

Ana Raquel Fonseca Ribeiro

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade da Ciências da Saúde

Porto, 2015

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Ana Raquel Fonseca Ribeiro

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade da Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ana Raquel Fonseca Ribeiro

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

(Ana Raquel Fonseca Ribeiro)

Trabalho complementar apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciatura em Ciências da Nutrição

Orientador: Professor Doutor Júlio César Rocha

Efeito da frutose na Síndrome Metabólica

Ana Raquel Ribeiro 1; Júlio César Rocha 2

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.

2. Orientador do trabalho complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa.

Autor para correspondência:

Ana Raquel Fonseca Ribeiro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200-150 Porto

Telf.+351 225074630; E-mail: 25695@ufp.edu.pt

Título resumido: Frutose, Síndrome Metabólica

Contagem de palavras:

Número de tabelas: 3

Conflitos de interesses: Nada a declarar

Resumo

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é considerada uma constelação de fatores de risco cardiometabólicos que incluem dislipidemia, resistência à insulina (RI), hipertensão arterial (HTA), intolerância à glicose, obesidade abdominal e NAFLD (*Estateose hepática não alcoólica*), associados a um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV). A frutose é considerada uma das causas para o aumento de incidência desta síndrome.

Objetivo: Perceber qual o impacto da ingestão da frutose nos componentes da SM.

Métodos: A revisão da literatura foi realizada através de pesquisas feitas na base de dados Pubmed. A pesquisa decorreu entre março e junho de 2015 e os termos utilizados foram: “fructose, metabolic syndrome”, “metabolic effects of fructose” e “fructose, NAFLD”. Foram incluídos nesta revisão sistemática da literatura 23 artigos.

Resultados: O consumo de frutose teve impacto em quase todos os componentes da SM, estando associado a aumentos dos triglicerídeos plasmáticos e da glicemia, bem como a diminuição da sensibilidade à insulina e das concentrações do colesterol HDL. Por sua vez, não se observaram efeitos significativos relativamente à pressão arterial.

Conclusão: O consumo de frutose parece ter efeitos adversos em quase todos os componentes da SM.

Palavras-chave: frutose, síndrome metabólica.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is considered a constellation of cardiometabolic risk factors including dyslipidemia, insulin resistance (IR), high blood pressure (hypertension), glucose intolerance, abdominal obesity and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease (CVD). Fructose is considered one of the causes for the increased incidence of this syndrome.

Objective: To understand the impact of fructose intake in MS components.

Methods: A literature review was conducted through surveys in Pubmed database. The survey took place between March and June 2015 and the terms used were "fructose, metabolic syndrome," "metabolic effects of fructose" and "fructose, NAFLD." They were included in this systematic literature review 23 articles.

Results: Fructose consumption has impacted almost all components of MS and it is associated with increases in plasma triglycerides and blood glucose, and decreased insulin sensitivity and HDL cholesterol concentrations. In turn, there were no significant effects with respect to blood pressure.

Conclusion: The fructose consumption seems to have adverse effects on almost all components of MS.

Keywords: fructose, metabolic syndrome.

Introdução

A síndrome metabólica (SM) é considerada uma constelação de fatores de risco cardiometabólicos que incluem dislipidemia, resistência à insulina (RI), hipertensão arterial (HTA), intolerância à glicose, obesidade abdominal e NAFLD (*Estateose hepática não alcoólica*), associados a um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e de doença cardiovascular (DCV)^{1,2}.

Apesar da SM estar identificada há algumas décadas, existe ainda controvérsia relativamente à sua definição e aos seus critérios, sendo que os mesmos são definidos por diferentes organizações^{1,4,5}.

Os critérios mais frequentemente utilizados são os propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATPIII)¹. De acordo com a OMS, para o diagnóstico de SM, é necessária a presença de DM2, intolerância à glicose, resistência à insulina (RI) ou níveis de glicose elevados, juntamente com dois dos seguintes parâmetros: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e/ou diminuição de colesterol HDL (*high density lipoprotein*), aumento de pressão arterial e microalbuminúria⁶.

Por outro lado, o (NCEP:ATPIII) dispõe de uma definição um pouco diferente, propondo a co-presença de pelo menos três dos seguintes critérios: circunferência da cintura >102 cm nos homens e > 88 cm nas mulheres; triglicédeos (TG) \geq 150 mg/dl; colesterol HDL < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres; Pressão arterial \geq 130/85 mmHg e glicose em jejum \geq 110 mg/dl⁷.

Para além destas organizações, existem também a Federação Internacional da Diabetes (IDF), o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR), a Associação Americana da Diabetes (ADA), a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) e Associação Americana de Cardiologia/*National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI).

Como os critérios não eram coincidentes, houve um consenso relativamente à definição, incorporando os critérios da IDF e da AHA/NHLBI³. Nesta definição global os parâmetros para o diagnóstico de SM são os seguintes: perímetro da cintura aumentado (definições específicas para a população e para o país); TG \geq 150 mg/dL; colesterol HDL < 40 mg/dL nos homens e < 45 mg/dL nas mulheres; pressão arterial \geq 130 e/ou \geq 85 mm Hg e glicose em jejum > 100 mg/dL⁸.

