Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Impacto do suco de laranja e modificações dietéticas no perfil de risco cardiometabólico de indivíduos com síndrome metabólica

Olivia Francisco Ponce

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição para obtenção do título de Mestra em Alimentos e Nutrição.

Área de Concentração: Ciências Nutricionais

Orientação: Profª Drª Thais Borges Cesar

Araraquara
2018

Impacto do suco de laranja e modificações dietéticas no perfil de risco cardiometabólico de indivíduos com síndrome metabólica

Olivia Francisco Ponce

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição para obtenção do título de Mestra em Alimentos e Nutrição.

Área de Concentração: Ciências Nutricionais

Orientação: Profª Drª Thais Borges Cesar

Araraquara
2018

Ficha Catalográfica
Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Ponce, Olivia Francisco
P793i Impacto do suco de laranja e modificações dietéticas no perfil de risco cardiometabólico de indivíduos com síndrome metabólica / Olívia Francisco Ponce. – Araraquara, 2018
71 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição. Área de Concentração: Ciências Nutricionais.

Orientadora: Thais Borges César.

1. Orientação nutricional. 2. Risco cardiometabólico. 3. Síndrome metabólica. 4. Suco de laranja. I. César, Thais Borges, orient. II. Título.

CAPES: 50700006

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara

OLIVIA FRANCISCO PONCE

IMPACTO DO SUCO DE LARANJA E MODIFICAÇÕES DIETÉTICAS NO PERFIL DE RISCO CARDIOMETABÓLICO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Mestra em Alimentos e Nutrição.

Araraquara, 04 de julho de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Profa Dra THAIS BORGES CESAR
(orientadora)

Profa Dra VIVIAN MARQUES MIGUEL SUEN

Profa Dra ANDERSON MARLIERE NAVARRO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Seção Técnica de Pós-graduação
Rodovia Araraquara-Jaú, Km 1 - CEP 14801-902 - Araraquara - SP. - Brasil
tel 16 3301-6900 - fax 16 3301.6901 - posgrad@fcfar.unesp.br

Agradecimentos

À orientadora Profª Drª Thais Borges Cesar pela oportunidade e confiança depositada em mim para realizar este trabalho e por todo ensinamento e carinho que sempre teve comigo ao longo desses anos.

À Renata Benassi pela amizade, parceria e companheirismo durante todas as etapas do nosso trabalho.

Aos estudantes de iniciação científica Lucas Lopes de Castilho, Thais Calixto e Gizele Bonacina pela ajuda durante a parte prática do trabalho.

Às minhas companheiras e amigas de laboratório pela ajuda durante a realização do trabalho, cada uma com sua contribuição e apoio durante todas as fases.

Aos professores integrantes da comissão examinadora pela disponibilidade e atenção e pelas valiosas sugestões ao trabalho que foram dadas

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas São Lucas, em especial ao Sérgio Valadão, pelo apoio e acolhimento durante a coleta das amostras.

À minha família e amigos que me deram apoio e incentivo e que foram imprescindíveis para que eu chegasse até o final desta etapa tão importante para mim.

À minha querida prima Drª Priscilla Maria Ponce Vareda, pelo apoio e colaboração durante a realização de diversas fases do meu trabalho.

Aos voluntários que fizeram parte deste trabalho, por toda dedicação, comprometimento e confiança, sem os quais não teríamos tido resultados tão importantes.

À Capes pelo suporte financeiro de minha bolsa de estudos.

À empresa CitrusBr pelo convênio firmado e financiamento do projeto.

À empresa Citrosuco S/A pelo apoio à pesquisa e fornecimento do suco de laranja.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Alimentos e Nutrição pelo ensino e dedicação durante minha formação.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de Araraquara e ao programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição pelo acolhimento e oportunidade.

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do consumo diário de suco de laranja sobre os parâmetros de risco cardiometabólicos em indivíduos com síndrome metabólica. **Métodos:** O desenho do estudo foi paralelo, controlado e randomizado e, todos os participantes foram previamente classificados com síndrome metabólica. Os voluntários foram orientados para o consumo de uma dieta nutricionalmente equilibrada, e energeticamente compatível com peso atual. Os participantes foram randomicamente divididos em: Grupo Controle (n=42), que foram submetidos à orientação nutricional durante todo o período do experimento, e Grupo Suco de Laranja (n=42), com orientação nutricional acompanhada da ingestão de 500 mL/dia de suco de laranja 100% integral durante 12 semanas. Parâmetros bioquímicos, metabólicos, antropométricos, hemodinâmicos, dietéticos foram analisados em intervalos regulares ao longo das 12 semanas de intervenção. **Resultados:** Os indivíduos de ambos os grupos apresentaram redução da circunferência da cintura (6%), área de gordura visceral (4,5%), pressão arterial sistólica e diastólica (8% e 9%,) e glicemia (3%) ($p<0,05$), sem alterações na massa muscular e níveis de insulina. Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes para consumo de energia e macronutrientes e, a ingestão de vitamina C e de ácido fólico foi 133% e 43%, respectivamente, maior no grupo suco de laranja em relação ao grupo controle ao final das 12 semanas de intervenção. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que a inclusão do suco de laranja na dieta de pacientes com síndrome metabólica não promoveu efeitos adversos na composição corporal, fatores de risco cardiometabólicos ou hemodinâmicos, havendo redução no número de indivíduos diagnosticados com síndrome metabólica, além de melhorar a qualidade da alimentação pelo aumento da ingestão de vitaminas e de compostos bioativos.
Palavras-chave: Orientação nutricional, Risco cardiometabólico, Síndrome metabólica, Suco de laranja.

