PARADIGMA DAS GORDURAS SATURADAS E DO COLESTEROL PARTE 4: INFLAMAÇÕES CRÔNICA CAUSADA POR CARBOIDRATOS

PARADIGM OF SATURATED FATS AND CHOLESTEROL PART 4: CHRONIC INFLAMMATION CAUSED BY CARBOHYDRATES

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO¹, RUBISON OLIVO^{2*}

1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, Professor e coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Uningá-Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC); 2. Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor em Ciência de Alimentos (USP), Realizou pesquisas no *Food Science Dpt. of Guelph State University* - Canadá (em 2003) na condição de Professor-Convidado e Professor-Convidado no Curso de Pós-Graduação do Depto. de Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental da USP, São Paulo (Período: 2005 a 2009).

* Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01.423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 24/08/2020. Aceito para publicação em 22/09/2020

RESUMO

Este é o quarto artigo de revisão da série que tem como objetivo quebrar os paradigmas relacionados aos eventuais malefícios causados pelas gorduras saturadas e pelo colesterol na saúde humana. São apresentados tópicos sobre a ingestão excessiva dos carboidratos (açúcares), considerados causadores dos desequilíbrios orgânicos e da obesidade, que levam às doenças metabólicas – como as cardiovasculares, o diabetes tipo 2 e a esteatose hepática - e se agravam com a síndrome metabólica e suas comorbidades. Tradicionalmente, a obesidade sempre foi vista como um estado de desequilíbrio calórico, quando a ingestão de calorias, principalmente das gorduras, excedia seu gasto ou sua "queima". Contudo, novos entendimentos bioquímicos e fisiológicos, principalmente a partir da última década, sugerem que a obesidade é um estado de desequilíbrio hormonal, provocado pelo consumo em excesso de carboidratos e que, possivelmente, desencadeia outra condição denominada "organismo inchado", devido às inflamações crônicas. Todos os açúcares tendem a causar desequilíbrio orgânico. No entanto, a frutose é considerada a molécula alimentar mais prejudicial desse grupo, pois, devido ao seu metabolismo, estimula a produção da gordura que se instala diretamente no fígado, além da produção de metabólitos tóxicos próinflamatórios.

PALAVRAS-CHAVE: Carboidratos; frutose, obesidade, inflamações crônicas, doença metabólica.

ABSTRACT

This is the fourth review article in the series that aims to break the paradigms related to the possible harm caused by saturated fats and cholesterol in human health. Topics are presented on the excessive intake of carbohydrates (sugars), considered to cause organic imbalances and obesity, which lead to metabolic diseases - such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes and liver steatosis - and worsen with the metabolic syndrome and its comorbidities. Traditionally, obesity has always been seen as a state of caloric imbalance, when the intake of calories, especially fat, exceeded its

expenditure or its "burning". However, new biochemical and physiological understandings, mainly from the last decade, suggest that obesity is a state of hormonal imbalance, caused by excess carbohydrate consumption and, possibly, triggers another condition, called "bloated organism", due to chronic inflammations. All sugars tend to cause organic imbalance. However, fructose is consider the most harmful food molecule in this group, because, due to its metabolism, it stimulates the production of fat that settles directly in the liver, in addition to the production of toxic pro-inflammatory metabolites.

KEYWORDS: Carbohydrates; fructose, obesity, chronic inflammations, metabolic disease.

1. INTRODUÇÃO

Este é o quarto artigo da série que tem o objetivo de quebrar o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol. Nas publicações anteriores, apresentamos as bases evolucionistas que contribuíram para o desenvolvimento da inteligência humana; os fatos históricos que instituíram o mito das gorduras saturadas e do colesterol¹; a importância fisiológica dessas moléculas; as principais consequências patológicas decorrentes de sua deficiência2; além de estabelecer uma relação entre as inflamações crônicas provocadas pelo uso de óleos vegetais industrializados, ricos em ômega-6, trans e/ou alterados por processos e o surgimento de oxidativos cardiovasculares e correlacionadas³.

Nesse artigo, abordaremos o envolvimento dos carboidratos no desenvolvimento de inflamações crônicas e no desequilíbrio homeostático, especialmente a frutose industrializada, considerada uma das mais importantes causas de comorbidades relacionadas à obesidade.

Até há pouco tempo, a medicina e a nutrição consideravam a obesidade e comorbidades resultados do consumo em excesso de calorias, especialmente as

gorduras. Nos últimos anos, no entanto, evidências científicas têm identificado os verdadeiros responsáveis por essas doenças, associados ao aumento mundial de ingestão de carboidratos^{4,5}. Se há três séculos, o ser humano ingeria menos de 2 kg de açúcar per capita/ano, atualmente essa ingestão é aproximadamente 83 kg⁶. Esse consumo elevado causa desequilíbrio da homeostase, resultando inflamações crônicas e doenças metabólicas, como as cardiovasculares, a diabetes tipo 2 e a esteatose hepática. Também é responsável pelo número crescente de diagnósticos de síndrome metabólica e pelas inflamações crônicas de baixo grau, ocasionadas por metabólitos pró-inflamatórios gerados durante o $metabolismo\ dos\ carboidratos^{4,5,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17}.$

Está claro que, quando em excesso, o açúcar é prejudicial à saúde. É também evidente que a frutose é o tipo de açúcar mais nocivo entre eles, por ser metabolizado diretamente no fígado. Transformada em gordura via lipogênese *de novo* (DNL, do inglês: "*de novo lipogenesis*"), a frutose se instala no fígado e em outras vísceras, como o pâncreas, contribuindo para a formação de gordura central ou abdominal. A gordura intra-hepática e em outros órgãos, gera gordura central, que ocasiona uma série de desordens metabólicas. Açúcares, como a sacarose ou derivados dos amidos e maltodextrinas, por sua vez, são metabolizados indiretamente via DNL e direcionada para a subderme. Essa gordura é característica do processo de ganho de peso¹¹.

Em comparação a outros tipos de açúcar, a frutose tende a estimular mais a glicação de proteínas, formando radicais livres e outros metabólitos oxidantes e pró-inflamatórios^{12,18,19,20,21}, além de resistência à insulina^{5,8,9,11,13,14,15,22,23}.

Independentemente do tipo, o açúcar ingerido em excesso leva à disfunção metabólica associada à obesidade, incluindo resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, aumento dos níveis de ácido úrico (hiperuricemia) e pressão alta, contribuindo para a ocorrência de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, que são diretamente correlacionadas às inflamações crônicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para desenvolver o conteúdo proposto e obter o resultado pretendido, foram utilizadas, durante o processo de pesquisa bibliográfica, as seguintes palavras-chave: "carbohydrates", "sugars", "fructose", associadas aos termos "insulin resistance", "chronic inflammation", "obesity", "metabolic syndrome", "chronic diseases" e "neurodegenerative". Para isso, foram consultadas diferentes fontes bibliográficas internacionais, disponíveis plataformas nas Medline/PubMed (www.pubmed.com), Science Direct (www.sciencedirect.com), Google Academic/Scholar (https://scholar.google.com/) e Cochrane Libray (https://www.cochranelibrary.com/). Também foram pesquisados, com a mesma finalidade, dados científicos, informativos e/ou opiniões de diversos autores médicos renomados, publicados em livros

encontrados no site da Amazon (www.amazon.com), além de artigos jornalísticos, matérias e outras publicações disponíveis na internet.

3. DISCUSSÃO

Inflamações

Definições, conceitos e princípios básicos das inflamações foram apresentados no artigo Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol. Parte 3: inflamações crônicas causadas por ômega-6, gorduras trans e peroxidação lipídica³, o qual sugerimos leitura prévia.

Está bem estabelecido pela ciência que, dentre os agentes dietéticos mais pró-inflamatórios, disruptores metabólicos e indutores dos marcadores inflamatórios, estão as gorduras industrializadas provenientes de grãos vegetais e ricas em ácido graxo linoleico (ômega-6), refinadas e parcialmente modificadas pela hidrogenação, que assumem a isomeria *trans*^{3,24,25,26}, bem como os açúcares, principalmente a frutose, aquela processada e comercializada em forma de xarope^{10,12,27,28,29,30,31}.

Quando processadas industrialmente, essas moléculas sofrem alterações químicas estruturais, que, metabolizadas endogenamente, produzem metabólitos e radicais livres glicantes desconhecidos pelo organismo. Essas substâncias agem como antígenos²⁵, causando desregulação metabólica sistêmica^{12,31}.

Carboidratos

Os carboidratos são encontrados em mais de 90% da matéria seca das plantas. Abundantes, amplamente disponíveis e de baixo custo, são utilizados com frequência tanto em sua forma natural como integrantes em alimentos. Apresentam diferentes estruturas moleculares, tamanhos e configurações, além de contarem com inúmeras propriedades físico-químicas e ocasionarem diversos efeitos fisiológicos no organismo humano. Sofrem alterações químicas, bioquímicas e, em alguns casos, físicas, com objetivo de ampliar suas propriedades funcionais e sua aplicação industrial e comercial³² em alimentos e bebidas^{10,11,18,33,34}.

O termo carboidrato se refere a uma composição elementar geral $(C_x(H_2O)_y)$ de moléculas formadas por átomos de carbono e átomos de hidrogênio e oxigênio em proporção semelhante à da molécula de água. Essa estrutura dá origem aos três tipos de carboidratos simples: glicose (ou dextrose), frutose (ou levulose) e galactose³².

A maioria dos carboidratos produzidos pelos organismos vivos, no entanto, não apresenta essa composição simples. Eles integram o grupo de carboidratos complexos, encontrados sob a forma de oligômeros (oligossacarídeos) ou polímeros (polissacarídeos). Constituídos primariamente por açúcares simples, são agrupados quimicamente por polimerização, sendo classificados como³²:

 Carboidratos simples – são os monossacarídeos e dissacarídeos, formados por uma e duas moléculas de açúcar, respectivamente.

- Oligossacarídeos resultam da ligação glicosídica com mais de dois e até 10 monossacarídeos;
- Polissacarídeos são compostos formados por mais de 10 unidades de monossacarídeos

Carboidratos simples (mono e dissacarídeos)

Os carboidratos simples são também conhecidos como monossacarídeos e dissacarídeos. Com base em sua composição, são formados a partir das seguintes ligações químicas^{35,36} (Figura 1):

- Ligação química entre duas glicoses (dextroses) que forma uma maltose, reversível pela ação da enzima maltase. A maltose se polimeriza em amido, sendo os cereais (farináceos) sua fonte alimentar mais comum;
- Ligação química entre uma glicose (dextrose) e uma frutose (levulose), que forma a sacarose, reversível pela enzima sacarase. A sacarose é comumente conhecida como açúcar branco de mesa, podendo ser proveniente da cana-de-açúcar ou beterraba;
- Ligação química entre uma glicose (dextrose) e uma galactose, que forma a lactose, o típico açúcar do leite.

A glicose e a galactose são classificadas como aldose, pois contêm um grupo funcional aldeído. A frutose, por sua vez, é uma cetose, contendo um grupo funcional cetona (Figura 1). Esses grupos funcionais

são responsáveis pelas características fisiológicas e bioquímicas distintas desses açúcares, conforme será apresentado adiante.

Nesse artigo, abordaremos somente a glicose, a frutose e a sacarose, os açúcares mais consumidos pela população mundial, com relevância industrial e comercial. Eles causam um impacto direto na alimentação, já que, fisiológica e bioquimicamente, influenciam na homeostase humana. A Figura 1 mostra suas estruturas químicas.

A fórmula $C_6H_{12}O_6$ é a mesma tanto para a glicose quanto para a frutose. Suas estruturas químicas, porém, diferem a partir da substituição do

grupo aldeído na posição 1 da cadeia de carbono da glicose, pelo grupo cetose na posição 2 da frutose. Também ocorre a substituição do átomo de hidrogênio da glicose pelo radical CH_2OH na frutose (Figura 1). Essas alterações estruturais resultam em propriedades de absorção intestinal e metabólicas completamente diferentes, com implicações fundamentais nas funções celulares e nos processos de adoecimento, sendo que existe maior prejuízo causado pela frutose, quando comparado com à glicose 5,7,8,9,10,11,12,16,36 .

Doença metabólica e síndrome metabólica

Doença metabólica é o termo usado para identificar as doenças cardiovasculares (DCV), a diabetes tipo 2 e

a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)¹¹, que se manifestam principalmente com o consumo de dietas ricas em carboidratos. Açúcar em excesso leva ao acúmulo de gordura corporal e ganho de peso¹¹, sendo o ácido úrico um mediador potencial da doença metabólica, fortemente associado e preditivo da síndrome metabólica^{10,11}.

A síndrome metabólica, por sua vez, é definida como um conjunto de alterações e fatores de risco metabólicos inter-relacionados, incluindo obesidade central, esteatose, hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica, resistência à insulina, hiperglicemia, ácido sérico elevado, estado pró-inflamatório aterosclerótico e pró-trombótico. A dislipidemia aterogênica compreende hipertrigliceridemia, níveis elevados de apolipoproteína B (apoB), lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL) e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Todas essas alterações metabólicas apresentam fatores de risco significativos para diabetes tipo 2 e DCV^{5,11,12,29,37,38,39}. detectadas e monitoradas podendo ser biomarcadores séricos e critérios de diagnóstico, apresentados e discutidos por Srikanthan et al. (2016)³⁸. A Figura 2, desenvolvida a partir das constatações de Sbem (2008)⁴⁰, Akbar (2016)⁴¹, Mercola (2016)⁴², Khan et al. (2017)¹⁹, Aragno & Mastrocola $(2017)^{13}$ e Srikanthan *et al.* $(2016)^{38}$, mostra os indicadores e as complicações da síndrome metabólica.

