

METABOLISMO DA FRUTOSE E A SUA RELAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA

Daniela Simões Ferreira¹

Duany Felício Bertachini²

Luziano de Negreiros Filho³

Rita de Cássia Valente Ferreira⁴

RESUMO: Introdução: A frutose é um carboidrato produzido pelas plantas durante a fotossíntese, sendo muito usada pelas indústrias alimentícias em geral. Por ser um monossacarídeo, é facilmente absorvido no intestino, não sendo dependente de insulina para tal. Por ser um importante açúcar, atualmente a Frutose tem sido alvo de estudos que vem demonstrando sua importância desde a absorção intestinal e metabolismo, até seus efeitos metabólicos indesejáveis, como a Síndrome Metabólica, a Resistência à insulina ou até mesmo a Intolerância à frutose. **Objetivo:** Analisar o metabolismo da frutose através de revisão bibliográfica e correlacioná-los com possíveis patologias decorrentes de seu uso como adoçante. **Discussão:** O metabolismo da frutose acaba sendo prejudicial, uma vez que é metabolizado apenas no fígado, sobrecarregando o órgão e levando a consequências como a hiperinsulinemia, esteatose e alterações nos perfis lipídicos. **Conclusão:** Foi possível correlacionar o alto consumo de frutose com o progressivo aumento das doenças metabólicas como resistência à insulina, obesidade, dislipidemias, Diabetes Mellitus sendo um dos possíveis fatores de pré-disposição às doenças cardiovasculares, sendo de relevante importância a conscientização da população a respeito do consumo excessivo desse açúcar tão comum e presente na indústria alimentícia.

Palavras-Chave: Frutose, Insulina, Metabolismo, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT: Introduction: Fructose is a carbohydrate produced, throughout photosynthesis, by plants, being well used by food industries in general. As a monosaccharide, it is easily absorbed in the intestines, not being insulin-dependent. Being an important sugar, nowadays it is aim of studies that have been showing its importance from intestinal absorption and metabolism, to its undesirable metabolic effects, such as Metabolic Syndrome, Resistance to insulin or even fructose Intolerance. **Objectives:** Analyze, throughout bibliographic review, fructose metabolism and correlate it with possible pathologies originating from its abusive consumption. **Discussion:** Fructose metabolism ends up being rather harmful, since it is metabolized in the liver solely, overloading such organ and leading to severe consequences such as Hyperinsulinemia, Steatosis and alteration in the lipid profiles. **Conclusion:** It was possible to correlate, by means of study from different authors, the high fructose consumption with the progressive growth of metabolic illnesses, like Resistance to Insulin, Obesity, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, also being associated to possible predisposition factors for cardiovascular diseases, making it extremely important to raise population awareness about excessive consumption of such sugar, which is very present and common in the food industry.

Keywords: Fructose, Insulin, Metabolism, Metabolic Syndrome.

¹ Graduada em Ciências Biológicas pela Fundação Educacional de Penápolis (2006); Pós-Graduada em “Biologia Aplicada à Saúde” pela Universidade Estadual de Londrina (2009); Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário Toledo.

² Graduada em Administração de Empresas pela Uniesp Birigui (2011); Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário Toledo.

³ Graduado em Educação Física pelo Centro Universitário Toledo (2011); Pós-Graduado em Fisiologia e Performance do Exercício Físico pelo Centro Universitário Toledo (2012); Graduando em Nutrição pelo Centro Universitário Toledo.

⁴ Docente Centro Universitário Toledo; Graduada em Farmácia pela Universidade São Francisco (1990); Mestre em Ciências-Microbiologia/UnG (1995); Doutora em Ciências Biomédicas- Imunologia/USP(2005).

1. INTRODUÇÃO

As plantas, através da fotossíntese, produzem um dos principais componentes sólidos dos alimentos – os carboidratos, que compõem uma rica fonte energética: variando desde a glicose ou frutose até a sacarose (união de uma molécula de glicose com uma molécula de frutose); além dos carboidratos fontes de fibras dietéticas, como a celulose e a hemicelulose (RIBEIRO; SERAVALLI, 2007).