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate the effect of daily orange juice consumption on cardiometabolic risk parameters in subjects with metabolic syndrome. **Methods:** The study design was parallel, controlled and randomized, and all participants were previously classified with metabolic syndrome. The volunteers were oriented to the consumption of a nutritionally balanced diet, energetically compatible with current weight. The participants were randomly divided into: Control Group (n = 36), who underwent nutritional orientation throughout the experiment, and Orange Juice Group (n = 36), with nutritional orientation followed by ingestion of 500 mL / day of 100% whole orange juice for 12 weeks. Biochemical, metabolic, anthropometric, hemodynamic, dietary parameters were analyzed at regular intervals throughout the 12 weeks of intervention. **Results:** Individuals in both groups presented a reduction in waist circumference (6%), visceral fat area (4.5%), systolic and diastolic blood pressure (8% and 9%) and glycemia (3%) ($p < 0.05$), without changes in muscle mass and insulin levels. Both groups presented similar results for energy consumption and macronutrients, and vitamin C and folic acid intake were 133% and 43%, respectively, higher in the orange juice group than in the control group at the end of the 12 weeks of intervention. **Conclusion:** It was concluded, therefore, that the inclusion of orange juice in the diet of patients with metabolic syndrome did not promote adverse effects on body composition, cardiometabolic or hemodynamic risk factors, with a reduction on number of individuals diagnosed with metabolic syndrome, in addition to improving the quality of diet by increasing the intake of vitamins and bioactive compounds.
Key words: Nutritional guidance**,** Cardiometabolic risk, Metabolic syndrome, Orange juice.

Sumário

	Página
Resumo	VI
Abstract	VII
Introdução	9
Capítulo	23
Capítulo 1 – Orange juice combined with balance diet decreases insulin resistance and systemic inflammation in subjects with metabolic syndrome: a randomized clinical trial	24
Resumo	25
Introdução	26
Métodos	28
Resultados	34
Discussão	38
Conclusão	44
Referências	44
Considerações finais	63
Referências	64
Anexos	71

Introdução

As primeiras observações do que hoje se tem estabelecido como síndrome metabólica começaram quando Morgagni associou obesidade abdominal, hipertensão arterial, aterosclerose, ácido úrico elevado e apneia obstrutiva. Paulescu, em 1920, especulou que obesidade e diabetes mellitus tipo 2 tinham em comum um mesmo processo patológico.[1] Após Maranon, em 1927, descrever a hipertensão arterial como um estágio pré-diabético, assim como a obesidade, e Vague, em 1947, identificar a obesidade na forma androide como sendo uma condição frequentemente associada com as doenças cardiovasculares e com diabetes mellitus tipo 2, começou-se a observar que a obesidade, alto nível de lipídeos circulantes no sangue, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial eram encontradas simultaneamente com frequência.[1]

Em 1988, Reaven propôs a primeira descrição para síndrome metabólica a qual foi nomeada como "Síndrome X", onde sugeriu que haveria um aumento do risco cardiovascular devido à associação entre intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial estabelecendo-se uma relação patogênica entre tais fatores e a resistência insulínica periférica. Para Reaven, a obesidade não era um fator determinante para o aparecimento da síndrome, mas sim o estado de resistência insulínica, uma vez que o aparecimento dos fatores envolvidos na síndrome também eram observados em indivíduos não obesos.[1,2,3,4]

Dez anos após esta primeira descrição, a Organização Mundial da Saúde publicou a primeira definição oficial da síndrome metabólica, que incluía intolerância a glicose ou diabetes mellitus tipo 2 e/ou resistência insulínica – obrigatoriamente – associada a dois ou mais componentes, os quais incluíam

hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, baixo-HDL-C, microalbuminúria e obesidade central, definida através do índice de massa corporal ou relação cintura quadril. No entanto, esta definição foi questionada por críticos e estudiosos devido à necessidade de estudos de clamp hiperinsulinêmico e também pela falta de evidencias sobre a relação entre a microalbuminúria e resistência insulínica.[2]

Ao longo dos anos seguintes, diversas organizações, como *The National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III), *The American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *The International Diabetes Federation* (IDF) e *The American Heart Association* (AHA)/ *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), propuseram definições que pudessem ser utilizadas como critérios de diagnóstico para identificação da síndrome. No entanto as definições, que eram conflitantes entre si, causaram dificuldades para profissionais e pesquisadores na identificação destes pacientes.[2] Em 2009, as organizações IDF, NHBLI, AHA, Federação Mundial do Coração e Associação Internacional para o Estudo da Obesidade publicaram um documento onde reuniram, em conjunto, critérios para a identificação da síndrome metabólica, o que foi determinado como "Definição Harmonizada". Os critérios definidos encontram-se no quadro 1. Para ser diagnosticada a presença da síndrome, o indivíduo deve apresentar três dentre os cinco fatores de risco determinados. O tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, glicemia elevada e baixo HDL-C também é considerado.[2,5]

