

Ana Sofia Martins Fernandes

Má absorção de frutose: o impacto na microbiota intestinal



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Ana Sofia Martins Fernandes

Má absorção de frutose: o impacto na microbiota intestinal



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Má absorção de frutose: o impacto na microbiota intestinal

Ana Sofia Martins Fernandes

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas, sob orientação da
Professora Doutora Catarina Simões.

Resumo

A má absorção à frutose, vulgarmente designada de intolerância à frutose, tem vindo a crescer na população devido à utilização crescente da frutose na indústria alimentar. Se nos primórdios da nossa existência o consumo de frutose se devia essencialmente ao consumo de frutas, vegetais e mel, hoje em dia grande parte dos produtos industrializados têm frutose na sua composição por se tratar de um monossacarídeo com um poder adoçante superior à sacarose e por isso mais rentável em termos económicos. Contudo, o uso crescente deste monossacarídeo tem acarretado problemas ao nível da absorção no intestino delgado, provocando alterações na microbiota intestinal, o que tem propiciado um maior número de pessoas com problemas gastrointestinais, como desconforto e distensão abdominal, cólicas e flatulência, originando assim a perda de qualidade de vida. A presente dissertação tem como objetivo apresentar uma revisão acerca da microbiota intestinal, da absorção e metabolismo da frutose e de como é que a má absorção à frutose tem um impacto na microbiota intestinal, modificando-a e contribuindo para os sintomas descritos anteriormente. É também objetivo desta revisão dar a conhecer as estratégias atualmente usadas para lidar com esta patologia.

Atualmente o tratamento baseia-se numa reestruturação alimentar, adotando estratégias que favoreçam a absorção da frutose e por outro lado minimizem a sua ingestão até uma quantidade diária tolerável para cada paciente.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Má absorção à frutose; Intolerância alimentar; FODMAPs; Dieta

Abstract

Fructose malabsorption, commonly called fructose intolerance, has been growing in the population due to the increasing use of fructose in the food industry. If in the beginning of our existence the consumption of fructose was essentially due to the consumption of fruits, vegetables and honey, nowadays most industrialized products have fructose in their composition because it is a monosaccharide with a sweetening power superior to sucrose and this more economically profitable. However, the increasing use of this monosaccharide has caused problems in terms of absorption in the small intestine, causing changes in the intestinal microbiota, which has led to a greater number of people with gastrointestinal problems, such as abdominal discomfort and distention, colic and flatulence, thus causing loss of quality of life. This dissertation aims to present a review about the intestinal microbiota, fructose absorption and metabolism and how fructose malabsorption has an impact on the intestinal microbiota, modifying it and contributing to the symptoms described above. It is also the objective of this review to present the strategies currently used to deal with this pathology.

Currently, treatment is based on dietary restructuring, adopting strategies that favor the absorption of fructose and, on the other hand, minimize its intake to a tolerable daily amount for each patient.

Keywords: Intestinal microbiota; Fructose malabsorption; Food intolerance; FODMAPs; Diet

Agradecimentos

Embora nem sempre tenha sido fácil conjugar a vida acadêmica com a vida profissional, esta dissertação é o culminar de uma fase complicada mas também muito enriquecedora e como tal não posso deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para a realização da mesma.

Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Catarina Simões por de imediato se ter disponibilizado para me orientar, por toda a competência científica e acompanhamento que me disponibilizou e por me ter sempre dado força para atingir esta etapa.

À minha família, mas principalmente à minha mãe, que me acompanhou nesta jornada, facilitando-me o meu dia-a-dia para que eu pudesse conciliar tudo e progredir, confiando sempre em mim e dando-me apoio sempre para eu vencesse mais esta etapa da minha vida.

Aos meus amigos e colegas que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, em especial à Marta Morais, que tive o prazer de conhecer nesta Universidade e que se tornou uma amiga para a vida.

Os meus sinceros agradecimentos a todos.

Índice

I.	Introdução	- 1 -
II.	Frutose	- 2 -
1.	Definição de frutose	- 2 -
2.	FODMAPs	- 4 -
3.	Absorção e metabolismo da frutose	- 5 -
4.	Efeitos metabólicos da frutose	- 7 -
5.	Alterações à absorção e metabolismo da frutose	- 10 -
6.	Teste de diagnóstico de má absorção da frutose	- 12 -
III.	Microbiota Intestinal	- 14 -
1.	Funções da microbiota intestinal	- 15 -
2.	Composição da microbiota intestinal	- 16 -
3.	Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal	- 19 -
4.	Alimentação e microbiota	- 19 -
i)	Hidratos de carbono	- 19 -
ii)	Proteínas	- 21 -
iii)	Lípidos	- 21 -
IV.	Relação entre a má absorção de frutose e a microbiota	- 22 -
1.	Consequências da má absorção de frutose	- 22 -
i)	Carga osmótica	- 22 -
ii)	Substrato para a fermentação bacteriana	- 22 -
iii)	Motilidade gastrointestinal	- 22 -
iv)	Efeito prebiótico	- 22 -
v)	Promoção de um biofilme	- 22 -
vi)	Refluxo gastro-esofágico	- 23 -
vii)	Depressão	- 23 -
viii)	Má absorção de frutose e supercrescimento bacteriano	- 23 -

2. Má absorção de frutose e Síndrome do Intestino Irritável.....	- 26 -
3. Dieta para má absorção de frutose	- 27 -
4. Dieta com baixo teor em FODMAPs.....	- 28 -
5. Impacto na Microbiota.....	- 31 -
V. Conclusão	- 33 -
VI. Referências	- 34 -

Índice de figuras

Figura 1 - Forma molecular da Frutose- 2 -
Figura 2 - Metabolismo da Frutose Abreviado- 6 -
Figura 3 - Exemplos da Composição da Microbiota Intestinal- 18 -
Figura 4 - Relação entre a má absorção de frutose e o supercrescimento bacteriano - 24 -
Figura 5 - Possível mecanismo pelo qual a frutose promove alterações na microbiota- 25

-

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Teor de Frutose em alguns alimentos- 3 -

Tabela 2 - Alternativas a alimentos ricos em FODMAPs- 30 -

Abreviaturas

ADP: Adenosina difosfato

AGCC's: Ácidos gordos de cadeia curta

ATP: Adenosina trifosfato

FODMAPs: oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis

FOS: Frutoligosacarídeos

GI: Gastrointestinal

GLUT: Transportadores de membrana específicos

IMP: Ionosina monofosfato

LPS: Lipopolissacarídeo

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

NADPH: forma reduzida do NADP⁺ - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

pH: potencial de hidrogenação

rRNA: Ácido ribonucleico ribossômico

SII: Síndrome do Intestino Irritável

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

I. Introdução

Na dieta ocidental, o consumo de frutose tem vindo a aumentar devido à sua crescente utilização na indústria alimentar (Bonfrate *et al.*, 2015) (Hanover and White, 1993) (Choi *et al.*, 2003). O aumento do consumo de refrigerantes e o uso de xaropes de milho com elevado teor em frutose como adoçantes têm estado na base desta situação (Shepherd and Gibson, 2006) (Choi *et al.*, 2003) (Park and Yetley, 1993).

A má absorção à frutose, também chamada de intolerância à frutose, acontece quando a frutose ingerida não é absorvida ao longo do trato gastrointestinal (GI), sendo fermentada pela microbiota intestinal (Wong, 2005) (Fedewa and Rao, 2014) (Shepherd and Gibson, 2006)

Esta dissertação teve como objetivos rever a literatura relacionada com a má absorção à frutose e o seu impacto na microbiota intestinal, os mecanismos envolvidos e as estratégias a usar para dar resposta a este distúrbio intestinal. Esta dissertação pretende abordar mecanismos que se pensa serem os responsáveis pela má absorção à frutose, saber qual o impacto que a frutose tem sobre a microbiota intestinal e algumas das estratégias alimentares que podem ser utilizadas para melhorar a absorção de frutose mas também para determinar a quantidade, em gramas, que cada indivíduo diagnosticado com má absorção/intolerância consegue ingerir sem que daí resulte sintomatologia

Para elaboração desta dissertação foram consultados e analisados os artigos científicos mais relevantes pesquisados nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Springer e Google Scholar. As palavras-chave usadas durante a pesquisa foram: *fructose malabsorption*, *fructose intolerance*, *fructose malabsorption treatment*, *fructose malabsorption and symptoms*.

A motivação para abordagem deste tema surgiu do facto de existirem poucos artigos publicados sobre este distúrbio intestinal. A par desta situação surgiu a curiosidade e a necessidade de saber qual o impacto sobre a microbiota intestinal devido ao facto de cada vez mais se descobrir a importância que uma microbiota saudável e diversificada tem na saúde dos vários órgãos que constituem o ser humano.

II. Frutose

1. Definição de frutose

A frutose é um monossacarídeo composto por 6 átomos de carbono unidos por ligações covalentes simples, em que os grupos hidroxilo são formados por hidrogênio e oxigênio e o grupo carbonilo é formado por uma ligação dupla entre o carbono 2 e o oxigênio (Wagner, Oliveira and Tibau, 2017).

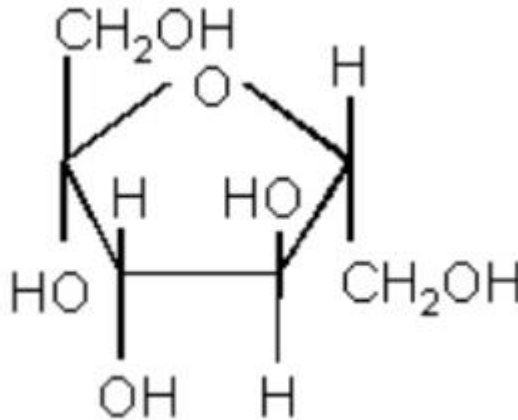


FIGURA 1 - FORMA MOLECULAR DA FRUTOSE

A frutose encontra-se presente na alimentação em três formas: como frutose livre (presente em frutas e mel) (Fedewa and Rao, 2014); na forma de dissacarídeo, ligada à glicose e formando a sacarose; ou como frutano, um polímero de frutose, normalmente na forma de oligossacarídeo presente em vegetais (ex: alho, alface e cebola) e no trigo (Shepherd and Gibson, 2006) (Mehta and Beg, 2018) (Bonfrate *et al.*, 2015) (Kyaw and Mayberry, 2011).

No padrão alimentar ocidental, o consumo de frutose tem vindo a aumentar devido à sua crescente utilização na indústria alimentar (Bonfrate *et al.*, 2015) (Hanover and White, 1993) (Choi *et al.*, 2003). O aumento do consumo de refrigerantes e o uso de xaropes de milho com elevado teor em frutose como adoçantes têm estado na base desta situação (Shepherd and Gibson, 2006) (Choi *et al.*, 2003) (Park and Yetley, 1993). Estes xaropes são produzidos através de vários processos e podem conter 42 a 55% de frutose, sendo produzidos através do amido de milho, obtendo-se xarope de milho, que é 100% glicose. Ao xarope de milho adicionam-se enzimas que convertem uma parte da glicose em frutose (Hanover and White, 1993).

Nos últimos 15 anos, o consumo de frutose no mundo aumentou concomitantemente com o aumento da epidemia da obesidade (Ozaki *et al.*, 2018) (Beyer, Caviar and McCallum, 2005). O consumo elevado de frutose pode contribuir para o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade, resistência periférica à insulina e hipertensão arterial (Ozaki *et al.*, 2018) (Miriam B. Vos, 2015) (Lirio LM, Forechi L *et al.*, 2015) (Alwahsh and Gebhardt, 2016). Além disso, o consumo de açúcares, principalmente sacarose e frutose, tem demonstrado ter um grande impacto na saúde e nas doenças metabólicas como a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (Ruiz-ojeda *et al.*, 2019) (Stanhope, 2017).

Estima-se que na Europa, o consumo de frutose na forma de dissacarídeo seja de 2/3 e que a ingestão de frutose na sua forma livre corresponda a 1/3 do consumo total de frutose, salientando-se que mesmo na sua forma livre é raro não ser consumida em conjunto com a glicose (Sluik, Engelen and Feskens, 2014).

TABELA 1 - TEOR DE FRUTOSE EM ALGUNS ALIMENTOS (ADAPTADO DE HALLFRISCH, 1990)

Alimento	Teor de frutose (g/100g)
Frutas	
Banana	2,7
Cereja	6,2
Maça	7,6
Abacaxi	2,1
Uva	7,6
Ameixa	1-4,0
Morango	1-3,0
Melão	2-4,0
Melancia	3,3
Laranja	2-3,0
Pêra	5-9,0
Tomate	1,4
Hortaliças e Vegetais	
Alface	0,6
Milho doce	0,3

Cebola	0,9
Cenoura	1,0
Soja	0,2
Ervilha cozida	0,1
Batata	<0,1
Alho	1,5
Grão-de-bico	0,1
Mel	42

2. FODMAPs

Os FODMAPs (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis) são um grupo de hidratos de carbono de cadeia curta que são pouco absorvidos no trato gastrointestinal (Fedewa and Rao, 2014). São caracterizados por apresentarem atividade osmótica elevada e por serem rapidamente fermentados pela microbiota intestinal, podendo originar produção excessiva de gás, distensão abdominal, fezes moles e hipersensibilidade visceral (Barrett *et al.*, 2010) (Bonfrate *et al.*, 2015).

Os polióis são designados de açúcares álcoois e são encontrados naturalmente em certas frutas como pêssegos e ameixas mas também podem ser encontrados em produtos ditos como não tendo açúcar (Fedewa and Rao, 2014). São exemplos de polióis o sorbitol, o lactitol e o xilitol (Fedewa and Rao, 2014). Em indivíduos saudáveis sabe-se que pelo menos 70% dos polióis não são absorvidos, sendo substâncias altamente osmóticas que são rapidamente fermentadas por bactérias (Fedewa and Rao, 2014). A frutose, a lactose e os frutanos fazem também parte do grupo de FODMAPs (Fedewa and Rao, 2014).

FODMAPs têm sido cada vez mais usados na indústria alimentar como prebióticos, sendo incorporados em suplementos para promover a saúde intestinal (Halmos *et al.*, 2015). Estes, em especial os oligossacarídeos têm demonstrado efeitos positivos na microbiota em indivíduos saudáveis, verificando-se pelo contrário que uma dieta pobre em FODMAPs tem um impacto negativo na saúde do cólon (Halmos *et al.*, 2015) (Bouhnik *et al.*, 2009) (Davis *et al.*, 2010)

3. Absorção e metabolismo da frutose

A frutose, no intestino, é principalmente absorvida através de dois mecanismos. O primeiro trata-se de um transporte de difusão facilitado, com baixa capacidade e independente da glicose e o segundo é um transporte de alta capacidade em que ocorre um co-transporte com a glicose (Perman, 2013). No processo de difusão facilitada, este é mediado pelo transportador GLUT-5 que apresenta uma elevada afinidade para a frutose e pouca afinidade para a glicose (Buchs *et al.*, 1998). O transportador GLUT-5 encontra-se na membrana apical da parte final do duodeno e jejuno mas também na membrana basolateral do jejuno (Blakemore *et al.*, 1995) e é específico para a frutose, sendo que o transporte da frutose depende do gradiente de concentração (Pessin and Bell, 1992). Esta proteína atua no transporte da frutose da dieta e a sua ação não depende da estimulação da insulina (Buchs *et al.*, 1998). Sabe-se que a ingestão de frutose regula a expressão do mRNA associado ao GLUT-5 (Douard and Ferraris, 2008). O transportador GLUT-2 permite a passagem para a circulação (Jones, Butler and Brooks, 2010) (Veronique Douard, 2008) e é um transportador facultativo, de baixa afinidade que transporta glicose, frutose e galactose (Kellett and Brot-laroche, 2005) (Softic, Conhen and Kahn, 2017).