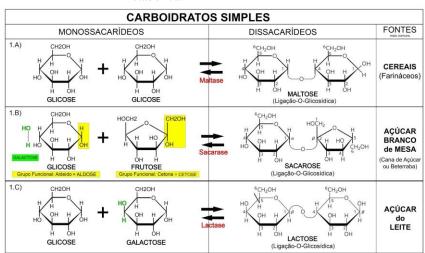


Figura 1. Estrutura molecular dos carboidratos simples: monossacarídeos e dissacarídeos. 1.A) A ligação química entre duas glicoses (dextroses) forma uma maltose, que é reversível pela ação da enzima maltase. A maltose se polimeriza em amido, sendo os cereais sua fonte alimentar mais comum. 1.B) A ligação química entre uma glicose (dextrose) e uma frutose (levulose) forma a sacarose, que é reversível pela enzima sacarase. A sacarose é o açúcar branco de mesa, sendo comumente originário da cana-de-açúcar ou beterraba. 1.C) A ligação química entre uma glicose (dextrose) e uma galactose forma a lactose, que é o típico açúcar do leite³⁵. A glicose e a galactose são ainda classificadas como uma aldose, por apresentaram o grupo funcional aldeído, enquanto a frutose é uma cetose, por ter o grupo funcional cetona. Esses diferentes grupos funcionais conferem características fisiológicas e bioquímicas distintas a esses açúcares³².

A síndrome metabólica se manifesta como um fenótipo intolerante aos carboidratos que, ingeridos em excesso, exercem um papel primário na expressão da síndrome, principalmente quando o consumo de frutose é elevado^{13,29}. A frutose promove um aumento dos lipídios hepáticos, devido à produção de gordura via lipogênese de novo (DNL)10,11,14. A DNL é uma importante via metabólica hepática, capaz de converter o açúcar em gordura, que apresenta forte correlação com a doença metabólica⁴³. A obesidade hepática (ou obesidade central) é frequentemente apontada como fator-chave na fisiopatologia da síndrome metabólica²⁹. O risco cardiovascular é aproximadamente duas vezes maior nos indivíduos com síndrome metabólica. Ao que tudo indica, esses pacientes também são mais suscetíveis a outras condições, incluindo resistência à insulina e leptina^{11,14,39}, inflamações crônicas, estresse oxidativo, síndrome dos ovários policísticos, esteatose de fígado e pâncreas, cálculos biliares, asma, distúrbios do sono e algumas formas de câncer, como de mama, pancreático, colorretal e prostático³⁸.

A dieta baixa em carboidratos favorece na reversão da síndrome metabólica. Seus benefícios ocorrem independentemente da perda de gordura corporal 11,14,44, se estendendo a outros marcadores, incluindo melhora nos níveis de lipoproteínas e de vários ácidos graxos. As proporções de ácidos graxos saturados, monoinsaturadas e poli-insaturados observados após a dieta baixa em carboidrato são consistentes, registrando um risco menor de desenvolvimento de diabetes, DCV e mortalidade²⁹.

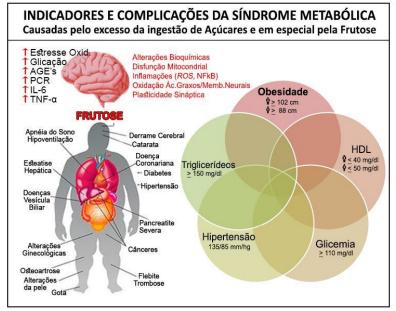


Figura 2. Indicadores e complicações da síndrome metabólica. A síndrome metabólica é definida como um conjunto de alterações e fatores de risco metabólicos inter-relacionados, incluindo obesidade central (esteatose), hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, entre outras complicações. Todas essas alterações metabólicas são causadas pelo excesso dietético de carboidratos, especialmente a frutose, e apresentam fatores de risco significativos para a diabetes tipo 2, doença cardiovascular e para as neurodegenerativas. Elas podem ser detectadas e monitoradas por meio de biomarcadores séricos e critérios de diagnósticos. Figura inspirada em Grundy *et al.* (2006)³⁷, Sbem (2008)⁴⁰, Akbar (2016)⁴¹, Delbridge *et al.* (2016)¹², Mercola (2016)⁴², Srikanthan *et al.* (2017)¹⁹, Stanhope (2016)¹¹, Aragno & Mastrocola (2017)¹³, Khan *et al.* (2017)¹⁹, Hannou *et al.* (2018)³⁹, Hyde *et al.* (2019)²⁹ e Softic *et al.* (2020)⁵.

Pandemia dos açúcares

Nas últimas décadas, o açúcar se tornou uma das maiores preocupações de saúde pública, pois contribuem efetivamente com os índices mundiais alarmantes de obesidade, diabetes, cardiometabólicas e associadas 12,39,45. Está diretamente envolvido no desequilíbrio hormonal e nas complicações metabólicas, como resistência à insulina e leptina, esteatose^{11,14,39}, intolerância à glicose, hiperuricemia e nos sintomas característicos da síndrome metabólica e dislipidemia9,12,18,19, como aumento da pressão sistólica, pressão arterial, glicemia de jejum, triglicerídeos e redução do HDL33, promotores das inflamações crônicas^{7,10,11,18,22,23,41,46,47,48,49}, além de diversos tipos câncer^{9,38}, doenças neurológicas neurodegenerativas^{30,47,50,51}. O consumo de açúcar em excesso resulta em compulsão, similar a um vício, estimulando a liberação maior de dopamina e sustentando ainda mais a pandemia da obesidade⁵² e das doenças cardiometabólicas^{12,45}. O açúcar, portanto, é uma das principais causas dos problemas na saúde e economia enfrentados pela sociedade atualmente¹⁸.

Evidências científicas sugerem que essas doenças e comorbidades estão diretamente relacionadas ao aumento significativo do consumo *per capita* dos açúcares refinados¹⁴, registrado nos últimos três

séculos. A Figura 3 mostra essa evolução. Se em 1.700 o consumo de açúcar era considerado irrelevante (≅1,8 kg), hoje é alarmante, corresponde pois aproximadamente 83 kg per capita/ano6. Cerca de 227g de açúcar/dia equivale a ≅910 kcal/dia, valor calórico que representa ≅45% do valor de referência (VDR) médio de 2.000 kcal/dia publicado no Guia Dietético para Americanos 2015-2020 (do inglês: Dietary Guidelines for Americans 2015-2020)⁵³. O material recomenda que o consumo de açúcar adicionado seja inferior a 10%, enquanto o total de carboidratos de 45 a 65% do VDR⁵³.

O problema do consumo de açúcar em excesso passou a se agravar em meados da década de 1970, época em que o colesterol começou a ser erroneamente apontado como inimigo da saúde¹. Esse movimento se intensificou a partir de 1985, com ações de *marketing* que estimulavam o consumo de alimentos *diet*, *light* e *low-fat*^{1,2}. Com isso,

gorduras saudáveis passaram a ser substituídas por *fillers* (enchimentos) constituídos principalmente por farináceos e outros carboidratos. A era dos produtos *diet*, *light* e *low-fat* demonstrou ser um grande erro dietético, já que os problemas de saúde existentes não foram solucionados. Pelo contrário, a situação se agravou ainda mais^{1,2}. Isso, porém, não impediu que a indústria de alimentos recuasse. Suas campanhas continuaram a alimentar a crença de que o excesso de calorias era responsável pela obesidade^{4,10}, desencadeada, principalmente, pela ingestão de

gorduras³. Hoje, no entanto, sabe-se que é o consumo exagerado de carboidratos (açúcares) que impacta

diretamente o metabolismo e o equilíbrio hormonal, aumentando os fatores de risco para a doença metabólica, independentemente do ganho de peso^{10,11,12,15,16,23,29,54}.

Características da glicose, frutose e sacarose

Diferentes efeitos bioquímicos e fisiológicos são gerados pelos açúcares, apesar de indicadores apontarem que, até certo ponto, todos são prejudiciais à saúde^{7,8,9,10,11,12,29}. Entre os açúcares que contribuem diretamente para a pandemia da obesidade, é possível destacar o açúcar branco de uso doméstico (sacarose) e o

xarope de milho com alto teor de frutose (*syrup*), compostos por glicose:frutose ($\cong 50:50$)¹⁴ (Figura 1). Recomenda-se que o consumo desses produtos seja restrito^{7,9,45} com objetivo de frear a evolução das doenças cardiometabólicas^{10,11,12,29}.

Quando uma grande quantidade de açúcar (sacarose e amido) chega ao intestino, é fragmentada em partículas menores de glicose e frutose¹¹, gerando diferentes respostas bioquímicas, metabólicas e endócrinas no organismo^{7,8,9,12}. Fisiologicamente, a frutose age diretamente, enquanto a glicose indiretamente, na produção de gordura via lipogênese *de novo* (DNL)^{10,11}.

Em comparação aos outros açúcares naturais, a frutose é o monossacarídeo mais comum e adocicado, fato que a tornou um dos principais ingredientes da dieta ocidental moderna, amplamente utilizada na produção de vários alimentos^{33,36,48}. Frutas, vegetais e outras fontes naturais são responsáveis por quase 1/3 da frutose na dieta, sendo os outros ²/₃ correspondentes à frutose processada, principalmente sob a forma de xarope de milho (syrup), adicionado em alimentos e bebidas industrializados, como refrigerantes, doces, geleias e xaropes³³. A frutose industrializada (composta de ≅50:50 de glicose:frutose hidrolisadas)¹⁴ é comercialmente apresentada sob a forma de um líquido viscoso, que confere mais viscosidade, textura, sabor (30% mais doce do que a sacarose) e brilho aos alimentos industrializados¹⁴. A sacarose, em geral, é comercializada sob a forma de açúcar cristalizado. Por conferir cristalização e opacidade aos alimentos industrializados, é considerada menos impactante e atrativa à percepção sensorial dos consumidores. Por essas razões, o xarope de alta frutose é a principal aposta das indústrias processadoras. Erroneamente, também é a escolha de consumo de muitas pessoas, principalmente as acometidas pelo diabetes, devido ao seu teórico baixo índice glicêmico (23%), quando comparada à glicose (100%)¹⁴. Enquanto a glicose tem alto índice glicêmico, gera resposta à insulina e não é particularmente doce, a frutose é encontrada nas frutas, tem baixo índice glicêmico, não gera resposta à insulina e é muito doce8. O motivo de o paladar da frutose ser considerado mais doce em relação à glicose

e à sacarose ainda é incompreendido⁵⁵.

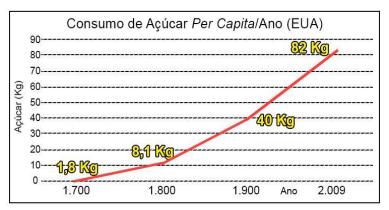


Figura 3. Evolução do consumo de açúcar *per capita*/ano nos Estados Unidos, desde o ano de 1.700, que era insignificante (\cong 1,8 kg), até 2.009. Estima-se que, atualmente, o consumo *per capita*/ano corresponde a \cong 83 kg 6 .

Metabolismo da glicose e da frutose

Em 2009, Stanhope *et al.*²² publicaram os resultados do estudo constatando que o consumo de frutose é capaz de promover, particularmente nos homens, deposição lipídica no tecido visceral, enquanto a ingestão de glicose aparentemente favorecia a deposição lipídica no tecido adiposo subcutâneo²². Esse fenômeno foi posteriormente confirmado por Aeberli *et al.* (2011)⁷, após observarem que a frutose tem maior taxa de captação hepática pela veia porta e superior DNL. Além disso, o metabolismo da frutose ignora o controle regulatório da insulina e promove maior desordem metabólica⁷.

O metabolismo hepático da glicose é regulado pela insulina e pelas necessidades energéticas do fígado. Após sua absorção pelo intestino, por um transportador de glicose dependente de sódio, ela ativa a liberação de insulina pelas células β do pâncreas, sendo transportada aos hepatócitos, onde é processada no ciclo do ácido tricarboxílico (ou Ciclo de Krebs) para a produção de energia em forma de ATP ou para a formação de glicogênio (reserva energética imediata). Porém, grande parte da glicose, amido ou bebida adoçada é metabolizada por uma via indireta. Chegando pela veia porta, contorna o fígado e alcança a circulação sistêmica para que seja metabolizada e armazenada como reserva energética na forma de gordura 9 na subderme 11 .

Após absorção intestinal, que ocorre preferencialmente no duodeno e no jejuno, a frutose, por sua vez, é rapidamente levada ao fígado pela veia porta, por um transportador específico de frutose (GLUT5), de forma independente da insulina ^{7,9,11,14,56,57,58}. O GLUT2, que transporta a glicose, tem pouca afinidade com a frutose, porém é altamente expresso no fígado, contribuindo para a ingestão hepática e a captação não regulamentada da frutose pelo fígado³⁶. A maior parte da frutose ingerida é, portanto, rapidamente metabolizada, enquanto uma pequena porção atinge a circulação sistêmica¹¹. Ao contrário da glicose, a bioquímica clássica defende que

a frutose ignora o metabolismo glicolítico. Nesse caso, sua metabolização ocorreria sem a necessidade da ação da insulina, permitindo que seja metabolizada de forma muito rápida^{7,11,48}. É fato que o catabolismo da frutose (frutólise) ocorre mais rapidamente do que a glicólise^{16,18,59}.

A concentração da frutose na veia porta é de 1mM, enquanto a concentração periférica plasmática é de $\cong 0,1$ mM 60 . Isso comprova que a frutose realmente estaciona no fígado. Comparativamente, os níveis plasmáticos de frutose em animais ($\cong 200\mu$ M) e humanos (10-70 μ M) são muito menores do que níveis de glicose ($\cong 6$ mM) 18 , indicando a preferência metabólica da frutose pelas vísceras (ou intrahepático) 8 .