Fatores de risco	Valores de corte
Circunferência da cintura	De acordo com as especificações de cada população e país
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
Lipoproteína de alta densidade (HDL-C)	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/ dL

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de pacientes com síndrome metabólica.[2,5]

Pajunen e colaboradores realizaram um grande estudo, com 6.105 indivíduos, entre 30 e 79 anos que foram seguidos durante sete anos, cujo objetivo foi verificar o papel da síndrome metabólica como fator preditor para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 comparando as diversas definições de critério diagnóstico. Este estudo concluiu que todos os critérios de definição são preditores significativos para a incidência de DCV e diabetes tipo 2 e que independente do critério, a síndrome é um importante preditor para a incidência desses eventos.[6]

A síndrome metabólica, portanto, é definida como um complexo conjunto de fatores de risco para as doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, de origem metabólica correlacionada, sendo caracterizada pela presença de dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia e baixo HDL-C), hipertensão arterial, glicemia de jejum elevada, além de um estado pró-inflamatório e de resistência insulínica. O risco para DCV em presença da síndrome pode dobrar e, para quem não apresenta DM2, há cinco vezes mais chances de desenvolvê-la.[7,8,9] Em uma meta analise que avaliou 43 estudos de coorte, foi relatado que a presença da síndrome proporciona

um alto risco relativo para eventos cardiovasculares e morte (RR 1.78).[10] Esse risco é maior conforme o indivíduo apresenta maior número de componentes da síndrome.[11]

Estudos epidemiológicos mostram que as doenças cardiovasculares são a causa mais comum de morte nos países em desenvolvimento e no Brasil, estas há décadas vêm sendo consideradas como principal causa de morte, seguida pela alta taxa de mortalidade causada pelo diabetes mellitus tipo 2 e câncer.[12,13] Na figura 1, adaptada de Grundy 2006, pode ser observada, de maneira simplificada, a progressão e implicações da síndrome metabólica. A primeira característica que é observada na maioria dos indivíduos é a obesidade abdominal, ainda sem a presença de outros fatores de risco. Inicialmente os parâmetros plasmáticos se mantêm apenas em seus limites superiores e, numa etapa posterior, estes se apresentam elevados. Esta condição favorecerá, portanto, o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardiovasculares e suas consequentes complicações.[14]

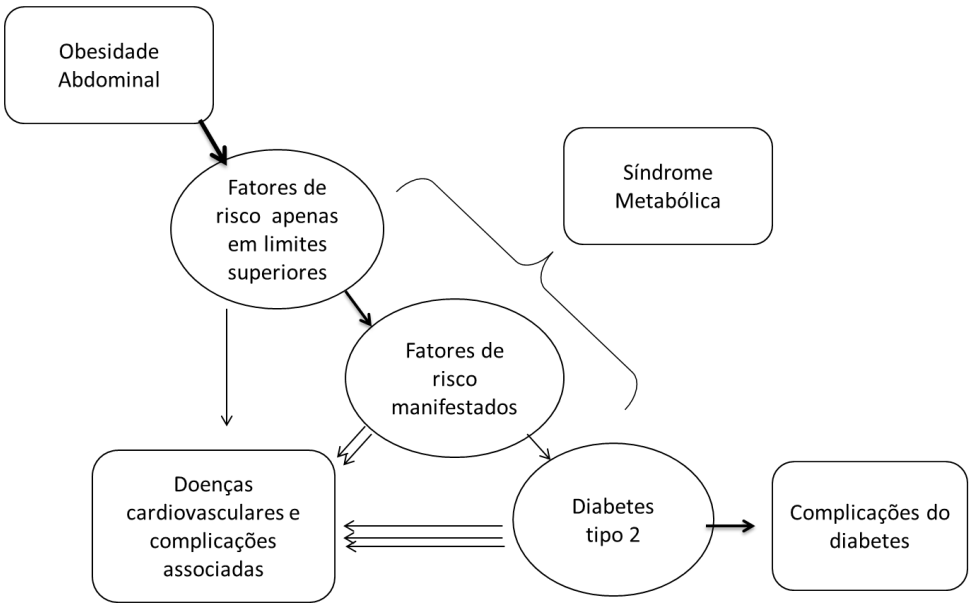

Figura 1. Progressão e implicações da síndrome metabólica. Adaptado de Grundy 2006, *Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds.*[14]

