



RELAÇÃO DA INGESTÃO DE AÇÚCAR (FRUTOSE, GLICOSE E SACAROSE) COM A VARIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Artigo de Revisão

Área Científica de Nutrição Clínica

João Guilherme de Melo Alegrio¹

Orientadora: Professora Doutora Lélita da Conceição dos Santos^{1,2}

Coorientador: Dr. João Pedro Figueiredo^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Medicina Interna, Portugal

Índice

<i>Lista de Abreviaturas</i>	1
<i>Resumo</i>	2
<i>Abstract</i>	3
<i>Introdução</i>	4
<i>Materiais e Métodos</i>	6
<i>Resultados</i>	7
1.Frutose, glicose e sacarose	7
1.1.Considerações Gerais	7
1.1.1.Glicose	7
1.1.2.Frutose	7
1.1.3.Sacarose	8
1.2.Digestão e Metabolismo	8
1.2.1.Glicose	8
1.2.2.Frutose	10
1.2.3.Relação entre o metabolismo da frutose e da glicose	11
1.2.4.Sacarose	13
1.3.Evolução no Consumo de Açúcares	13
2.Inflamação Subclínica	16
3.Teorias que podem explicar a relação entre frutose e inflamação	17
4.Resultados de Alguns Estudos	19
4.1.Investigação Básica	19
4.1.1.Estudos Animais	19
4.1.2.Estudos em Células	20
4.2.Estudos Clínicos	21
4.2.1.“Brief Reports”	21
4.2.2.Estudos de Co-orte	23
4.2.3.Estudos Transversais (“Cross-Sectional Studies”).....	24
4.2.4.Estudos Randomizados e Controlados	24
<i>Discussão/Conclusão</i>	31
<i>Bibliografia</i>	35

Lista de Abreviaturas

SGLT1: Proteína de transporte sódio-glicose 1

GLUT2: Proteína de transporte de glicose 2

GLUT5: Proteína de transporte de glicose 5

ATP: Adenosina trifosfato

ADP: Adenosina difosfato

AMP: Adenosina monofosfato

NADH: Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido

DHAP: Dihidroxiacetona fosfato

Ga-3-P: Gliceraldeído 3-fosfato

RP: Proteína reguladora inibidora da glicocinase

PCR: Proteína C reativa

ICAM-1: Molécula solúvel de adesão intercelular

E-selectina: Molécula solúvel de adesão de leucócitos

PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogénio

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

MCP-1 / CCL2: Proteína quimiotática de monócitos 1

MCP-3: Proteína quimiotática de monócitos 3

TRX: Tioredoxina

NF- κ B: Fator nuclear κ B

IMC: Índice de massa corporal

Resumo

A inflamação subclínica é um processo chave no desenvolvimento de várias patologias, como a Diabetes *Mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares ou síndrome metabólico. O consumo de açúcares simples promove aumento da gordura visceral, o que por si só contribui para o aumento dos marcadores inflamatórios. Este trabalho tem como objetivo saber se estes açúcares influenciam a variação dos marcadores inflamatórios de forma independente do aumento da gordura corporal, que tende a levar meses a desenvolver-se.

Através da análise da literatura existente, procurou-se perceber se a alteração da dieta normal, no que toca aos açúcares simples, pode ajudar na prevenção do desenvolvimento de patologias que têm na sua origem processos inflamatórios subclínicos e até como parte do tratamento de doenças que se acompanham de estados proinflamatórios.

Os estudos analisados divergem bastante no que diz respeito aos resultados. Não há padrão identificável quer em termos das quantidades de açúcares consumidas, quer no que concerne ao tempo de exposição aos mesmos. Embora estudos com menos força estatística pareçam indicar que há de facto relação entre o consumo de açúcares e a alteração de marcadores inflamatórios, os estudos mais relevantes têm resultados muito díspares.

Há ainda muito por explorar no que diz respeito a este tema. O desenho e realização de um estudo multicêntrico com uma amostra significativa e incluindo indivíduos com diferentes hábitos alimentares que se possam comparar é fundamental para retirar conclusões mais generalizáveis. Assim, na ausência de evidência forte no presente momento, não se recomenda a diminuição da ingestão destes, para além do que já está preconizado nas guidelines da Organização Mundial de Saúde.

Palavras-chave: inflamação, frutose, sacarose, glicose, açúcar, refrigerantes.