No estado hipercalórico, com fígado sobrecarregado e, consequentemente, repleto de glicogênio nas fibras, os metabólitos intermediários do metabolismo da frutose superam a capacidade mitocondrial hepática, promovendo o aumento da síntese de ácidos graxos pela via DNL e, consequentemente, dos níveis lipídicos intra-hepáticos. Como resultado, causa resistência hepática à insulina^{5,8}. Níveis elevados do conteúdo lipídico intra-hepático promovem o aumento de VLDL e dos níveis de triglicerídeos pós-prandiais, além de dislipidemia^{7,10,11,45,48}, o que leva à doença metabólica crônica, como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)5,14. Os VLDL são frações de colesterol predispostas às alterações oxidativas, que, nesse estado, se tornam importantes gatilhos para as inflamações crônicas³. A DHGNA será abordada adiante.

No interior da célula, a frutose é fosforilada em frutose-1-fosfato pela frutoquinase e, posteriormente, clivada para aldolase B para formar gliceraldeído e fosfato de di-hidroxiacetona, que podem ser convertidos em glicerol-3-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato. Essas substâncias são a espinha dorsal da síntese de moléculas de fosfolipídios e triacilglicerol, utilizadas para a DNL, na produção dos ácidos graxos de cadeia longa, que são esterificados em triglicerídeos para a síntese da gordura visceral e geração das frações plasmáticas LDL, LDL-oxidado, VLDL, além da promoção de resistência à insulina⁹, da formação de espécies reativas de oxigênio (*ROS*)^{8,9}, com a consequente inflamação crônica^{5,11}, da disfunção celular e da predisposição ao envelhecimento^{8,9}.

A frutose pode, portanto, causar dano hepático e síndrome metabólica mais facilmente do que a glicose¹⁶. A glicose, por sua vez, pode estimular o aumento da frutose hepática e seus metabólitos, pela via metabólica do poliol^{12,59}, para que, mais tarde, possa promover os mesmos efeitos indesejáveis^{8,9,10,11,22}. A via do poliol é o metabolismo endógeno que converte glicose em frutose, no tecido hepático e renal, em estados doentios¹².

Na comparação entre glicose e frutose, porém, é evidente a diferença na deposição visceral de gordura e distribuição das subfrações de LDL, indicando que a

frutose apresenta efeito mais deletério^{7,10,11,16,22}. A pesquisa de Stanhope et al. (2009)²² revelou que o consumo humano de bebidas adoçadas com frutose, quando comparado ao consumo isocalórico de glicose, promove o desenvolvimento mais acentuado das três características patológicas associadas à síndrome metabólica: dislipidemia, resistência insulínica e adiposidade visceral²², sendo essa constatação confirmada recentemente por Softic et al. (2020)⁵. A frutose está fortemente associada à diminuição da sensibilidade à insulina, enquanto a glicose não exerce o mesmo efeito⁵. A frutose também tem maior ação de glicação, geração dos produtos finais de glicação avançada (AGE's), na indução da resistência periférica insulínica em diferentes tecidos, além de alterações no metabolismo lipídico, quando comparada aos outros açúcares¹³. Sobre os AGE's será bem discutido adiante.

Os efeitos metabólicos adversos promovidos pelo metabolismo direto da frutose ocorrem com o consumo de >100 g/dia, quantidade considerada excessiva, mas que infelizmente tem sido prática rotineira na dieta ocidental⁴⁸. Essa quantidade representa $\cong 400$ kcal/dia ou 20% da ingestão de energia de uma pessoa sedentária, que consome diariamente 2.000 kcal³³.

O consumo regular de frutose provoca aumento plasmático dos marcadores biológicos inflamatórios (MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos, e a E-selectina) e pró-trombóticos (PAI-1, plasminogênio). Outros indicadores inflamatórios, como a PCR e a IL-6, não demonstram aumento, mesmo com o consumo de frutose por muito tempo. Isso sugere que a frutose tem efeito seletivo (pleiotrópico) nos marcadores inflamatórios, fazendo com que alguns mediadores sejam preferencialmente regulados em comparação a outros. Observa-se ainda aumento de MCP-1, PAI-1 e E-selectina na síndrome metabólica, evidenciando a associação entre essa patologia e os processos inflamatórios e trombóticos⁴⁶.

Além de não estimular a insulina, a frutose também não promove a produção de leptina¹¹. Como esses hormônios agem no controle do apetite e na regulação da homeostase energética, seu déficit tende a estimular maior ingestão calórica, aumentando ainda mais os casos de obesidade, sobrepeso⁵⁶ e síndrome metabólica¹⁶. Níveis elevados de lipídios hepáticos também podem causar resistência insulínica hepática, sendo, nesse caso, a DNL mais fortemente ativada em fígados de indivíduos resistentes à insulina. Isso tem potencial para gerar um ciclo vicioso: o DNL aumenta a gordura hepática, reforçando a resistência à insulina hepática, o que promove maior ativação da via DNL, conforme as vias metabólicas apresentadas na Figura 4^{5,11}. Esse ciclo estimula maior produção e secreção de VLDL pró-oxidante, aumentando o suprimento lipídico intra-hepático, além de impulsionar a disponibilidade de ApoB, que é a espinha dorsal das lipoproteínas de VLDL. Ela aumenta também os níveis de triglicerídeos e apolipoproteína CIII (ApoCIII). A ApoCIII promove a hipertrigliceridemia, inibindo a atividade da lipoproteína lipase e a liberação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos pelos receptores hepáticos. Por isso, a superprodução de VLDL tem sido descrita como o defeito subjacente que leva à dislipidemia característica de pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Assim, há um aumento da exposição da vasculatura aos triglicerídeos, o que pode gerar um acúmulo lipídico intramiocelular. Em humanos, o aumento das concentrações lipídicas entre as fibras musculares está relacionado à sensibilidade reduzida à insulina no organismo. Também é possível que outros fatores, como inflamação e estresse oxidativo, contribuam ou sejam possíveis mediadores da resistência à insulina muscular^{5,11}.

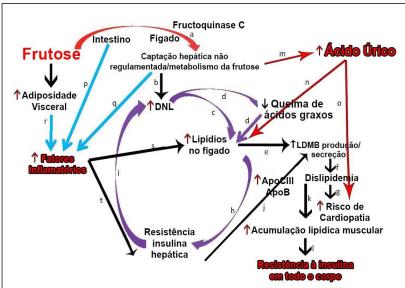


Figura 4. Potencial mecanismo pelo qual o consumo de frutose afeta o metabolismo lipídico e a sensibilidade hepática da insulina: a fosforilação inicial da frutose dietética no fígado é amplamente catalisada pela frutoquinase C (a), que não é regulada pelo status da energia hepática. Isso resulta em captação não regulamentada de frutose pelo fígado. O excesso de substrato leva ao aumento da lipogênese de novo (DNL) (b). O DNL aumenta o suprimento lipídico intra-hepático, sendo diretamente pelos ácidos graxos (c) e indiretamente por inibir a oxidação (queima) de ácidos graxos (d), acumulando-os. Níveis elevados de lipídios intra-hepáticos promovem a produção e secreção de VLDL (e), aumentando os níveis de triglicerídeos e LDL circulantes (dislipidemia) (f) e fatores de risco para DCV (g). Níveis elevados de lipídios hepáticos também podem promover a resistência à insulina hepática e diminuir a sua ação (h). Devido à resistência à insulina, o DNL hepático é ainda mais fortemente ativado (i), ampliando sua capacidade de gerar um ciclo vicioso (setas circulares). Espera-se que esse ciclo estimule ainda mais a produção e a secreção de VLDL via o aumento do suprimento lipídico intra-hepático. A resistência à insulina hepática também estimula a produção/secreção de VLDL (j), elevando a disponibilidade de apoB, a síntese de apoCIII, os triglicerídeos circulantes, o acúmulo de lipídios musculares (k), a sinalização de insulina prejudicada e sua resistência no organismo (1). A fosforilação da frutose em frutose-1-fosfato catalisada pela frutoquinase, que resulta na conversão de ATP (adenosina trifosfato) em AMP (adenosina monofosfato) e na depleção do fosfato inorgânico, leva à produção de ácido úrico pela via de degradação da purina (m). Altos níveis de ácido úrico estão associados e podem contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de fígado gordo (n), DCV (o) e síndrome metabólica. A exposição à frutose no intestino (p) e no fígado (q) e aumentos induzidos pela frutose de tecido adiposo visceral (r) podem promover respostas inflamatórias que geram ainda mais acúmulo de lipídios hepáticos e/ou prejudicam a sinalização hepática da insulina (t). Fontes: Stanhope (2016)11 e Softic et al. $(2020)^5$.

"TOFI", magro por fora, gordo por dentro

Tradicionalmente, a principal hipótese relacionada ao ganho de peso e desenvolvimento da obesidade envolve o desequilíbrio calórico, caracterizado pela quantidade excedente de calorias consumidas em comparação a de calorias queimadas. Porém, na última década, outra hipótese foi levantada com o objetivo de explicar o aumento do peso corporal, baseada no princípio de que o consumo excessivo de carboidratos refinados, em especial a frutose, induz a resistência insulínica. Sendo assim, altos níveis de insulina na corrente sanguínea causam obesidade, que é resultado de um desequilíbrio hormonal^{5,15,23,54}. Como a insulina

é um hormônio que comanda o armazenamento de gordura adipócitos subcutâneos, essa hipótese, no entanto, não explica a causa do acúmulo de gordura em órgãos Existe, viscerais. então. outra explicação 0 mecanismo para metabólico que provoca a adiposidade visceral. Ela envolve o consumo excessivo da frutose, causadora de inflamações^{7,9,11,22,41,47} nas células, devido à sua rápida metabolização²³, que gera uma ação citotóxica muito mais potente em comparação a de outros açúcares^{5,18}. Consequentemente, o teor de cortisol intracelular aumenta, com a finalidade de conter a inflamação. Esse aumento provoca lipólise e eleva o fluxo de ácidos graxos fora dos adipócitos, permitindo mais

substrato para armazenamento de gordura no tecido adiposo visceral e maior grau de esteatose^{7,23}. A resposta inflamatória do cortisol induzida pela frutose desencadeia um fenômeno denominado "*TOFI*" (do inglês: "thin on the outside, fat on the inside": "magro por fora, gordo por dentro") por Hyde et al. (2019)²⁹.

O tecido adiposo é um dos maiores órgãos endócrinos e secreta adipocinas e fatores inflamatórios que podem afetar as funções metabólicas e imunológicas locais e sistêmicas. No caso de sobrepeso ou obesidade, essa condição desregulada estimula a secreção de fatores inflamatórios, como a IL-6 e TNFα. Por estarem associada à obesidade, é provável que a favoreça indiretamente a secreção ou sinalização desregulada desses fatores, podendo promover a inflamação hepática, assim como ocorre nas dietas com alto teor de gordura e sacarose⁹. Os prejuízos à saúde e as comorbidades provocadas pela frutose, assim como os demais açúcares, não são resultados do valor calórico da dieta ou ganho de peso corporal, mas sim dos impactos inflamatórios no fígado, da instalação da esteatose e da síndrome metabólica^{10,12,54}. Essa constatação foi confirmada por Softic et al. (2018)¹⁶ em ensaios com camundongos, cujos resultados indicam que, apesar da dieta isocalórica adotada, a frutose estimulou o surgimento da obesidade e hepatomegalia mais pronunciada em comparação à glicose. A frutose, portanto, é um componente claramente associado a resultados metabólicos insatisfatórios, enquanto a ingestão de glicose pode ser menos prejudicial¹⁶.

Evidências também revelam que a alta ingestão de frutose promove o aumento da suscetibilidade arritmogênica dos cardiomiócitos, comprometendo a integridade celular do coração e a instalação cardiomiopática, uma propriedade única da frutose. Isso é algo que não acontece com a glicose¹².

O consumo em excesso de xarope de milho de alta frutose (syrup) também apresenta efeitos clinicamente relevantes no aumento do ácido úrico circulante, elevando os níveis de pressão sanguínea e a possibilidade de doença cardiovascular^{5,10,11}. Em comparação glicose, a frutose aumenta significativamente os níveis de ácido úrico, mesmo em substituição isocalórica⁴⁵. A fosforilação da frutose, catalisada pela frutoquinase para frutose-1-fosfato, resulta na conversão da adenosina trifosfato (ATP) para adenosina monofosfato (AMP) e depleção de fosfato inorgânico, que leva à produção de ácido úrico pela via de degradação da purina (Figura 4)5,11. Nesse caso, o ácido úrico se torna um forte preditor da síndrome metabólica, esteatose e doença cardiovascular. O ácido úrico e a ApoCIII são biomarcadores e mediadores de vias independentes, pelas quais o consumo de xarope de milho rico em frutose eleva os fatores de risco para a doença cardiovascular^{10,11}.

Nos últimos anos, foi observado que o consumo de frutose adicionada (não natural ou processada industrialmente) é mais prejudicial ao organismo do que a frutose natural. Incapaz de estimular a produção de leptina, a frutose adicionada promove maior ingestão e menor gasto de energia. Em comparação às bebidas, a adição de frutose em alimentos sólidos gera diferentes respostas metabólicas, que, nesse caso, independem da quantidade de energia consumida e do ganho de peso. Facilmente digerido, o açúcar dissolvido nos alimentos líquidos chega mais rápido ao fígado, em comparação aos alimentos sólidos. Isso gera maior sobrecarga de substrato em um tempo menor, elevando a ativação da via DNL e o consequente acúmulo de lipídios hepáticos e triglicerídeos pósprandiais nos consumidores de bebidas açucaradas, em relação aos consumidores de alimentos sólidos açucarados¹¹.

