Author Language Services section below for more information.

Spelling should generally be that of the *Concise Oxford Dictionary* (1995), 9th ed. Oxford: Clarendon Press. Authors are advised to consult a current issue in order to make themselves familiar with BJN as to typographical and other conventions, layout of tables etc. Sufficient information should be given to permit repetition of the published work by any competent reader of BJN.

Published examples of BJN article types can be found below:

- Research Article
- Review Article
- Horizons Article
- Letter to the Editor

Authorship

The journal conforms to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://www.icmje.org/>) definition of authorship, as described by P.C. Calder (*Br J Nutr* (2009) 101, 775 (http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN101_06%2F50007114509289082a.pdf)). Authorship credit should be based on:

- Substantial contributions to conception and design, data acquisition, analysis and/or interpretation;
- Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- Final approval of the version to be published.

The contribution of individuals who were involved in the study but do not meet these criteria should be described in the Acknowledgments section.

Ethical standards

The required standards for reporting studies involving humans and experimental animals are detailed in an Editorial by G.C. Burdge (*Br J Nutr* (2014) 112).

Experiments involving human subjects

The notice of contributors is drawn to the guidelines in the World Medical Association (2000) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, with notes of clarification of 2002 and 2004 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>) (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), the *Guidelines on the Practice of Ethics Committees Involved in Medical Research Involving Human Subjects* (3rd ed., 1996; London: The Royal College of Physicians) and the *Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children*, revised in 2000 by the Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee (*Arch Dis Child* (2000) **82**, 177–182). Articles reporting randomised trials must conform to the standards set by the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) consortium (<http://www.consort-statement.org/>). A completed CONSORT Checklist (Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) consortium (<http://www.consort-statement.org/>)) must accompany manuscripts reporting randomised controlled trials. Submissions that do not include this information will not be considered for review until a completed CONSORT Checklist has been submitted and approved.

Required disclosures: A paper describing any experimental work on human subjects must include the following statement in the Experimental Methods section: "This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the [insert name of the ethics committee; a specific ethics number MUST be inserted]. Written [or Verbal] informed consent was obtained from all subjects/patients. [Where verbal consent was obtained this must be followed by a statement such as: Verbal consent was witnessed and formally recorded]." For clinical trials, the trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included.

PLEASE NOTE: As a condition for publication, all randomised controlled trials that involve human subjects submitted to BJN for review must be registered in a public trials registry. A clinical trial is defined by the ICMJE (in accordance with the definition of the World Health Organisation) as any research project that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Registration information must be provided at the time of submission, including the trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry.

Experiments involving the use of other vertebrate animals

Papers that report studies involving vertebrate animals must conform to the 'ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research' detailed in Kilkenny et al. (*J Pharmacol Pharmacother* (2010) **1**, 94-99) and summarised at www.nc3rs.org.uk (<http://journals.cambridge.org/action/www.nc3rs.org.uk?sessionid=1F66E316002EFD6CE587295FFC1E8A0D&journals>). Authors MUST ensure that their manuscript conforms to the checklist that is available from the nc3rs website (the completed checklist should be uploaded as a separate document during submission of the manuscript). The attention of authors is drawn particularly to the ARRIVE guidelines point 3b ('Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology'), point 9c ('Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment') and point 17a ('Give details of all important adverse events in each experimental group'). The Editors will not accept papers reporting work carried out involving procedures that cause or are considered likely to cause distress or suffering which would confound the outcomes of the experiments, or experiments that have not been reviewed and approved by an animal experimentation ethics committee or regulatory organisation.

Required disclosures: Where a paper reports studies involving vertebrate animals, authors must state in the Experimental Methods section the institutional and national guidelines for the care and use of animals that were followed and that all experimental procedures involving animals were approved by the [insert name of the ethics committee or other approving body; wherever possible authors should also insert a specific ethics/approval number].

Manuscript Format

The requirements of BJN are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the ICMJE.

Typescripts should be prepared with 1.5 line spacing and wide margins (2 cm), the preferred font being Times New Roman size 12. At the ends of lines, words should not be hyphenated unless hyphens are to be printed. **Line numbering and page numbering are required.**

Manuscripts should be organised as follows:

Cover letter

Papers should be accompanied by a cover letter including a brief summary of the work and a short explanation of the novelty of the study and how it advances nutritional science. The text for the cover letter should be entered in the appropriate box as part of the online submission process.

Title Page

The title page should include:

- The title of the article;
- Authors' names;
- Name and address of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed for each author;
- Name, mailing address, email address, telephone and fax numbers of the author responsible for correspondence about the manuscript;

A shortened version of the title, not exceeding 45 characters (including letters and spaces) in length;
At least four keywords or phrases (each containing up to three words).