A prevalência de SM tem vindo a aumentar, sendo um motivo de preocupação para a morbidade e mortalidade da população. A sua prevalência é influenciada por vários fatores e varia de acordo com o género, idade, etnia e o tipo de critérios utilizados^{5,9}.

Segundo o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), a prevalência de SM nos Estados Unidos da América é da ordem dos 23,7%¹⁰. Mais recentemente, a nível europeu, o DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*), aponta para uma prevalência de SM de 25,9% nos homens e 23,4% nas mulheres¹⁵. Já em Portugal, o VALSIM (*Estudo Epidemiológico da Prevalência da SM na População Portuguesa*), traduz uma prevalência de 27,5%³.

São várias as causas para o aumento de incidência de SM e dos seus componentes, sendo que a obesidade parece ser um dos principais motivos. A RI, desequilíbrios hormonais, inatividade física e a alimentação são também considerados fatores determinantes para o desenvolvimento de SM⁴⁴. Alimentos ricos em colesterol, açúcares, sal, gorduras saturadas, gordura *trans* e dietas ricas em cereais refinados e excesso de carne, parecem estar relacionados com os componentes da SM⁴⁵. Numa perspetiva de diferenciação do tipo de açúcares ingerido, o consumo elevado de frutose tem sido associado à etiologia de determinadas doenças metabólicas, nomeadamente a diabetes, NAFLD e principalmente a SM¹¹.

A frutose é um monossacarídeo presente principalmente na fruta, no mel e em alguns vegetais^{12,13}, embora seja maioritariamente consumida sob a forma de sacarose, refrigerantes e xarope de milho rico em frutose (HFCS)¹¹⁻¹⁴. Deste modo, os alimentos processados serão uma fonte importante a considerar¹¹⁻¹⁴.

Para perceber quais os efeitos da frutose nos componentes da SM, é necessário conhecer o seu metabolismo. A frutose é maioritariamente metabolizada no fígado. Após a sua absorção intestinal, é fosforilada a frutose-1-fosfato por ação da enzima cínase da frutose, sendo depois convertida em gliceraldeído e fosfato de di-hidroxi-acetona, através da enzima aldolase B. O gliceraldeído é convertido a gliceraldeído-3-fosfato, participando na síntese de ácidos gordos, via oxidação piruvato a acetilcoenzima-A, numa reação catalisada pelo complexo enzimático da desidrogenase do piruvato^{14,16,17,18}. Por outro lado, o fosfato de di-hidroxi-acetona é convertido a glicerol 3-fosfato (um dos precursores na síntese de triglicerídeos), que juntamente com a acetil-CoA irá formar acil-glicerol, que por sua vez, irá sustentar a síntese de VLDL¹⁸. Por outro lado, o

fosfato de di-hidroxi-acetona é convertido a glicerol 3-fosfato, co-substrato para a esterificação de cadeia longa da acetil-CoA, para a síntese de triglicerídeos, precursores de VLDL¹⁸. Deste modo, o aumento de acetil-CoA é responsável pelo aumento da síntese de TG e VLDL^{19,20}.

A fosfofrutocinase é considerada a enzima chave da fase preparatória da glicólise, na medida em que constitui um ponto de regulação muito importante do metabolismo glicolítico. Catalisa a transferência irreversível de um grupo fosfato do ATP para a frutose 6-fosfato, originando-se frutose 1,6-bifosfato e ADP⁴⁶. Contrariamente à glicose, a frutose não necessita da enzima fosfofrutocinase para ser metabolizada. O metabolismo deste açúcar não é regulado visto que a frutose continua o seu metabolismo sem passar pelo ponto de controlo na glicólise, catalisada pela fosfofrutocinase^{17,18}. Assim, poderemos ter a formação de frutose 1,6-bifosfato, sem que haja a influência desta importante enzima reguladora (fosfofrutocinase).

Por outro lado, a ingestão de frutose parece associar-se ao aumento das concentrações de ácido úrico¹⁴. Uma vez que a fosforilação da frutose não é regulada, há tendência para que ocorra a depleção do ATP, levando à formação de ADP que posteriormente contribui para a degradação do ácido úrico¹⁴. Para além da hiperuricemia ser um factor de risco para DCV e DM2, tem também um papel fundamental para o risco de SM¹⁴.