Os impactos da frutose na saúde podem ser ainda mais prejudiciais devido à sua similaridade com o etanol, seu primo metabólico. Por ser metabolizada no Sistema Nervoso Central (SNC), a frutose somente se distingue do álcool por não promover a depressão neural aguda característica da ingestão de etanol. A semelhança metabólica e hedônica, porém, permite concluir que a frutose age como o álcool no organismo. Segundo Lustig (2013)⁸, a frutose é o "alcohol without the buzz", ou seja, a frutose é um "álcool sem os efeitos da euforia". Entretanto, provoca alterações no sistema de recompensa do cérebro, causando um vício decorrente da ativação de dopamina⁵², fato que

contribui ainda mais para seu consumo em excesso^{8,9}.

Para obter mais conhecimento sobre o metabolismo bioquímico da glicose e da frutose, sugerimos a leitura das revisões de Lustig (2013)⁸, Charrez *et al.* (2015)⁹, Stanhope *et al.* (2009)²², Stanhope *et al.* (2015)¹⁰, Stanhope (2016)¹¹, Softic *et al.* (2018)¹⁶ e Munetsuma *et al.* (2019)³⁶. Sobre a resistência insulínica causada pela frutose, recomendamos a leitura dos artigos de revisão de DiNicolantonio & Berger (2016)⁴ e de Softic *et al.* (2020)⁵, que apresentam várias hipóteses para esse fenômeno.

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), com ou sem lesão hepática, é uma patologia que se caracteriza pelo acúmulo em excesso de triglicerídeos no fígado. É associada a fatores de risco metabólico como a diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidade e, em alguns casos, à predisposição genética. A maioria dos pacientes são assintomáticos, embora alguns apresentem fadiga e dor no quadrante superior direito. Seu estado avançado progride e se agrava em esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), uma condição inflamatória capaz de gerar fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma^{61,62}.

Estudos epidemiológicos apontam para o aumento mundial da DHGNA, que sobrecarrega ainda mais a saúde pública^{61,63}. Nos últimos 20 anos, a prevalência dessa doença mais do que dobrou entre a população adulta e adolescente, atingindo atualmente ≅50% de indivíduos somente nos Estados Unidos^{14,63}. Disfunção metabólica relacionada à obesidade, além de resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, aumento dos níveis de ácido úrico (hiperuricemia) e pressão alta são os sintomas relacionados à DHGNA, que pode levar a doenças cardiovasculares^{5,11,14,48,63} e neurodegenerativas^{30,47,50,51}, diretamente correlacionadas com as inflamações crônicas^{7,10,11,27,28,29,30,41,47}. Estima-se que, atualmente, a DHGNA afeta cerca de um bilhão de pessoas no mundo⁵.

Enzimas hepáticas elevadas e fígado gorduroso são identificados em portadores da DHGNA. Exames de imagem confirmam o diagnóstico, enquanto a biópsia por agulha determina o grau da inflamação. A base do tratamento é a perda de peso, o controle da diabetes e da hiperlipidemia⁶¹.

Desenvolvida a partir dos achados de Stanhope (2016)¹¹ e Softic *et al.* (2020)⁵, a Figura 4 apresenta os mecanismos desencadeados pelo consumo de frutose, capazes de aumentar os níveis lipídicos intra-hepáticos, diminuir a sensibilidade hepática à insulina, causar produção de ácido úrico, assim como outras vias responsáveis pela perda da homeostase^{5,11}.

Além disso, níveis elevados do conteúdo lipídico intra-hepático aumentam os níveis de triglicerídeos pós-prandiais e dislipidemia^{10,11}, estimulando a produção e secreção da fração VLDL¹⁰. Quando elevados, esses componentes são importantes gatilhos de alterações oxidativas e, consequentemente,

inflamações crônicas³, ampliando o risco cardiovascular 12,25,29 e neurodegenerativo 30,47,50,51 . Dietas com altas doses de frutose e glicose também causam o aumento dos triacilgliceróis de VLDL 64 próinflamatórios³.

A tendência de evolução da DHGNA para quadros inflamatórios fibrosantes, principalmente cirrose hepática, causa grande preocupação, pois acometem até 20% dos pacientes no período de até 20 anos após o início dos primeiros sintomas⁶³. Como a DHGNA é considerada uma manifestação da doença metabólica, sua prevalência aumenta em indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 35 (IMC>35)⁶³, que também é um preditor da diabetes tipo 2¹⁴. Entre os diabéticos, 70% dos pacientes avaliados por ultrassom são portadores da DHGNA, apresentando potencial de evolução da EHNA para cirrose hepática⁶³.

Alterações epigenéticas promovidas pela frutose

Epigenética corresponde a todas alterações reversíveis e herdáveis no genoma funcional adquiridas durante a vida de um organismo, frequentemente transferidas aos seus descendentes. Essas alterações envolvem metilação do DNA, modificações de histonas e de outras proteínas, além da ação de um mecanismo mediado por micro-RNAs não codificadores, sem alterar a sequência dos nucleotídeos no material genético. Com base nisso, características fenotípicas e funções celulares podem ser herdadas e alteradas na expressão gênica conforme o estilo de vida e o meio ambiente do indivíduo. A metilação do DNA ocorre na citosina dos dinucleotídeos, causando silenciamento de genes. As alterações no código das histonas são póstraducionais, incluindo processos como acetilação, metilação, fosforilação, ADP-ribosilação ubiquitinação das histonas. Essas alterações afetam a replicação do DNA, a montagem da cromatina e a transcrição de genes^{30,36,65,66}.

Especificamente sobre a ação da frutose no organismo, a epigenética explica que, durante a gestação e lactação, seu consumo em excesso é capaz de determinar o futuro do bebê. Doenças metabólicas como a obesidade, hipertensão, resistência à insulina e doenças cardíacas, podem, portanto, se expressar na vida adulta como resultado de mecanismos epigenéticos. Vários ensaios laboratoriais realizados com roedores confirmam essa constatação^{67,68,69,70}. Quando o feto é exposto à frutose, alterações na metilação de DNA e histonas, mediadas por microRNA, geram mudanças epigenéticas nas célulastronco. Essas células podem ter memória metabólica e transmitir essas alterações para o feto, fato que, consequentemente, leva ao desenvolvimento de doenças metabólicas³⁶ (Figura 5).

Segundo Munetsuma *et al.* (2019)³⁶, quando uma fêmea consome uma dieta rica em frutose, durante a gravidez e lactação, seus filhotes apresentam ao nascer um peso inferior em comparação à prole normal, indicando o efeito negativo do consumo materno de

frutose no desenvolvimento fetal. Além disso, a frutose consumida pela fêmea causa intolerância à glicose e a esteatose hepática na prole de roedores³⁶.

O hipocampo desempenha papéis importantes na memória e no aprendizado. O estresse no início da vida, como o ambiental e a desnutrição, ocasionam disfunção cognitiva persistente⁷¹. Existe uma possível ligação entre o estresse metabólico materno crônico, induzido pela ingestão prolongada de frutose, com distúrbios no desenvolvimento neurológico da prole²⁸. Estudos demonstram que a frutose ingerida pela fêmea compromete a função do hipocampo da prole, devido à diminuição de expressões neurotróficas mediadas pela metilação do DNA. Essas expressões reduzidas podem atenuar a neurogênese e prejudicar as funções do hipocampo. Curiosamente, os efeitos causados pela frutose não são observados com o consumo materno de glicose⁷¹.

A ingestão de frutose em excesso também induz hipertensão sensível ao sal, cujos potenciais mecanismos renais incluem a ativação de receptores intrarrenais, aumento do néfron, produção de ácidos, diminuição da produção de óxido nítrico, aumento da produção de ROS renal⁶⁶ e de ácido úrico^{5,10,11}. Vários estudos em animais demonstram que a frutose na dieta estimula a absorção de sódio e cloreto, alterando a atividade endotelial, aumentando a angiotensina II e a ação excessiva do sistema simpático, resultando em hipertensão¹⁹. Nesse caso, o consumo de alta frutose por gestantes influencia as alterações epigenéticas, promovendo aumento da expressão de transportadores de sódio nos rins em múltiplas e sucessivas gerações de filhos, segundo ensaios com animais realizados por Cho & Kim $(2020)^{66}$. Ornellas *et al.* $(2020)^{69}$ confirmam que dieta rica em frutose, administrada em camundongos, afeta negativamente as adipocinas (leptina), a pressão sanguínea sistólica e o ácido úrico da prole, sendo os machos mais afetados do que as fêmeas⁶⁹.

Possivelmente, filhos de mães obesas e/ou diabéticas – com quadros decorrentes da alta ingestão de frutose e com resistência insulínica – mostram predisposição e risco aumentado para a síndrome do autismo, decorrentes de alterações epigenéticas durante a gestação. Essas alterações podem predispor o desenvolvimento do autismo, pois, durante a fase de desenvolvimento do cérebro da criança, ocorre uma conectividade aberrante e hiperexcitabilidade dos microcircuitos corticais. Nesse caso, ocorre uma reprogramação metabólica por alterações no DNA epigenético e na cromatina, sendo capaz de provocar mutações no gene que expressa a síndrome do autismo³⁰.

Ao que tudo indica, alterações epigenéticas induzidas por frutose são um mecanismo patológico que causa mudanças nas células-tronco/células fetais e, com isso, compromete o desenvolvimento fetal, a saúde da criança e sua vida adulta (Figura 5)³⁶. Evidências crescentes também indicam que a alta ingestão de frutose afeta as mitocôndrias de forma

significativa, ao ponto de sofrerem metilação no DNA. Esse mecanismo permite compreender a manifestação de doenças⁶⁷, demonstrando uma possível relação com a redução do nível sérico de HDL na prole⁷⁰.

Mudanças no estilo de vida – como a prática de jejum intermitente, de atividades físicas e a adoção de uma dieta saudável – podem garantir o equilíbrio metabólico da mãe e, como consequência, prevenir o comprometimento da rede neural dos filhos, resultando em melhor desempenho cognitivo e comportamental³⁰, conforme ilustrado na Figura 5³⁶.

Mudanças Epigenéticas Promovidas pela Frutose

A Ingestão Materna excessiva de Frutose causa mutação das Células-Tronco da Prole, devido à:

• Metilação do DNA
• Modificação de Histonas
• microRNA

Promovendo alterações da

Memória Metabólica e resultando em adultos:

• Obesos
• Hipertensos
• Diabéticos

Figura 5. Herança das alterações epigenéticas decorrentes do consumo excessivo de frutose na gestação. Quando o feto é exposto à frutose, via circulação materna, alterações de metilação de DNA e de histonas, mediadas por microRNA, geram alterações epigenéticas nas células-tronco. Essas células podem apresentar memória metabólica e transmitir essas alterações para o feto, predispondo o desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta, como a obesidade, hipertensão e diabetes. Inspirado em Munetsuna *et al.* (2019)³⁶

Bebidas e refrigerantes adoçados

Muitas pesquisas têm buscado comparar a frutose e a glicose presentes em bebidas açucaradas e a relação desses açúcares com os crescentes índices de obesidade e doenças associadas 11,18,22. Evidências epidemiológicas 9,14,34,44,45,51 demonstram que a ingestão de alimentos e/ou bebidas com frutose aumentam os níveis lipídicos, causam resistência à insulina, adiposidade hepato-visceral, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença cardiovascular, ácido úrico elevado e hipertensão, independentemente do consumo total de energia e do índice de massa corporal 11.

Por outro lado, indivíduos que consomem bebidas adoçadas com glicose não desenvolvem o mesmo quadro, apesar do ganho de peso comparável. Mecanismos metabólicos e inflamatórios são apresentados na Figura 4, que mostra que alimentos e bebidas com frutose são mais prejudiciais do que outros açúcares, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas^{5,11}.

O consumo baixo ou moderado de refrigerantes adoçados com glicose, frutose e/ou sacarose por jovens

saudáveis do sexo masculino, no período de três semanas, também compromete os marcadores de risco cardiovascular (glicemia em jejum elevada e frações do LDL) e os indicadores inflamatórios, como a PCR. Essa informação é particularmente importante para os eventuais consumidores de refrigerantes, pois os prejuízos causados são evidentes mesmo com a ingestão de quantidades moderadas. Embora os efeitos dos açúcares sejam variados, todos, até certo ponto, demonstram ser prejudiciais à saúde⁷.

Na avaliação de Stanhope et al (2009)²², o consumo

de bebidas com frutose corresponde a 25% da energia diária recomendada. Esse estudo, conduzido durante 10 semanas, buscou comparar o consumo isocalórico da frutose com a glicose, identificando que a frutose contribui para o surgimento de três quadros associados à síndrome metabólica: dislipidemia, resistência insulínica e a visceral²². adiposidade Em ensaios realizados com animais de laboratório, Sato $\it et~al.~(2019)^{58}~concluíram~que~o~alto$ consumo de bebidas açucaradas por adolescentes pode comprometer as funções neurocognitivas relacionadas à tomada de decisões e à memória, além de favorecer, no longo prazo, o desenvolvimento de distúrbios mentais⁵⁸.

Nos Estados Unidos, as bebidas açucaradas são a maior fonte de açúcar

adicionado na dieta da população. Isso inclui refrigerantes carbonatados ou não carbonatados, bebidas de frutas, bebidas esportivas - que contêm adoçantes calóricos, como xarope de milho e sacarose - e suco de frutas com alto teor de frutose. Embora o consumo dessas bebidas tenha diminuído naquele país na última década, dados atuais de pesquisa nacional indicam uma leve recuperação no consumo. Adultos norte-americanos mais velhos consomem, em média, 145 kcal/dia, equivalente a 6,5% da energia diária necessária. Entre os adultos mais jovens, essas bebidas representam 9,3% das calorias consumidas diariamente por homens e 8,2% por mulheres. Esses números quase excedem as recomendações alimentares diárias, que correspondem a ≤10% da energia total dos alimentos e bebidas com adição de açúcar³⁴, potenciais causadores de artrite em jovens⁷².