Authors' names should be given without titles or degrees and one forename may be given in full. Identify each author's institution by a superscript number (e.g. A.B. Smith¹) and list the institutions underneath and after the final author.

Abstract

Each paper must open with an unstructured abstract of **not more than 250 words**. The abstract should be a single paragraph of continuous text without subheadings outlining the aims of the work, the experimental approach taken, the principal results (including effect size and the results of statistical analysis) and the conclusions and their relevance to nutritional science.

Introduction

It is not necessary to introduce a paper with a full account of the relevant literature, but the introduction should indicate briefly the nature of the question asked and the reasons for asking it. It should be **no longer than two manuscript pages**.

Experimental methods

The methods section must include a subsection that describes the methods used for statistical analysis (see the section on statistical analysis in the Appendix (http://journals.cambridge.org/images/fileUpload/documents/IFC_Appendix.pdf)) and the sample size must be justified by the results of appropriate calculations and related to the study outcomes.

Justification of sample size: All manuscripts that report primary research must contain a statistical justification of sample size that is stated explicitly in the Statistics sub-section of the Methods. Manuscripts that do not contain this information will be returned to the authors for correction before peer review. The amended versions will be treated as new submissions. The information required must include, but not be restricted to, the following:-

- Hypothesised effect size with appropriate justification.
- A statement regarding statistical power (typically 80%) and the two-sided significance level (typically 0.05).
- An explanation of how the statistical power was calculated.
- If sample size is determined by the feasibility of recruitment minimally detectable effect sizes should be provided instead of power analysis.

The only exceptions are:-

- Meta-analyses.
- Exploratory or secondary analysis of observational studies based on large sample sizes

For studies involving humans subjects or experimental animals, the Methods section must include a subsection that reports the appropriate ethical approvals for the study (see Ethical Standards above).

All analytical procedures must be accompanied by a statement of within and between assay precision.

Diets: The nutrient composition of diets used in studies published in BJN must be described in detail, preferably in a table(s). Experimentally relevant differences in composition between diets are essential. For instance, studies of fat nutrition should always include fatty acid compositions of all diets.

PCR analysis: Where experiments involve measurement of mRNA including microarray analysis, for analysis of individual genes, mRNA should be measured by quantitative RTPCR. A statement about the quality and integrity of the RNA must be provided together with the results of electrophoretic analysis of the purity of the PCR products. Unless published elsewhere, full details of the oligonucleotide primers and of the PCR protocol must be stated either in the text or in Supplementary Material. The stability of reference genes used for normalisation of PCR data must be reported for the experimental conditions described. Where possible, analysis of mRNA levels should be accompanied by assessment of either protein levels or activities.

Microarray analysis: Studies involving microarray analysis of mRNA must conform to the "Minimum Information about a Microarray Experiment" (MIAME) guidelines (<http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>) including deposition of the raw data in an appropriate repository (the Access Code must be stated in the Methods). All microarray experiments must be accompanied by appropriate validation by quantitative RTPCR.

Results

These should be given as concisely as possible, using figures or tables as appropriate. Data must not be duplicated in tables and figures.

Discussion

While it is generally desirable that the presentation of the results and the discussion of their significance should be presented separately, there may be occasions when combining these sections may be beneficial. Authors may also find that additional or alternative sections such as 'conclusions' may be useful. The discussion should be **no longer than five manuscript pages**.

Acknowledgments

Here you may acknowledge individuals or organizations that provided advice and/or support (non-financial). Formal financial support and funding should be listed in the following section.

Financial Support

Please provide details of the sources of financial support for all authors, including grant numbers. For example, "This work was supported by the Medical research Council (grant number XXXXXX)". Multiple grant numbers should be separated by a comma and space, and where research was funded by more than one agency the different agencies should be separated by a semi-colon, with "and" before the final funder. Grants held by different authors should be identified as belonging to individual authors by the authors' initials. For example, "This work was supported by the Wellcome Trust (A.B., grant numbers XXXX, YYYY), (C.D., grant number ZZZZ); the Natural Environment Research Council (E.F., grant number FFFF); and the National Institutes of Health (A.B., grant number GGGG), (E.F., grant number HHHH)".

This disclosure is particularly important in the case of research that is supported by industry. Support from industry not only includes direct financial support for the study but also support in kind such as provision of medications, equipment, kits or reagents without charge or at reduced cost and provision of services such as statistical analysis; all such support must be disclosed here and if no such support was received this must be stated. Where no specific funding has been provided for research, please provide the following statement: "This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors."

In addition to the source of financial support, please state whether the funder contributed to the study design, conduct of the study, analysis of samples or data, interpretation of findings or the preparation of the manuscript. If the funder made no such contribution, please provide the following statement: "[Funder's name] had no role in the design, analysis or writing of this article."