Apesar de o transportador GLUT-5 ser específico para a frutose e o seu metabolismo ocorrer principalmente no fígado, ocorre também na mucosa no intestino delgado (onde também se verifica a existência do transportador GLUT-5 na membrana basolateral dos enterócitos) e nos rins, levando à produção de metabolitos secundários como o lactato, triglicerídeos e glicose (Stanhope, 2017)(Softic, Conhen and Kahn, 2017).

Quando a frutose é ingerida sob a forma de sacarose ou quando é misturada com a glicose a sua absorção aumenta porque ocorre a abertura das junções celulares com movimento de fluido luminal por meio das vias paracelulares, em que através desse movimento a frutose se move passivamente, aumentando a sua absorção em 29% (Shi *et al.*, 1997).

A frutose pode ainda ser produzida pela via do sorbitol, processo que ocorre na próstata e vesícula seminal a partir da glicose e que constitui um processo de extrema importância para o fornecimento de energia e mobilidade do espermatozoide (Hallfrish, 1990). Quando a frutose é ingerida juntamente com o sorbitol, a sua absorção é menor porque este compete com ela pela ligação ao transportador GLUT-5 (Hoekstra J. Hans; van den Aker, 1996).

A frutose sai do enterócito pela membrana basolateral através da proteína GLUT-2 e entra na corrente sanguínea através da veia porta que a transporta até ao fígado (Buchts *et al.*, 1998). Esta é primariamente metabolizada no fígado embora os rins e o intestino possuam as enzimas necessárias para o seu catabolismo (Hallfrish, 1990).

Uma vez no hepatócito, a frutose é principalmente fosforilada no carbono 1 por ação da frutoquinase-C ou cetoquinase, que rapidamente realiza a fosforilação do ATP para formar frutose-1-fosfato. A frutose pode alternativamente ser fosforilada no carbono 6 pela hexoquinase, que apresenta maior afinidade para a glicose (Hallfrish, 1990). A frutoquinase é inibida pelo ADP produzido durante a reação, indicando que a contínua atividade desta enzima promove uma depleção hepática de ATP e fosfato inorgânico quando uma quantidade elevada de frutose é ingerida. A frutose-1-fosfato formada é convertida em duas trioses, a dihidroxiacetona fosfato e o gliceraldeído-3-fosfato, pela ação da aldolase B (Figura 3) (Hallfrish, 1990) (Mayes, 1993).

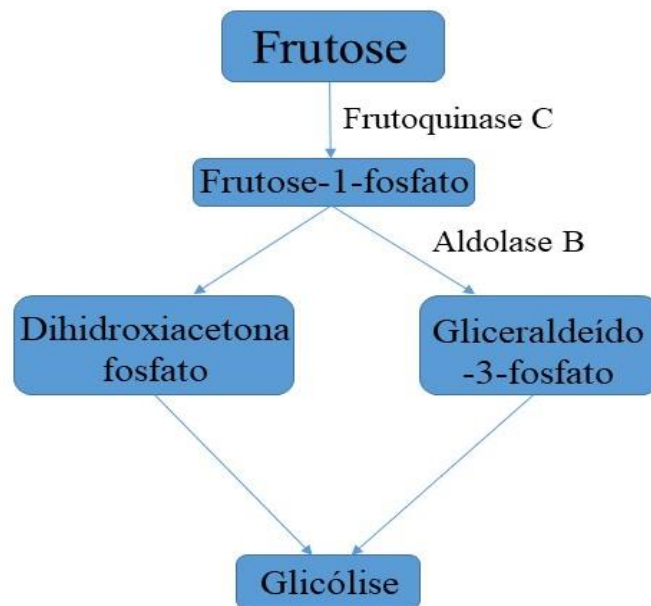


FIGURA 2 - METABOLISMO DA FRUTOSE ABREVIADO (ADAPTADO DE MAI AND YAN, 2019)

Estes dois compostos podem seguir três processos distintos: participar da via glicolítica fornecendo piruvato e libertando energia; serem reduzidos a glicerol, usado para a síntese de triacilgliceróis, fosfolípidos e outros lípidos ou então podem ser condensados formando frutose-1,6-disfósfato para a produção de glicose ou glicogénio (Hallfrish, 1990).

A regulação do metabolismo da frutose é realizado pela enzima frutose-2,6-difosfato que regula a glicólise em vários tipos de células e a gliconeogênese nas células que possuem essa capacidade (Hers, 1979) (Hallfrish, 1990).

4. Efeitos metabólicos da frutose

A ingestão moderada de frutose através de alimentos naturais tem efeitos benéficos ao ser utilizada como elemento energético (Dirlewanger *et al.*, 2000).

Vários estudos em animais demonstram que a adição de sacarose ou frutose a bebidas e alimentos contribuem para o desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina ou diabetes, dislipidemias, esteatose hepática e hiperuricemia em roedores e primatas não humanos (Nakagawa *et al.*, 2005) (Bizeau and T, 2005) (Bremer *et al.*, 2011). A frutose tem sido implicada em diversas vertentes da saúde metabólica (Lê and Tappy, 2010), uma vez que ela contribuí de forma preponderante para as desordens metabólicas (Softic, Conhen and Kahn, 2017).

O consumo de uma alimentação rica em frutose pode aumentar o risco cardiovascular tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos diabéticos ou obesos devido às concentrações elevadas de triglicerídeos que se verificam no sangue quer em jejum quer no pós-prandial (Bantle *et al.*, 1992) (Livesey and Taylor, 2008). Os mecanismos responsáveis por este aumento nos triglicerídeos são ainda desconhecidos mas pensa-se que se deva a um estímulo da lipogênese hepática de *novo*, aumento da secreção hepática de TRL-TG e uma diminuição da sua *clearance* (Chong, Fielding and Frayn, 2007) (Tappy, 2018).

Estudos em humanos demonstraram que uma dieta rica em frutose altera a ação da insulina na supressão da produção de glicose hepática (Dirlewanger *et al.*, 2000) (Faeh *et al.*, 2005) (Horst *et al.*, 2016). Com base em evidências, a frutose pode alterar o metabolismo da glicose através da supressão incompleta da produção hepática de glicose (Gemink *et al.*, 2017).

A frutose está relacionada com o desenvolvimento de fígado gordo na medida em que aumenta as concentrações de gorduras intra-hepáticas (Lecoultre *et al.*, 2013). Esta acumulação de gordura está associada à resistência à insulina, ao aumento do risco cardiovascular e a desordens hepáticas (Surowska, 2019). A ingestão contínua de frutose

leva a um aumento desproporcional da lipogénese de novo e à acumulação de gordura no fígado (Sevastianova *et al.*, 2012). A gordura no fígado relaciona-se com a produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e com o aumento dos triglicerídeos (Adiels, Taskinen and Packard, 2006).

A maioria da frutose ingerida é usada pelo fígado para a gliconeogénese, a restante é armazenada na forma de glicogénio (Lê and Tappy, 2010). A frutose também influencia a forma como o fígado responde à glicose, aumentando significativamente a regulação da síntese hepática de glicogénio (Petersen *et al.*, 2001). Parte da frutose é metabolizada em piruvato, que pode ser convertido em lactato e entrar na corrente sanguínea, servindo de substrato para a oxidação e/ou contribuindo a armazenar glicogénio no fígado e no músculo (Lê and Tappy, 2010).

A frutose pode ser convertida em triglicerídeos, porém este não é o principal fator que contribui para o fígado gordo. O principal fator prende-se com a acumulação de gordura no fígado devido ao seu metabolismo, prejudicando a β -oxidação dos ácidos gordos e causando o aumento da lipogénese de novo (Jensen *et al.*, 2018).

Foi descoberto que o aumento da expressão da frutoquinase C tem um papel principal na acumulação de gordura por causar diminuição do ATP, produção de ácido úrico e por influenciar o turnover dos nucleótidos (Jensen *et al.*, 2018). A diminuição de ATP que ocorre devido à frutoquinase C fosforilar a frutose leva à ativação da adenosina monofosfato (AMP) desaminase que transforma o AMP em inosina monofosfato (IMP) (Jensen *et al.*, 2018). O IMP conduz ao turnover dos nucleótidos e consequentemente à formação de ácido úrico (Jensen *et al.*, 2018).

A falta de ATP e a elevação do ácido úrico têm como consequências o stress oxidativo, a inibição da síntese proteica e disfunção mitocondrial que podem conduzir à obesidade, à resistência à insulina, fígado gordo e ainda culminar na síndrome metabólica (Warren *et al.*, 2014). A frutoquinase C também causa resistência à insulina, que pode contribuir para a síndrome metabólica e doença do fígado gordo não alcoólico (Bantle, 2009). A resistência à insulina causada pela elevada ingestão de frutose é provavelmente devida à acumulação de ácido úrico sérico que aumenta o stress oxidativo e diminui a sensibilidade à insulina (Johnson *et al.*, 2013).

A produção de ácido úrico pode levar à lipogénese hepática através de várias vias. A ativação da NADPH oxidase e o stress oxidativo diminuem a atividade de uma enzima

mitocondrial, a aconitase-2, o que resulta em acumulação de citrato e na ativação da ATP citrato-liase que leva à lipogénese (Jensen *et al.*, 2018). O outro mecanismo consiste na alteração da via do ácido úrico, em que a enzima CoA hidratase é inibida e há a formação de lípidos (Jensen *et al.*, 2018). Os depósitos de gordura visceral estão relacionados com um aumento na produção de ácido úrico (Matsuura *et al.*, 1998). Uma vez que o ácido úrico é um subproduto do metabolismo da frutose, quanto mais frutose ingerida, mais ácido úrico se forma (Lanaspa and Sánchez-lozada, 2011).

A ingestão de frutose promove a acumulação de tecido adiposo branco, conforme demonstrado por vários estudos em humanos e roedores (Lin *et al.*, 2016). Uma elevada ingestão de frutose promove fatores sistémicos que contribuem para a expansão do tecido adiposo branco, como por exemplo o aumento da ingestão de frutose mediada pela resistência à leptina e pelo antagonismo no recetor de glucagon no cérebro; a hiperuricemia e a inflamação visceral do tecido adiposo branco (Marek *et al.*, 2014) (Burmeister *et al.*, 2013) (Shapiro *et al.*, 2008) (Johnson *et al.*, 2017). Estudos *in vitro* demonstraram que a expressão e função do GLUT-5 têm um papel na diferenciação dos adipócitos e que a exposição à frutose aumenta a expressão do GLUT-5 no tecido adiposo branco (Legeza, Balázs and Odermatt, 2014) (Du and Heaney, 2012).

A frutose atua nas células precursoras dos adipócitos, sendo responsável pela hiperplasia do tecido adiposo branco e pela hipertrofia dos adipócitos (Spinedi and Giovambattista, 2016) (Du and Heaney, 2012).

A elevada ingestão de frutose tem sido associada à lipogénese de novo, hipertrigliceridemia e aumento da massa gorda visceral (Stanhope *et al.*, 2009). Além de aumentar a lipogénese de *novo* também diminui a *clearance* dos triglicéridos, contribuindo para o aumento do seu valor pós-prandial (Stanhope *et al.*, 2009). A frutose pode induzir a lipogénese de novo ao estimular a proteína de ligação ao elemento responsável pelos hidratos de carbono, causando produção de ácido úrico e proteína fosfatase 2A (Sanchez-lozada *et al.*, 2019).

A frutose altera o metabolismo lipídico causando o aumento de lipoproteínas VLDL e triglicéridos na circulação sanguínea. A hidrólise destas lipoproteínas constitui a maior fonte de ácidos gordos, o que promove a expansão do tecido adiposo branco (Karagianni and Talianidis, 2014) (Gonzales and Orlando, 2007).

A ingestão de frutose aumenta os glucocorticoides, como o cortisol, no soro humano e estes além do seu efeito anti-inflamatório induzem a expansão do tecido adiposo branco (Ferrau and Korbonits, 2015) (Dinicolantonio *et al.*, 2018). Estudos *in vitro* demonstram que a frutose induz a adipogênese nas células 3T3-L1, causando um aumento da expressão de 11B-HSD1, uma enzima dependente do NADPH que promove níveis elevados de glucocorticoides endógenos, o que não se verifica com a glicose (Legeza, Balázs and Odermatt, 2014).

A exposição à frutose aumenta as espécies reativas de oxigênio e estas por sua vez aceleram a adipogênese, aumentando a acumulação de lípidos e a expressão de genes adipogênicos (Imhoff and Hansen, 2015) (Delbosc *et al.*, 2005).

5. Alterações à absorção e metabolismo da frutose

A má absorção à frutose, vulgarmente chamada de intolerância acontece quando a frutose livre ingerida é fermentada pelas bactérias do intestino antes de esta ser absorvida (Wong, 2005) (Fedewa and Rao, 2014) (Shepherd and Gibson, 2006). A frutose livre entende-se como a fração da frutose que está na sua forma de hexose (Wong, 2005). A absorção incompleta da frutose no intestino delgado faz com que as bactérias rapidamente a fermentem e ocorra a produção de hidrogênio, dióxido de carbono e AGCCs (Oku and Nakamura, 2003). A sintomatologia associada inclui desconforto e distensão abdominal, flatulência, cólicas e alterações no trânsito intestinal (Oku and Nakamura, 2003).

Como referido anteriormente, o transportador GLUT5 encontra-se na membrana apical e é específico para a frutose, tratando-se de um transportador facultativo, dependente do gradiente de concentração do substrato (Pessin and Bell, 1992). Os mecanismos que potencialmente afetam a absorção da frutose envolvem a alteração da expressão do GLUT5 (Castello *et al.*, 1995) (Kishi *et al.*, 1999), alteração por inserção do GLUT2 na membrana apical (Gouyon *et al.*, 2003) (Marks *et al.*, 2003) e outros cujos mecanismos não foram determinados. A alteração da expressão do GLUT5 pode ser induzida pela frutose e pela sacarose. A co-ingestão de frutose com galactose ou glicose permite melhorar a absorção da mesma sendo que o mecanismo que permite que isto ocorra é a modulação da habilidade das células epiteliais do intestino delgado inserirem GLUT2 na membrana apical (Gouyon *et al.*, 2003). Sabe-se que outros fatores permitem melhorar a absorção da frutose, como a co-ingestão com aminoácidos e o uso de corticosteroides

tópicos ou orais, embora não se conheça os mecanismos pelos quais tal acontecem (Thiesen *et al.*, 2002). Como referido anteriormente, a absorção da frutose é maior quando esta é ingerida sob a forma de sacarose ou então é misturada com a glicose porque ocorre a abertura das junções celulares com movimento de fluido luminal por meio das vias paracelulares e a frutose através desse movimento move-se passivamente (Shi *et al.*, 1997).