A síndrome metabólica é uma condição de ocorrência comum em todo o mundo e pode ser vista como um crescente desafio clínico e de saúde pública, apresentando prevalências que podem variar de 10 a 84%, dependendo do critério utilizado, região e população avaliada. Na América Latina existe uma elevada prevalência onde pelo menos um quarto da população apresenta síndrome metabólica.[8,15] No Brasil, um importante estudo que evidenciou a prevalência da síndrome foi realizado por Salaroli e colaboradores (2007) na cidade de Vitória-ES, com 1.663 indivíduos entre 25 e 64 anos. O estudo concluiu que existe uma elevada prevalência de síndrome metabólica na população, inclusive nos indivíduos mais jovens.[15]

Dentre os contribuintes para o desenvolvimento da síndrome, podem-se citar como principais o excesso de consumo de energia, obesidade e inatividade física, o que é caracterizado como padrão de alimentação e estilo de vida ocidental. [17,18] Este padrão alimentar é caracterizado pela grande ingestão de carboidratos refinados, açúcares adicionados, gorduras - principalmente saturadas e trans -, alimentos de origem animal e diminuição do consumo de dietas ricas em legumes, frutas, vegetais e grãos integrais. Tal perfil se deve ao desenvolvimento mundial da tecnologia envolvida no processamento de alimentos.[19] Os distúrbios metabólicos ocasionados pela má alimentação, que pode promover a obesidade abdominal, e também alguns fatores genéticos podem, portanto, favorecer o desenvolvimento da síndrome.[8,9]

A relação entre a obesidade, especialmente a obesidade abdominal, e os componentes da síndrome metabólica são bem descritos na literatura e muitos pesquisadores consideram que a resistência insulínica seja a base da síndrome.[20,21,22] Outros estudos sugerem, no entanto, que um desequilíbrio de energia positivo tem

precedência sobre o excesso de tecido adiposo como principal causa da síndrome.[20] Park *et al,* 2003, observaram a prevalência de síndrome metabólica em uma população representativa dos EUA que participou da Terceira Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição (NHANES III) e, notaram que a prevalência da síndrome aumentou acentuadamente conforme o aumento do peso (classificado pelo IMC) tanto em homens quanto mulheres.[23]

Sabe-se que o tecido adiposo é um órgão de armazenamento de gordura e é o principal reservatório energético do organismo, além de ser considerado um órgão complexo e de múltiplas funções. O mesmo é capaz de secretar várias substancias, denominadas adipocinas, que são peptídeos ativos que atuam local ou sistemicamente e agem como reguladoras do balanço energético além de participar dos processos envolvidos na função endotelial, aterogênese e sensibilidade à insulina. Muitos estudos vêm mostrando que essas adipocinas podem influenciar nos fatores de risco metabólicos.[9,24,25] As adipocinas secretadas pelo tecido adiposo podem ser anti-inflamatórias como a adiponectina ou pró-inflamatórias como a interleucina-6, fator de necrose tumoral (TNF-alpha), leptina, resistina, angiotensina e inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1). Estas citocinas estão ligadas à resistência insulínica, inflamação sistêmica, hipertensão arterial e estado pró-trombótico.[26]

No entanto, não apenas a quantidade de gordura do corpo é importante; a distribuição e localização do tecido adiposo são essenciais para diferenciar suas características. A gordura localizada na região intra-abdominal (gordura visceral) apresenta maior impacto em relação à sensibilidade à insulina e correlaciona-se com os fatores de riscos associados à obesidade e síndrome metabólica, em parte devido

ao processo inflamatório desencadeado. [24,27,28] A disfunção de armazenamento de tecido adiposo e o acúmulo de triglicerídeos ectópicos em diversos órgãos, como o fígado e tecido muscular, também tem sido bem estabelecido nas últimas décadas, como parte deste complexo fenótipo. Acredita-se que esse acúmulo ectópico acontece, pois a obesidade, em especial a abdominal, fornece um excesso de gordura a outros órgãos e tecidos.[9,28]

O tecido adiposo pode responder de forma rápida e dinâmica às alterações no excesso de nutrientes através da hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. Quando há aumento progressivo dos adipócitos na obesidade, o suprimento de sangue para os mesmos pode ser reduzido, resultando em um estado de hipóxia. A hipóxia, por sua vez, é responsável pela necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo e isso levará à produção exacerbada das adipocinas, dentre elas os mediadores pró-inflamatórios TNF-alfa e IL-6, PAI-1, além da liberação de glicerol, ácidos graxos livres (AGL) e aumento na proteína C-reativa (PCR). Como resultado, ocorre uma resposta inflamatória localizada no tecido adiposo que se propaga à inflamação sistêmica associada ao desenvolvimento dos fatores de risco e comorbidades relacionadas à síndrome metabólica e à obesidade.[15]