De outro modo, o consumo elevado de frutose parece provocar uma redução significativa na sensibilidade à insulina, enquanto a mesma quantidade de glicose parece não induzir o mesmo efeito¹⁴. A ingestão de frutose parece estar relacionada com o aumento de peso causado pela diminuição da produção de leptina e da secreção de insulina. Este aumento de peso poderá provocar o aumento da circulação de ácidos gordos não esterificados que por sua vez, levam à diminuição de sensibilidade à insulina devido à acumulação de *intramyocellular lipid* (IMCL)⁴⁷. Para além de resistência à insulina, os efeitos da ingestão da frutose englobam dislipidemia, aumento de adiposidade¹⁴ e lipogénese^{19,20}. A lipogénese surge devido à estimulação, por parte da frutose, da expressão do gene SREBP (*sterol regulatory elemento-binding proteins*), o principal fator de regulação da lipogénese *de novo*²¹. Ou seja, o aumento da ingestão de frutose promove o aumento da lipogénese *de novo* por estimular a expressão do gene SREBP.

A NAFLD, manifestação hepática da SM, é caracterizada pela acumulação de lípidos no fígado, sob a forma de TG. A RI é considerada um dos seus maiores fatores de risco,

visto que é responsável pela alteração da síntese e transporte de TG (aumentando os seus níveis) e pelo aumento de lipólise nos adipócitos que, por sua vez, libertam ácidos gordos livres para a circulação¹⁷. O consumo de frutose parece estar relacionado com esta manifestação da SM, pelo que, para além de outros efeitos, é responsável pela acumulação de TG no fígado¹⁷.

Em face de todos os efeitos descritos da frutose no metabolismo, o seu consumo por parte da população tem sido alvo de investigação. O xarope de milho rico em frutose parece constituir a maior fonte alimentar, verificando-se um crescimento da sua presença na dieta de populações dos EUA⁵⁰. De acordo com o estudo NHANES III (1988-1994), a estimativa do consumo médio de frutose foi de 55 g/dia, sendo que a ingestão foi mais elevada em adolescentes, com 73 g/dia⁴⁸. Mais tarde, o estudo NHANES (1999-2006) apontava para consumos mais baixos de frutose: 59 g/dia em adolescentes e 48 g/dia em adultos⁴⁹. Mais recentemente, um estudo holandês estimou, entre 2007 e 2010, um consumo médio de 46 g/dia de frutose em indivíduos com idades compreendidas entre os 7 e 69 anos¹³.

O principal objetivo desta revisão da literatura é perceber o impacto da frutose nos componentes da SM.

Métodos

A revisão da literatura foi realizada através de pesquisas feitas na base de dados Pubmed. O estudo foi concretizado entre março e junho de 2015 e os termos utilizados foram: “fructose, metabolic syndrome”, “metabolic effects of fructose” e “fructose, NAFLD”. O estudo foi limitado a artigos, em língua inglesa, correspondentes a ensaios clínicos em seres humanos, que associassem o consumo de frutose ao desenvolvimento dos componentes da SM. Os artigos pesquisados foram publicados entre o ano de 1980 e 2014.

Na pesquisa inicial obtiveram-se 2827 artigos, sendo selecionados os que correspondiam aos critérios da pesquisa. Foram excluídos todos os artigos relacionados com estudos em animais e estudos que investigassem o efeito da frutose presente em frutos, em alguns vegetais e no mel. Foram também excluídos os artigos de revisão sistemática ou meta-análises.

Após essa análise, foram incluídos na revisão apenas 23 artigos.

Resultados

Os 23 estudos selecionados incluem amostras de indivíduos saudáveis e não saudáveis com idades compreendidas entre a infância e a idade adulta (dos 11 aos 72 anos). Quanto às variáveis alvo, constatou-se que os TG foram a componente encontrada em mais estudos, seguindo-se da glicose no sangue, RI, colesterol HDL, LDL e VLDL e por fim, ácido úrico.

Relativamente às características dos estudos, o maior tamanho amostral foi de 355 indivíduos, sendo o menor de 6 indivíduos. O total de indivíduos avaliados em todos os estudos foi de 842, sendo que o tempo de intervenção variou entre 6 horas e 10 semanas.

Tabela 1 - Trabalhos publicados entre 1980 e 1984, descrevendo efeitos da frutose na SM.

Autor	Amostra	Intervenção	Duração	Principais resultados
Beck-Nielsen et al., 1980 ⁽²⁵⁾ Dinamarca	N=17 Idade: 28±7 anos	250 g de frutose dissolvida em água.	7 Dias	Diminuição da sensibilidade à insulina.
Crapo et al., 1984 ⁽³⁵⁾ Estados Unidos	N=11 Idade: 40,4±12,4 anos	63-99 g frutose/dia (24% da energia)	2 Semanas	Aumento dos níveis de glicose e de insulina; Diminuição dos níveis de HDL.
Hallfrisch et al., 1983 ⁽³⁸⁾ Estados Unidos	N=12 Idades: 39,8±2,4 anos	15% de calorias como frutose	5 Semanas	Aumento dos níveis de LDL.

Tabela 2 - Trabalhos publicados entre 2000 e 2007, descrevendo efeitos da frutose na SM

Autor	Amostra	Intervenção	Duração	Principais resultados
Faeh et al., 2005 ⁽²¹⁾ Estados Unidos	N= 7 Idade: 26,5±4 anos	3 g de frutose/kg/dia (20% de solução de frutose)	6 Dias	Aumento da lipogénese e de TG;
Teff et al., 2004 ⁽²⁴⁾ Estados Unidos	N=12 Idade:	Bebidas açucaradas com frutose (30% da energia)	2 Dias	Aumento de TG e diminuição dos níveis de insulina.