Atualmente são conhecidos cerca de 70 monossacarídeos: 20 são naturais (dentre eles a frutose) sendo, os demais, sintéticos (PALERMO, 2008). A frutose é classificada como um açúcar e é solúvel em água, incolor, cristalina e sólida a temperatura ambiente, em sua composição apresentam átomos de Carbono, Hidrogênio e Oxigênio numa proporção de 1:2:1, sendo classificados como um monossacarídeos. A frutose possui 6 átomos de Carbonos unidas em ligações covalentes simples, apresentando um grupo hidroxila (Hidrogênio unido a um Oxigênio) e um grupo Carbonila (dupla ligação de Carbono com um Oxigênio) (BARREIROS et al, 2005).

A frutose, também conhecida como levulose, é um açúcar bastante solúvel e o mais doce dos açúcares simples – classificada como monossacarídeo (COSTA; PELUZIO, 2008). Pode ser encontrada de forma isolada na natureza e também como constituinte da sacarose (-D-Fructofuranosil-D-glicopiranosida) e de outros polímeros como Fructans ou Inulina ou ainda nas frutas, algumas leguminosas, no mel, no xarope de frutose, no xarope de milho, entre outros – apresentando-se ainda como Rafinose, um trissacarídeo ou Estaquiose, um tetrassacarídeo (BARREIROS, *et al*, 2005) (GAINO, SILVA, 2011).

Contendo uma característica exclusiva, apesar de ser um carboidrato simples, a frutose tem um índice glicêmico baixo, igual a 19 conforme dados encontrados na Tabela internacional e Índice Glicemia e carga glicêmica, revisada em 2002. A glicose, em contrapartida, nessa mesma tabela

serve como referência e tem um índice glicêmico igual a 100, sendo esse um fator atraente para a indústria alimentícia.

Somente de 1 a 2% do peso da fruta corresponde à forma de frutose livre e mais 3% de frutose como sacarose. Porém essa forma da frutose não é absorvida pelo organismo, sendo fermentada no intestino grosso pelas bactérias, gerando gases que iram acompanhar a digestão destas leguminosas (BARREIROS, *et al*, 2005).

A oxidação dos carboidratos é a principal fonte energética para os seres vivos heterotróficos, uma vez que são incapazes de produzir sua própria fonte energética. Sabe-se que 1 grama de frutose libera 16 KJ de energia, sendo que após sua hidrólise, a frutose contendo o grupo Carboxila fornecerá Cetona, sendo denominada Ceto-hexose. Já a glicose sofrera hidrólise e originará o Aldeído, assim chamado de Aldo-hexose. A oxidação dos carboidratos é a principal e mais importante via metabólica para a produção de energia para células não fotossintéticas, assim fornecendo 16 KJ de energia em cada 1 grama de frutose (BARREIROS *et al*, 2005).

Observa-se que o metabolismo da frutose e da glicose são diferentes, pois enquanto quase todas as células do corpo podem usar a glicose como fonte energética, a frutose, por sua vez, somente pode ser metabolizada no fígado. Toda a glicose consumida durante uma refeição é distribuída para todas as células enquanto que a frutose deverá ser totalmente metabolizada pelo fígado o que pode sobrecarregar esse órgão e induzir a alterações importantes no seu funcionamento.

A exploração industrial da frutose devido ao seu poder adoçante tem levado inúmeros pesquisadores a analisarem os potenciais efeitos desse açúcar no metabolismo dos usuários, visto que diferente da glicose, a frutose segue rotas metabólicas diferenciadas que podem desencadear, em algumas situações, graves patologias.

2. OBJETIVOS

A revisão bibliográfica tem por objetivo analisar o metabolismo da frutose (presente na própria fruta ou no suco como adoçante) e correlacionar o seu consumo excessivo com o desenvolvimento de possíveis patologias.

3. METODOLOGIA

Esse estudo foi realizado através de levantamento bibliográfico de artigos publicados nos últimos 18 anos e a coleta de dados foi a partir de pesquisa nas bases de dados SCIELO, PUBMED, Google Acadêmico e BVS/MS. Os idiomas pré-estabelecidos para esta revisão foram português e inglês e a busca foi conduzida utilizando as palavras-chaves e descritores: frutose; esteatose não alcoólica; hipersinsulinemia; síndrome metabólica.