Os mecanismos relacionados a tais complicações metabólicas podem ser explicados pela via de sinalização insulínica prejudicada devido à circulação dessas citocinas inflamatórias e AGL, que alteram a cascata de sinalização intracelular após a ligação da insulina ao seu receptor, reduzindo a captação de glicose para as células. Além disso, também há ativação do fator de transcrição nuclear NF-κβ responsável pela transcrição de proteínas, dentre elas as pró-inflamatórias, o que levará a uma maior liberação destas proteínas, estimulando ainda mais o processo inflamatório

gerado inicialmente.[29] Os adipócitos do tecido adiposo subcutâneo liberam a maioria dos AGL circulantes enquanto os do tecido visceral são correlacionados com os níveis de AGL esplâncnico, o que pode contribuir para o acúmulo de gordura no fígado. A exposição do músculo esquelético aos níveis elevados de AGL induz resistência à insulina através da inibição da absorção de glicose mediada por insulina, enquanto que a exposição crônica do pâncreas ao excesso de AGL prejudica a função das células β pancreáticas.[15,30] Assim, a resposta inflamatória gerada somada aos ácidos graxos livres e o acúmulo de triglicerídeos ectópicos em diversos órgãos, como o fígado e tecido muscular, levam à um prejuízo na via de sinalização da insulina (periférica e hepática).[15] O estado de resistência à ação do hormônio insulina gerado favorece o desenvolvimento dos fatores de risco da síndrome metabólica: hiperglicemia pela redução da captação de glicose para as células; maior liberação de AGL pelo aumento da lipólise, com isso há maior produção de triglicerídeo hepático, maior produção de VLDL e HDL ricas em triglicerídeos; aumento da pressão arterial pela ativação do sistema renina angiotensina, liberação de aldosterona pelo tecido adiposo e aumento da reabsorção renal de sódio pela ativação do Sistema Nervoso Simpático.[15]

Um dos principais objetivos no tratamento da síndrome metabólica é reduzir o risco clínico de doença aterogênica, combatendo o LDL-C elevado, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 e, para isso, modificações no estilo de vida são talvez as intervenções mais importantes no tratamento de síndrome.[7] Uma intervenção feita através do Programa de Prevenção do Diabetes, que envolveu mudança intensiva no estilo de vida e que consistiu em uma dieta saudável baixa em gordura e atividade física moderada de pelo menos 150 minutos / semana, resultou

em redução de peso de 7%. A dieta recomendada incluía <200 mg / dia de colesterol, <7% de gordura saturada, com gordura total compreendendo 25-35% de calorias, baixo teor de açúcares simples e aumento no consumo frutas, legumes e grãos integrais. Com essa intervenção, o programa demonstrou que a intervenção no estilo de vida reduziu a incidência de síndrome em 41% em comparação com o placebo.[2,7,9]

Estabelecer um plano alimentar saudável que proporcione redução de peso, associado à prática de exercício físico é importante para reduzir expressivamente a gordura visceral, ajudando a melhora na resistência à insulina e consequentemente nos outros parâmetros que compõe a síndrome. Recomenda-se, portanto, dieta normocalórica, ou hipocalórica, para obesos, rica em hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, ou seja, priorizando a ingestão de fibras e minimizando o consumo de alimentos ricos em açúcares adicionados. O controle na qualidade da gordura ingerida é importante, devendo ser utilizada uma proporção adequada de ácidos graxos mono e poli insaturados em relação aos saturados e *trans*. Associada a essas modificações, recomenda-se a prática de atividade física, com intensidade leve a moderada, com duração mínima de 30 minutos de 3 a 5 vezes na semana.[31]

Alguns estudos mostram que o consumo de frutas pode contribuir para a prevenção de distúrbios metabólicos.[32] Neste contexto, as frutas cítricas e seus sucos representam uma excelente fonte de fibras, vitaminas, minerais e compostos bioativos, que contribuem positivamente para a melhora do metabolismo lipídico e anormalidades metabólicas relacionadas à síndrome metabólica e risco de doença cardiovascular.[33]

A laranja é uma das frutas mais cultivadas em todo o mundo e o suco dela é provavelmente a bebida mais aceita. No Brasil, seu consumo é muito comum, pois

esta é uma fruta de fácil acesso para a população e, assim como a laranja in natura, seu suco também é bastante consumido. O suco de laranja produzido no Brasil apresenta elevada qualidade e por isso é conhecido mundialmente, sendo o país o maior produtor e exportador. Ele é composto por açúcares, vitamina C, minerais, pectinas e flavonoides cítricos. O suco integral pasteurizado, obtido por processo comercial (NFC) tem sido considerado pelo consumidor como um produto que agrada ao paladar e com sabor muito similar ao do suco de laranja natural espremido na hora.[34,35,36,37] O quadro 2 apresenta a composição nutricional do suco de laranja integral.

Nutrientes	**250 mL**
Energia (kcal)	120
Água (g)	222
Carboidratos (g)	29
Açúcares totais (g)	21
Fibra dietética (g)	0,5
Cálcio (mg)	20
Magnésio (mg)	27
Potássio (mg)	436
Vitamina A (IU)	22
Vitamina C (mg)	86
Folato (mcg)	47
B caroteno (mcg)	20
Hesperidina (mcg)	13,8
Naringina (mcg)	3,9

Quadro 2 – Composição Nutricional do suco de laranja 100% integral [38.]