Em outras regiões do mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, o consumo desses produtos tem aumentado de forma significativa, decorrente da urbanização e das ações de *marketing* de incentivo³⁴. Segundo a pesquisa realizada por DeChristopher *et al.* (2016)⁷² com 1.209 jovens adultos norte-americanos, com idade entre 20 e 30 anos, que consomem habitualmente qualquer combinação de bebidas, refrigerantes e sucos com alta frutose mais do que cinco vezes por semana (≥5 vezes/semana), existe uma propensão três vezes maior de desenvolvimento de artrite, em comparação aos que não consomem esse tipo de produto⁷².

Schwarz *et al.* (2017)¹⁴, por sua vez, observaram que somente nove dias de restrição isocalórica da frutose é suficiente para reduzir a gordura hepática e visceral, a lipogênese *de novo* (DNL) e o tecido adiposo visceral, além de promover melhora da sensibilidade à insulina (redução da resistência insulínica) em crianças obesas com síndrome metabólica, mesmo na ausência de perda de peso. A melhora nos resultados ocorreu independentemente do conteúdo basal de gordura hepática, sexo ou raça/etnia¹⁴. Jalilvand *et al.* (2020)⁴⁴, por sua vez, identificaram que oito semanas de dieta com baixo teor de frutose promove uma melhora significativa nos níveis de glicemia, hemoglobina glicada, triglicerídeos, HDL e PCR, em pacientes com diabetes tipo 2⁴⁴.

Um grande estudo de coorte multinacional, realizado por Mullee et al. (2019)⁵¹, em 10 países, com um total de 521.330 pessoas, constatou que o consumo de refrigerantes, tanto adocados com acúcar ou com adoçantes artificiais, contribuiu com o aumento de mortes por todas as causas. O estudo coorte de Malik et al. (2019)³⁴, realizado nos Estados Unidos, com 37.716 homens e 80.647 mulheres, concluiu que o consumo de refrigerantes adoçados com açúcar ou adoçantes artificiais está associado ao maior risco de mortalidade. Esses resultados apoiam a realização de campanhas de saúde pública destinadas a limitar o consumo de carboidratos altamente refinados⁴⁵ e refrigerantes adoçados⁵¹. Muitos estudos epidemiológicos confirmam que a ingestão de refrigerantes resulta em ganho de peso, maior risco de diabetes tipo 2, doença vascular encefálico³⁴ coronariana, acidente mortalidade por outras condições crônicas, como doenças digestivas, câncer9 e neurodegenerativas51. Além disso, bebidas açucaradas são mais prejudiciais do que os sólidos, pois são mais facilmente digeríveis e absorvíveis¹¹.

Produtos finais da glicação avançada (AGE's) e a hemoglobina glicada

Produtos finais de glicação avançada (AGE's, do inglês: *advanced glycation end products*) são compostos tóxicos derivados da reação de Maillard^{13,47,56}.

Descrita em 1912 por Louis-Camille Maillard, a reação de Maillard (Figura 6) é um processo químico não enzimático, no qual o grupo carbonila livre dos açúcares redutores reage de forma espontânea com um terminal amina livre de aminoácidos^{21,47}, preferencialmente lisina e arginina^{31,56}, na presença de calor⁷³. Essa primeira reação é conhecida como glicação, quando são formadas as bases de Schiff, que são compostos intermediários e instáveis. Na sequência, as bases de Schiff sofrem rearranjos adicionais, gerando produtos de Amadori, que são mais estáveis e reagem com outros resíduos de aminoácidos para formar interações (ou adutos) de proteínas (Figura 6)12,31,74. Como resultado, são gerados compostos com coloração caramelada, que conferem características atrativas e agradáveis de cor, sabor e odor⁷⁴ aos alimentos

assados, grelhados e fritos^{21,31}. Essas condições de aquecimento também produzem macromoléculas marrons de melanoidinas, resultados de uma série de reações complexas, além de substâncias aromáticas redutoras tóxicas, incluindo aldeídos e compostos heterocíclicos²¹ que são potencialmente tóxicos.

A reação de Maillard é um processo de grande importância industrial e comercial, sendo comumente adotada na indústria e na atividade doméstica, pois confere maior elegância, atratividade e percepção sensorial aos alimentos. É a partir desse processo que se originam os indesejáveis AGE's, potencialmente pró-inflamatórios^{75,76,77} e disruptores hormonais³¹.

Embora o Dr. Maillard previsse que essa reação poderia ter impacto importante na medicina, ela foi extensivamente estudada apenas pela química alimentar nas seis últimas décadas. Foi somente em 1980 que o significado fisiopatológico da reação de Maillard emergiu na ciência médica, relacionado às complicações diabéticas e ao envelhecimento⁵⁶, com os trabalhos de Bunn *et al.* (1978)⁷⁸ e Monnier *et al.* (1981)⁷⁹.

A reação de Maillard produz uma série de metabólitos tóxicos ao organismo, intra e extracelular, por meio de várias reações, como desidratação, polimerização e oxidação, resultando na formação dos AGE's^{12,31,56,74,80}. Em indivíduos saudáveis, essas substâncias tóxicas são produzidas endogenamente em baixas taxas. Porém, além da produção endógena, são diretamente absorvidas na dieta, com a ingestão de alimentos cozidos ricos em açúcares e proteínas²¹, principalmente os grelhados³¹ "bem passados", com a típica cor de "bronzeado" (Figura 6).

Ensaios em modelos animais indicam que o alto consumo de açúcar, especialmente frutose, provoca acúmulo dos AGE's em diferentes tecidos, associado à resistência periférica à insulina e alterações no metabolismo lipídico. Observações *in vitro*, por sua vez, mostraram que a frutose é o agente glicante mais rápido e eficaz na produção de AGE's, quando comparado a outros açúcares¹³.

As fases iniciais e de propagação do processo de glicação são acompanhadas pela produção de uma grande quantidade de radicais livres, espécies carbonílicas altamente reativas (RCS, do inglês Highly Reactive Carbonyl Species: espécies carbonílicas altamente reativas), das quais o metilglioxal (originado da glicose) e o 3-deoxyglucosone (originado da frutose) são os mais reativos para a formação dos AGE's^{12,56}, responsáveis por estimular o estresse oxidativo no corpo humano⁸¹.

Os AGE's atuam em importantes eventos fisiológicos. Ao se ligarem a receptores específicos, ativam uma cascata de sinalização intracelular, que por sua vez, estimula reações pró-inflamatórias 13 , a exemplo do aumento de citocinas e do fator de necrose tumoral (NF-kB) 76,81,82 . A via do sinal NF-kB regula a expressão de genes de IL-1 β , TNF- α e IL-6, que envolvem a ativação do processo pró-inflamatório, sendo um importante sinal metabólico da injúria

causada pelos AGE's⁷⁷.

Os AGE's agem ainda como disruptores hormonais³¹, propiciando disfunções celulares, doenças inflamatórias crônicas, aterosclerose^{75,77}, desordens neurodegenerativas, envelhecimento, câncer^{56,81,83}, doença renal crônica⁷⁶, complicações cardiovasculares, cerebrovasculares, metabólicas crônicas e outras comorbidades, especialmente em diabéticos^{21,77}. A concentração de metilglioxal no sangue é bem mais alta em pacientes diabéticos do tipo 2 do que em indivíduos isentos da doença⁸¹.

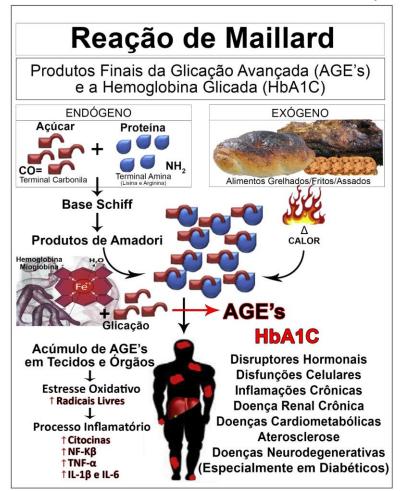


Figura 6. A reação de Maillard é um processo químico não enzimático (endógeno e exógeno) no qual o grupo carbonila livre dos açúcares redutores reagem espontaneamente com um terminal amina livre de aminoácidos, preferencialmente a lisina e a arginina, na presença de calor. Essa primeira reação é chamada de glicação, quando se formam as bases de Schiff, que são compostos intermediários e instáveis. Na sequência, as bases de Schiff sofrem rearranjos adicionais gerando produtos de Amadori, que são mais estáveis e reagem irreversivelmente com outros resíduos de aminoácidos, formando interações (ou adutos) de proteínas. Como resultado, são criados compostos com coloração caramelada que conferem características atrativas e agradáveis de cor, sabor e odor aos alimentos assados, grelhados e fritos. Sob condições de aquecimento, são produzidas macromoléculas marrons de melanoidinas, por meio de uma série de reações complexas. Também são geradas substâncias aromáticas redutoras tóxicas, incluindo aldeídos e compostos heterocíclicos, denominados de "produtos finais da glicação avançada" (AGE's), que causam o estresse oxidativo no organismo e induzem os processos inflamatórios. As moléculas de hemoglobina e mioglobina reagem com terminais de açúcares, gerando a glicação dessas moléculas, que são denominadas

HbA1c, cujas concentrações plasmáticas são indicadoras do estado e das condições de tratamento da diabetes. Os AGE's formados pela reação de Maillard comprometem a homeostase do organismo, favorecendo a diversas comorbidades. A frutose é o agente glicante mais rápido e eficaz na produção de AGE's, quando comparado com outros açúcares. Figura inspirada nas publicações de Singh *et al.* (2001)⁷³, Schalkwijk *et al.* (2004)⁵⁶, Hellwig & Henle (2014)⁷⁴, Mastrocola *et al.* (2016)⁴⁷, Delbridge *et al.* (2016)¹², Aragno & Mastrocola (2017)¹³, Yeh *et al.* (2017)⁸¹, Wei *et al.* (2018)²¹ e Ravichandran *et al.* (2019)³¹.

A taxa de glicação depende da concentração das moléculas de açúcar e proteína nos estágios iniciais da reação. Em indivíduos com diabetes, que apresentam

altas taxas de glicose no sangue, a propensão formação de AGE's é maior. Consequentemente, uma reação com a proteína hemoglobina ocorre, formando a hemoglobina glicada (HbA1c) (Figura 6), que é um típico produto intermediário da reação de Maillard e um marcador característico da diabetes⁸⁴. A HbA1c é o termo genérico que se refere a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre alguns açúcares e a hemoglobina A (HbA)85. A glicação é formada quando o terminal-N valina da cadeia β da hemoglobina A é alterada a partir da reação com o grupo carbonila de um açúcar⁸⁴. Essa fração específica da hemoglobina ocorre em indivíduos saudáveis e em maior proporção no diabetes Mellitus (Figura 6).

A glicação mediada por glicose e frutose também induz a alteração oxidativa da mioglobina, gerando compostos de proteínas carbonil, associados ao estresse oxidativo. A mioglobina é a proteína heme expressa nos músculos estriados (miócitos cardíacos e fibras musculares esqueléticas) e desempenha um papel importante no armazenamento e transporte de oxigênio molecular para a respiração celular. Além disso, a mioglobina atua como eliminador intracelular de óxido nítrico (NO), regulando seu nível no músculo cardíaco e protegendo a respiração mitocondrial. Em um ambiente com alto nível de glicose e/ou frutose, o grupo amino da

mioglobina sofre glicação, provocando alteração estrutural e perda de funcionalidade, uma possível fonte de várias complicações fisiopatológicas musculares²⁰.

Uma vez formada, a HbA1c é estável, refletindo o nível médio de glicose no sangue ao longo da vida útil das hemácias, que é de aproximadamente 120 dias em indivíduos normais⁸⁴. Os intervalos de referência para os níveis de HbA1c são apresentados na Tabela 1, conforme postulado pela *American Diabetes Association*⁸⁶ (Associação Americana de Diabetes) e incorporado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)⁸⁵.

A frutose tem sido considerada o agente glicante mais potente, quando comparada a outros açúcares^{12,47}. Sua taxa de reação à glicação é de 7 a 10 vezes maior

do que a da glicose^{56,87}. O mais impressionante é que seu intermediário glicolítico – o gliceraldeído-3-fosfato – causa cerca de 200 vezes mais glicação do que quantidades equimolares de glicose⁵⁶. Acredita-se que os AGE's originários da glicose levam semanas a meses para se formar, enquanto os originados da frutose são bem mais rápidos. De fato, a glicose está entre os açúcares menos reativos nos sistemas biológicos¹².

Por gerar maior quantidade de AGE's, a frutose promove citotoxicidade e danos às membranas de forma muito mais potente do que outros açúcares 12,18,20. Apesar da reatividade superior, a contribuição da glicação extracelular por frutose é consideravelmente menor do que a da glicose, pois sua concentração plasmática é mais baixa (frutose: 35 µmol/L e glicose: 5 mmol/L)⁵⁶. Em pacientes diabéticos, a frutose intracelular é elevada em vários tecidos, já que a via do poliol está ativa^{56,87}. Essa via desvia para a produção endógena de frutose a partir da glicose, em condições de altas concentrações de glicose plasmática 12,56. Nesse contexto, é possível que a glicação induzida pela frutose cause formação intracelular de AGE's nas miofibrilas cardíacas e esqueléticas²⁰.