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Unidos	25±2 anos			
Bantle et al., 2000 ⁽³¹⁾ Estados Unidos	N=24 Idade: 41,2±14,6 anos	Frutose na forma cristalina (14% da energia)	6 Semanas	Aumento de TG (no sexo masculino).
Lê et al., 2006 ⁽³⁶⁾ Suíça	N=7 Idade: 24,7±1,3 anos	1,5 g frutose/kg/dia	4 Semanas	Aumento dos níveis de VLDL, TG e glicose. Sensibilidade à insulina não foi afectada.

Tabela 3 - Trabalhos publicados entre 2008 e 2014, descrevendo efeitos da frutose na SM

Autor	Amostra	Intervenção	Duração	Principais resultados
Abdel-Sayed et al., 2008 ⁽²²⁾ Suíça	N= 6 Idade: 24,7 ± 3,1 anos	Bebida açucarada com frutose (3 g frutose/kg/dia)	7 Dias	Aumento de TG.
Stanhope et al., 2009 ⁽²³⁾ Estados Unidos	N= 32 Idade: 52,5 ± 8,8 anos	Bebidas açucaradas com frutose (25% da energia)	10 Semanas	Aumento de lipogénese <i>de novo</i> ; Hipertrigliceridemia pós-prandial; Aumento de LDL; Diminuição da sensibilidade à insulina; Dislipidemia; Aumento dos níveis de glicose e de insulina.
Swarbrick et al., 2008 ⁽²⁶⁾ Estados Unidos	N=7 Idade: 64 ± 7,9 anos	Bebidas açucaradas com frutose (25% da energia)	10 Semanas	Aumento de TG após a refeição.
Couchepin et al., 2008 ⁽²⁷⁾ Suíça	N=16 Idade: 22,5 ± 0,93 anos	3,5 g frutose/kg/dia (25% da energia)	6 Dias	Aumento de glicemia e aumento de TG.
Silbernagel et al., 2011 ⁽²⁸⁾ Alemanha	N=20 Idade: 30,5 ± 2,0 anos	150 g de frutose dissolvida em água	4 Semanas	Diminuição da sensibilidade à insulina, aumento de glicemia e aumento de TG.
Sock et al., 2010 ⁽²⁹⁾ Suíça	N=11 Idade: 24,6 ± 0,6 anos	3,5 g frutose/kg/dia (35% da energia)	7 Dias	Aumento de peso, aumento de níveis de colesterol VLDL, diminuição de sensibilidade à insulina, aumento de TG e dos níveis de ácido úrico.
Perez-Pozo et al., 2010 ⁽³⁰⁾	N=74 Idade: 51	200 g/dia de bebidas açucaradas com frutose	2 Semanas	Diminuição de HDL, aumento de pressão arterial, TG e níveis de ácido úrico.

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Estados Unidos	± 7,8 anos			
Teff et al., 2009 ⁽³²⁾ Estados Unidos	N=17 Idade: 27 ± 2 anos	Bebidas açucaradas com frutose (30% da energia)	2 Dias	Aumento das concentrações de ácido úrico e TG.
Aeberli et al., 2011 ⁽³³⁾ Suíça	N=29 Idade: 26,3 ± 6,6 anos	-Bebidas açucaradas contendo 40 g de frutose; -Bebidas açucaradas contendo 80 g de frutose; -Bebidas açucaradas contendo 80 g de sacarose.	3 Semanas	40 g de frutose: diminuição de colesterol de LDL e aumento de glicemia; 80 g de frutose: aumento de glicemia e diminuição do colesterol LDL. 80 g de sacarose: aumento de circunferência da cintura, diminuição de colesterol LDL e aumento de glicemia.
Stanhope et al., 2011 ⁽³⁴⁾ Japão	N=48 Idade: 28 ± 4,8 anos	-Bebidas açucaradas com frutose (25% da energia); -Xarope de milho de frutose (25% da energia).	2 Semanas	Aumento de LDL; Aumento de TG.
Stanhope et al., 2008 ⁽³⁷⁾ Estados Unidos	N=34 Idade: 34,7 ± 1,7 anos	-Bebidas açucaradas com frutose (25% da energia); -Bebidas açucaradas com xarope de milho de frutose (25% da energia);	2 Dias	Aumento de TG.
Hokayem et al., 2013 ⁽³⁹⁾ França	N= 38 Idade: 31-65 anos	3 g frutose/kg/dia (20% de solução de frutose)	6 Dias	Aumento dos TG; Diminuição dos níveis de HDL e diminuição da sensibilidade à insulina.
Lê et al., 2009 ⁽⁴⁰⁾ Suíça	N=16 Idade: 24,7 ± 1,3 anos	3,5 g frutose/kg/dia (35% da energia)	7 Dias	Aumento dos TG, VLDL e diminuição da sensibilidade à insulina.
Lowndes et al., 2014 ⁽⁴¹⁾ Suíça	N=355 Idade: 20-60 anos	- Xarope de milho de frutose (8%, 18% ou 30% de calorias); - Sacarose (8%, 18% ou 30% de calorias)	10 Semanas	Resultados idênticos em todos os grupos: aumentos significativos do peso, IMC, massa gorda e na circunferência da cintura; Aumento de TG e diminuição do colesterol HDL.
Saito et al., 2013 ⁽⁴²⁾ Japão	N=9 Idade: 21,2 ± 0,3 anos	Bebidas açucaradas com frutose (0,5 g frutose/kg/dia)	6 Horas	Aumento de TG.
Jin et al., 2012 ⁽⁴³⁾	N=9 Idade:	Bebida açucarada com frutose.	2 Dias	Crianças com NAFLD tiveram níveis aumentados de insulina e maior HOMA-IR (indicativo de