4. DISCUSSÃO

4.1 CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO EXCESSIVO FRUTOSE

O aumento do consumo da frutose ocorreu após a década de 60, quando foram desenvolvidas as técnicas de hidrólise do amido em glicose e a sua posterior isomerização para frutose o que originou o xarope de milho com alto teor de frutose denominado *High Fructose Carbohydrate Simple* (HFCS) com elevado poder adoçante, ótimo estabilizante e economicamente interessante para as indústrias alimentícias (MARSHAL, *et al*, 1957).

A crescente utilização da frutose como adoçante pela indústria alimentícia tem levado ao consumo excessivo, e paralelamente a esse aumento no consumo de frutose, através de sucos ou adicionados como adoçantes em inúmeros produtos industriais, a sociedade moderna assiste a uma elevação nos números de casos de síndrome metabólica, obesidade, hipertensão arterial, Diabetes mellitus, resistência à insulina e também casos de esteatose hepática. De acordo com a Organização Internacional do Açúcar (*Sugar Year Book, Londres, 2008*), o consumo exato de frutose é difícil mensurar, no entanto cálculos estimados levam a considerar que os maiores consumidores de açúcar são países da América do Sul e Oceania.

Em artigo publicado em 2010, TAPPY e LE apresentaram estimativas importantes sobre o consumo de frutose em adolescentes, indicando que chega a 72,8 g/dia e correlaciona esse consumo com o aumento dos números de obesidade infantil e juvenil que pode ser corroborado por trabalho anterior que mostra que o aumento do consumo da frutose foi acompanhado pelo aumento da obesidade mundial com pode ser observado na figura 1 que representa o consumo de frutose por indivíduo ao dia e o número de obesos de 1961-2000 (BRAY, 2008).

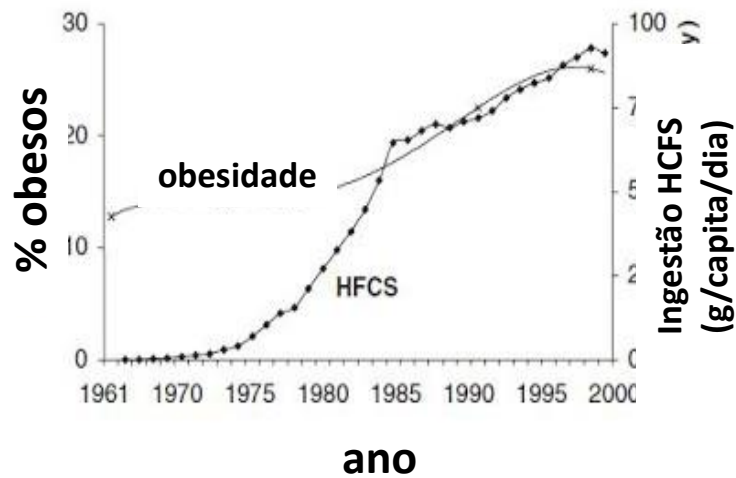


Figura 1 – Percentual de obesos e consumo de alimentos que contem HFCS no período de 1961-2000. (BRAY, 2008)

4.2 METABOLISMO DA FRUTOSE

A frutose é um isômero da glicose diferindo estruturalmente pela presença do grupamento cetônico no carbono 2 como pode ser observado na figura 2. Além da diferença estrutural, a frutose não necessita da insulina para sua internalização celular e a sua absorção se dá por transportadores GLUT 5 presentes nas células intestinais e que aumentam sua eficiência por estímulo ao aumento da concentração de frutose presente na dieta.

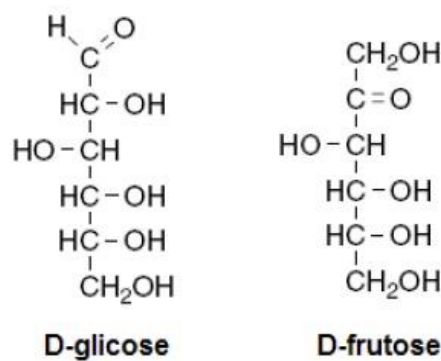


Figura 2- fórmula estrutural da D-glicose e D-frutose (CASTRO et al., 2011)

No fígado, a frutose é internalizada por transportadores GLUT 2 que fazem esse transporte de forma facilitada e independente da presença de sódio. Após a absorção acontece a retenção de aproximadamente 50% da frutose ingerida que será fosforilada pela

Fosfofrutocinase em Frutose-1-fosfato e posteriormente convertida em gliceraldeído que será convertido em Gliceraldeído-3-fosfato e participará da síntese de novos ácidos graxos e fosfato de dihidroxiacetona (TRAN, *et al*, 2009).