Vários estudos indicam que a ligação entre a diabetes e a suscetibilidade à degeneração neuronal pode ser decorrente do aumento da produção de AGE's, que estimula o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a inflamação, com a subsequente gliose reativa⁴⁷, além da cardiomiopatia diabética, que progride para insuficiência cardíaca¹². Pacientes diabéticos tipo 1 apresentam níveis séricos de frutose-AGE's quatro vezes maiores do que pacientes não diabéticos¹². De fato, a hiperglicemia e alguns distúrbios no sistema antioxidante facilitam a produção de radicais livres e propiciam maior grau do estresse oxidativo¹⁷, comprometendo a homeostase. Estudo com ratos, realizado por Khan et al. (2017)¹⁹, mostrou que a diabetes e hipertensão arterial induzida por altos níveis de frutose causou alterações estruturais nas lentes oculares, resultando em opacidade (catarata), devido ao estresse oxidativo e à consequente produção de ROS e AGE's. A alta concentração de frutose nas lentes e no epitélio causa inchaço osmótico do tecido e altera as estruturas conformacionais das proteínas das cápsulas das lentes. Exame oftalmoscópico confirmou que a opacidade ocular ocorreu a partir da quarta semana em todos os animais tratados com frutose. O grupo controle não apresentou essa ocorrência 19.

Para cada 1% de aumento da HbA1c existe associação com 18% de aumento do risco de eventos cardiovasculares, de 12 a 14% de aumento do risco de morte e 37% de aumento do risco de doenças oculares e renais⁸⁸, sendo que níveis mais baixos de HbA1c atrasam o início e retardam a progressão da retinopatia diabética, da nefropatia e da neuropatia⁸⁴.

O corpo possui mecanismos para se proteger contra a glicação e inibir os AGE's formados. Uma variedade de aminas plasmáticas podem reagir e inibir os grupos de açúcar e Amadori; os macrófagos possuem

receptores que permitem reconhecer e removê-los por endocitose; os antioxidantes podem proteger contra os radicais livres derivados da glicação, enquanto as proteínas de transporte podem ligar metais de transição, como íons cúpricos, impedindo-os de participar das reações de glicação auto-oxidativa e formação de HbA1c. A atividade antiglicante de inúmeros compostos foi investigada, podendo agir da seguinte forma: (i) bloquear grupos amino livres nas proteínas, impedindo a glicação por açúcares livres; (ii) bloquear grupos carbonil na redução de açúcares, produtos Amadori e intermediários, reduzindo efetivamente a glicação e/ou a formação de AGE's; (iii) os anticorpos podem ser utilizados para bloquear os produtos de Amadori; e (iv) a quelação de metais de transição pode reduzir os radicais livres derivados da glicação⁸⁹.

Muitos antioxidantes naturais também podem exercer efeitos benéficos na inibição da formação dos AGE's^{19,20,21,77,81,89,90,91}. Vários antioxidantes, incluindo os de ocorrência natural como os flavonoides e polifenóis, podem bloquear a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e/ou espécies reativas ao nitrogênio (RNS)41. O ácido α-lipóico, por sua ação antiglicação, inibe o estresse oxidativo e a formação de ROS e AGE's nas lentes oculares e reduz a ocorrência de catarata ocular induzida por frutose¹⁹. O ácido αlipóico é um composto dissulfeto, encontrado naturalmente nas mitocôndrias como uma coenzima essencial da piruvato desidrogenase mitocondrial e da α-cetoglutarato desidrogenase, que possui potentes propriedades antioxidantes. Estimula também a síntese de outros antioxidantes, como a glutationa. Esse efeito protetor se estende à hipertensão e à diabetes, que estão associadas à catarata¹⁹. O ácido α-lipóico diminui os níveis de frutosamina, diretamente associados à redução da formação dos AGE's, protegendo também a mioglobina da glicação e dos danos oxidativos induzidos pela frutose, reduzindo significativamente a liberação de sua molécula de ferro e bloqueando a indução do estresse oxidativo muscular²⁰.

Tabela 1. Valores de referência para a Hemoglobina Glicada (HbA1c).

| | Valores de Referência da HbA1d | |
|--|--------------------------------|------------|
| | Valores Parâmetros | Referência |
| | Ausência de diabetes | <5,7% |
| | Pré-diabético ou controlado | 5,7 a 6,4% |
| | Diabetes mal controlado | >6,5% |

Fonte: SBEM (2018)⁸⁵ e ADA (2017)⁸⁶.

Diversos estudos sugerem recursos antiglicação por polifenóis (ácidos fenólicos, lignanas, fenóis estilbenos e flavonóides) de fontes naturais, com base em suas diferentes propriedades e ações em várias vias, incluindo suas estruturas, habilidades antioxidantes, ações metabólicas no corpo e a redução do estresse

glicativo. Essa área de aplicação merece mais estudos, visando, inclusive, o desenvolvimento de alimentos funcionais, com o objetivo de prevenir o surgimento de doenças relacionadas à glicação de forma natural⁸¹. Extratos vegetais, que são boas fontes de polifenóis antioxidantes, podem, por exemplo, contribuir para a redução da formação de AGE's, impedindo os danos oxidativos. Chá verde, chá com infusão de ervas ou especiarias e outros produtos naturais, ricos em compostos fenólicos, são potenciais inibidores da formação dos metabólitos da glicação. Existe também uma correlação positiva entre o potencial antiglicação e as propriedades antioxidantes do alho²¹ e das ervas^{77,89}, com importantes funções biológicas anti-inflamatórias e antidiabéticas⁷⁷. A ingestão oral de Aloe vera, por sua vez, apresenta efeito positivo na redução da HbA1c em 1,05%, o equivalente a glicemia em jejum em 46,6 mg/dL⁹⁰, enquanto o gel de Aloe vera tem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, hipoglicêmico e antidiabético, segundo Olivo & Ribeiro (2016)⁹¹.

Ingestão associada de frutose e álcool

O metabolismo da frutose é semelhante ao do etanol, seu primo metabólico⁸. A única distinção é que, como a frutose não é metabolizada no SNC, ela não promove a depressão neural aguda decorrente do consumo de etanol. Mesmo sem exercer esse efeito, a frutose pode ser considerada um "álcool". Quando a frutose e o etanol são consumidos conjuntamente, os danos ao fígado são mais elevados em comparação ao consumo isolado das substâncias. Esse prejuízo pode ser observado com o aumento da alanina transaminase (ALT), ou alanina aminotransferase, também conhecida como transaminase glutâmico pirúvica, uma enzima transaminase encontrada no plasma e em vários tecidos, associada com a lesão do fígado⁴⁸.

A combinação de frutose e etanol resulta em fígado gordo que, por sua vez, eleva o nível de substrato disponível para a formação de peróxidos lipídicos. Isso resulta em maior estresse oxidativo, que estimula a lesão hepática e, aparentemente, aumenta a inflamação hepática. Essa inflamação pode ser identificada pelos níveis de mRNA substancialmente mais altos, codificando as citocinas inflamatórias TNF-α, MCP-1 e MIP-1, quando comparados aos de animais de laboratório em dieta sem etanol e frutose⁴⁸. A suplementação de frutose em uma dieta contendo etanol, independentemente da fonte de gordura na dieta, portanto, causa desregulação metabólica, interrupção na sinalização da insulina hepática e elevação da patologia hepática induzida por álcool⁴⁸.

Os resultados obtidos por Thomes *et al.* (2017)⁴⁸ sugerem que a ingestão demasiada de alimentos que contém altos níveis de frutose, associada à alto teor alcoólico na dieta, agrava a patologia hepática induzida pelo álcool, sem promover acúmulo de gordura no tecido adiposo ou causar ganho de peso corporal total. Esses indivíduos, porém, correm maior risco de desenvolver formas mais graves de doença hepática. O consumo de frutose cristalina e o etanol em conjunto

não produz síndrome metabólica típica, mas eleva a esteatose hepática induzida pelo etanol, dando início à doença hepática⁴⁸.

Química do açúcar no cérebro e seu efeito dopamina (vício)

O açúcar é uma substância viciante^{52,92}. O consumo excessivo de açúcar, que sustenta a epidemia da obesidade, é similar a um vício, remetendo a outras drogas de abuso (Figura 7). Estudos mostram que o açúcar tem capacidade de viciar mais do que o álcool e a cocaína⁹². Em pesquisa, Winterdahl et al. (2019)⁵² analisaram os cérebros de porcos que tinham acesso à água com açúcar durante uma hora/dia, por 12 dias. Eles observaram que o açúcar reduziu a disponibilidade de receptores de opióides e dopamina dos animais – indicativo da liberação desses neurotransmissores -, concluindo que o consumo de acúcar desencadeia a liberação de opióides naturais e dopamina no cérebro e reduz a disponibilidade desses receptores. Essa redução é sinal de superestimulação, pois o cérebro, quando superestimulado, regula os receptores para se proteger contra danos. A desvantagem desse mecanismo de proteção é que o indivíduo precisa de doses mais altas da substância para obter a mesma resposta de prazer. É a partir desse ponto que o vício se desenvolve⁵². Também há evidências, obtidas em estudos com ratos, que revelam que o consumo de bebidas adoçadas com açúcar hiperestimula a liberação de dopamina, levando a comportamentos impulsivos, o que sugere a existência de uma sensibilização cruzada entre bebidas adoçadas, álcool, opiáceos e estimulantes. É possível, portanto, considerar que bebidas açucaradas são uma das portas de entrada para o abuso de múltiplas substâncias em humanos⁹³.



Figura 7. A excessiva ingestão de açúcar sustenta a epidemia da obesidade e provoca desejos semelhantes aos do vício, que lembram as drogas de abuso. Seu consumo desencadeia a liberação de opióides naturais e dopamina no cérebro, diminuindo a disponibilidade desses receptores. Essa disponibilidade reduzida é sinal de sua superestimulação, pois quando o cérebro é superestimulado, ele regula esses receptores para se proteger contra danos. A desvantagem desse mecanismo de proteção é que o indivíduo precisa de doses mais altas da substância para obter a mesma resposta de prazer. Esse é um mecanismo essencial pelo qual o vício se desenvolve. Figura de acordo com o publicado por Mercola (2020)⁹² e as informações conforme Winterdahl *et al.* (2019)⁵².

Em seu livro *best seller* "The Hunger Fix" a Dra. Pamela Peeke aborda os comportamentos e a mecânica do vício compulsivo por comida, ensinando a controlar os excessos e a dependência de alimentos, como o açúcar, com base na neurociência. Segundo ela, a dopamina é ativada pelo açúcar e por isso uma pessoa pode se viciar na substância da mesma forma como se vicia com cocaína. Por outro lado, esse sistema de compensação também pode ser acionado pela dopamina para atividades saudáveis, emocionantes e gratificantes 94.

Dietas ricas em açúcar também alteram os neurônios inibitórios no córtex pré-frontal, que coordena a capacidade de tomada de decisão e o controle de impulsos. Além do controle comprometido dos impulsos e da incapacidade de retardar a gratificação, essa alteração pode aumentar o risco de problemas de saúde mental em crianças e adolescentes⁵².

Açúcares e as doenças neurodegenerativas

O consumo diário de açúcar também prejudica a memória espacial e inibe a neurogênese no hipocampo, área do cérebro que coordena processos de aprendizado e memória^{52,95}, intensamente investigada nos casos de doenças neurodegenerativas. Vários estudos com roedores alimentados com dieta rica em frutose apresentaram plasticidade sináptica reduzida nessa área, com consequente comprometimento do aprendizado espacial e da retenção de memória⁴⁷.

Reichelt et al. (2016)⁹⁵ observaram que dietas ricas em açúcar reduzem a neurogênese no hipocampo, necessária para minimizar a interferência entre memórias, um processo que envolve "separação de padrões". Para isso, os pesquisadores forneceram uma solução de sacarose a ratos, durante 28 dias, com acesso diário de 2 horas. Com objetivo de avaliar o desempenho dos roedores em uma tarefa de memória espacial, eles constataram que o consumo de sacarose prejudicou os aspectos da memória e reduziu a neuroproliferação do hipocampo desses animais. Apoiados em método semelhante, Yu et al. (2019)96 realizaram um estudo com ratos, identificando que dietas com alto teor de açúcar (ricas em frutose) provocam inflamação do hipocampo, causando déficits cognitivos. Respostas inflamatórias no hipocampo aumentam a produção dos marcadores NF-κB, IL-1β, TNF-α e IL-6⁹⁶, enquanto inflamações comprometem o desempenho cognitivo e estão envolvidas na progressão de distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer⁹⁷.

Testes com animais de laboratório comprovam que a resistência insulínica, induzida pela dieta, gera comprometimento cognitivo. Estudos anteriores, inclusive, já apontavam para complicações cerebrais causadas pela diabetes no longo prazo, contribuindo para aumento no risco de surgimento de doenças neurodegenerativas. Alinhados a isso, vários estudos revelaram que a relação entre diabetes e suscetibilidade à degeneração neuronal pode estar associada ao aumento na produção de AGE's. A glicação proteica é

responsável pelo aumento do estresse oxidativo, da disfunção mitocondrial e inflamação, por meio da formação dos ROS, indução do $NF-\kappa B$ e, consequentemente, gliose reativa no cérebro⁴⁷ e resposta pró-inflamatória²¹. Níveis elevados de citocinas tóxicas são relacionados ao aumento do metabolismo da glicose nas regiões pré-frontal, temporal e temporo-parietal do cérebro⁵⁰.