Conflict of Interest

Please provide details of all known financial, professional and personal relationships with the potential to bias the work. Where no known conflicts of interest exist, please include the following statement: "None."

For more information on what constitutes a conflict of interest, please see the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines (<http://www.icmje.org/>).

Authorship

Please provide a very brief description of the contribution of each author to the research. Their roles in formulating the research question(s), designing the study, carrying it out, analysing the data and writing the article should be made plain.

References

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text using superscript Arabic numerals in parentheses, e.g. "The conceptual difficulty of this approach has recently been highlighted^(1,2)". If a reference is cited more than once, the same number should be used each time. References cited only in tables and figure legends should be numbered in sequence from the last number used in the text and in the order of mention of the individual tables and figures in the text.

Names and initials of authors of unpublished work should be given in the text as 'unpublished results' and not included in the References. References that have been published online only but not yet in an issue should include the online publication date and the Digital Object Identifier (doi) reference, as per the example below.

At the end of the paper, on a page(s) separate from the text, references should be listed in numerical order using the Vancouver system. When an article has more than three authors only the names of the first three authors should be given followed by 'et al.' The issue number should be omitted if there is continuous pagination throughout a volume. Titles of journals should appear in their abbreviated form using the NCBI LinkOut page (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/linkout/journals/jourlists.fcgi?type=1&type=journals&operation=Show>). References to books and monographs should include the town of publication and the number of the edition to which reference is made. References to material available on websites should follow a similar style, with the full URL included at the end of the reference, as well as the date of the version cited and the date of access.

Examples of correct forms of references are given below.

Journal articles

Rebello SA, Koh H, Chen C *et al.* (2014) Amount, type, and sources of carbohydrates in relation to ischemic heart disease mortality in a Chinese population: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* **100**, 53–64.

Villar J, Ismail LC, Victora CG *et al.* (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* **384**, 857–868.

Alonso VR & Guarner F (2013) Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* **109**, Suppl. 2, S21–S26.

Bauserman M, Lokangaka A, Gado J *et al.* A cluster-randomized trial determining the efficacy of caterpillar cereal as a locally available and sustainable complementary food to prevent stunting and anaemia. *Public Health Nutr*. Published online: 29 January 2015. doi: 10.1017/S1368980014003334.

Books and monographs

Bradbury J (2002) Dietary intervention in edentulous patients. PhD Thesis, University of Newcastle.

Allhaud G & Hauner H (2004) Development of white adipose tissue. In *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*, 2nd ed., pp. 481–514 [GA Bray and C Bouchard, editors]. New York: Marcel Dekker.

Bruinsma J (editor) (2003) *World Agriculture towards 2015/2030: An FAO Perspective*. London: Earthscan Publications.

World Health Organization (2003) *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Geneva: WHO.

Keiding L (1997) *Astma, Allergi og Anden Overfølsomhed i Danmark – Og Udviklingen 1987–1991 (Asthma, Allergy and Other Hypersensitivities in Denmark, 1987–1991)*. Copenhagen, Denmark: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.

Sources from the internet

Nationmaster (2005) HIV/AIDS – Adult prevalence rate. http://www.nationmaster.com/graph-T/hea_hiv_aid_ad... (accessed June 2013).

Figures

Figures should be supplied as separate electronic files. Figure legends should be grouped in a section at the end of the manuscript text. Each figure should be clearly marked with its number and separate panels within figures should be clearly marked (a), (b), (c) etc. so that they are easily identifiable when the article and figure files are merged for review. Each figure, with its legend, should be comprehensible without reference to the text and should include definitions of abbreviations. The nature of the information displayed in the figures (e.g. mean (SEM)) and the statistical test used must be stated.

We recommend that only TIFF, EPS or PDF formats are used for electronic artwork. Other non-preferred but usable formats are JPG, PPT and GIF files and images created in Microsoft Word. Note that these non-preferred formats are generally NOT suitable for conversion to print reproduction. For further information about how to prepare your figures, including sizing and resolution requirements, please see our artwork guide (<https://journals.cambridge.org/action/stream?pageId=7848&level=2&menu=Authors&pageId=3608>).

In curves presenting experimental results the determined points should be clearly shown, the symbols used being, in order of preference, ○, ●, ▲, □, ■, ×, +. Curves and symbols should not extend beyond the experimental points. Scale-marks on the axes should be on the inner side of each axis and should extend beyond the last experimental point. Ensure that lines and symbols used in graphs and shading used in histograms are large enough to be easily identified when the figure size is reduced to fit the printed page. Statistically significant effects should be indicated with symbols or letters.

Colour figures will be published online free of charge, and there is a fee of £350 per figure for colour figures in the printed version. If you request colour figures in the printed version, you will be contacted by CCC-Rightslink who are acting on our behalf to collect colour charges. Please follow their instructions in order to avoid any delay in the publication of your article.