As alterações ao metabolismo podem originar a frutossúria essencial e a intolerância hereditária à frutose. A frutossúria essencial é uma doença autossômica recessiva rara, de transmissão genética e que atinge predominantemente indivíduos de origem judaica (Froesch, 1968). A frutossúria essencial resulta de uma deficiência na enzima frutoquinase C, fazendo com que a frutose não seja metabolizada pela via normal e consequentemente seja parcialmente metabolizada através da conversão em frutose-6-fosfato, acumulando-se no sangue e sendo excretada na urina (Hommes, 1993). Os indivíduos que apresentam esta doença são assintomáticos e têm uma esperança de vida normal (Hommes, 1993). A intolerância hereditária à frutose é também uma doença autossômica recessiva rara, de transmissão genética e que é causada por mutações no gene que codifica a enzima aldolase B (enzima responsável por converter a frutose-1-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato) (Steinmann and Gitzelmann, 2015). A deficiência desta enzima faz com que haja acumulação de frutose-1-fosfato principalmente nas células do fígado, intestino e túbulo renal proximal, ocorre depleção de fosfato, o metabolismo energético é deficiente e há comprometimento da gliconeogénese (Cox, 2018) (Cox, 2002). Os sintomas surgem no momento da introdução da frutose, sacarose ou sorbitol na alimentação dos bebés e incluem náuseas, vômitos, dificuldades para se alimentarem e atrasos no crescimento (Wong, 2005) (Froesch, 1968) (Bonfrate *et al.*, 2015). Verifica-se ainda desconforto gastrointestinal, hipoglicémia, hepatomegalia, icterícia, tremor e que se não forem tratados no tempo devido pode ocorrer falha renal e hepática, levando à morte (Baerlocher and Steinmann, 1978) (Michel Odièvre *et al.*, 2015). O tratamento para esta patologia consiste na eliminação completa de todas as fontes de frutose, sacarose e sorbitol da alimentação (Michel Odièvre *et al.*, 2015).

A diferença entre intolerância hereditária à frutose e má absorção da frutose deve ser bem entendida dada a sua importância (Wong, 2005). A má absorção de frutose relaciona-se com uma falha na absorção e a intolerância hereditária à frutose com uma falha no metabolismo.

6. Teste de diagnóstico de má absorção da frutose

O teste de diagnóstico de má absorção da frutose consiste num teste respiratório realizado em jejum de pelo menos 8 horas. Este requer que os pacientes não tenham fumado, mascado chicletes ou rebuçados e não tenham feito exercício físico pelo menos nas 4 horas anteriores ao exame (Wilder-Smith *et al.*, 2014). Não podem ser usados antibióticos, laxantes ou realizada alguma colonoscopia no período de 14 dias antes do teste respiratório (Wilder-Smith *et al.*, 2014). No dia anterior ao teste respiratório deve ser realizada uma dieta pobre em hidratos de carbono, evitando o consumo de alimentos que contenham frutose e lactose, além de alimentos ricos em fibra e gordura (Wilder-Smith *et al.*, 2014)(Ozaki *et al.*, 2018)(Bonfrate *et al.*, 2015).

O teste tem por base o facto de que a frutose não absorvida é fermentada pelas bactérias, resultando na produção de AGCCs e gases, como hidrogénio. Este teste mede a quantidade de hidrogénio expirado, que foi resultado da fermentação da frutose e parcialmente absorvido para a corrente sanguínea e chegou aos pulmões, onde é possível ser quantificado (Ozaki *et al.*, 2018)(Gibson *et al.*, 2007).

Este teste respiratório requer primeiramente a desinfecção da boca e dentes usando uma solução de clorhexidina (Bonfrate *et al.*, 2015) (Wilder-Smith *et al.*, 2014). É obtida uma amostra de ar expirado em jejum. De seguida o paciente ingere uma solução de frutose dissolvida em água, normalmente a dose usada de frutose para a realização deste teste é de 25g, podendo ir até a um máximo de 50g (Fedewa and Rao, 2014)(Ozaki *et al.*, 2018), embora não exista uma dose consensual de frutose a administrar, podendo em alguns casos usarem como regra 1g de frutose por Kg de peso até um máximo de 50g (Gibson *et al.*, 2007)(Ozaki *et al.*, 2018)(Erdogan *et al.*, 2014)(Bonfrate *et al.*, 2015). Amostras de ar expirado são realizadas após ingestão da solução de frutose e de 30 em 30 min até ao máximo de 3 horas, sendo quantificada a quantidade de hidrogénio expirado (Fedewa and Rao, 2014) (Wilder-Smith *et al.*, 2014).

Os resultados do teste têm em conta a quantidade de hidrogénio libertado mas também a sintomatologia associada. Assim, má absorção à frutose é definida como um aumento igual ou superior a 20 ppm de hidrogénio face ao valor base, obtido no momento antes da ingestão da frutose (Wilder-Smith *et al.*, 2014)(Fedewa and Rao, 2014)(Ozaki *et al.*, 2018) (Latulippe and Skoog, 2011). Um valor duas vezes superior ao valor base, acompanhado de sintomatologia como seja: distensão abdominal, inchaço, flatulência, náuseas, diarreia, dor e refluxo são indicativos de intolerância à frutose. A co-existência

de sintomas e de má absorção à frutose é definida como intolerância à frutose (Wilder-Smith *et al.*, 2014)(Ozaki *et al.*, 2018).

Pacientes com um trânsito intestinal lento podem ter sintomas apenas depois de já terem realizado o teste respiratório e esses sintomas devem ser considerados para a interpretação dos resultados do teste. Assim como pacientes que durante o teste experimentem fenómenos como diarreia ou inchaço mas não tenham valores crescentes de hidrogénio expirado devem ser considerados para um diagnóstico de má absorção de frutose (Fedewa and Rao, 2014).

Por outro lado um teste respiratório de ar expirado positivo pode apenas indicar que as bactérias são aptas a fermentar a frutose e não haver absorção devido a: mecanismos de absorção da frutose ineficientes, tempo insuficiente para ocorrer absorção devido a um trânsito intestinal acelerado ou devido a uma quantidade excessiva de bactérias no local, onde normalmente a frutose é absorvida (Gibson *et al.*, 2007).

O teste da lactulose pode ser usado para determinar a capacidade de produção de hidrogénio e fermentação da microbiota intestinal (Ozaki *et al.*, 2018) (Cera *et al.*, 2005).

Considera-se que é importante determinar se existe um supercrescimento bacteriano no intestino delgado, especialmente se os testes de hidrogénio e metano forem positivos para a glicose e para a frutose (Fedewa and Rao, 2014).

III. Microbiota Intestinal

No organismo humano habitam um vasto número de microrganismos, sendo que muitos deles dependem do ser humano para sobreviver (Relman and Falkow, 2001) estabelecendo por isso uma relação de simbiose com o hospedeiro.

O ser humano é composto por aproximadamente 10^{14} células, das quais apenas 10% são células eucariotas, enquanto as restantes correspondem a células de microrganismos que nele habitam e que se encontram maioritariamente no trato gastrointestinal (GI) (Savage, 1977).

O Nobel laureate Joshua Lederberg sugeriu o termo “microbioma” para se referir ao conjunto de genomas dos microrganismos que compõem a microbiota (Hooper and Gordon, 2001). A microbiota intestinal consiste nos microrganismos que habitam no intestino, enquanto o microbioma intestinal se refere ao conjunto de genomas desses mesmos microrganismos (Valdes and Walter, 2018).

A microbiota do trato GI é constituída por aproximadamente 100 triliões de microrganismos, sendo os mais frequentes as bactérias, mas também existem vírus, fungos e protozoários (Valdes and Walter, 2018)

O genoma humano consiste em aproximadamente 23000 genes, enquanto o microbioma é composto por 3 milhões de genes que levam à produção de milhares de metabolitos (Valdes and Walter, 2018). O microbioma intestinal contém pelo menos 100 vezes mais genes do que o genoma humano (Jena *et al.*, 2016) (Savage, 1977) (Ley *et al.*, 2005) Este permite ao hospedeiro ter capacidades metabólicas aumentadas, proteção contra agentes patogénicos, a modulação do desenvolvimento gastrointestinal e a proteção do sistema imunitário (Jena *et al.*, 2016).

Este conjunto de espécies desempenha assim um papel importante na saúde humana (Rodríguez *et al.*, 2015), contribuindo para a imunidade do hospedeiro e para o metabolismo dos nutrientes e crescimento (Jones *et al.*, 2019). Para além disso, pensa-se que os microrganismos endógenos desempenhem um importante papel na carcinogénese, na nutrição e na resistência à colonização por seres patogénicos, servindo ainda para alojar seres patogénicos oportunistas (Kroes, Lepp and Relman, 1999).

A microbiota intestinal humana tem sido na última década alvo de um estudo intenso, sendo que muitos cientistas acreditam que a saúde humana, à parte do próprio genoma,

depende dos microrganismos que habitam no organismo humano (Relman and Falkow, 2001).

1. Funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal fermenta substratos alimentares não digeríveis no trato GI como por exemplo as fibras alimentares, bem como o muco intestinal produzido endogenamente (Valdes and Walter, 2018). Esta fermentação permite o crescimento de microrganismos que fermentam estes substratos e como resultado produzem ácidos gordos de cadeia curta (AGCC's) e gases (CO₂, CH₄, e H₂) (Wong *et al.*, 2006). Os AGCC's mais produzidos são o acetato, o propionato e o butirato (Valdes and Walter, 2018) (Wong *et al.*, 2006). O butirato é a principal fonte de energia para os enterócitos, podendo induzir a apoptose de células cancerígenas do cólon e ativar a gluconeogénese no intestino (Vadder *et al.*, 2014). O butirato é essencial para as células epiteliais consumirem grandes quantidades de oxigénio através da β -oxidação, gerando um estado de hipóxia que permite manter o meio anaeróbio (Byndloss *et al.*, 2017). O propionato regula a gluconeogénese no fígado, e aumenta a saciedade por ligação aos recetores dos ácidos gordos no intestino (Vadder *et al.*, 2014). O acetato é o AGCC mais abundante, e é essencial para o crescimento de outros microrganismos através do mecanismo de *cross-feeding* - processo pelo qual as bactérias se alimentam dos produtos resultantes do metabolismo de outras (Smith *et al.*, 2019). O acetato está envolvido no metabolismo do colesterol e na lipogénese e tem um papel central na regulação do apetite (Frost *et al.*, 2014).

A microbiota intestinal participa na maturação e regulação da função imunitária (Lepage *et al.*, 2013), do metabolismo energético (Vipperla and Keefe, 2012) e no equilíbrio hormonal (Azcárate-peril, Sikes and Bruno-bárcena, 2011) (Khosravi and Mazmanian, 2017).

A microbiota intestinal impede a colonização de bactérias patogénicas ao competir pelos locais de colonização e nutrientes disponíveis, e/ou pela produção de bacteriocinas, tendo assim um papel crucial na defesa do organismo, podendo ainda prevenir a invasão bacteriana por manterem a integridade do epitélio (Khosravi and Mazmanian, 2017).

2. Composição da microbiota intestinal

Diversas espécies de microrganismos constituem a microbiota intestinal, incluindo bactérias, fungos e vírus (Laterza *et al.*, 2016) (Bibbò *et al.*, 2016). Taxonomicamente, as bactérias são classificadas de acordo com o filo, a classe, ordem, família, género e espécie. Os filos dominantes na microbiota intestinal são: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia (Figura 1). Apesar da variação inter-individual, os filos Firmicutes e Bacteroidetes representam 90% da microbiota intestinal (Arumugam *et al.*, 2011) (Qin *et al.*, 2010) (Rodríguez *et al.*, 2015) (Claesson *et al.*, 2011) (Graf *et al.*, 2015) (Eckburg *et al.*, 2006). O filo dos Bacteroidetes inclui organismos com a capacidade de usarem vários substratos e são os maiores produtores de propionato, sendo os *Bacteroides* e a *Prevotella* os géneros predominantes deste filo (Graf *et al.*, 2015) (Kaoutari *et al.*, 2013) (Reichardt *et al.*, 2014). Os *Bacteroides* são mais predominantes em indivíduos que têm dieta rica em gordura e proteína animal e a *Prevotella* em indivíduos que possuem uma dieta rica em hidratos de carbono (Wu *et al.*, 2011) (Morales *et al.*, 2017). Os Firmicutes incluem espécies especializadas em degradar polissacarídeos não digeríveis e são também os principais produtores de butirato (Graf *et al.*, 2015) (Louis *et al.*, 2010). O filo Actinobacteria é o terceiro mais abundante e é essencialmente representado pelo género *Bifidobacterium* (Arumugam *et al.*, 2011) (Rodríguez *et al.*, 2015) (Graf *et al.*, 2015) (Walker *et al.*, 2010) (Lagier *et al.*, 2012). Na figura 1 pode-se consultar exemplos da composição da microbiota intestinal.

Na descoberta da composição da microbiota, um grupo de cientistas da Universidade de Stanford elaborou uma análise compreensiva da diversidade da microbiota através da técnica de sequenciação do gene 16S rRNA (Eckburg *et al.*, 2006). Esta técnica baseia-se no facto de o gene 16S rRNA fazer parte da subunidade 30S do ribossoma de células procarióticas e possuir uma sequência conservada, sendo a sua sequenciação usada para detetar e identificar microrganismos de comunidades, como é o caso da microbiota intestinal (Eckburg *et al.*, 2006) (Gill *et al.*, 2006). Neste estudo, os cientistas analisaram 13355 sequências de genes de rRNA procarióticos através de amostras de fezes e de tecidos da mucosa de 3 adultos saudáveis, chegando à conclusão que 11831 eram de bactérias e 1524 eram do grupo archaea (Eckburg *et al.*, 2006). As 11831 sequências 16S rRNA bacterianas dão origem a 395 fenótipos de bactérias e todas as 1524 sequências

16S rRNA do grupo archaea dão origem a apenas um fenótipo, o *Methanobrevibacter smithii* (Eckburg *et al.*, 2006).