Os flavonoides compõem um dos principais grupos dos polifenóis, encontrados amplamente na natureza, em plantas, e são eles que conferem a elas os pigmentos nos tons de azul, vermelho e roxo. Esses compostos não são considerados nutrientes, mas têm sido considerados componentes bioativos para dieta humana.[39]

Eles são moléculas orgânicas caracterizadas quimicamente por dois anéis de benzeno (A e B) unidos por uma cadeia linear de 15 átomos de carbono (Figura 2)[40,41,42] e são classificados de acordo com a sua estrutura molecular em seis principais subclasses: flavonóis, flavonas, flavononas, catequecinas, isoflavonas e antiocioninas (figura 3)[42]. As flavononas são uma das classes mais comum encontradas nas frutas críticas, podendo estar presente nas formas agliconas (sem moléculas de glicose) ou glicosídicas. As mais importantes são a hesperidina e naringina e são encontrados naturalmente como glicosídeos (glicosiladas por um dissacarídeo na posição 7) e são hidrolisados principalmente pela microflora da parte distal do intestino delgado e do cólon, para sua forma aglicona: hesperetina e naringenina, respectivamente.[39,43] O suco de laranja e o consumo da fruta in natura, das diferentes variedades, são considerados os principais contribuintes para a ingestão das flavanonas.[44]

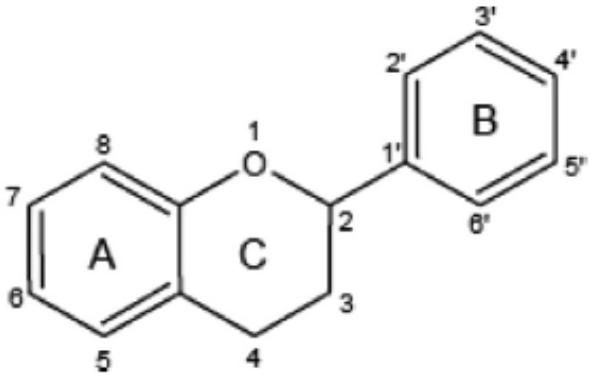

Figura 2. Estrutura básica dos flavonoides.[42]

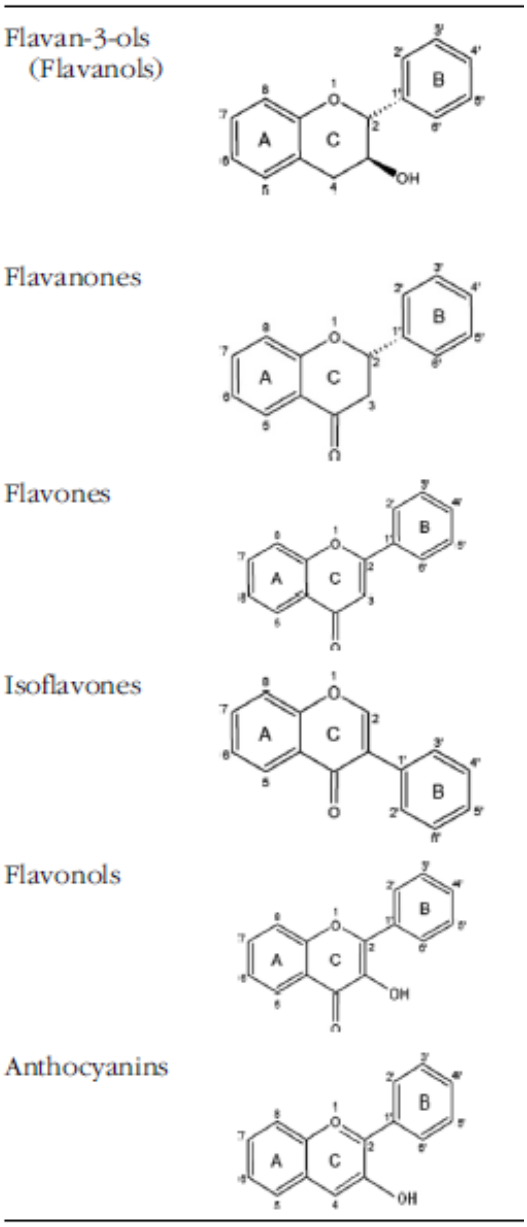

Figura 3. Estrutura básica das principais subclasses dos flavonoides: flavonóis, flavonas, flavononas, isoflavonas, catequinas e antiocioninas.[42]

Estes flavonoides cítricos vêm sendo apontados como agentes terapêuticos promissores no tratamento de anormalidades metabólicas, por apresentarem propriedades anti-inflamatórias, anti-hipertensivas e de sensibilização a insulina,

podendo desta forma, ser uma alternativa para a prevenção e tratamento de doenças crônicas.[45] Muitos estudos epidemiológicos mostram que dietas ricas em flavonoides estão correlacionadas diretamente com o aumento da longevidade e redução da incidência de doenças.[42] No estudo realizado por Mohammadi, *et al*, 2015, que teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação com hesperidina (500 mg/d) nos índices de controle glicêmico, resistência à insulina, perfil lipídico em pacientes já com diabetes mellitus tipo 2, observou-se que a suplementação com hesperidina levou a uma diminuição significativa na glicemia em jejum e na hemoglobina glicada, além de uma diminuição do colesterol total. [46]

Existe uma especulação amplamente difundida no meio clínico de que o consumo regular de suco de laranja fornece um alto conteúdo energético e que seria inconsistente sua incorporação em uma dieta normal, podendo promover efeitos negativos em relação ao peso corporal, sensibilidade à insulina e perfil lipídico. Alguns estudos, todavia, tornam-se inconsistentes devido à metodologia utilizada para avaliar o efeito de bebidas à base de frutas. [47,48,49,50] Em contrapartida, vários estudos recentes apontam benefícios do consumo do suco de laranja quando este está associado a uma dieta equilibrada, sem evidencias de aumento de peso e de glicemia em indivíduos que consumiram regularmente o suco [51,52,53].