Efeito da Frutose na Síndrome Metabólica

Estados Unidos	13,8 ± 0,7 anos			resistência à insulina. Diminuição de HDL (c/ ou sem NAFLD); Aumento de TG (c/ ou sem NAFLD).
----------------	-----------------	--	--	---

O valor dos TG séricos constitui o componente mais afetado com a ingestão de frutose, tendo sido verificado o seu aumento em 19 estudos com as seguintes intervenções: 20% solução de frutose (3 g de frutose/kg/dia) (P<0,05); bebidas açucaradas de frutose (3 g de frutose/kg/dia) (P<0,05); bebidas açucaradas de frutose (fornecendo 25% da energia) (P<0,00001); bebidas açucaradas de frutose (fornecendo 30% de energia) (P<0,001); 3,5 g de frutose/kg/dia (fornecendo 25% de energia) (P<0,05); 150 g de frutose dissolvida em água (P=0,004); 3,5 g de frutose/kg/dia (fornecendo 35% de energia) (P<0,05); 200 g de bebidas açucaradas por dia (P=0,001); frutose na forma cristalina (fornecendo 14% de energia) (P<0,001); xarope de milho rico em frutose (P<0,05); 1,5 g de frutose/kg/dia (P<0,05); 3 g de frutose/kg/dia (P<0,05); xarope de milho rico em frutose (8%, 18% e 30%) (P<0,001); sacarose (8%, 18% e 30%) (P<0,001) e bebidas açucaradas com 0,5 g de frutose/kg/dia (P<0,05)^{21-24,26-32,34,36-37,39-43}.

Para além disso, foram observadas diminuições acentuadas dos níveis de colesterol HDL em 4 estudos, com 5 intervenções diferentes: ingestão 3 g de frutose/kg/dia (P<0,05), 200 g de bebidas açucaradas por dia (P=0,001), 63-99 g de frutose por dia (P<0,001), xarope de milho rico em frutose adicionado ao leite (8%, 18% e 30%) (P<0,05) e sacarose adicionada ao leite (8%, 18% e 30%) (P<0,05)^{30,35,39,41}. Por outro lado, observou-se o aumento do colesterol LDL em três estudos com as seguintes intervenções: bebidas açucaradas de frutose (25% da energia) (P<0,01), xarope de milho rico em frutose (fornecendo 25% da energia) (P<0,01), 15% de calorias como frutose (P<0,009)^{23,34,38}, e a sua diminuição observada num estudo com três intervenções diferentes: a ingestão de bebidas açucaradas de 40 g frutose (P<0,05), bebidas açucaradas de 80 g de frutose (P<0,05) e bebidas açucaradas de 80 g de sacarose (P<0,05)³³.

A diminuição da sensibilidade à insulina foi observada em 6 estudos com as seguintes intervenções: bebidas açucaradas de frutose (fornecendo 25% de energia) (P<0,01), bebidas açucaradas de frutose (fornecendo 30% de energia) (P<0,001), 250 g de frutose dissolvida em água (P<0,005), 150 g de frutose dissolvida em água (P<0,033), 3,5 g de frutose/kg/dia (fornecendo 25% de energia) (sem significado estatístico) e 3 g de

frutose/kg/dia (20% de solução de frutose) (20% da redução da insulina)^{23-25,28-29,39}. De outro modo, foi observado o aumento de glicemia em 5 estudos com as seguintes intervenções: bebidas açucaradas de frutose (fornecendo 25% de energia) ($P < 0,001$), 3,5 g de frutose/kg/dia (fornecendo 25% de energia) ($P < 0,05$), 150 g de frutose dissolvida em água ($P < 0,014$), 1,5 g de frutose/kg/dia ($P < 0,05$)^{23,27,28,36}, sendo que no estudo de Aeberli *et al*, foi verificado o aumento de glicose no sangue nas 3 intervenções (40 g de frutose, 80 g de frutose e 80 g de sacarose) ($P < 0,05$)³³.