Esses produtos (Gliceraldeído e dihidroxiacetona) serão convertidos na sequencia à glicose (neoglicogêse), glicogênio (glicogênese), piruvato e serão oxidados posteriormente no Ciclo de Krebs ou poderão ser utilizados para a síntese de ácidos graxos e glicerol durante a lipogênese hepática. No fígado, a frutose inibe a oxidação dos lipídios e favorece a reesterificação dos ácidos graxos que associados ao Glicerol irão aumentar a produção de Triglicérides que serão transportados na circulação pela lipoproteína VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). A dihidroxiacetona será convertida à Glicerol-3-fosfato que ao ser ligado ao acil-CoA será convertida em Acil-glicerol e também será utilizada para a síntese de triglicérides (FERREIRA, 2010). O metabolismo comparado e simplificado entre a Glicose e a Frutose pode ser analisado na figura 3.

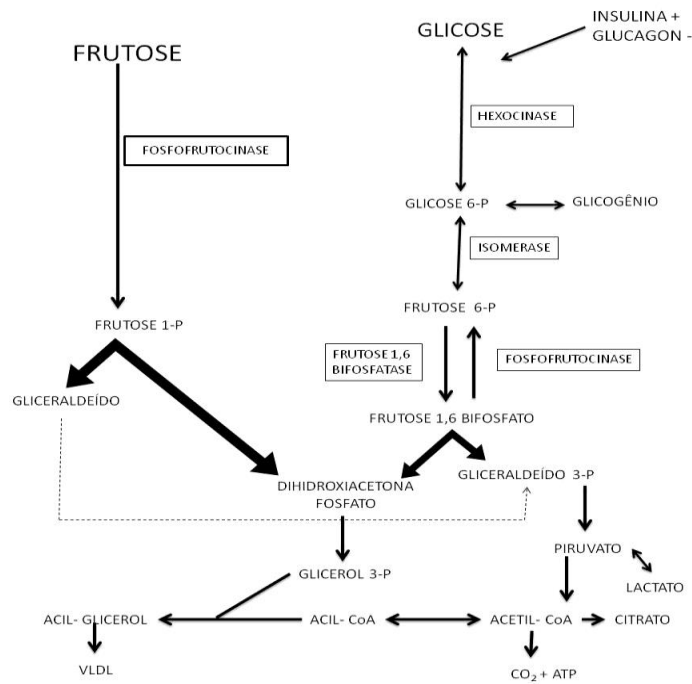


Figura 3- Esquema simplificado do metabolismo da Glicose e da Frutose (ELLIOT, 2002 –Adaptado)

4.3 RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO EXCESSIVO DE FRUTOSE E O DESENVOLVIMENTO DE POSSÍVEIS PATOLOGIAS

Pesquisa desenvolvida por CASTRO, *et al*, em 2011 analisou os fatores indutores de esteatose/cirrose não alcoólica em indivíduos alimentados com uma dieta rica em carboidratos simples (sacarose e frutose) e observaram que eles desenvolveram dislipidemia, aumento de peso, aumento da gordura visceral e resistência e à insulina (FORTINO *et al*, 2007).

PARECK, *et al*, em 2007 também relataram níveis mais altos de triglicédeos em ratos obesos alimentados com sacarose e frutose em comparação com os que alimentaram uma dieta rica em gordura e, de forma semelhante, GAMBA *et al*. (2005) indicaram em seu trabalho que a substituição da gordura por carboidratos na dieta contribuiu para o aumento de peso.