Muitos estudos realizados abordam o envolvimento dos AGE's nas doenças neurodegenerativas e no comprometimento cognitivo, associados ao aumento do consumo de frutose por populações de países industrializados. Esse consumo elevado se torna fator de risco para o desenvolvimento dessas doenças, pois a frutose estimula o acúmulo de carboximetilisina (CML) e compromete a enzima gloxalase-1 (Glo-1) dependente da glutationa. Reunidos, esses aspectos fazem com que o hipocampo apresente as mesmas alterações moleculares e metabólicas observadas nas fases iniciais das doenças neurodegenerativas⁴⁷. Conforme mencionado anteriormente, a frutose é considerada o agente glicante mais potente, quando comparada a outros açúcares, sendo seu consumo em excesso capaz de promover o declínio cognitivo, uma principais características das neurodegenerativas. A ingestão de frutose, portanto, pode contribuir para o desenvolvimento de processos neurodegenerativos⁴⁷. Os resultados obtidos por Mastrocola *et al.* (2016)⁴⁷ também oferecem maior compreensão dos eventos iniciados no hipocampo durante os distúrbios metabólicos ocasionados pela dieta⁴⁷. Roedores alimentados com sacarose em excesso, por exemplo, apresentaram déficits de memória de reconhecimento. A função pré-frontal e do hipocampo foi comprometida pela redução na expressão GABAérgica, indicando que o consumo de sacarose durante a adolescência induz a déficits cognitivos no longo prazo⁵⁸. Esses dados permitem desenvolver estratégias dietéticas preventivas, que evitam a ocorrência de distúrbios metabólicos e o consequente comprometimento do hipocampo⁴⁷.

Nos últimos 40 anos, o mundo registrou um aumento significativo no número de casos de transtorno do espectro do autismo (TEA). Segundo Rivell & Mattson (2019)³⁰, esse fenômeno pode estar relacionado à ingestão excessiva de calorias na dieta – principalmente de frutose – associada à síndrome metabólica. Filhos de mães diagnosticadas com síndrome metabólica e/ou diabetes apresentam um risco aumentado de TEA. Estudos em humanos e modelos animais sugerem que o TEA envolve o crescimento acelerado de células progenitoras neurais e neurônios, resultando em déficit na sinalização do GABAérgica e na hiperexcitabilidade da rede neural³⁰.

Intervenções podem ser adotadas por gestantes que buscam prevenir o TEA, capazes de reduzir inclusive a gravidade dos sintomas nas crianças quando o transtorno é estabelecido. Entre elas, é possível citar a prática do jejum intermitente, de atividades físicas, além de evitar a ingestão de frutose e controlar o

quadro da síndrome metabólica³⁰.

Segundo Barnes & Yaffe (2011)98, cerca da metade dos casos diagnosticados de Alzheimer poderiam ser evitados com a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo a prática de atividade física e o controle da depressão, pressão alta, obesidade e da diabetes na meia-idade. Três componentes da dieta que estimulam degeneração neurológica são os (especialmente frutose processada), os grãos e as gorduras trans³. Em pesquisa, Roberts et al. (2012)⁹⁹ descobriram que dietas ricas em carboidratos estão associadas a um aumento de 89% no risco de demência, enquanto dietas ricas em gorduras saudáveis estão relacionadas a uma redução no risco de 44%. Segundo os autores, o padrão alimentar de consumo calórico relativamente alto em carboidratos e baixo em gorduras e proteínas pode elevar o risco de comprometimento cognitivo ou demência em idosos⁹⁹.

Açúcares e a síndrome do intestino irritável

A síndrome do intestino irritável (IBS, do inglês: "Irritable Bowel Syndrome") é um distúrbio do trato gastrointestinal caracterizada por dor abdominal crônica¹⁰⁰, inchaço, sensação de estômago estufado, indigestão, arroto, constipação, distensão, flatulência, sensação de evacuação incompleta e/ou diarreia 18,100,101, com disfunções secretórias, ativação intestinal imune, disbiose intestinal, alterações do intestino cerebral, comorbidades somáticas e psiquiátricas 102. A dor abdominal está relacionada aos movimentos intestinais que ocorrem ao longo do dia, frequentemente decorrente das refeições. Estima-se que essa síndrome afeta de 5-15% da população ocidental¹⁰⁰, sendo suas causas não completamente conhecidas, embora a sensibilidade a certos alimentos seja responsável por muitos sintomas ou distúrbios consistentes 101. Alergias alimentares são relativamente incomuns em pacientes com IBS. A má-absorção da frutose, no entanto, pode estimular e contribuir para a manifestação de sintomas relacionados 100,101,102

Do ponto de vista fisiológico, o intestino humano precisa de enzimas para digerir e transportar a frutose. Sua absorção ocorre a partir do lúmen intestinal, por difusão facilitada, por meio do transportador GLUT5 presente na mucosa¹⁰². A capacidade desse transportador depende da dose, que não deve ser demasiada. Isso faz com que, mesmo saudáveis, alguns indivíduos apresentem potencial reduzido de absorção de frutose isolada¹⁰², de cerca 5g. Muitos estudos indicam que o limite de absorção é de ≅25g. podem estimular Quantidades excedentes manifestação de sintomatologias leves a moderadas, além de inchaço abdominal e diarreia 101,102. Níveis elevados de frutose sobrecarregam a capacidade de absorção intestinal, atingindo o trato intestinal inferior e, consequentemente, comprometendo a microbiota. Esse processo altera o metabolismo e a resposta endócrina intestinal¹⁰³.

A má-absorção da frutose também causa influxo de água no lúmen, devido à pressão osmótica, aumenta a

liquidez do conteúdo intestinal e da motilidade gastrointestinal, resultando em rápida propulsão do conteúdo para o cólon. Além disso, a frutose é fermentada por bactérias anaeróbicas residentes no cólon¹⁸, que acabam produzindo ácidos graxos de cadeia curta, hidrogênio, dióxido de carbono e outros gases^{100,101,102}. A ingestão de duas latas de refrigerante comum é capaz de gerar esse efeito na produção de gases. O próprio contato da frutose pode causar irritação e inflamação do trato intestinal¹⁰¹. A exposição direta da frutose no intestino também aumenta a translocação intestinal da endotoxina, processo que dá início a uma resposta inflamatória sistêmica¹¹. A frutose não absorvida é imediatamente convertida em metabólitos, como o triacilglicerol e o lactato, no intestino e no fígado¹⁸.

A absorção de frutose é mais eficiente quando combinada com a glicose, como no caso dos alimentos integrais, a exemplo de algumas frutas e legumes, onde os carboidratos estão complexados e a frutose não é livre. Frutas com altas concentrações de frutose e baixa glicose, como o mamão/papaia, manga, melancia, entre outras, quando consumidas isoladamente, são exceções. Produtos refinados artificialmente, ricos em frutose em detrimento de glicose (tais como o *syrup* de agave, com 84,29% de frutose, do conteúdo de carboidratos), por sua vez, podem gerar problemas aos pacientes com IBS¹⁰¹.

Desempenhando um importante papel na saúde metabólica, o epitélio intestinal pode ser diretamente afetado por concentrações de glicose e frutose no organismo, comprometendo a integridade da mucosa intestinal, além de aumentar sua permeabilidade^{9,57,104}. A ruptura da barreira intestinal, mediada pela hiperglicemia, permite o influxo sistêmico de componentes microbianos, com consequente disseminação de infecções e inflamações⁹ entéricas¹⁰⁴. Ao induzir essas alterações na permeabilidade intestinal, a frutose estimula a liberação de fatores inflamatórios que migram em direção ao fígado, provocando aumento da inflamação hepática⁹. A redução do consumo de frutose, portanto, é benéfica na prevenção da síndrome metabólica e da IBS^{18,101}, além de evitar possíveis alterações nas funções fisiológicas e nas respostas endócrinas do intestino 103.

Os métodos de tratamento atuais incluem mudanças no estilo de vida e na dieta, uso de terapias alternativas com ervas, probióticos e farmacoterapia¹⁰⁵. Sendo a frutose uma possível causa de IBS, a dieta pobre desse açúcar pode contribuir para a melhora dos sintomas. Sua restrição, porém, é capaz não apenas de prevenir, mas também de tratar a doença¹⁰¹, gerando alívio dos sintomas em cerca de 80% dos pacientes. Duas semanas de dieta com baixo consumo de frutose proporcionou uma melhora significativa dos sintomas intestinais e mais qualidade de vida aos pacientes com IBS¹⁰².

Incentivar o paciente a optar por alimentos integrais, como vegetais, grãos, nozes e frutas selecionadas e ao mesmo tempo evitar alimentos

processados, como refrigerantes¹⁰¹, além de mel, maçãs e peras¹⁰⁰, pode auxiliar no controle dos sintomas em pacientes com IBS^{100,101}.

Orientações dietéticas de carboidratos

Conforme observado anteriormente, o USDA⁵³ orienta o consumo total de carboidratos entre 45 a 65% do VDR. Para garantir a homeostase e evitar as doenças metabólicas, no entanto, algumas publicações médicas orientam que o consumo total de carboidratos seja evitado ao máximo, não ultrapassando a média recomendada de aproximadamente 15% do VDR^{42,106}. Os carboidratos, nesse caso, devem ser substituídos por gorduras saudáveis ^{15,107,108,109}.

4. CONCLUSÃO

A pandemia da obesidade está diretamente relacionada ao consumo em excesso de carboidratos, que nas últimas décadas tem registrado um aumento exponencial. Essa mudança promovida na dieta causa comprometimento da capacidade bioquímica e fisiológica do organismo, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas. A glicose e a frutose estão entre os açúcares simples mais comumente absorvidos. A frutose é metabolicamente mais prejudicial que a glicose, porque é processada diretamente pelo fígado, sem intervenção da insulina e a gordura resultante de sua lipogênese se instala nas vísceras, enquanto que a glicose gera gordura que é preferencialmente reservada na subderme. Independentemente do tipo de açúcar, o fato é que o seu consumo em excesso contribui para o surgimento da síndrome metabólica, responsável pela perda da homeostase e pelo desenvolvimento de comorbidades. Com base nessas constatações, é possível concluir que a ingestão controlada de carboidratos é eficaz para prevenir e reduzir os efeitos deletérios causados pela obesidade e pelas doenças correlacionadas.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Ribeiro LGT, Olivo R. O mito das gorduras saturadas e do colesterol: seis décadas de enganação que têm prejudicado a saúde e o bem-estar das pessoas parte 1: desvendando o mito. Braz J Surg Clin Res. 2019. 27(2):52-65.
- [2] Olivo R, Ribeiro LGT. Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol: importância bioquímica e fisiológica e algumas consequências patológicas da falta dessas moléculas – parte 2: desvendando o mito. Braz J Surg Clin Res. 2019. 29(1):86-103.
- [3] Ribeiro LGT, Olivo R. Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol: inflamações crônicas causadas por ômega-6, gorduras trans e peroxidação lipídica – parte 3: desvendando o mito. Braz J Surg Clin Res. 2020. 31(2):76-95.
- [4] Dinicolantonio JJ, Berger A. Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. Open Heart. 2016. 3:e000469.
- [5] Softic S, Stanhope KL, Boucher, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020. 14:1-15.

- [6] Mercola J. Fructose: This addictive commonly used food feeds cancer cells, triggers weight gain and promotes premature aging. Articles.mercola.com: 2010 [acesso 29 mai. 2020] Disponível em: https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2010/ 04/20/sugar-dangers.aspx.
- [7] Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011. 94(2):479-485.
- [8] Lustig RH. Fructose: it's "alcohol without the buzz". Adv Nutr. 2013. 4(2):226-235.
- [9] Charrez B, Qiao L, Hebbard L. The role of fructose in metabolism and cancer. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015. 22(2):79-89.
- [10] Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A doseresponse study of consuming high-fructose corn syrupsweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. Am J Clin Nutr. 2015. 101(6):1144-1154.
- [11] Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016. 53(1):52-67.
- [12] Delbridge LM, Benson VL, Ritchie RH, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: The case for a role of fructose in disease etiology. Diabetes. 2016. 65(12):3521-3528.
- [13] Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: Emerging mechanisms of disease. Nutrients. 2017. 9(4):385.
- [14] Schwarz JM, Clearfield M, Mulligan K. Conversion of sugar to fat: Is hepatic de novo lipogenesis leading to metabolic syndrome and associated chronic diseases? J Am Osteopath Assoc. 2017. 117(8):520-527.
- [15] DiNicolantonio J, Fung J. The longevity solution: rediscovering centuries-old secrets to a healthy, long life. 1a ed. Las Vegas: Victory Belt Publishing. 2019.
- [16] Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. J Clin Invest. 2017. 127(11):4059-4074.
- [17] Shirzaiy M, Dalirsani Z. The effect of glycemic control on salivary lipid peroxidation in type II diabetic patients. Diabetes Metab Syndr. 2019. 13(3):1991-1994.
- [18] Iizuka K. The role of carbohydrate response element binding protein in intestinal and hepatic fructose metabolism. Nutrients. 2017. 9(2):181.
- [19] Khan SB, Choudhary R, Vishwakarma PK, *et al.* Protective effect of alpha-lipoic acid on progression of cataract formation in fructose-induced experimental cataract. Pharma Nutrition. 2017. 5(4):127-132.
- [20] Ghelani H, Naumovski VR, Pragada RR, et al. (R)-α-Lipoic acid inhibits fructose-induced myoglobin fructation and the formation of advanced glycation end products (AGEs) in vitro. BMC Complement Altern Med. 2018. 18(1):13.
- [21] Wei Q, Liu T, Sun DW. Advanced glycation endproducts (AGEs) in foods and their detecting techniques and methods: A review. Trends Food Sci Technol. 2018. 82:32-45.
- [22] Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009. 119:1322-1334.