Images submitted with a manuscript should be minimally processed; some image processing is acceptable (and may be unavoidable), but the final image must accurately represent the original data. Grouping or cropping of images must be identified in the legend and indicated by clear demarcation. Please refer to the Office of Research Integrity guidelines (<http://ori.hhs.gov/education/products/RlandImages/default.html>) on image processing in scientific publication. Authors should provide sufficient detail of image-gathering procedures and process manipulation in the Methods sections to enable the accuracy of image presentation to be assessed. Authors should retain their original data, as Editors may request them for comparison during manuscript review.

Tables

Tables should be placed in the main manuscript file at the end of the document, not within the main text. Please do not supply tables as images (e.g. in TIFF or JPG format). Be sure that each table is cited in the text. Tables should carry headings describing their content and should be comprehensible without reference to the text. Tables should not be subdivided by ruled lines.

The dimensions of the values, e.g. mg/kg, should be given at the top of each column. Separate columns should be used for measures of variance (SD, SE etc.), the \pm sign should not be used. The number of decimal places used should be standardized; for whole numbers 1.0, 2.0 etc. should be used. Shortened forms of the words weight (wt) height (ht) and experiment (Expt) may be used to save space in tables, but only Expt (when referring to a specified experiment, e.g. Expt 1) is acceptable in the heading.

Footnotes are given in the following order: (1) abbreviations, (2) superscript letters, (3) symbols. Abbreviations are given in the format: RS, resistant starch. Abbreviations in tables must be defined in footnotes in the order that they appear in the table (reading from left to right across the table, then down each column). Symbols for footnotes should be used in the sequence: †‡§||¶, then ** etc. (omit † or ‡, or both, from the sequence if they are used to indicate levels of significance).

For indicating statistical significance, superscript letters or symbols may be used. Superscript letters are useful where comparisons are within a row or column and the level of significance is uniform, e.g. ^{a,b,c}Mean values within a column with unlike superscript letters were significantly different ($P < 0.05$). Symbols are useful for indicating significant differences between rows or columns, especially where different levels of significance are found, e.g. 'Mean values were significantly different from those of the control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ '. The symbols used for P values in the tables must be consistent.

Supplementary material

Additional data (e.g. data sets, large tables) relevant to the paper can be submitted for publication online only, where they are made available via a link from the paper. The paper should stand alone without these data. Supplementary Material must be cited in a relevant place in the text of the paper.

Although Supplementary Material is peer reviewed, it is not checked, copyedited or typeset after acceptance and it is loaded onto the journal's website exactly as supplied. You should check your Supplementary Material carefully to ensure that it adheres to journal styles. Corrections cannot be made to the Supplementary Material after acceptance of the manuscript. Please bear this in mind when deciding what content to include as Supplementary Material.

COPYRIGHT

Authors or their institutions retain copyright of papers published in BJN. The corresponding author should complete a license to Publish form (<http://journals.cambridge.org/action/displayMoreInfo?jid=BJN&type=tcrr>) on behalf of all authors, and upload this with the manuscript files at the time of submission. If the manuscript is not accepted, the form will be destroyed.

OPEN ACCESS

Authors in BJN have the option to publish their paper under a fully Open Access agreement, upon payment of a one-off Article Processing Charge. In this case, the final published Version of Record will be made freely available to all in perpetuity under a creative commons license, enabling its re-use and re-distribution. This Open Access option is only offered to authors upon acceptance of an article for publication.

Authors choosing the Open Access option are required to complete the Open Access License to Publish form (<http://journals.cambridge.org/action/displayMoreInfo?jid=BJN&type=tcrr>). More information about Open Access in BJN, including the current Article Processing Charge, can be found on our website (<http://journals.cambridge.org/action/stream?pageId=9128&level=2&menu=Authors&pageId=3608>).

AuthorAID

AuthorAID (<http://www.authoraid.info/en/>) is a global network that provides free support, mentoring, resources and training to help researchers in low- and middle-income countries to write, publish and otherwise communicate their work.

Key features of AuthorAID are:

- a community space for discussion and questions where researchers can benefit from advice and insights from members across the globe
- access to a range of documents and presentations on best practice in writing and publication
- world-wide training workshops and MOOCs on scientific writing
- a chance to network with other researchers
- personal mentoring by highly published researchers and professional editors

For any authors new to publishing research articles, we encourage you to make use of the AuthorAID resources before submitting your paper to BJN. Through the AuthorAID network, guidance can be found to help researchers through the process of writing and submitting scientific papers, advice about responding to reviewer comments, as well as research design and grant applications.

Please note that seeking support through AuthorAID will not guarantee acceptance for publication in BJN, or affect the editorial process in any way.

AUTHOR LANGUAGE SERVICES