Como a frutose é metabolizada no fígado, a sua ingestão em excesso provoca sobrecarga e enquanto o excesso de glicose é convertido em glicogênio, a concentração aumentada de frutose no fígado, que não foi metabolizada na via glicolítica, será armazenada na forma de triglicérides o que condicionará à esteatose hepática. A ingesta excessiva de frutose pode elevar a produção de triglicérides em 5 vezes mais e estudos indicam que o consumo de uma quantidade igual de calorias de glicose e frutose conduz, aos que consumiram a frutose, ao aumento de 38% a mais de gordura no fígado do que aqueles que consumiram a mesma quantidade em glicose.

Na figura 4 podemos observar os resultados obtidos por STANHOPE *et al* (2009) e observar o aumento da lipogênese nos indivíduos analisados e nota-se aumento considerável naqueles que consumiram bebidas adoçadas com frutose.

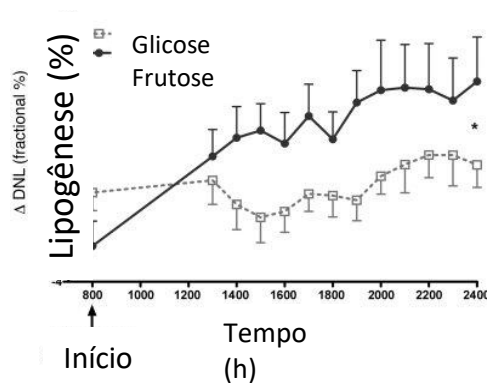


Figura 4 – estudo sobre a indução de lipogênese em indivíduos que consumiram bebidas adoçadas com glicose ou com frutose. Fonte: J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI37385

O excesso de gordura no tecido hepático induz à resistência à insulina e pesquisas apontam que um indivíduo que consome uma dieta excessiva em frutose apresentará o agravamento da resistência insulínica, e mesmo com o aumento de peso nos dois grupos estudados foi observado o

maior aumento da gordura abdominal no grupo que consumiu bebida adoçada com frutose (figura 5) (STANHOPE, *et al*, 2009). Imaginando que a frutose está adicionada em uma grande quantidade de produtos industrializados não é difícil chegar a esse aumento no seu consumo diário e o destaque nesse artigo é que, os experimentos indicaram que são necessárias 8 semanas para que o quadro de pré-diabetes se instale em um indivíduo que consomem diariamente quantidades excessivas de frutose.

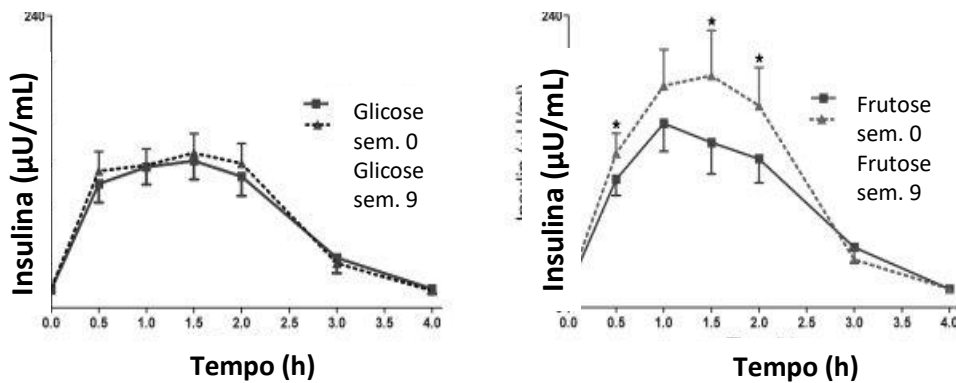


Figura 5 – Estudo sobre sensibilidade à insulina após o consumo de bebidas adoçadas com glicose ou frutose por 9 semanas. (J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI37385)

Outro experimento desenvolvido por esse mesmo grupo de pesquisas indica elevação na concentração sérica de triglicérides de animais tratados *ad libitum* com glicose e frutose e a figura 6 demonstram esse achado e indicaram que o consumo frequente de bebidas adoçadas com frutose eleva a síntese de triglicérides.