A microbiota intestinal é classificada por alguns autores em três enterótipos principais de acordo com o gênero que existe em maior abundância. O enterótipo 1 é composto pelo gênero *Bacteroides*, o enterótipo 2 pelo gênero *Prevotella* e o enterótipo 3 pelo gênero *Ruminococcus* (Arumugam *et al.*, 2011). Uma alimentação rica em gordura e proteína aumenta o crescimento dos enterótipos 1 e 3, enquanto uma alimentação rica em hidratos de carbono leva ao desenvolvimento do enterótipo 2 (Bibbò *et al.*, 2016) (Arumugam *et al.*, 2011). O enterótipo *Bacteroides* está associado a um elevado consumo de proteína animal e gordura saturada e o enterótipo *Prevotella* que está associado a uma dieta rica em hidratos de carbono e açúcares simples (Jones *et al.*, 2019) (Arumugam *et al.*, 2011) (Wu *et al.*, 2011). Estudos efetuados em modelos animais demonstraram que a microbiota intestinal em termos de composição está relacionada com o tipo de macronutriente mais ingerido (Jones *et al.*, 2019) (Hooda *et al.*, 2013) (Noble *et al.*, 2016).

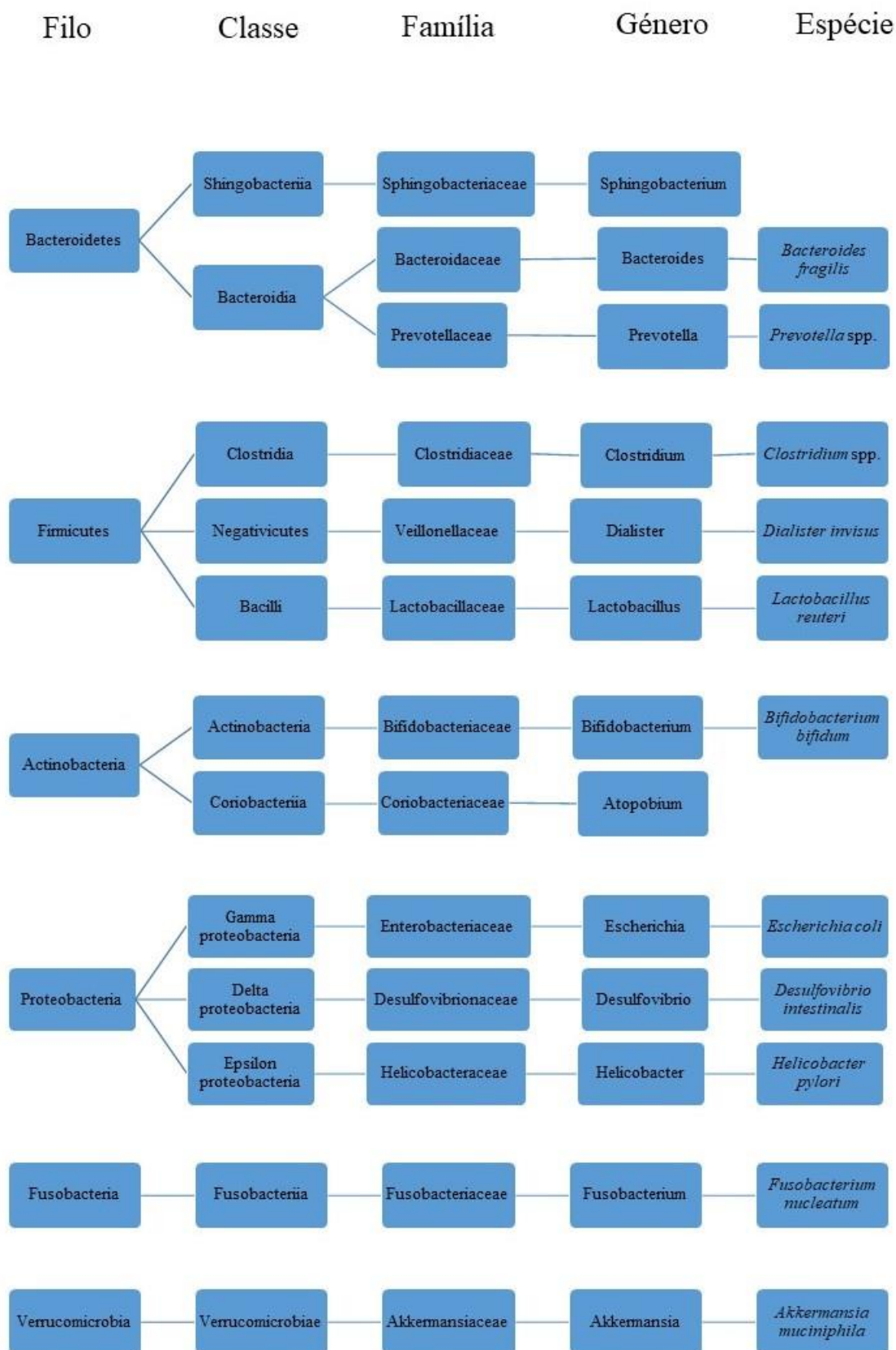


FIGURA 3 - EXEMPLOS DA COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL (ADAPTADO DE ARUMUGAM ET AL., 2011)

3. Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal

A alimentação é considerada um dos fatores que mais influencia a composição da microbiota, assim como a medicação (Salonen and Vos, 2013) (Kashyap *et al.*, 2013). A alimentação pode modular a microbiota através de dois mecanismos de ação: através da modificação da comunidade de bactérias existente no trato GI ou através da introdução de novas bactérias na microbiota (Salonen and Vos, 2013).

Relativamente ao primeiro mecanismo citado, os mecanismos que podem levar a esta alteração são: a introdução de substratos, como por exemplo os prebióticos e outros constituintes fermentáveis; a regulação do pH e do trânsito intestinal; a regulação de secreções do hospedeiro como a mucina, a bÍlis e enzimas digestivas e a regulação da expressão de genes do hospedeiro e do próprio microbioma. Na alimentação, a ingestão de fibras, por exemplo, não só fornece substrato às bactérias, como aumenta o trânsito intestinal e diminuí o pH devido à produção de ACCGs. A alteração do trânsito intestinal, neste caso particular, faz com que bactérias que crescem e se desenvolvem lentamente não tenham oportunidade de competir com as outras cujo um trânsito intestinal mais rápido é favorável para elas, como por exemplo os *Bacteroides* spp. (Kashyap *et al.*, 2013). O pH varia também ao longo do trato GI, apresentando um valor de 5.0 no íleo e passando para 7.0 no cólon, o que determina que a produção de ACCGs provoque alterações no meio ao fazer que com o pH baixe, traduzindo-se em alterações na microbiota (Duncan *et al.*, 2009). A bÍlis é constituída essencialmente por ácidos biliares, que são produzidos no fÍgado através do colesterol e lançados no duodeno para facilitar a digestão e absorção de gorduras (Begley, Gahan and Hill, 2004). Além disto, os ácidos biliares contêm substâncias antibacterianas, influenciando a viabilidade de bactérias sensÍveis a estes componentes (Floch, Binder and Gershengoren, 1972). A gordura e as proteínas têm uma ação reguladora da excreção da bÍlis, assim uma alimentação rica nestes compostos pode provocar alterações na microbiota (Reddy, 1981).

4. Alimentação e microbiota

i) Hidratos de carbono

Os hidratos de carbono representam um dos conjuntos de moléculas mais diversificados da Terra, graças às diferentes conjugações entre os monossacarÍdeos (Cantarel, Lombard and Henrissat, 2012). Os polissacarÍdeos apresentam ligações entre si, que necessitam de ser quebradas para darem origem aos monossacarÍdeos que os compõem: glicose, frutose,

galactose, para assim poderem ser absorvidos e metabolizados. No caso do amido, este processo começa na boca por ação da α -amilase e continua no duodeno pela ação da amilase pancreática e é finalizada pelas enzimas intestinais no intestino delgado (Kaoutari *et al.*, 2013). A amilase pancreática permite hidrolisar os polímeros de α -glicose presentes no amido e glicogénio, porém o ser humano não possui enzimas para hidrolisar polímeros de β -glicose, como os presentes no amido resistente (porção do amido que não é digerido pelas amilases no intestino delgado e por isso passa para o cólon para ser fermentado pela microbiota (Englyst and Cummings, 1985)) e em fibras alimentares encontradas nas estruturas vegetais (Kaoutari *et al.*, 2013). As fibras alimentares incluem uma grande variedade de polissacarídeos como por exemplo: β -glucanos, β -mananos, frutanos, celulose, hemicelulose e pectinas e são substâncias que não são completamente digeridas pelas enzimas humanas (Foundation, 2020). A inulina e o amido consistem na maior reserva de hidratos de carbono nas plantas e a celulose, hemicelulose e pectina são componentes das paredes celulares das plantas (Salysers *et al.*, 1977).

Os hidratos de carbono complexos como os polissacarídeos vegetais e os amidos resistentes funcionam como substratos vitais para a microbiota, enquanto os hidratos de carbono simples como os monossacarídeos, os dissacarídeos e os oligossacarídeos são usados diretamente pelas enzimas do hospedeiro (Koropatkin, Cameron and Martens, 2012). A microbiota tem um papel importante na degradação dos polissacarídeos uma vez que possui um largo espectro de enzimas. As propriedades do hidrato de carbono e a função de cada bactéria vão definir o tipo de bactéria que vai atuar (Kaoutari *et al.*, 2013) (Scott *et al.*, 2013). Os polissacarídeos apresentam como características fundamentais a fermentabilidade, solubilidade e viscosidade. Relativamente às fibras solúveis, os fruto-oligossacarídeos de cadeia curta e a pectina são despolimerizados por enzimas de bactérias que se encontram no início do intestino delgado. As fibras com baixa solubilidade como a celulose, são parcialmente despolimerizadas no colón distal, onde o trânsito intestinal é mais lento e a densidade de microrganismos é maior (Koropatkin, Cameron and Martens, 2012).

Os polissacarídeos mais simples sofrem digestão no trato GI superior, sem ação da microbiota, enquanto os mais complexos exigem uma atividade superior das enzimas para a despolimerização, sendo que quanto mais complexos, mais é necessária a interação com a microbiota. Os monossacarídeos são absorvidos no trato gastrointestinal através de transportadores, localizados no epitélio do intestino delgado (Hansen and Sams, 2018).

ii) Proteínas

A maior parte das proteínas são digeridas no intestino delgado (Macfarlane, Cummings and Allison, 1986). A ação que as proteínas exercem sobre a microbiota intestinal não foi ainda alvo de muitos estudos, porém um estudo realizado em humanos durante quatro semanas, revelou que uma alimentação com elevada ingestão de proteína resultou num aumento de ácidos gordos de cadeia ramificada, numa diminuição dos níveis de butirato e num decréscimo de *Roseburial* e *Eubacterium* (Russell *et al.*, 2011a) (Graf *et al.*, 2015). Além disso verificou-se uma diminuição de ácidos fenólicos antioxidantes derivados de fibra (Russell *et al.*, 2011a).

Quanto maior a ingestão de proteína, maior a quantidade que chega ao cólon (Macfarlane, Cummings and Allison, 1986), podendo originar um aumento da fermentação, dando origem a compostos nitrogenados prejudiciais (Russell *et al.*, 2011b). Verificou-se um aumento da concentração de nitrosaminas e aminas heterocíclicas em amostras fecais de indivíduos que ingerem muita carne vermelha, podendo originar um aumento do risco de cancro do cólon (Russell *et al.*, 2011b). Sabe-se que uma elevada ingestão de proteína, em especial carne vermelha, está relacionada com um aumento do risco de desenvolvimento de cancro colorectal (Russell *et al.*, 2011b) (Wu *et al.*, 2011).

iii) Lípidos

A composição da microbiota intestinal é afetada pela quantidade e qualidade da gordura ingerida (Graf *et al.*, 2015). A composição da microbiota é afetada pela gordura ingerida na alimentação por esta ter um impacto na secreção de ácidos biliares e na própria composição desses mesmos ácidos biliares. A gordura estimula a secreção de ácidos biliares e aumenta as concentrações fecais de ácidos biliares secundários como o ácido desoxicólico, que por ter uma atividade antimicrobiana seletiva à semelhança de outros ácidos biliares origina alterações na composição da microbiota intestinal (Islam *et al.*, 2011). A ingestão de gorduras saturadas está positivamente associada com a abundância do género *Bacteroides*, enquanto o género *Prevotella* está inversamente relacionado com a ingestão de gordura total na alimentação (Wu *et al.*, 2011).

IV. Relação entre a má absorção de frutose e a microbiota

1. Conseqüências da má absorção de frutose

i) Carga osmótica

A frutose provoca um efeito osmótico, fazendo com que um fluxo maior de água passe para o intestino delgado distal e para o cólon, afetando assim a motilidade intestinal, acelerando o trânsito intestinal (Lifshitz et al., 1992). Este efeito da frutose é semelhante aos laxantes como a lactulose e sorbitol (Rumessen, 1992) (Fedewa and Rao, 2014).

ii) Substrato para a fermentação bacteriana

As bactérias fermentam a frutose e frutanos originando AGCC e gases como o hidrogênio e o dióxido de carbono (Levitt, 1987). Este processo ocorre principalmente no intestino grosso proximal e possivelmente no intestino delgado distal, ocorrendo uma rápida formação de gás que provoca distensão do lúmen. Os AGCC servem de substrato às bactérias, alteram o pH do meio, influenciam os valores de sódio e água e estimulam a motilidade intestinal (Rumessen and Gudmand-høyer, 1998) (Rumessen *et al.*, 2006).

iii) Motilidade gastrointestinal

Há evidência que os produtos resultantes da fermentação bacteriana podem ativar vias que regulam a motilidade intestinal, embora o mecanismo preciso pelo qual isto acontece ainda seja desconhecido (Cherbut *et al.*, 2016). O trânsito intestinal é acelerado com a má absorção de uma mistura de frutose (25g) e sorbitol (5g) (Rumessen *et al.*, 2006).

iv) Efeito prebiótico

O crescimento de populações de bactérias benéficas, especialmente as bifidobactérias é promovido pela frutose e frutanos (Hopkins, Cummings and Macfarlane, 1998). Os benefícios para a saúde tais como: aumento da absorção de cálcio (Abrams *et al.*, 2005), proteção contra a carcinogênese colorectal (Reddy, Hamid and Rao, 1997), os benefícios terapêuticos em pacientes com doença de Crohn (Al-hassi, Knight and Forbes, 2006), postulam o efeito prebiótico da frutose e frutanos, no entanto é necessária uma evidência mais sólida do seu benefício.

v) Promoção de um biofilme

A frutose é utilizada por algumas bactérias para a produção de frutanos que funcionam como factores de aderência às mucosas (Rozen *et al.*, 2001). Embora não haja evidência desta relação, sabe-se que o número de bactérias aderentes à mucosa intestinal aumenta com a ingestão de frutanos (Kleessen, Hartmann and Blaut, 2003). A má absorção de

frutose e ingestão de frutanos pode estar relacionada com um supercrescimento bacteriano e expansão do biofilme na mucosa do intestino delgado distal (Langlands *et al.*, 2004), sendo responsável pelos sintomas em pacientes com Síndrome do Cólon Irritável (Cera *et al.*, 2005).

vi) Refluxo gastro-esofágico

Num estudo em humanos verificou-se que a ingestão de frutooligosacarídeos induz maior refluxo gastro-esofágico e mais azia (Holst, Cuber and Galmiche, 2003).

vii) Depressão

A depressão tem sido associada à má absorção de frutose em mulheres jovens, que fazem restrição da ingestão de frutose, possivelmente devido à menor quantidade de triptofano em circulação, que é o precursor da serotonina (Ledochowski and Widner, 2001). No entanto, apesar de haver uma relação entre a má absorção de frutose e a depressão, os mecanismos pelos quais isto acontece ainda não estão bem compreendidos.

viii) Má absorção de frutose e supercrescimento bacteriano

A má absorção da frutose e o supercrescimento bacteriano apresentam uma relação bidirecional de causa-efeito com base em considerações teóricas. A frutose promove a sobrevivência das bactérias na parte distal no intestino delgado, funcionando como substrato para a produção de frutanos, que servem como factores de aderência para as bactérias nesta região. No entanto, devido à disponibilização de frutose em grandes quantidades no intestino pode surgir um fenómeno de supercrescimento bacteriano, exacerbando os sintomas relacionados com a má absorção da frutose (Pimentel *et al.*, 2004). Na figura 4a) pode verificar-se a relação entre a má absorção da frutose e o supercrescimento bacteriano.