Por sua vez, foi observado o aumento dos níveis de ácido úrico em apenas 3 estudos com intervenções relativas a ingestão de 3,5 g de frutose/kg/dia ($P < 0,05$), consumo de 200 g de bebidas açucaradas de frutose/dia ($P < 0,0001$) e bebidas açucaradas onde a frutose constituía 30% do valor energético total ($P < 0,05$)^{29,30,32}.

Por fim, a pressão arterial foi das únicas variáveis que não sofreu grandes alterações nos estudos, tendo sido observado o aumento de pressão arterial diastólica ($P = 0,007$) e sistólica ($P = 0,004$) em apenas 1 estudo com a intervenção de 200 g de bebidas açucaradas de frutose por dia.

No que respeita à idade dos participantes dos diversos estudos apenas um estudo foi realizado em crianças, sendo que os resultados não diferiram dos estudos em adultos. Segundo Jin *et al* (2012)⁴³, foi selecionada uma amostra com 9 crianças que ingeriram bebidas açucaradas de frutose durante 2 dias. Os resultados variaram conforme a situação clínica das crianças (com ou sem NAFLD). Foi observado o aumento de TG nas crianças com e sem NAFLD ($P < 0,011$ e $P < 0,027$ respetivamente). Nas crianças com NAFLD foram observados aumentos no colesterol total ($P < 0,022$), aumento dos níveis de insulina ($P < 0,001$) e aumento do HOMA-IR ($P < 0,015$), considerado indicativo de resistência à insulina. Em ambas as intervenções, foi observada a diminuição do colesterol HDL mas sem significado estatístico.

Discussão de resultados

Após análise dos diversos estudos, constatou-se que o consumo da frutose parece exercer efeitos adversos nos componentes da SM. Daqui se depreende que a ingestão de frutose é responsável por aumentos dos triglicerídeos plasmáticos e da glicemia, bem como pela diminuição da sensibilidade à insulina e das concentrações do colesterol

HDL. Por sua vez, parece não provocar efeitos significativos relativamente à pressão arterial.

No caso da ingestão de bebidas açucaradas, onde a frutose constituía 25% do valor energético total, houve estudos que apresentaram concordância nos resultados, levando apenas ao aumento de TG em três estudos^{26,34,37}. No entanto, no estudo de Stanhope *et al* (2009), para além do aumento de TG, o consumo de frutose durante 10 semanas acarretou alterações metabólicas importantes, tais como dislipidemia, resistência à insulina e acumulação de gordura intra-abdominal²³.

Por outro lado, a ingestão de 3,5 g de frutose/kg/dia e de 3 g de frutose/kg/dia, mostrou estar mais fortemente associada ao aumento da prevalência da síndrome, provocando mais efeitos adversos comparativamente à ingestão de bebidas açucaradas de frutose (25% de energia), resultando no aumento de TG, resistência à insulina, aumento dos níveis de ácido úrico e níveis de colesterol VLDL^{21,22,27,29,39,40}.

Relativamente à ingestão de xarope de milho rico em frutose, foi verificado o aumento de incidência de dislipidemia, aumento de peso e aumento de circunferência da cintura, fatores de risco que não foram observados nas intervenções relativas ao consumo de frutose. Daqui se depreende que os efeitos de ingestão de frutose são diferentes quando comparados aos efeitos do xarope de milho rico em frutose. Comparativamente com a ingestão de sacarose, os resultados foram idênticos, observando-se o aumento das mesmas variáveis e o aumento de glicemia^{33,37,41}.

Para além disso, foram revistos dois estudos com exatamente a mesma intervenção (bebidas açucaradas, onde a frutose constituía 25% do valor energético total) e a mesma duração (10 semanas) que causaram controvérsia pela diferença de resultados observados. O estudo de Swarbrick *et al* (2008)²⁶ demonstrou apenas aumento nos TG, enquanto que Stanhope *et al* (2009)²³ observou o aumento de quase todos os componentes da SM. Como em ambos os estudos o teor de frutose foi o mesmo, bem como o tempo de exposição e idades idênticas, isto só pode ser explicado pela susceptibilidade individual de diferentes indivíduos, visto que os mesmos fatores em diferentes indivíduos nem sempre causam o mesmo risco de doença.

Os TG séricos constituíram a variável onde se observou maior impacto com o consumo de frutose, tendo sido observado o seu aumento na maioria dos estudos^{21-24,26-32,34,36-37,39-43}. Para além disso, foram observadas diminuições acentuadas dos níveis de colesterol

HDL, um dos parâmetros utilizados para o diagnóstico da SM, em 4 estudos, com 5 intervenções diferentes: ingestão 3 g de frutose/kg/dia, 200 g de bebidas açucaradas por dia, 63-99 g de frutose por dia, xarope de milho de frutose adicionado ao leite (8%, 18% e 30%) e sacarose adicionada ao leite (8%, 18% e 30%)^{30,35,39,41}. Aliás, a tendência para diminuição do colesterol das HDL em simultâneo com a elevação dos TG encontra-se bem descrita, sendo que deste modo os estudos avaliados confirmam-no^{23,30,39,41,43}. Por outro lado, constatou-se que, o consumo de frutose não surtiu grande influência no colesterol LDL, tendo sido verificado o seu aumento em apenas três estudos^{23,34,38}, e a sua diminuição observada num estudo com três intervenções diferentes³³.