- [23] DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, et al. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. Prog Cardiovasc Dis. 2018. 61(1):3-9.
- [24] Eenfeldt A. Cooking with vegetable oils releases toxic cancer-causing chemicals. DietDoctor.com: 2015. [acesso 28 nov. 2019] Disponível em:https://www.dietdoctor.com/cooking-with-vegetable-oils-releases-toxic-cancer-causing-chemicals.
- [25] DiNicolantonio JJ, O'keefe JH. Omega-6 vegetable oils as a driver of coronary heart disease: the oxidized linoleic acid hypothesis. Open Heart. 2018. 5(2):e000898.
- [26] Valenzuela CA, Baker EJ, Miles EA, *et al.* Eighteen-carbon trans fatty acids and inflammation in the context of atherosclerosis. Prog Lipid Res. 2019.
- [27] Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, *et al*. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2011. 96(10):E1596-605.
- [28] Erbas O, Erdogan MA, Khalilnezhad A, et al. Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. Int J Dev Neurosci. 2018. 69:68-79
- [29] Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, *et al.* Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. JCI Insight. 2019. 4(12):e128308.
- [30] Rivell A, Mattson MP. Intergenerational metabolic syndrome and neuronal network hyperexcitability in autism. Trends Neurosci. 2019. 42 (10):709-726.
- [31] Ravichandran G, Lakshmanan DK, Raju K, et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. Environ Int. 2019. 123:486-500.
- [32] Huber KC, BeMiller JN. Carboidratos. In: Damodaran S, Parkin KL. Química de alimentos de fennema. 5a. ed., Porto Alegre: Artmed. 2017.
- [33] Zhang YH, An T, Zhang RC, *et al.* Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. J Nutr. 2013. 143(9):1391-1398.
- [34] Malik VS, Li Y, Pan A, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. Circulation. 2019. 139(18):2113-2125.
- [35] Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2018.
- [36] Munetsuna E, Yamazaki M, Ohashi K, et al. Epigenetics and fructose metabolism: A new mechanism of fructose effects. In: Patel VB. Molecular Nutrition Carbohydrates. Cambridge: Academic Press. 2019.
- [37] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An american hearth associationnational heart, lung, and blood institute scientific statement. Curr Opin Cardiol. 2006. 21(1):1-6.
- [38] Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, *et al.* Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. Int J Med Sci. 2016. 13(1):25-38.
- [39] Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, et al. Fructose metabolism and metabolic disease. J Clin Invest. 2018. 128(2):545-555.
- [40] Sbem Sociedade Brasileira de Endocrinologia e

- Metabologia. Síndrome Metabólica. Rio de Janeiro: 2008. [acesso 03 jul. 2020] Disponível em: https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/.
- [41] Akbar M, Essa MM, Daradkeh G, et al. Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. Brain Res. 2016. 1637:34-55.
- [42] Mercola J. Fasting can help you live longer. Articles.mercola.com: 2016 [acesso 20 jul. 2020] Disponível em: ttps://fitness.mercola.com/sites/ fitness/archive/2016/03/25/health-benefits-fasting.aspx.
- [43] Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, et al. Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. Gastroenterology. 2017. 153(3):743-752.
- [44] Jalilvand A, Behrouz V, Nikpayam O, et al. Effects of low fructose diet on glycemic control, lipid profile and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes: A single-blind randomized controlled trial. Diabetes Metab Syndr. 2020. 14(5):849-855.
- [45] Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, et al. Fructose vs. glucose and metabolism: do the metabolic differences matter? Curr Opin Lipidol. 2014. 25(1):8-19
- [46] Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. J Clin Endocrinol Metab. 2011. 96(12):e2034-2038.
- [47] Mastrocola R, Nigro D, Cento AS, et al. High-fructose intake as risk factor for neurodegeneration: Key role for carboxy methyllysine accumulation in mice hippocampal neurons. Neurobiol Dis. 2016. 89:65-75.
- [48] Thomes PG, Benbow JH, Brandon-Warner E, *et al.*Dietary fructose augments ethanol-induced liver pathology. J Nutr Biochem. 2017. 43:141-150.
- [49] Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018. 68(5):1063-1075.
- [50] Warren KN, Beason-Held LL, Carlson OJ, et al. Elevated markers of inflammation are associated with longitudinal changes in brain function in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018. 73(6):770-778.
- [51] Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 european countries. JAMA Intern Med. 2019. 179(11):1479-1490.
- [52] Winterdahl M, Noer O, Orlowski D, et al. Sucrose intake lowers μ-opioid and dopamine D2/3 receptor availability in porcine brain. Sci Rep. 2019. 9(1):16918.
- [53] U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of agriculture. 2015–2020 Dietary guidelines for americans. 8th ed. Washington: 2015. U.S. Department of Agriculture. [acesso 20 jul. 2020] Disponível em: http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/.
- [54] Lustig RH, Mulligan K, Susan M Noworolski SM, *et al.* Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. Obesity. 2016. 24(2):453-460.
- [55] Tappy L, Rosset R. Fructose metabolism from a functional perspective: Implications for athletes. Sports Med. 2017. 47 (Suppl 1):23-32.
- [56] Schalkwijk CG, Coen DA, Stehouwer CDA, et al. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet

- coupling or bad modification. Diabetes Metab Syndr. 2004. 20:369-382.
- [57] Ferraris RP, Choe JY, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. Annu Rev Nutr. 2018. 38:41-67.
- [58] Sato T, Watanabe Y, Nishimura Y, *et al.* Acute fructose intake suppresses fasting-induced hepatic gluconeogenesis through the AKT-FoxO1 pathway. Biochem Biophys Rep. 2019. 18:100638.
- [59] Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, et al. Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. Nutrients. 2020. 12(1):94.
- [60] Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. J Physiol. 2013. 591(2):401-414.
- [61] Sweet PH, Khoo T, Nguyen S. Nonalcoholic fatty liver disease. Prim Care 2017. 44(4):599-607.
- [62] Grabherr F, Grander C, Effenberger M, et al. Gut dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease. Front Endocrinol. 2019. 10:611.
- [63] Coelho HSM. Doença hepático gordurosa não alcoólica. Revista Monotemático, Sociedade Brasileira de Hepatologia. São Paulo: Atha Comunicação e Editora. 2020. [acesso 11 jun. 2020] Disponível em: http://sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_h epato.pdf.
- [64] Sock ETN, Le KA, Ith M, *et al.* Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. Brit J Nutr. 2010. 103:939-943.
- [65] Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. Epigenetic inheritance during the cell cycle. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009. 10:192-206.
- [66] Cho HM, Kim I. Maternal high-fructose intake induces hypertension through activating histone codes on the (pro)renin receptor promoter. Biochem Biophys Res Commun. 2020. 527(3):596-602.
- [67] Yamakazy M, Munetsuna E, Yamada H, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. Life Sci. 2016. (149):146-152.
- [68] Munetsuna E, Yamada H, Yamazaki M, et al. Maternal high-fructose intake increases circulating corticosterone levels via decreased adrenal corticosterone clearance in adult offspring. J Nutr Biochem. 2019. 67:44-50.
- [69] Ornellas F, Carapeto PV, Barbosa M, et al. Sex-linked changes and high cardiovascular risk markers in the mature progeny of father, mother, or both father and mother consuming a high-fructose diet. Nutrition. 2020. 71:110612.
- [70] Yamazaki M, Munesuta E, Yamada H, et al. Maternal fructose consumption down-regulates lxra expression. Via miR-206-mediated regulation. J Nutr Biochem. 2020. 82:108386.
- [71] Yamazaki M, Yamada H, Munetsuna E, et al. Excess maternal fructose consumption impairs hippocampal function in offspring via epigenetic modification of BDNF promoter. FASEB J 2018. 32(5):2549-2562.
- [72] DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years. Nutr Diabetes. 2016. 6(3):e199.
- [73] Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. Diabetologia. 2001. 44:129-146.
- [74] Hellwig M, Henle T. Baking, ageing, diabetes: A short history of the maillard reaction. Angew Chem. 2014. 53: 10316-10329.

- [75] Puyveld KV, Mets T, Njemini R, et al. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: A systematic review. Nutr Rev. 2014. 72(10):638-650.
- [76] Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, *et al.* Dietary advanced glycation end products and risk factors for chronic disease: A systematic review of randomised controlled trials. Nutrients. 2016. 8(3):125.
- [77] Liu JL, He YL, Wang S, *et al.* Ferulic acid inhibits advanced glycation end products (AGEs) formation and mitigates the AGEs-induced inflammatory response in HUVEC cells. J. Funct. Foods. 2018. 48:19-26.
- [78] Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. Science. 1978. 200:21-27.
- [79] Monnier VM, Stevens VJ, Cerami A. Maillard reactions involving proteins and carbohydrates in vivo: relevance to diabetes mellitus and aging. Prog Food Nutr Sci. 1981. 5:315-327.
- [80] Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? Dermatoendocrinol. 2012. 4(3):259–270.
- [81] Yeh WJ, Hsia SM, Lee WH, et al. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings. J Food Drug Anal. 2017. 25(1):84-92.
- [82] Andrade CD, Fogliano V. Dietary advanced glycosylation end-products (dAGEs) and elanoidins formed through the maillard reaction: Physiological consequences of their intake. Annu Rev Food Sci Technol. 2018. 9:271-291.
- [83] Henning C, Glomb MA. Pathways of the maillard reaction under physiological conditions. Glycoconj J. 2016. 33(4): 499-512.
- [84] Horowitz GL, Ucciferro P, Anastasopoulou C. Hemoglobin A1c testing. Medscape 2019. [acesso 21 jun. 2020] Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/2049478overview?src=emailthis.
- [85] Sbem Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: Aspectos clínicos e laboratoriais. Rio de Janeiro: 2018. [acesso 08 jul. 2020] Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/images/banners/po sicionamento-3-2.pdf.
- [86] American Diabetes Association. American diabetes association standards of medical care in diabetes – 2017. 1th ed. Virgínia: 2017. Diabetes Care. [acesso 11 ago. 2020] Disponível em: https://professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_f inal.pdf.
- [87] Gugliucci A. Formation of fructose-mediated advanced glycation end products and their roles in metabolic and inflammatory diseases. Adv Nutr. 2017. 8:54-62.
- [88] Accord Study Group Action to control cardiovascular risk in diabetes study group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008. 358(24):2545-2559.
- [89] Bhattacherjee A, Datta A. Mechanism of antiglycating properties of syringic and chlorogenic acids in vitro glycation system. Food Res Intern. 2015. 77(3):540-548.
- [90] Dick WR, Fletcher EA, Shah AS. Reduction of fasting blood glucose and hemoglobin A1c using oral aloe

- vera: A meta-analysis. J Altern Complement Med. 2016. 22(6):450-457.
- [91] Olivo R, Ribeiro LGT. Os 6.000 anos de história medicinal do aloe vera. Braz J Surg Clin Res. 2016. 15(1):129-133.
- [92] Mercola J. How sugar changes your brain chemisty. Articles.mercola.com: 2020 [acesso 12 ago. 2020] Disponível em: https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2020/ 01/30/sugar-brain-chemistry.aspx.
- [93] Silva PN. Are sweetened drinks a gateway to alcohol, opiate and stimulant addiction? Summary of evidence and therapeutic strategies. Med Hypotheses. 2020. 135:109469.
- [94] Peeke P, van Aalst M. The hunger fix: The three-stage detox and recovery plan for overeating and food addiction. 1 a ed. Emmaus: Rodale. 2013.
- [95] Reichelt AC, Morris MJ, Westbrook RF. Daily access to sucrose impairs aspects of spatial memory tasks reliant on pattern separation and neural proliferation in rats. Learn Mem. 2016. 23:386-390.
- [96] Yu M, Huang H, Dong S, *et al.* High mobility group box-1 mediates hippocampal inflammation and contributes to cognitive deficits in high-fat high-fructose diet-induced obese rats. Brain Behav Immun. 2019. 82:167-177.
- [97] Harrison NA, Doeller CF, Voon V, *et al.* Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism. Biol Psychiatry 2014. 6:585-593.
- [98] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011. 10(9):819-828.
- [99] Roberts RO, Roberts LA, Geda YE, *et al.* Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. J Alzheimers Dis 2012. 32(2):329-339.
- [100] Alammar N, Stein E. Irritable bowel syndrome: What treatments really work. Med Clin North Am. 2019. 103(1):137-152.
- [101] DiNicolantonio JJ, Lucan SC. Is fructose malabsorption a cause of irritable bowel syndrome? Med Hypotheses. 2015. 85(3):295-297.
- [102] Melchior C, Desprez C, Houivet E, *et al.* Is abnormal 25 G fructose breath test a predictor of symptomatic response to a low fructose diet in irritable bowel syndrome? Clin Nutr. 2020. 39(4):1155-1160.
- [103] Zhang X, Grosfeld A, Williams E, et al. Fructose malabsorption induces cholecystokinin expression in the ileum and cecum by changing microbiota composition and metabolism. Faseb J. 2019. 33(6):7126-7142.
- [104] Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. Science. 2018. 359-1376-1383.
- [105] Stemboroski L, Schey R. Treating chronic abdominal pain in patients with chronic abdominal pain and/or irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin N Am. 2020. Versão online [acesso 15 jul. 2020] Disponível em:
 - https://www.researchgate.net/publication/342230766.
- [106] Stipp D. How intermittent fasting might help you live a longer and healthier life. 2013. Scientific American. [acesso 20 jul. 2020] Disponível em: https://www.scientificamerican.com/article/how-intermittent-fasting-might-help-you-live-longer-healthier-life/.

- [107] Fung J. The diabetes code: Prevent and reverse type 2 diabetes naturally. 1^a ed. Vancouver: Greystone Books. 2018.
- [108] Mercola J. Ketofast: Rejuvenate your health with a step-by-step guide to timing your ketogenic meals. 1a ed. Carlsbad: Hay House, Inc. 2019.
- [109] Axe J. Ketodiet: Your 30-day plan to lose weight, balance hormones, boost brain health, and reverse disease. 1ª ed. New York: Little, Brown Spark. 2019.