A ingestão de suco de laranja (750 mL/d) por indivíduos com peso normal e com sobrepeso/obesidade resultou em uma redução nas concentrações de LDL-colesterol, proteína C reativa, pressão arterial, além de melhorar a sensibilidade ao hormônio insulina e atividade antioxidante sérica.[54] Tais benefícios são associados aos flavonoides cítricos do suco de laranja, como a naringenina e a hesperidina, esta última representa cerca de 90% das flavanonas no suco, e também a vitamina C.[32,33]

Aptekmann e Cesar (2013) investigaram se o consumo do suco de laranja em longo prazo poderia estar associado a menor fator de risco cardiovascular de homens e mulheres com níveis normais e moderadamente altos de colesterol sanguíneo. Foram observados menores níveis de colesterol total, LDL-C e apo B, nos indivíduos que consumiram suco, sugerindo efeito protetor em relação aos fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. [51]

Recentemente um estudo realizado por nosso grupo de pesquisa, com indivíduos obesos, associou uma dieta de restrição calórica (-500 kcal) ao consumo de 500 ml/d de suco de laranja 100% integral durante 12 semanas, com o objetivo de promover a perda de peso desses indivíduos e assim verificar se o suco traria algum prejuízo neste processo. O estudo concluiu que consumir suco de laranja dentro de uma dieta de restrição não traz prejuízo para a perda de peso nestas condições e, promoveu melhoras de parâmetros bioquímicos como colesterol total, insulina e PCR ultrassensível, não elevando valores de glicemia plasmática, porém melhorando a sensibilidade à insulina. Além disso, o suco melhorou a qualidade nutricional da dieta. [55]

No entanto, ainda faltam evidencias clínicas que apontem os potenciais benefícios da ingestão de suco de laranja associado à adequação dietética na saúde de pacientes com síndrome metabólica. Assim, este estudo pretende testar a hipótese de que o consumo diário de suco de laranja 100% integral associado a uma dieta equilibrada pode colaborar para amenizar os parâmetros de risco cardiometabólicos, incluindo obesidade abdominal, perfil glicêmico e lipídico e, pressão arterial de indivíduos com síndrome metabólica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo concluímos que a inclusão do suco de laranja na dieta de pacientes com síndrome metabólica não promoveu efeitos adversos na composição corporal, em fatores de risco cardiometabólicos e hemodinâmicos, tendo contribuído para a reversão e redução de fatores característicos da síndrome metabólica, com impacto no número de indivíduos diagnosticados como síndrome metabólica. Além disso, melhorou a qualidade da alimentação dos participantes pelo aumento da ingestão de vitaminas e de compostos bioativos, sendo um alimento promissor que pode auxiliar no tratamento dietético desta condição clínica.

REFERENCIAS

1. Micili N. A short history of the metabolic syndrome definitions. Proc. Rom. Acad., Series B. 2010; 1: 13–20.
2. Lam DW; Leroith D. Metabolic Syndrome. In Endotext - A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. [Internet] South Dartmouth (MA). 2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/
3. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37(12):1595-60.
4. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol. 1985;248(3Pt 1):E286-91.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.
6. Pajunen P, Rissanen H, Härkänen T, Jula A, Reunanen A, Salomaa V. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. Diabetes Metab. 2010;36(5):395-401.

7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. Crit Pathw Cardiol. 2005;4(4):198-203.
8. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(4):629-36.
9. Grundy SM. Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(4):364-73.
10. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(4):403– 414.
11. Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, Georgiopoulos DX, Katsanou PM, Marakomichelakis GE, Diamantopoulos EJ. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. Am J Hypertens. 2007;20(5):558-64.
12. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. Rev. Nutr.. 2004;17(4):523-533.
13. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008;
14. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1093-100;

15. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract. 2014; March; 2014: article ID 943162.
16. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51(7):1143-1152.
17. Subhan FB, Chan CB. Review of Dietary Practices of the 21st Century: Facts and Fallacies. Can J Diabetes. 2016;40(4):348-54.
18. Defagó MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein AL. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: a systematic review. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(12):907-13.
19. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutr Rev. 2012;70(1):3-21.
20. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. Eur J Clin Invest. 2015;45(11):1209-17.
21. Walden P, Jiang Q, Jackson EA, Oral EA, Weintraub MS, Rubenfire M. Assessing the incremental benefit of an extended duration lifestyle intervention for the components of the metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 1(9):177-84.
22. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. Obes Rev. 2016;17(7):573-86.
23. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the

US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163(4):427-36.