Quanto à sensibilidade à insulina, foram detetadas diminuições nesta variável, indicativo de resistência à insulina (um dos maiores fatores de risco da síndrome). A diminuição da sensibilidade à insulina foi observada em 6 estudos, embora apenas 5 com significado estatístico^{23-25,28-29,39}. De outro modo, foi observado o aumento de glicemia em 5 estudos^{23,27,28,33,36}, sendo que no estudo de Aeberli *et al*, foi verificado o aumento de glicose no sangue nas 3 intervenções (40g de frutose, 80g de frutose e 80g de sacarose)³³.

Por sua vez, foi observado o aumento dos níveis de ácido úrico em apenas 3 estudos com intervenções relativas a ingestão de 3,5g de frutose/kg/dia, consumo de 200g de bebidas açucaradas de frutose e bebidas açucaradas onde a frutose constituía 30% do valor energético total^{29,30,32}.

A pressão arterial foi um dos componentes que não foi afetado com a ingestão de frutose ou bebidas açucaradas de frutose, tendo sido observado o seu aumento em apenas um estudo de Perez-Pozo *et al*³⁰.

Por outro lado, quando são comparados os efeitos agudos e crónicos da ingestão da frutose, observam-se impactos maiores com intervenções de longa duração, como por exemplo 10 semanas (efeitos crónicos)²³, relativamente às intervenções de pouca duração, nomeadamente de 6 horas (efeitos agudos)⁴². Em contrapartida, foram observados estudos em que o mesmo não se verificou. Temos como exemplo, o estudo de Bantle *et al* (2000)³¹, com uma intervenção de frutose na forma cristalina (fornecendo 14% de energia) e uma duração de 6 semanas que apresentou os mesmos resultados (aumento de TG) que o estudo de Saito *et al* (2013)⁴² com uma intervenção de apenas 6 horas que consistia na ingestão de bebidas açucaradas com 0,5 g de frutose/kg/dia. Para além do estudo de Bantle *et al* (2000), também o de Swarbrick *et al*

(2008)²⁶ com uma intervenção de bebidas açucaradas, onde a frutose constituía 25% do valor energético total e com uma duração de 10 semanas, apresentou também as mesmas conclusões que o estudo de Saito *et al* (2013)⁴². Posto isto, a severidade do impacto pelo consumo de frutose parece não depender da duração da intervenção.

Depois de analisados todos os artigos, parece não existir uma dose segura de frutose, sendo que qualquer quantidade da mesma causou efeitos prejudiciais nos componentes da SM. Contudo, foi revisto um estudo de Madero *et al* (2011)⁵⁰, onde foram estudados os efeitos de ingestão baixa e moderada de frutose, com 10-20 g por dia e 50 a 70 g de frutose por dia, respetivamente. Os resultados destas duas intervenções, contrariamente a todos os estudos presentes nesta revisão sistemática, foram positivos relativamente aos componentes da SM. Foram observadas diminuições no peso corporal, pressão arterial, triglicéridos, resistência à insulina, glicemia (apenas com significado estatístico na ingestão moderada) e níveis de ácido úrico. Posto isto, nem todas as doses de frutose são prejudiciais para a saúde, sendo considerada a ingestão baixa ou moderada de frutose segura para a saúde do consumidor.

Em suma, o impacto que a frutose exerce na SM é negativo, provocando efeitos adversos, bem como o aumento de TG, aumento da glicemia em jejum, RI, diminuição dos níveis de colesterol de HDL e aumento dos níveis de ácido úrico.

Conclusão

O consumo de frutose, para além de outras causas, tem sido um dos principais motivos para o aumento de incidência de SM e os seus componentes. Tem sido comprovado que o aumento do consumo deste açúcar promove efeitos nos componentes da síndrome, o que constitui um motivo de preocupação visto que a SM está relacionada com o aumento da morbilidade e mortalidade da população.

Entre os efeitos mais bem descritos encontra-se o aumento da RI, hiperglicemia, dislipidemia, diminuição do colesterol HDL, aumento da circunferência da cintura e hiperuricemia. A diminuição do consumo deste açúcar poderá ter um impacto positivo na SM, na medida em que poderá diminuir também os fatores de risco.

O efeito adverso resultante da ingestão de frutose, mas também de outras bebidas açucaradas, deve ser tido em conta, sendo assim altamente desejável uma moderação global da ingestão de mono e dissacarídeos.