Por outro lado, pensa-se que em pacientes com supercrescimento bacteriano, o uso de antibióticos permitirá abolir a má absorção de frutose numa grande proporção destes doentes, permitindo reduzir os sintomas associados (Cera *et al.*, 2005). Os sintomas associados à má absorção de frutose são assim aliviados com o uso de antibióticos em pacientes com supercrescimento bacteriano (Pimentel, Chow and Lin, 2003). Pensa-se que uma dieta restrita em FODMAPs permita reduzir não só os sintomas associados como também as populações de bactérias no intestino delgado, no entanto é necessário mais progressos nesta área, devido à dificuldade em fazer um diagnóstico correcto de supercrescimento bacteriano, já que este se baseia na interpretação de testes de hidrogénio

expirado (Simrén and Stotzer, 2006). Na figura 4b) pode-se rever a relação entre o uso de antibióticos e uma dieta restrita em frutose e a diminuição de sintomas gastrointestinais (Pimentel *et al.*, 2004) (Cera *et al.*, 2005).

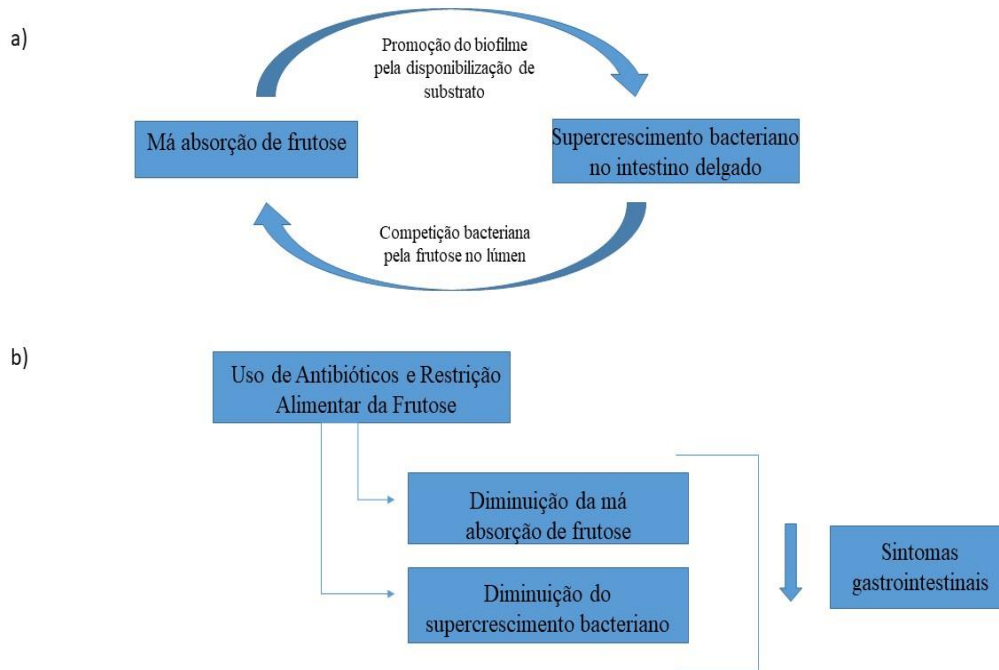


FIGURA 4 - RELAÇÃO ENTRE A MÁ ABSORÇÃO DE FRUTOSE E O SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO (ADAPTADO DE CERA ET AL., (2005); PIMENTEL ET AL., (2004))

Uma vez que existem variações inter-individuais na microbiota intestinal, a alimentação correta a adotar depende da microbiota presente no indivíduo (Zeevi *et al.*, 2015). Um estudo realizado sugere que a abundância de bactérias da espécie *Eubacterium eligens* se encontra diminuída com a ingestão de frutose (Mahowald *et al.*, 2009). É conhecido que esta espécie e outras do filo Firmicutes possuem mais enzimas que degradam polissacarídeos do que os membros do filo Bacteroidetes (Mahowald *et al.*, 2009). Um estudo feito efetuado em ratos que apresentavam uma alimentação rica em açúcares demonstrou que a espécie *Eubacterium rectale* que está envolvida na produção de butirato também se encontra diminuída (Mahowald *et al.*, 2009). O número de bactérias pertencentes ao género *Streptococcus*, incluindo a espécie *Streptococcus thermophilus*, que é responsável por fermentar a lactose e a sacarose e também por metabolizar a frutose, encontram-se diminuídas com uma alimentação rica em frutose (Wright, 1936).

A microbiota intestinal assume um papel importante na patogênese da obesidade, diabetes e na síndrome metabólica, assim como na doença do fígado gordo não alcoólico (Song *et al.*, 2017) (Taylor *et al.*, 2012) (Harvie, Walmsley and Schultz, 2016). A interação entre a alimentação, a microbiota e fatores genéticos relacionados com o indivíduo são críticos no desenvolvimento destas doenças (Song *et al.*, 2017) (Roy *et al.*, 2013) (Ussar *et al.*, 2015). O papel da frutose na indução do supercrescimento bacteriano, da permeabilidade intestinal e da endotoxemia está bem documentado (Song *et al.*, 2017) (Spruss *et al.*, 2009).

A presença de frutose e de FODMAPs no cólon desencadeia a sua fermentação, o que se traduz na produção de gás, que causa distensão abdominal associada a desconforto, flatulência e dor abdominal (Fedewa and Rao, 2014) (Mansueto *et al.*, 2015). A frutose sendo incompletamente absorvida contribui para a alteração da microbiota intestinal como se pode verificar na figura 5 (Payne, Chassard and Lacroix, 2012).

Quando ocorre má absorção da frutose, esta pode servir de substrato para a microbiota que a fermenta ou servir para seleccionar bactérias que fermentam a frutose, originando a libertação de compostos fermentados que se traduzem em sintomas gastrointestinais e em inflamação que causa disbiose e altera a permeabilidade intestinal (Payne, Chassard and Lacroix, 2012).

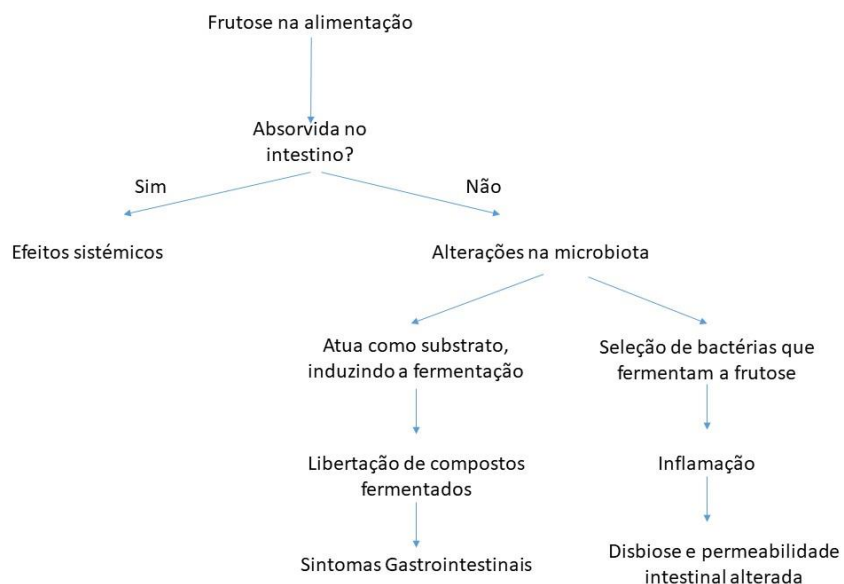


FIGURA 5 - POSSÍVEL MECANISMO PELO QUAL A FRUTOSE PROMOVE ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA (ADAPTADO DE PAYNE, CHASSARD AND LACROIX, (2012))

Demonstrou-se que o número de *Ruminococcus* e de *Coprococcus*, numa alimentação rica em frutose, se encontram aumentados e que é possível reduzi-los através de um transplante fecal e antibióticos, o que demonstra que a frutose influencia a regulação intestinal (Payne, Chassard and Lacroix, 2012).

A má absorção de frutose depende de indivíduo para indivíduo, sendo que alguns com uma pequena dose de 5g ou até menos são diagnosticados com este distúrbio (Skoog, Bharucha and Zinsmeister, 2008). A má absorção de frutose origina sintomas gastrointestinais que são semelhantes ao SII (Eswaran, Tack and Chey, 2011) (Rumessen and Gugmand-Hower, 1988) (Skoog, Bharucha and Zinsmeister, 2008) (Choi *et al.*, 2008). Outro mecanismo pelo qual a frutose pode induzir sintomas gastrointestinais é pela irritação do trato GI, observando-se que após a ingestão de açúcar o intestino fica irritado e vermelho (Dinicolantonio *et al.*, 2015).

Observou-se em estudos que altas concentrações de frutose são digeridas pela microbiota intestinal, causando inflamação e disbiose, sendo que possivelmente o fígado gordo resulta da conversão da frutose num metabolito hepatotóxico (Jang *et al.*, 2018).

Uma microbiota alterada promove um aumento do LPS produzido pelas bactérias Gram-negativas, originando inflamação do intestino e que a frutose ingerida também aumenta a permeabilidade do intestino, provocando alterações na barreira intestinal (Szabo, 2014) (Rainone *et al.*, 2016).

2. Má absorção de frutose e Síndrome do Intestino Irritável

Os sintomas descritos anteriormente para a má absorção de frutose são também sentidos por indivíduos com SII (Kellow *et al.*, 1992). O SII caracteriza-se por dor abdominal recorrente associada à defecação e alteração dos hábitos intestinais, surgindo períodos de obstipação, de diarreia ou até da mistura de ambos (Lacy *et al.*, 2016). Após estudos efetuados verificou-se que após a ingestão de uma quantidade elevada de frutose em pessoas com má absorção à frutose, esta se traduzia em sintomas como: desconforto e distensão abdominal, flatulência, náuseas e disfunção intestinal. Todos estes sintomas são exacerbados em indivíduos com SII (Nelis, 1990) (Kellow *et al.*, 1992) (Dinicolantonio *et al.*, 2015). Mediante as observações efetuadas nestes estudos a remoção da frutose da dieta de indivíduos com SII poderá levar à melhoria dos sintomas, sendo esta abordagem

apoiada por diversos estudos (Goldstein, Braverman and Stankiewicz, 2000) (Anderson and Nygren, 1978) (Dinicolantonio *et al.*, 2015).

Na prática clínica, a abordagem dietética à frutose não é aplicada no tratamento da SII porque se considera que a má absorção à frutose é incomum e que é uma doença distinta da SII. No entanto, mais do que um em três adultos com sintomas de SII sofre também de má absorção à frutose (Nelis, 1990). Outra razão é o facto de não existirem orientações publicadas para a implementação de um plano alimentar apropriado para estes indivíduos e quando existe algum estudo usam a terminologia dieta “sem frutose” mas não descrevem a sua natureza (Goldstein, Braverman and Stankiewicz, 2000) (Anderson and Nygren, 1978).

3. Dieta para má absorção de frutose

O primeiro passo para se estabelecer um plano alimentar adequado a indivíduos com má absorção de frutose é a consulta com um nutricionista. Nesta consulta, os hábitos alimentares dos pacientes devem ser registados, de modo a reunir toda a informação possível do último mês (Shepherd and Gibson, 2006). Um questionário sobre a sintomatologia sentida pelos mesmos deve igualmente ser registada com a maior especificidade possível (Shepherd and Gibson, 2006).

Na consulta quatro estratégias alimentares são discutidas com os pacientes. A primeira é uma estratégia que consiste em evitar alimentos que contenham uma quantidade de frutose livre em excesso em relação à quantidade de glicose e evitar também alimentos que sejam uma fonte significativa de frutanos (Shepherd and Gibson, 2006). A segunda estratégia é optar por escolher alimentos em que as quantidades de frutose e glicose estão equilibradas ou mesmo optar por alimentos que contenham um excesso de glicose em relação à frutose (Shepherd and Gibson, 2006). A terceira alternativa envolve a co-ingestão de glicose livre para contrabalançar o excesso de frutose livre em alimentos que não são tolerados pelo paciente e também, mas muito menos usada, a co-ingestão de alimentos ricos em alanina, uma vez que é difícil os pacientes entenderem a razão da ingestão desta última (Shepherd and Gibson, 2006). A última estratégia é a mais limitativa de todas, em que o paciente tem de limitar o mais possível a ingestão de frutose, seja na sua forma livre ou na forma de sacarose (Shepherd and Gibson, 2006).

Em consonância com estas estratégias, outras recomendações devem ser feitas como sejam evitar a ingestão de alimentos ricos em polióis, como por exemplo o sorbitol e o xilitol responsáveis pela indução de sintomatologia (Kellow *et al.*, 1992) (Hyams, 1983) (Shepherd and Gibson, 2006). O paciente deve então seguir a dieta estruturada pelo nutricionista, no qual deve ter um plano de refeições e ser acompanhado, estando consciente do problema que tem, das suas condições e das alternativas que tem em termos alimentares (Shepherd and Gibson, 2006).

Alguns cuidados alimentares também podem ser indicados como sejam: ingerir uma porção de alimento que não se tolera bem só uma vez ao dia ou então em pequenos pedaços ao longo do dia, salientando que o consumo de esse alimento deve ser feito sempre acompanhado de outros, nunca em jejum (Shepherd and Gibson, 2006).

4. Dieta com baixo teor em FODMAPs

A dieta com baixo teor de FODMAPs foi desenvolvida pelo Dr. Gibson e pelo Dr. Shepard em 1999. Em 2005 os autores referiram que indivíduos com Doença de Crohn poderiam ter sintomas gastrointestinais mais intensos com uma alimentação rica em FODMAPs (Gibson and Shepherd, 2005). Esta descoberta foi extrapolada para doentes com SII. Estudos demonstraram resultados positivos em adultos com má absorção de frutose que fizeram restrição alimentar de frutose e de frutanos de cadeia curta (Shepherd and Gibson, 2006). Além disso descobriram que a co-ingestão de frutose e glicose neutralizava o efeito nefasto do excesso de frutose livre no intestino delgado de indivíduos com SII com má absorção à frutose devido ao transporte facilitado (Shepherd and Gibson, 2006).