24. Filho FFR, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação. Arq Bras Endocrinol Metab. Abr 2006;50(2):230-238.
25. Blouet C, Schwartz GJ .Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. Behav Brain Res.2010; 1–12;
26. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005; 96:939–49.
27. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. Acta Physiol Scand.2005;183(1):13-30.
28. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: na update. Physiol Ver . 2013; 93:359–404.
29. Pauli, JR. Obesidade e Diabetes: Bases Moleculares da Etiopatogenia. Em: Cintra, DE, Ropelle, ER, Pauli,JR. Obesidade e Diabetes: Fisiopatologia e Sinalização Celular. São Paulo: SARVIER; 2011. p. 74-99.
30. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. Diabetes. 2001. 50(7): 1612–1617.
31. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2005 Apr [cited 2016 Feb 21] ; 84(Suppl1): 3-28. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2005000700001&lng=en;

32. Coelho RC, Hermsdorff HH, Bressan J. Anti-inflammatory properties of Orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. Plant Foods Hum Nutr. 2013;68(1):1-10;
33. Mulvihill EE, Burke AC, Huff MW. Citrus flavonoids and lipid metabolism. 2013; 24(1): 34-40;
34. Sánchez-Moreno C, Plaza L, De Ancos B, Cano MP. Vitamin C, provitamin A carotenoids, and other carotenoids in high-pressurized orange juice during refrigerated storage. J Agric Food Chem. 2003;51(3):647-53;
35. CitrusBR, Associação Nacional dos Exportadores de Sucos e Cítricos. Disponível em: http://www.citrusbr.com.br/. Acesso em: 24 agosto. 2017;
36. Almirong-Roig E, Drewnowski A. Hunger, thirst, and energy intakes following consumption of caloric beverages. Physiol Behav. 2003; 79(4-5): 767–73;
37. Asgary S, Keshvari M, Afshani MR, Amiri M, Laher I, Javanmard SH. Effect of fresh orange juice intake on physiological characteristics in healthy volunteers. ISRN Nutr. 2014;(2014):1-7.
38. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. (2010). Disponível em <http://www.ars.usda.gov/main/site_main.htm?modecode=12-35-45-00> Acessado em 12/10/15;
39. Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F, Manayi A, Sureda A, Nabavi SF, Fitzpatrick LR, Nabavi SM, Bishayee A. Therapeutic potential of flavonoids

in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. World J Gastroenterol. 2017;23(28):5097-5114;

40. Tripoli E, Guardia ML, Giammanco S, Majo DD, Giammanco M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. Food Chemistry. 2007; (104):466–479;
41. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol Ther. 2002;96(3):67-202;
42. Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. J Nutr Gerontol Geriatr. 2012;31(3):176-89;
43. Manach C; Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr. 2004; 70 (5):727-747;
44. Zamora-Ros, R, et al. Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). J Am Diet Assoc. 2010; 110(3):390−398.
45. Assini JM, Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and lipid metabolism. Current opinion lipidol. 2013; 24(1); 34-40.
46. Mohammadi M., Eghtesadi S., Vafa M., Haghighian H.K., Heydari I. , Salehi M., Amiri F., Alipour R. Effects of Hesperidin Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profile and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double Blind Placebo Control Clinical Trial. Acta Biologica Indica. 2015, 4(1):75-83.
47. Welsh JA, Cogswell ME, Rogers S, Rockett H, Mei Z, Grummer-Strawn LM. Overweight among low-income preschool children associated with the

consumption of sweet drinks: Missouri, 1999-2002. Pediatrics. 2005;115(2):223-9;

48. Malik VS, Schulze MB, Hu F. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84(2)274–88;
49. Peluso I, Palmery M. Risks of misinterpretation in the evaluation of the effect of fruit-based drinks in postprandial studies. Gastroenterol Res Pract.2014;(2014):1-9;
50. Helm L, Macdonald IA. Impact of beverage intake on metabolic and cardiovascular health. Nutr Rev. 2015;73 (Suppl 2):120-9;
51. Aptekmann NP, Cesar TB. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. Lipids Health Dis. 2013;12:119;
52. Dourado GK, Cesar TB. Investigation of cytokines, oxidative stress, metabolic, and inflammatory biomarkers after orange juice consumption by normal and overweight subjects. Food Nutr Res. 2015;59:28147;
53. Rampersaud GC, Valim MF. 100% Citrus Juice: Nutritional Contribution, Dietary Benefits, and Association with Anthropometric Measures. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(1):129-140.
54. Silveira JQ, Dourado GK, Cesar TB. Red-fleshed sweet orange juice improves the risk factors for metabolic syndrome. Int J Food Sci Nutr. 2015; 66(7):830-6.
55. Ribeiro C, Dourado G, Cesar T. Orange juice allied to a reduced-calorie diet results in weight loss and ameliorates obesity-related biomarkers: A randomized controlled trial. Nutrition. 2017;38:13-19.