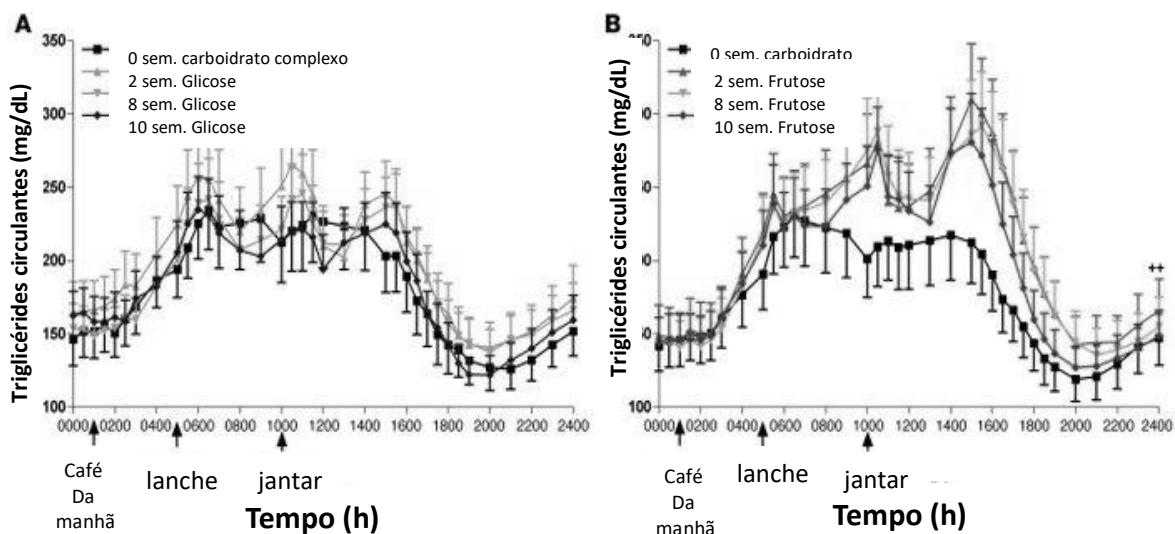


Figura 6 – Concentração de Triglicérides circulantes (24h) em pessoas que receberam glicose (A) ou frutose (B) por 2, 8 e 10 semanas. Fonte: J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI37385

Observamos nesse gráfico que houve expressivo aumento de triglicérides a partir das duas semanas de consumo de bebidas adoçadas com frutose e assim como os outros dados apresentados pelos autores consultados indicaram bases consistentes sobre a participação da frutose no desenvolvimento de dislipidemias, aumento da lipogênese, diminuição da sensibilidade à insulina e aumento da adiposidade visceral.

5. CONCLUSÃO

Os trabalhos inseridos neste trabalho de revisão indicaram experimentos que embasam a correlação do alto consumo de frutose com o aumento progressivo de doenças metabólicas como resistência à insulina, obesidade, dislipidemias, diabetes mellitus e torna-se um fator predisponente, junto a outros fatores que podem induzir à ocorrência de doenças cardiovasculares tais como: alto consumo de Cloreto de Sódio, gorduras saturadas e carboidratos simples; sedentarismo; tabagismo.

A produção da esteatose hepática não alcoólica pode ser agravada com o uso concomitante de álcool e pode ser agressiva nos indivíduos alcoólatras. Sendo assim, tal como se faz com alimentos potencialmente nocivos à saúde os órgãos de fiscalização de produtos alimentícios devem propor normas de informação ao consumidor quanto aos possíveis efeitos desse carboidrato. Os profissionais da saúde devem estar atentos a essa fato, não tão recente assim, mas que pode mudar o destino de um tratamento e orientar aos pacientes sobre o consumo de sucos industrializados que contém esse açúcar (frutose) em excesso.

A redução dos casos de obesidade deve ter como alvo a educação e informação desde a mais tenra idade e somada ao agravante de que o consumo de frutose acelera o crescimento dos números alarmantes dessa patologia, ainda temos a associação desse consumo ao aumento de dislipidemias que são sabidamente uma das causas de doenças cardiovasculares.

A ação multidisciplinar e conjunta aos órgãos de fiscalização e normatização produtos alimentícios deve ser orquestrada para que pelo menos um dos fatores de risco dessas doenças sejam minimizados.

5. REFERÊNCIAS

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição, Campinas**, v. 18, n. 3, p. 377 – 389, maio/jun. 2005.