Uma dieta com baixo teor de FODMAPs pode ser implementada segundo duas técnicas: a “bottom-up” e a “top-down” (Miros and Przyby, 2017). A técnica “bottom-up” consiste na eliminação de alimentos ou de grupos de alimentos de forma gradual e progressiva até que se verifique alívio nos sintomas, permitindo estabelecer um limite de FODMAPs que o indivíduo consegue tolerar (Halmos, 2016). Esta técnica é preferencialmente usada em indivíduos que não apresentam ainda qualquer tipo de diagnóstico mas que os sintomas afetem a sua qualidade de vida, indivíduos que já estão a fazer uma outra dieta de eliminação e ainda por aqueles que não querem aderir à técnica “top-down” (Halmos, 2016). A técnica “top-down” é mais restritiva e muito usada em estudos experimentais

porque implica a redução ou mesmo a eliminação de todos os alimentos que são ricos em FODMAPs (Halmos, 2016) (Barrett and Gibson, 2012). Mais tarde esses alimentos são reintroduzidos na alimentação gradualmente (Halmos, 2016) (Barrett and Gibson, 2012).

Numa dieta com baixo teor de FODMAPs existem três fases distintas que devem ser cumpridas: a fase de eliminação, a de determinação de especificidades/sensibilidades e a fase da personalização (Szymlak and Rocznik, 2016) (Barrett and Gibson, 2012) (Halmos, 2016). A fase de eliminação consiste normalmente num período de duas a seis semanas em que há eliminação de alimentos que contenham FODMAPs e na qual nesta fase deverá ocorrer melhoria significativa dos sintomas (Whelan, 2018). Depois de completar esta fase, se houver sucesso terapêutico os indivíduos passam para uma fase de reintrodução estruturada de FODMAPs, idealmente seguida por um nutricionista para determinar o tipo e as quantidades a ser reintroduzidas e que os indivíduos conseguem tolerar, sem que daí resultem sintomas, criando assim uma dieta personalizada a cada indivíduo (Whelan, 2018).

Assim que os indivíduos demonstrem tolerância às restrições alimentares indicadas e personalizadas, esta estratégia contribui para a adesão não só a alimentação personalizada mas também para que as alterações na microbiota decorrentes das alterações alimentares sejam parcialmente compensadas (Tuck and Barrett, 2016).

Embora existam tabelas que mencionam o teor de FODMAPs nos alimentos, existe atualmente uma discordância entre países relativamente ao seu teor em alimentos, o que se pode justificar pela falta de orientações claras em diferentes áreas geográficas sobre o conteúdo em FODMAPs dos alimentos (Mcmeans, King and Chumpitazi, 2017). Para indivíduos com problemas de tolerância a algum hidrato de carbono seria útil dispor de informação apropriada sobre o conteúdo de FODMAPs, fructose e/ou frutanos (Gibson, 2013). Na tabela 2 pode-se observar algumas alternativas a alimentos ricos em FODMAPs a título exemplificativo.

TABELA 2 - ALTERNATIVAS A ALIMENTOS RICOS EM FODMAPS (ADAPTADO DE SHEPHERD AND GIBSON, (2006))

Alimentos ricos em FODMAPs	Alternativas
Pão de trigo	Pão de centeio sem trigo
Massa	Massa sem glúten ou massa à base de arroz
Cereais de trigo	Flocos de milho ou arroz tufado
Bolos à base de trigo	Bolos sem farinha ou à base de amido de milho
Bolachas com trigo	Bolachas sem glúten
Mel	Geleia, manteiga de amendoim
Cebola	Cozinhar com ela mas não a consumir
Frutas	Consumir apenas uma peça após refeição/dia
Vegetais	Vegetais que não contenham frutanos
Adoçantes	Usar glicose ou sacarose em moderação
Refrigerantes	Beber chá, café ou água
Bebidas substitutas do café à base de chicória	Beber chá, café ou água

Este tipo de dieta apresenta vantagens e é eficaz na redução ou eliminação de sintomas associados a má absorção de hidratos de carbono assim como na SII (Halmos *et al.*, 2015). No entanto, algumas interrogações foram feitas face a este tipo de dieta (Miros and Przyby, 2017) (Gibson and Burgell, 2017). Estas incluem: a complexidade e a dificuldade em ensinar ao indivíduo a dieta a adotar; o facto de não existirem ensaios clínicos de qualidade feitos em crianças; as tabelas indicativas de FODMAPs nos alimentos não serem específicas; a falta de dados sobre a segurança e eficácia desta abordagem a longo prazo e o impacto que este tipo de dieta tem sobre a microbiota intestinal (Yao *et al.*, 2013) (Barbara *et al.*, 2012) (Barbara *et al.*, 2012). Além dos aspetos nutricionais existe algum impacto psicossocial ao adotar esta dieta por ser demasiado exigente e por no dia-a-dia existirem dificuldades para a cumprir em contexto de trabalho (Jansen *et al.*, 2017).

Uma dieta com baixo teor de FODMAPs apresenta efeitos benéficos na qualidade de vida dos indivíduos como tem sido demonstrado (Harvie *et al.*, 2017) (Scholz *et al.*, 2017) (Marsh, Eslick and Eslick, 2015) (Halmos *et al.*, 2015). Contudo, existe a possibilidade de ocorrerem deficiências nutricionais principalmente na fase de eliminação, devido à

redução de ingestão de frutas, legumes e produtos lácteos. No caso particular de crianças em crescimento pode ocorrer perda de peso, atraso no crescimento, desordens alimentares e risco de terem deficiência em fibras e micronutrientes (ferro, cálcio, riboflavina, tiamina e retinol) (Staudacher, 2016) (Scholz *et al.*, 2017). Após a fase de reintrodução alimentar, estudos demonstram não ocorrer nenhuma deficiência nutricional em indivíduos adaptados à sua dieta personalizada (Tuck and Barrett, 2016).

Uma vez que implementar uma dieta com um baixo teor em FODMAPS é um processo complexo por si só e ainda acrescentando o facto de poderem ocorrer desequilíbrios nutricionais, a implementação desta deve privilegiar sempre profissionais com experiência, ainda mais quando se tratam de crianças para garantir a adequação nutricional sem que haja prejuízo no crescimento (Valeur *et al.*, 2018).

5. Impacto na Microbiota

Ao analisar-se a microbiota intestinal verificou-se que uma dieta com um baixo teor em FODMAPs reduz espécies que são benéficas para o hospedeiro como bifidobactérias e *Faecalibacterium prausnitzii*, o que pode dever-se à ingestão reduzida de prebióticos (Halmos *et al.*, 2015). No entanto, a suplementação com FOS (Frutooligosacarídeos) demonstrou repor várias espécies de bactérias como *F. prausnitzii* e *Bifidobacterium* spp. ao fim de dez dias a tomar o suplemento (Hausken *et al.*, 2016).

A dieta com um baixo teor em FODMAPs provoca a diminuição do grupo *Clostridium* XIVa, que inclui um elevado número de bactérias produtoras de butirato (Halmos *et al.*, 2015). Também se verificou uma diminuição da *A. muciniphila* e de dois *Ruminococcus* spp que tem como função aderir ao muco e alimentarem-se de glicanos e proteínas de mucina que fazem parte do muco secretado pelo epitélio intestinal (Berry *et al.*, 2013). Uma extensa degradação do muco comprometeria a função barreira do intestino mas estas bactérias também fornecem substratos para outras que têm funções importantes no muco, permitindo a manutenção de uma microbiota saudável (Halmos *et al.*, 2015). Esta dieta provoca ainda uma diminuição no número total de bactérias com ênfase para as referidas anteriormente mas também por diminui bactérias prebióticas como sejam as bifidobactérias (Halmos *et al.*, 2015) (Staudacher *et al.*, 2012).

Dois estudos efetuados investigaram se a resposta a uma dieta com baixo teor de FODMAPs pode depender do perfil da microbiota de cada indivíduo (Valeur *et al.*, 2018)

(Chumpitazi *et al.*, 2015). Os resultados obtidos demonstraram que a resposta à dieta com baixo teor de FODMAPs depende da composição da microbiota e que deve ser efetuada mais investigação da microbiota para determinar os pacientes que respondem a esta dieta (Valeur *et al.*, 2018). Observou-se que a microbiota presente na mucosa intestinal influencia o hospedeiro através de um sistema de controlo regulador localizado no interior da parede do intestino, em que principalmente a microbiota luminal tem efeitos sobre a fermentação, produzindo gás e outros metabolitos (Valeur *et al.*, 2018) (Sanderson, 2008). Verificou-se que os pacientes que respondiam à dieta têm um perfil de microbiota diferente dos que não respondem e apresentam níveis mais elevados de *Streptococcus* do que os que não respondem (Valeur *et al.*, 2018). Sabendo-se que anteriormente níveis aumentados de *Streptococcus* spp. estão associados com um aumento de citocinas IL-6 (Jalanka-tuovinen *et al.*, 2013), uma dieta com baixo teor de FODMAPs reduz estes níveis de citocinas (Valeur *et al.*, 2018) (Hausken *et al.*, 2016). Foi recentemente demonstrado que uma dieta com baixo teor de FODMAPs aumenta a fermentação proteolítica e reduz a fermentação sacarolítica, é de salientar que pacientes que respondem a esta dieta apresentam uma maior actividade sacarolítica do que os que não respondem e os *Bacteroides fragilis* e *Acinotobacter* são mais abundantes nos que respondem à dieta (Valeur *et al.*, 2018) (Berstad, 2016) (Chumpitazi *et al.*, 2015). Para uma melhor compreensão da microbiota intestinal e definição da dieta a usar deve-se recorrer a marcadores de DNA microbiano (Valeur *et al.*, 2018).

V. Conclusão

A má absorção de frutose é um distúrbio digestivo com pouca investigação no que diz respeito à sua etiologia e ao possível tratamento da mesma. As estratégias alimentares referidas podem e devem ser utilizadas no melhoramento da situação clínica, porém devido às variações inter-individuais é necessário uma adequação muito específica do tratamento para que se obtenham resultados favoráveis.

O impacto da frutose na microbiota conduz a alterações da mesma e por conseguinte uma má absorção de frutose traduz-se em alterações mais profundas, na medida em que há uma maior disponibilidade de frutose no intestino.

Apesar de não existir um conhecimento científico aprofundado sobre este distúrbio, começa a existir uma maior sensibilização, nomeadamente no caso dos suplementos alimentares para o contacto com um médico ou farmacêutico no caso de um indivíduo ter uma intolerância a açúcares, nomeadamente à frutose.

Como perspetivas futuras, espera-se que se desenvolvam mais estudos sobre este distúrbio e que se possa realmente encontrar uma forma eficaz de lidar com ele, permitindo que indivíduos com má absorção de frutose possam ter uma maior qualidade de vida.

VI. Referências

- Abrams, S. A. *et al.* (2005) 'A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young', *Am J Clin Nutr.*
- Adiels, M., Taskinen, M. and Packard, C. (2006) 'Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man', *Diabetologia*, pp. 755–765.
- Al-hassi, H. O., Knight, S. C. and Forbes, A. (2006) 'Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Fructo- Oligosaccharide in Patients with Crohn's Disease', *GUT*.
- Alwahsh, S. M. and Gebhardt, R. (2016) 'Dietary fructose as a risk factor for non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD)', *Archives of Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg.
- Anderson, D. E. H. and Nygren, A. (1978) 'Four Cases of Long-standing Diarrhoea and Colic Pains Cured by Fructose-Free diet-A Pathogenetic Discussion', (20), pp. 87–92.
- Arumugam, M. *et al.* (2011) 'Enterotypes of the human gut microbiome'. *Nature*
- Azcárate-peril, M. A., Sikes, M. and Bruno-bárcena, J. M. (2011) 'The intestinal microbiota , gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?', *Am J Physiol Gastrointerest Liver Physiol*.
- Baerlocher, K. and Steinmann, B. (1978) 'Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge . Survey of 20 symptomatic cases', *Helv. paediat. Acta* 33.
- Bantle, J. P. *et al.* (1992) 'Metabolic Effects of Dietary Fructose in Diabetic Subjects', *Diabetes Care*, pp. 1468–1476.
- Bantle, J. P. (2009) 'Dietary Fructose and Metabolic Syndrome and Diabetes', *The Journal of Nutrition*, pp. 1263–1268.
- Barbara, G. *et al.* (2012) 'Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report'.
- Barrett, J. S. *et al.* (2010) 'Dietary poorly absorbed , short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon', *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 874–882.

- Barrett, J. S. and Gibson, P. R. (2012) 'Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance : FODMAPs or food chemicals?', *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, pp. 261–268.
- Begley, M., Gahan, C. G. M. and Hill, C. (2004) 'The interaction between bacteria and bile', *FEMS Microbiology Reviews*, 29, pp. 625–651.
- Berry, D. *et al.* (2013) 'Host-compound foraging by intestinal microbiota revealed by single-cell stable isotope probing', pp. 1–6.
- Berstad, A. (2016) 'Fecal Fermentation in Irritable Bowel Syndrome : Influence of Dietary Restriction of Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols', pp. 50–56.
- Beyer, P. L., Caviar, E. M. and McCallum, R. W. (2005) 'Fructose Intake at Current Levels in the United States May Cause Gastrointestinal Distress in Normal Adults', *American Dietetic Association*, pp. 1559–1566.
- Bibbò, S. *et al.* (2016) 'The role of diet on gut microbiota composition', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, pp. 4742–4749.
- Bizeau, M. E. and T, M. J. P. (2005) 'Hepatic adaptations to sucrose and fructose', *Metabolism Clinical and Experimental*, pp. 1189–1201.
- Blakemore, S. J. *et al.* (1995) 'The GLUT5 hexose transporter is also localized to the basolateral membrane of the human jejunum', *Biochem Journal*, 12, pp. 7–12.
- Bonfrate, L. *et al.* (2015) 'Effects of dietary education, followed by a tailored fructose-restricted diet in adults with fructose malabsorption', *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(7), pp. 785–796.
- Bouhnik, Y. *et al.* (2009) 'Effects of fructo - oligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy humans', *Nutrition and Cancer*, pp. 37–41.
- Bremer, A. A. *et al.* (2011) 'Fructose-Fed Rhesus Monkeys : A Nonhuman Primate Model of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes', *Clin Trans Sci*, pp. 243–252.