Referências Bibliográficas

- 1- Aydin S, Aksoy A, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Citil C, Catak Z. Today's yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition* 2014; 1-9.
- 2- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
- 3- Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e implicações no risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (12): 1495-1529
- 4- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine* 2011; 9:48
- 5- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endoc Rev* 2008;29:777–822.
- 6- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998, 15:539-553.
- 7- Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
- 8- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National 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, 120:1640-1645.
- 9- Grundy SM 2008 Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:629–636.

- 10- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
- 11- Rippe JM. The metabolic and endocrine response and health implications of consuming sugar-sweetened beverages: findings from recent randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2013; 4: 677–686.
- 12- Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 503-510.
- 13- Sluik D, Engelen AI e Feskens EJ. Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch national food consumption survey 2007–2010. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015; 69, 475–481.
- 14- Brown C, Dulloo A, Montani J. Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes* 2008;32(Suppl 6):S28–34.
- 15- Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49(12):2837-2846.
- 16- Teff K, Grudziak J, Townsend R, Dunn T, Grant R, Adams S, Keim N, Cummings B, Stanhope K, Havel P. 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.* 2009, 94(5):1562–1569
- 17- Castro G, Cardoso J, Vannucchi H, Zucoloto S, Jordão A. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 26 (Suppl. 2)* 2011
- 18- Mayes PA 1993 Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 58:754S–765S.
- 19- Park OJ, Cesar D, Faix D, Wu K, Shackleton CH, Hellerstein MK. Mechanisms of fructose-induced hypertriglyceridaemia in the rat. *Biochem J.* 1992; 282(Pt 3):753–757.
- 20- Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr.* 2008; 138:1039–1046
- 21- Faeh D, Minehira K, Schwarz J, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2005;54:1907–13.

- 22- Abdel-Sayed A, Binnert C, Lê K, Bortolotti M, Schneiter P, Tappy L. A highfructose diet impairs basal and stress-mediated lipid metabolism in healthy male subjects. *Br J Nutr* 2008;100:393–9.
- 23- Stanhope K, Marc Schwarz J, Keim N, Griffen S, Bremer A, Graham J, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucosesweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–34.
- 24- Teff K, Elliott S, Tschöp M, Kieffer T, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2963–72.
- 25- Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov H. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1980;33:273–8.
- 26- Swarbrick M, Stanhope K, Elliott S, Graham J, Krauss R, Christiansen M, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr* 2008;100:947–52.
- 27- Couchepin C, Lê K, Bortolotti M, da Encarnac, ao J, Oboni J, Tran C, et al. Markedly blunted metabolic effects of fructose in healthy young female subjects compared with male subjects. *Diabetes Care* 2008;31:1254–6.
- 28- Silbernagel G, Machann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Häring H, et al. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. *Br J Nutr* 2011;106:79–86.
- 29- Sock E, Le K, Ith M, Kreis R, Boesch C, Tappy L. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr* 2010;103:939–43.
- 30- Perez-Pozo S, Schold J, Nakagawa T, S_anchez-Lozada L, Johnson R, Lillo J. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes* 2010;34:454–61.
- 31- Bantle J, Raatz S, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128–34.
- 32- Teff K, Grudziak J, Townsend R, Dunn T, Grant R, Adams S, 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* 2009;94:1562–9.

- 33- Aeberli I, Gerber P, Hochuli M, Kohler S, Haile S, Gouni-Berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94:479–85.
- 34- Stanhope K, Bremer A, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, 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* 2011;96:E1596–605.
- 35- Crapo P, Kolterman O. The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1984;39:525–34.
- 36- Lê K, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen P, et al. A 4-wk highfructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1374–9.
- 37- Stanhope K, Griffen S, Bair B, Swarbrick M, Keim N, Havel P. 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* 2008;87:1194–203.
- 38- Hallfrisch J, Reiser S, Prather E. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983;37:740–8.
- 39- Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1454-1461.
- 40- Lê K, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1760-5.
- 41- Lowndes J, Sinnett S, Yu Zhiping and Rippe J. The effects of fructose-containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients* 2014; 6:3153-3168.
- 42- Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A and Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 591-600.

- 43- Jin R, Le N, Liu S, Epperson M, Ziegles T, Welsh J, et al. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1088-E1098.
- 44- Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, Gordon D, Krauss R, Savage P, Smith S; Spertus J, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- 45- Castanho G, Marsola F, Mclellan K, Nicola M, Moreto F, Burini R. Consumption of fruit and vegetables associated with the Metabolic Syndrome and its components in an adult population sample. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013; 18(2):385-392.
- 46- Uyeda, K. Phosphofructokinase. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1979; v. 48, pp. 193-244.
- 47- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911–922.
- 48- Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10: 160.
- 49- Sun SZ, Anderson GH, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Fructose and non-fructose sugar intakes in the US population and their associations with indicators of metabolic syndrome. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 2875–2882.
- 50- Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or highfructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr* 2013; 4: 220–225.
- 51- Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, McFann K, Pérez-Méndez O, Vázquez A, Ruiz A, Lanaspa M, Jimenez CR, Johnson R, Lozada LG. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism Clinical and Experimental* 60 2011; 1551-1559.