BRAY, G. A. Fructose: should we worry? **International Journal of Obesity** (2008) 32

CASTRO, Gabriela S. F. et al . Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo , v. 26, supl. 2, p. 45-50, 2011.

COSTA, N. M. B.; PELUZIO, M. D. C. **Nutrição Básica e Metabolismo**. 1ª ed. Viçosa, MG: Editora UFV, 2008.

EBAID, G. Os malefícios da Frutose. Ago. 2012. Disponível em: <<http://nutricaoeogovanaebaid.blogspot.com.br/2012/>>. Acesso em: 19 abr. 2017.

ELLIOTT, S.S; KEIM, N.L; STERN, J.S.; TEFF, K.; J HAVE, P.J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome **Am J Clin Nutr** 76:911–22, 2002.

FERREIRA, S.S. Frutose e a Síndrome Metabólica. Monografia apresentada a Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, 2010.

FONTOURA, A. Projeto de Lei aprovado proíbe venda de refrigerante em escolas. Plenário 7. Informativo n. 38, Jun. 2016. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/documentos-1/plenario-7-2012/informativo-plenario-7-no-38>>. Acesso em: 19 abr. 2017.

FORTINO MA, LOMBARDO YB, CHICCO A. A redução da sacarose na dieta melhora a dislipidemia, a adiposidade e a secreção de insulina em um modelo de rato resistente à insulina. **Nutrição**. 23: 489-97, 2007.

GAINO, N. M.; SILVA, M. V. Consumo de Frutose e Impacto na Saúde Humana. **Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas**, v. 18, n. 2, p. 88 – 98, 2011.

GAMBA CA, FRIEDMAN SM, RODRIGUEZ PN, MACRI EV, VACAS MI, LIFSHITZ F. Situação metabólica em ratos em crescimento alimentados com dietas isocalóricas com relação aumentada de carboidratos para gordura. **Nutrição**. 21: 249-54, 2005.

JÚNIOR, J. Comissão aprova proibição de vendas de refrigerantes em escolas. **Agência Câmara Notícias. Educação e Cultura**. Jun. 2016. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/camaranoticias/noticias/EDUCACAO-E-CULTURA/510451-COMISSAO-APROVA-PROIBICAO-DE-VENDA-DE-REFRIGERANTES-EM-ESCOLAS.html>>. Acesso em: 19 abr. 2017.

MARSHALL RO, KOOI ER. Conversão enzimática de D-glucose em D-frutose. **Ciência**. 125: 648-9, 1957.

PALERMO, J. R. Bioquímica da Nutrição. 1ª ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2008.

PAREKH S, ANANIA F. A. Metabolismo anormal de lipídios e glicose na obesidade: implicações para a doença hepática gordurosa não alcoólica. **Gastroenterologia**. 132: 2191-207, 2007.

RIBEIRO, E. P.; SERAVALLI, E. A. G. Química de Alimentos. 2ª ed. São Paulo, SP: Blucher, 2007.

RODRIGUEZ, G. L.; OSUNA, S. K.; GARCÍA, M. G.; DIEGUEZ T.S. Efeitos na ingestão de xarope de milho com alto teor de frutose na regulação da ingestão energética e na expressão gênica de leptina em ratos. **Revista de Nutrição, Campinas**, v. 28, n. 6, p. 587-605, nov/dez. 2015.

TAPPY, L.; LE, K.A. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. **Physiol Rev** v. 90, p. 23 – 46, 2010.

TRAN, L.T.; YUEN, V.G.; MCNEILL, J. H. O rato alimentado com frutose: uma revisão dos mecanismos de resistência à insulina induzida por frutose e hipertensão arterial. **Mol Cell Biochem**. 332: 145-59, 2009.

STANHOPE KL, SCHWARZ JM, KEIM NL, GRIFFEN SC, BREMER AA, GRAHAM JL, HATCHER B, COX CL, DYACHENKO A, ZHANG W, MCGAHAN JP, SEIBERT A, KRAUSS RM, CHIU S, SCHAEFER EJ, AI M, OTOKOZAWA S, NAKAJIMA K, NAKANO T, BEYSEN C, HELLERSTEIN MK, BERGLUND L, HAVEL PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **J Clin Invest.** May;119(5):1322-34, 2009.