- Buchs, A. E. *et al.* (1998) 'Characterization of GLUT5 Domains Responsible for Fructose Transport', *The Endocrine Society*, pp. 0–4.
- Burmeister, M. A. *et al.* (2013) 'Central glucagon-like peptide 1 receptor-induced anorexia requires glucose metabolism-mediated suppression of AMPK and is impaired by central fructose', *Am J Physiologie Endocrinol Metabolism*, 1, pp. 677–685.
- Byndloss, M. X. *et al.* (2017) 'Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion', *Science*, 575(August), pp. 570–575.
- Cantarel, B. L., Lombard, V. and Henrissat, B. (2012) 'Complex Carbohydrate Utilization by the Healthy Human Microbiome', *PLoS One*, 7(6), pp. 1–10.
- Castello, A. *et al.* (1995) 'Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa : regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes', *Biochem Journal*, 277, pp. 271–277.
- Cera, G. N. U. *et al.* (2005) 'Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth', *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 1391–1395.
- Cherbut, C. *et al.* (2016) 'Effects of Short-Chain Fatty Acids on Gastrointestinal Motility Effects of Short-Chain Fatty Acids on Gastrointestinal Motility', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 5521(May).
- Choi, Y. K. *et al.* (2003) 'Fructose Intolerance: An Under-Recognized Problem', *The American Journal of Gastroenterology*, 98(6).
- Choi, Y. K. *et al.* (2008) 'Fructose Intolerance in IBS and Utility of Fructose-Restricted Diet', 42(3), pp. 233–238.
- Chong, M. F., Fielding, B. A. and Frayn, K. N. (2007) 'Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia', *Am J Clin Nutr*, (March), pp. 1511–1520.
- Chumpitazi, B. P. *et al.* (2015) 'Randomised Clinical Trial: Gut Microbiome Biomarkers are Associated with Clinical Response to a Low FODMAP Diet in Children with Irritable Bowel Syndrome', 42(4), pp. 418–427.
- Claesson, M. J. *et al.* (2011) 'Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly', *PNAS*, 108, pp. 4586–4591.

Cox, T. M. (2002) 'The genetic consequences of our sweet tooth', *Nature Reviews*, 3(June).

Cox, T. M. (2018) 'Aldolase B and fructose intolerance', *The FASEB Journal*.

Davis, L. M. G. *et al.* (2010) 'A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults', *International Journal of Food Microbiology*. Elsevier B.V., 144(2), pp. 285–292.

Delbosc, S. *et al.* (2005) 'Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat', *Arteriosclero*, pp. 43–49.

Dinicolaantonio, J. J. *et al.* (2015) 'Is Fructose Malabsorption a Cause of Irritable Bowel Syndrome?', 85(3), pp. 295–297.

Dinicolaantonio, J. J. *et al.* (2018) 'Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity ☆', *Progress in Cardiovascular Diseases*. Anesthesia History Association, 61(1), pp. 3–9.

Dirlewanger, M. *et al.* (2000) 'Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans', *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, pp. 907–911.

Douard, V. and Ferraris, R. P. (2008) 'Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease', *Am J Physiologie Endocrinol Metabolism*.

Du, L. and Heaney, A. P. (2012) 'Regulation of Adipose Differentiation by Fructose and GLUT-5', *Molecular Endocrinology*, 26, pp. 1–10.

Duncan, S. H. *et al.* (2009) 'The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota', *Environmental Microbiology*, 11, pp. 2112–2122.

Eckburg, P. B. *et al.* (2006) 'Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora', *Science*, 308(5728), pp. 1635–1638.

Englyst, N. and Cummings, H. (1985) 'Digestion of the polysaccharides of some cereal foods in the human small intestine', *The American Journal of Clinical Nutrition*, (November), pp. 778–787.

Erdogan, A. *et al.* (2014) 'Optimal Testing for Diagnosis of Fructose Intolerance: Overdosage Leads to False Positive Intolerance Test', *Journal of Neurogastroenterology and*

Motility, 20(4), pp. 560–560.

Eswaran, S., Tack, J. and Chey, W. D. (2011) ‘Food: The Forgotten Factor in the Irritable Bowel Syndrome’, *Gastroenterology*, 40, pp. 141–162.

Faeh, D. *et al.* (2005) ‘Effect of Fructose Overfeeding and Fish Oil Administration on Hepatic De Novo Lipogenesis and Insulin Sensitivity in Healthy Men’, *Diabetes*.

Fedewa, A. and Rao, S. S. C. (2014) ‘Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs’, *Current Gastroenterology Reports*, 16(1), pp. 1–13.

Ferrau, F. and Korbonits, M. (2015) ‘Metabolic comorbidities in Cushing ’ s syndrome’, *European Journal of Endocrinology*, (October 2014), pp. 12–14.

Floch, M. H., Binder, H. J. and Gershengoren, W. (1972) ‘The effect of bile acids on intestinal microflora’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, pp. 1418–1426.

Foundation, B. N. (2020) *Dietary fibre*. Available at: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/nutrients-food-and-ingredients/dietary-fibre.html?limitstart=0> (Accessed: 28 May 2020).

Froesch, E. R. (1968) ‘Disorders of fructose metabolism’, *J. clin.Path., suppl.*, pp. 7–12.

Frost, G. *et al.* (2014) ‘The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism’, *Nature Communications*. Nature Publishing Group, 5, pp. 1–11.

Gemmink, A. *et al.* (2017) ‘Intramyocellular lipid droplets and insulin sensitivity, the human perspective’, *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier B.V.

Gibson, P. R. *et al.* (2007) ‘Review article: Fructose malabsorption and the bigger picture’, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 25(4), pp. 349–363.

Gibson, P. R. (2013) ‘The Low FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Gastrointestinal Disorders’, 9(7), pp. 450–452.

Gibson, P. R. and Burgell, R. (2017) ‘Easing Concerns About the Low FODMAP Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome’, *Gastroenterology*. AGA Institute, (September), pp. 119–120.

Gibson, P. R. and Shepherd, S. J. (2005) ‘Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn ’ s disease. The FODMAP hypothesis’, pp. 1399–

1409.

Gill, S. R. *et al.* (2006) ‘Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome’, *Science*, 312(5778), pp. 1355–1359.

Goldstein, R., Braverman, D. and Stankiewicz, H. (2000) ‘Carbohydrate Malabsorption and the Effect of Dietary Restriction on Symptoms of Irritable Bowel Syndrome and Functional Bowel Complaints’, *IMAJ*, 2(August).

Gonzales, A. M. and Orlando, R. A. (2007) ‘Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy’, *Nutrition and Metabolism*, 9, pp. 1–9.

Gouyon, F. *et al.* (2003) ‘Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice’, *Journal of Physiology*, pp. 823–832.

Graf, D. *et al.* (2015) ‘Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota’, *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0), pp. 1–11.

Hallfrisch, J. (1990) ‘Metabolic effects of dietary fructose’, pp. 2652–60.

Hallfrisch, J. (1990) ‘Metabolic effects of dietary fructose’, *FASEB*.

Halmos, E. P. *et al.* (2015) ‘Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment’, pp. 93–100.

Halmos, E. P. (2016) ‘A low FODMAP diet in patients with Crohn ’ s disease’, 31, pp. 14–15.

Hanover, M. L. and White, J. S. (1993) ‘Manufacturing, composition and applications of fructose’, *Am J Clin Nutr*, (January), pp. 724–732.

Hansen, N. W. and Sams, A. (2018) ‘The Microbiotic Highway to Health-New Perspective on Food Structure, Gut Microbiota, and Host Inflammation’, *Nutrients*, 10(11).

Harvie, R. M. *et al.* (2017) ‘Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs’, 23(25), pp. 4632–4643.

Harvie, R., Walmsley, R. and Schultz, M. (2016) “‘ We are what our bacteria eat ’”: the role of bacteria in personalizing nutrition therapy in gastrointestinal conditions’, *Gastroenterology*.

Hausken, T. N. H. T. *et al.* (2016) 'Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome', (September), pp. 1–9.

Hers, H.-G. (1979) 'The discovery and the biological role of fructose 2,6-bisphosphate', *International Institute of Cellular and Molecular Pathology*.

Hoekstra J. Hans; van den Aker, J. H. L. (1996) 'Facilitating Effect of Amino Acids on Fructose and Sorbitol Absorption in Children', *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, pp. 118–124.

Holst, J. J., Cuber, J. C. and Galniche, J. P. (2003) 'Colonic Fermentation Influences Lower Esophageal Sphincter Function in Gastroesophageal Reflux Disease', *Gastroenterology*, pp. 894–902.

Hommes, A. (1993) 'Inborn errors of fructose metabolism', *Am J Clin Nutr*, 58(May).

Hooda, S. *et al.* (2013) 'The gut microbiome of kittens is affected by dietary protein: carbohydrate ratio and associated with blood metabolite and hormone concentrations', *British Journal of Nutrition*, pp. 1637–1646.

Hooper, L. V and Gordon, J. I. (2001) 'Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut', *American Association for the Advancement of Science*, 292(May), pp. 1115–1119.

Hopkins, M. J., Cummings, J. H. and Macfarlane, G. T. (1998) 'Inter-species differences in maximum specific growth rates and cell yields of bifidobacteria cultured on oligosaccharides and other simple carbohydrate sources', *Journal of Applied Microbiology*, pp. 381–386.

Horst, K. W. *et al.* (2016) 'Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of', *Am J Clin Nutr*, pp. 1562–1574.

Hyams, J. S. (1983) 'Sorbitol Intolerance: An Unappreciated Cause of Functional Gastrointestinal Complaints', *Gastroenterology*. American Gastroenterological Association, 84(1), pp. 30–33.

Imhoff, B. R. and Hansen, J. M. (2015) 'Extracellular redox environments regulate adipocyte differentiation', *Differentiation*, pp. 31–39.

- Islam, K. B. M. S. *et al.* (2011) 'Bile Acid Is a Host Factor That Regulates the Composition of the Cecal Microbiota in Rats', *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 141(5), pp. 1773–1781.
- Jalanka-tuovinen, J. *et al.* (2013) 'Faecal microbiota composition and host – microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome', pp. 1–9.
- Jang, C. *et al.* (2018) 'The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids', *Cell Metabolism*, 27(2), pp. 351–361.
- Jansen, M. O. K. C. *et al.* (2017) 'Long-term impact of the low- FODMAP diet on gastrointestinal symptoms , dietary intake , patient acceptability , and healthcare utilization in irritable bowel syndrome', (March), pp. 1–13.
- Jena, P. K. *et al.* (2016) 'Influence of Gut Microbiota on Inflammation and Pathogenesis of Sugar Rich Immunome Research Influence of Gut Microbiota on Inflammation and Pathogenesis of Sugar Rich Diet Induced Diabetes', (April).
- Jensen, T. *et al.* (2018) 'Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver.
- Johnson, R. J. *et al.* (2013) 'Sugar , Uric Acid , and the Etiology of Diabetes and Obesity', *Diabetes*.
- Johnson, R. J. *et al.* (2017) 'Perspective : A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes', *American Society for Nutrition*.
- Jones, H. F., Butler, R. N. and Brooks, D. A. (2010) 'Intestinal fructose transport and malabsorption in humans', *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, pp. 202–206.
- Jones, R. B. *et al.* (2019) 'High intake of dietary fructose in overweight / obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome', *Gut Microbes*. Taylor & Francis, 0(00), pp. 1–8.
- Kaoutari, A. El *et al.* (2013) 'The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota', *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group, (June), pp. 1–8.
- Karagianni, P. and Talianidis, I. (2014) 'Transcription factor networks regulating hepatic

fatty acid metabolism', *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier B.V., 1, pp. 1–7.

Kashyap, P. C. *et al.* (2013) 'Complex Interactions Among Diet, Gastrointestinal Transit, and Gut Microbiota in Humanized Mice', *Gastroenterology*. AGA Institute American Gastroenterological Association, pp. 1–11.

Kellett, G. L. and Brot-laroche, E. (2005) 'Apical GLUT2. A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption', *Diabetes*.

Kellow, J. E. *et al.* (1992) 'Symptom Provocation in Irritable Bowel Syndrome', *Gastroenterology*.

Khosravi, A. and Mazmanian, S. K. (2017) 'Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections', *Curr Opin Microbiol*, 16(2), pp. 221–227.

Kishi, K. *et al.* (1999) 'Sucrase-Isomaltase and Hexose Transporter Gene Expressions Are Coordinately Enhanced by Dietary Fructose in Rat Jejunum', *American Society for Nutritional Scienc*, pp. 953–956.

Kleessen, B., Hartmann, L. and Blaut, M. (2003) 'Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa-associated bifidobacteria in gnotobiotic rats', *British Journal of Nutrition*, pp. 597–606.

Koropatkin, N. M., Cameron, E. A. and Martens, E. C. (2012) 'How glycan metabolism shapes the human gut microbiota', *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group, 10(5), pp. 323–335.

Kroes, I., Lepp, P. W. and Relman, D. A. (1999) 'Bacterial diversity within the human subgingival crevice', *PNAS*, 96(25), pp. 14547–14552.

Kyaw, M. H. and Mayberry, J. F. (2011) 'Fructose Malabsorption True Condition or a Variance From Normality', *J Clin Gastroenterol*, 45(1), pp. 16–21.

Lacy, B. E. *et al.* (2016) 'Bowel Disorders', *Gastroenterology*. Elsevier, Inc, 150(6), pp. 1393-1407.

Lagier, J. *et al.* (2012) 'Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study', *Clinical Microbiology Infection*, pp. 1185–1193.

Lanaspa, M. A. and Sánchez-lozada, L. G. (2011) 'Uric Acid and Fructose: Potential

Biological Mechanisms', *Seminars in Nephrology*, pp. 426–432.

Langlands, S. J. *et al.* (2004) 'Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel', *GUT*, pp. 1610–1616.

Laterza, L. *et al.* (2016) 'The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease', *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, pp. 1–10.

Latulippe, M. E. and Skoog, S. M. (2011) 'Fructose malabsorption and intolerance: Effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(7), pp. 583–592.

Lê, K. and Tappy, L. (2010) 'Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity', *American Physiological Society*, pp. 23–46.

Lecoultre, V. *et al.* (2013) 'Effects of Fructose and Glucose Overfeeding on Hepatic Insulin Sensitivity and Intrahepatic Lipids in Healthy Humans', *Obesity*, pp. 782–785.

Ledochowski, M. and Widner, B. (2001) 'Fructose Malabsorption is Associated with Decreased Plasma Tryptophan', *Gastroenterology*.

Legeza, B., Balázs, Z. and Odermatt, A. (2014) 'Fructose promotes the differentiation of 3T3-L1 adipocytes and accelerates lipid metabolism', *FEBS*, 588, pp. 490–496.

Lepage, P. *et al.* (2013) 'A metagenomic insight into our gut 's microbiome', *GUT*, pp. 146–158.

Levitt, D. (1987) 'Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener', (July), pp. 61–65.

Ley, R. E. *et al.* (2005) 'Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine', (March), pp. 1915–1921.

Lifshitz *et al.* (1992) 'Role of juice carbohydrate malabsorption in chronic nonspecific diarrhea in children', *The Journal of Pediatrics*.

Lin, W. *et al.* (2016) 'Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance', *The Journal of Pediatrics*. Elsevier Inc., pp. 4–11.

Lirio LM, Forechi L, Z. T. *et al.* (2015) 'Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension', *Journal of Diabetes and Its*

Complications. Elsevier B.V.

Livesey, G. and Taylor, R. (2008) 'Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies 1–3', *The American Journal of Clinical Nutrition*.

Louis, P. *et al.* (2010) 'Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene', *Environmental Microbiology*, 12, pp. 304–314.

Macfarlane, G. T., Cummings, J. H. and Allison, C. (1986) 'Protein Degradation by Human Intestinal Bacteria', *Journal of General Microbiology*, (1986), pp. 1647–1656.

Mahowald, M. A. *et al.* (2009) 'Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla', *PNAS*, 106(14), pp. 5859–5864.

Mai, B. H. and Yan, L.-J. (2019) 'The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 12, pp. 821–826.

Mansueto, P. *et al.* (2015) 'Role of FODMAPs in Patients With Irritable Bowel Syndrome', *Nutrition in Clinical Practise*.

Marek, G. *et al.* (2014) 'Adiponectin resistance and pro-inflammatory changes in the visceral adipose tissue induced by fructose consumption via ketohexokinase-dependent pathway', *Diabetes*, pp. 1–31.

Marks, J. *et al.* (2003) 'Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane', 1, pp. 137–145.

Marsh, A., Eslick, E. M. and Eslick, G. D. (2015) 'Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis', *European Journal of Nutrition*. Springer Berlin Heidelberg.

Matsuura, F. *et al.* (1998) 'Effect of Visceral Fat Accumulation on Uric Acid Metabolism in Male Obese Subjects: Visceral Fat Obesity Is Linked More Closely to Overproduction of Uric Acid Than Subcutaneous Fat Obesity', *Metabolism*, pp. 929–933.

Mayes, P. A. (1993) 'Intermediary metabolism of fructose', *Am J Clin Nutr*, pp. 754–765.

- Mcmeans, A. R., King, K. L. and Chumpitazi, B. P. (2017) 'Low FODMAP Dietary Food Lists are Often Discordant'. *Nature Publishing Group*, 112(4), pp. 655–656.
- Mehta, M. and Beg, M. (2018) 'Fructose Intolerance: Cause or Cure of Chronic Functional Constipation', *Global Pediatric Health*, 5, pp. 1–5.
- Michel Odièvre, M. *et al.* (2015) 'Hereditary Fructose Intolerance in Childhood', *Am J Dis Child*.
- Miriam B. Vos (2015) 'Nutrition, nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: recent progress in the field', 25(1), pp. 61–66.
- Miros, K. and Przyby, K. E. (2017) 'Low FODMAP diet: a potential treatment of functional abdominal pain in children', 137(6), pp. 314–315.
- Moraes, A. C. F. De *et al.* (2017) 'Enterotype May Drive the Dietary-Associated Cardiometabolic Risk Factors', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(February), pp. 1–9.
- Nakagawa, T. *et al.* (2005) 'A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome', *Am J Physiol Renal Physiol*, pp. 625–631.
- Nelis, G. F. (1990) 'Role of Fructose-Sorbitol Malabsorption in the Irritable Bowel Syndrome', *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 99(4), pp. 1016–1020.
- Noble, E. E. *et al.* (2016) 'Early-Life Sugar Consumption Affects the Rat Microbiome Independently of Obesity', *The Journal of Nutrition*, (C), pp. 1–9.
- Oku, T. and Nakamura, S. (2003) 'Comparison of digestibility and breath hydrogen gas excretion of fructo-oligosaccharide, galactosyl-sucrose, and isomalto-oligosaccharide in healthy human subjects', *European Journal of Clinical Nutrition*, (September 2002), pp. 1150–1156.
- Ozaki, R. K. F. *et al.* (2018) 'Intestinal fructose malabsorption is associated with increased lactulose fermentation in the intestinal lumen', *Jornal de Pediatria*, pp. 609–615.
- Park, Y. K. and Yetley, E. A. (1993) 'Intake and food sources of fructose in the United States', *Am J Clin Nutr*, pp. 737–747.
- Payne, A. N., Chassard, C. and Lacroix, C. (2012) 'Gut microbial adaptation to dietary

consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols : implications for host – microbe interactions contributing to obesity’, *Obesity*, pp. 1–11.

Perman, J. A. (2013) ‘Digestion and Absorption of Fruit Juice Carbohydrates’, *Journal of the American College of Nutrition*, (April 2015), pp. 37–41.

Pessin, J. E. and Bell, I. (1992) ‘MAMMALIAN FACILITATIVE GLUCOSE TRANSPORTER FAMILY: STRUCTURE AND MOLECULAR REGULATION’, *Annual Reviews of Physiology*.

Petersen, K. F. *et al.* (2001) ‘Stimulating Effects of Low-Dose Fructose on Insulin-Stimulated Hepatic Glycogen Synthesis in Humans’, *Diabetes*.

Pimentel, M. *et al.* (2004) ‘A 14-Day Elemental Diet Is Highly Effective in Normalizing the Lactulose Breath Test’, *Digestive Diseases and Sciences*, pp. 73–77.

Pimentel, M., Chow, E. J. and Lin, H. C. (2003) ‘Normalization of Lactulose Breath Testing Correlates With Symptom Improvement in Irritable Bowel Syndrome : A Double-Blind , Randomized , Placebo-Controlled Study’, *The American Journal of Gastroenterology*, 98(2).

Qin, J. *et al.* (2010) ‘A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing’, *Nature*, 464(March), pp. 59–65.

Rainone, V. *et al.* (2016) ‘Upregulation of Inflammasome Activity and Increased Gut Permeability are associated with obesity in children and adolescents’, *Obesity*. Nature Publishing Group, (February), pp. 1–32.

Reddy, B. S. (1981) ‘Diet and Excretion of Bile Acids’, *American Association for Cancer*, pp. 3766–3768.

Reddy, B. S., Hamid, R. and Rao, C. V (1997) ‘Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition’, *Carcinogenesis*, pp. 1371–1374.

Reichardt, N. *et al.* (2014) ‘Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota’, *The ISME Journal*. Nature Publishing Group, 8(6), pp. 1323–1335.

Relman, D. A. and Falkow, S. (2001) ‘The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology’, *Trends in Microbiology*, 9(5), pp. 206–208.

- Rodríguez, J. M. *et al.* (2015) 'The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life', *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0), pp. 1–17.
- Roy, T. Le *et al.* (2013) 'Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice', *GUT*, pp. 1787–1794.
- Rozen, R. *et al.* (2001) 'The role of fructans on dental biofilm formation by *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii* and *Actinomyces viscosus*', *FEMS Microbiology Reviews*, 195, pp. 205–210.
- Ruiz-ojeda, F. J. *et al.* (2019) 'Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials', *Advances in Nutrition*.
- Rumessen, J. *et al.* (2006) 'Effect of Nonabsorbed Amounts of a Fructose – Sorbitol Mixture on Small Intestinal Transit in Healthy Volunteers', *Digestive Diseases and Sciences*, 51(1), pp. 147–153.
- Rumessen, J. and Gugmand-Hower, E. (1988) 'Functional Bowel Disease: Malabsorption and Abdominal Distress After Ingestion of Fructose, Sorbitol, and Fructose-Sorbitol Mixtures', *Gastroenterology*, pp. 694–700.
- Rumessen, J. J. (1992) 'Fructose and Related Food Carbohydrates', *Gastroenterology*, (34), pp. 819–828.
- Rumessen, J. J. and Gudmand-høyer, E. (1998) 'Fructans of chicory: intestinal transport and fermentation of different chain lengths and relation to fructose and sorbitol malabsorption', *Am J Clin Nutr*, (March).
- Russell, W. R. *et al.* (2011) 'High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health', *Am J Clin Nutr*, (2), pp. 1062–1072.
- Russell, W. R. *et al.* (2011) 'High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health', (2), pp. 1062–1072.
- Salonen, A. and Vos, W. M. de V. (2013) 'Impact of Diet on Human Intestinal Microbiota and Health', *Reviews in Advance*, (December 2013), pp. 1–24.
- Salyers, A. A. *et al.* (1977) 'Fermentation of Mucin and Plant Polysaccharides by Strains

of Bacteroides from the Human Colon’, *American Society for Microbiology*, 33(2), pp. 319–322.

Sanchez-lozada, L. G. *et al.* (2019) ‘Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats’, *JBC*, pp. 1–21.

Sanderson, J. D. (2008) ‘Gastrointestinal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome : Their Role in Its Pathogenesis and Treatment’, pp. 1557–1567.

Savage, D. C. (1977) ‘MICROBIAL ECOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT’, in *Annual Reviews*, pp. 107–133.

Scholz, M. *et al.* (2017) ‘Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Probiotic Restores Bifidobacterium Species: a Randomized Controlled Trial’, *Gastroenterology*. The American Gastroenterological Association.

Scott, K. P. *et al.* (2013) ‘Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro’, *Microbial Ecology Group*.

Sevastianova, K. *et al.* (2012) ‘Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, pp. 727–734.

Shapiro, A. *et al.* (2008) ‘Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding’, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 32610, pp. 1370–1375.

Shepherd, S. J. and Gibson, P. R. (2006) ‘Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management’, *Journal of the American Dietetic Association*, 106(10), pp. 1631–1639.

Shi, X. *et al.* (1997) ‘Fructose Transport Mechanisms in Humans’, *Gastroenterology*, pp. 1171–1179.

Simrén, M. and Stotzer, P.-O. (2006) ‘Use and abuse of hydrogen breath tests’, *GUT*, pp. 297–303.

Skoog, S. M., Bharucha, A. E. and Zinsmeister, A. (2008) ‘Comparison of breath testing

- with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS', *PMC*, 20(5), pp. 505–511.
- Sluik, D., Engelen, A. I. and Feskens, E. J. (2014) 'Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch national food consumption survey 2007 – 2010', *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group, (May), pp. 1–7.
- Smith, N. W. *et al.* (2019) 'The Classification and Evolution of Bacterial Cross-Feeding', *Frontiers In Ecology and Evolution*, 7(May), pp. 1–15.
- Sofic, S., Conhen, D. E. and Kahn, C. R. (2017) 'Role of Dietary Fructose and Hepatic de novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease', *PMC*, 61(5), pp. 1282–1293.
- Song, M. *et al.* (2017) 'Dietary copper-fructose interactions alter gut microbial activity in male rats', *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*.
- Spinedi, E. and Giovambattista, A. (2016) 'Long-Term Fructose Intake Increases Adipogenic Potential: Evidence of Direct Effects of Adipocyte Precursor Cells', *Nutrients*.
- Spruss, A. *et al.* (2009) 'Toll-Like Receptor 4 Is Involved in the Development of Fructose-Induced Hepatic Steatosis in Mice', *Hepatology*.
- Stanhope, K. L. *et al.* (2009) 'Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight / obese humans', *The Journal Of Clinical Investigation*, 119(5), pp. 1322–1334.
- Stanhope, K. L. (2017) 'Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy', *PMC*, pp. 52–67.
- Staudacher, H. M. *et al.* (2012) 'Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable'.
- Staudacher, H. M. (2016) 'Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet', 32, pp. 16–19.
- Steinmann, B. and Gitzelmann, G. V. den B. (2015) 'Essential fructosuria, hereditary fructose intolerance, and fructose-1, 6- diphosphatase deficiency', in *Disorders of Fructose Metabolism*.
- Surowska, A. *et al.* (2019) 'Effects of Dietary Protein and Fat Content on

Intrahepato cellular and Intramyocellular Lipids during a 6-Day Hypercaloric , High Sucrose Diet : A Randomized Controlled Trial in Normal Weight’, *Nutrients*, pp. 1–12.

Szabo, G. (2014) ‘Gut-Liver Axis in Alcoholic Liver Disease’, *Gastroenterology*. Elsevier Ltd.

Szymlak, A. and Roczniak, W. (2016) ‘Advances in Medical Sciences New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome’, *Advances in Medical Sciences*, 62, pp. 17–30.

Tappy, L. (2018) ‘Fructose metabolism and noncommunicable diseases: recent findings and new research perspectives’, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.

Taylor, P. *et al.* (2012) ‘Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity’, *Gut Microbes*, (November 2014), pp. 37–41.

Thiesen, A. *et al.* (2002) ‘Locally and Systemically Active Glucocorticosteroids Modify Intestinal Absorption of Lipids in Rats’, *Lipids*.

Tuck, C. and Barrett, J. (2016) ‘Re-challenging FODMAPs : the low FODMAP diet phase two’, 32, pp. 11–15.

Ussar, S. *et al.* (2015) ‘Interactions between Gut Microbiota , Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Article Interactions between Gut Microbiota , Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome’, *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., pp. 1–15.

Vadder, F. De *et al.* (2014) ‘Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits’, *Cell*, pp. 1–13.

Valdes, M. A. and Walter, J. (2018) ‘Role of the gut microbiota in nutrition and health’, *BMJ*, pp. 36–43.

Valeur, J. *et al.* (2018) ‘Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome’, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer US, (0123456789).

Veronique Douard, R. P. F. (2008) ‘Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease’, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*.

- Vipperla, K. and Keefe, S. J. O. (2012) 'The Microbiota and Its Metabolites in Colonic Mucosal Health and Cancer Risk', *Nutrition in Clinical Practise*, 27(October).
- Wagner, V., Oliveira, L. and Tibau, K. (2017) 'Efeitos do consumo de frutose sobre ingestão alimentar, parâmetros bioquímicos e corporais em ratos Wistar', *Revista Portuguesa de Cardiologia*, pp. 937–941.
- Walker, A. W. *et al.* (2010) 'Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota', *The ISME Journal*. Nature Publishing Group, 5(2), pp. 220–230.
- Warren, B. E. *et al.* (2014) 'Early mitochondrial dysfunction in glycolytic muscle , but not oxidative muscle , of the fructose-fed insulin-resistant rat', *Am J Physiologie Endocrinol Metabolism*, (14), pp. 658–667.
- Whelan, K. (2018) 'The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome : an evidence-based review of FODMAP restriction , reintroduction and personalisation in clinical practice', *Journal oh Human Nutrition and Dietetics*, pp. 239–255.
- Wilder-Smith, C. H. *et al.* (2014) 'Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance', *United European Gastroenterology Journal*, 2(1), pp. 14–21.
- Wong, D. (2005) 'Hereditary fructose intolerance', *Molecular Genetics and Metabolism*, 85, pp. 165–167.
- Wong, J. M. W. *et al.* (2006) 'Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids', *J Clin Gastroenterol*, 40(3), pp. 235–243.
- Wright, H. D. (1936) 'Direct Fermentation of Disaccharides and variation in sugar utilization by *Streptococcus thermophilus*', *Journal of Pathology*, pp. 487–501.
- Wu, G. D. *et al.* (2011) 'Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes', *Science*, 334(October), pp. 105–109.
- Yao, C. K. *et al.* (2013) 'Design of Clinical Trials Evaluating Dietary Interventions in Patients With Functional Gastrointestinal Disorders'. Nature Publishing Group, 108(5), pp. 748–758.

Zeevi, D. *et al.* (2015) 'Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses', *Cell*, pp. 1079–1094.