Abstract

Subclinical inflammation is a key process on the development of numerous diseases, such as type 2 Diabetes *Mellitus*, cardiovascular diseases, or metabolic syndrome. The consumption of simple sugars promotes an increase on visceral adiposity, which can independently contribute to rising inflammatory markers. This review intends to find out if these sugars can influence the variation of inflammatory markers independently of the increase on visceral adiposity, which takes months to develop.

Through analysing current literature regarding this subject, we sought out to find if the alteration of the normal diet, with regard to simple sugars, can help in the prevention of the development of diseases that have inflammatory processes in their origin and as part of the treatment of diseases which are accompanied by proinflammatory states.

The results of the studies that were considered diverge immensely between them. There are no identifiable patterns in what concerns the amount of sugars consumed, nor in the time of exposure of the subjects to these sugars. Although studies with less statistical significance seem to agree on the causal relation between sugar consumption and the rise of inflammatory markers, more relevant ones have very different results.

There is still a lot to explore in regard of this issue. The design and realization of a multicentric study with a large number of subjects, including different kinds of diets that can be compared, is of extreme importance to get stronger conclusions. Thus, in the absence of strong evidence at the moment, the reduction of the ingestion of these sugars, more than already stated in the World Health Organization guidelines, is not recommended.

Keywords: inflammation, fructose, sucrose, glucose, sugar, “sugar sweetened beverages”.

Introdução

Têm surgido alguns estudos relacionando o consumo de açúcares simples com a variação de parâmetros inflamatórios ou mesmo a exacerbação ou o surgimento de crises inflamatórias em doentes com determinadas patologias sistêmicas. Embora haja ainda pouca bibliografia no que concerne a esta relação causal, há já margem para retirar algumas conclusões relevantes.

É importante perceber que o consumo de glicose e frutose livres (como monossacarídeos) é diferente do consumo de sacarose (dissacarídeo formado por uma molécula de glicose e uma de frutose). A sacarose, para ser absorvida, tem que ser hidrolisada em frutose e glicose, sendo depois estas moléculas absorvidas. Pelo contrário, a glicose e a frutose consumidas na sua forma livre são absorvidas mais rapidamente. Assim, se imaginarmos a mesma quantidade de frutose ingerida na sua forma livre ou como sacarose, o seu pico de concentração no sangue é diferente: mais tardio e 36-41% inferior no caso de frutose consumida na forma de sacarose (1).

Dentro dos açúcares simples, o que parece ter mais capacidade para influenciar marcadores inflamatórios é a frutose. O seu consumo tem vindo a aumentar bastante desde a década de 80, tendo para isso contribuído o crescente uso de xarope de milho rico em frutose (constituído por glicose e frutose, nas suas formas livres, com concentrações de frutose que vão dos 42% aos 90%), usado em grandes quantidades para adoçar refrigerantes, alimentos processados, cereais, entre outros (2,3). Em 2013, os refrigerantes contribuíram com 10,3% do aporte calórico diário de crianças nos Estados Unidos (3). Este aumento no consumo de frutose na sua forma livre tem vindo a ser fortemente associado ao aumento da prevalência de obesidade a nível mundial (2).

De facto, o metabolismo da frutose é diferente do dos outros açúcares simples, na medida em que pode gerar ácido úrico, cujo aumento se acompanha não raramente do aumento de marcadores inflamatórios, bem como da pressão arterial. Acresce que o metabolismo da frutose também difere do da glicose pelo facto da fosforilação desta pela enzima frutocinase não ser regulada tão eficazmente como a glicocinase ou a fosfofrutocinase. Assim, é possível que, como consequência do aumento da concentração de frutose, haja uma depleção rápida da concentração intracelular de ATP, o que leva a uma redução da concentração de Óxido Nítrico, que finalmente faz com que a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), marcador de inflamação, aumente a sua concentração (1).

O consumo de açúcares simples, com enfoque especial na frutose, promove um aumento da gordura visceral em humanos (4,5) e há estudos que defendem que aumenta a concentração lipídica no sangue (6). O aumento da gordura visceral, por si só, contribui para o aumento dos marcadores inflamatórios no sangue (7). Este trabalho procura perceber se o consumo destes açúcares tem influência na variação destes marcadores numa forma independente, isto é, não procurando relacioná-los com o aumento da gordura visceral, que tende a levar alguns meses a desenvolver-se (8).

É sabido que a inflamação subclínica é um processo chave no desenvolvimento de algumas patologias, como a Diabetes *Mellitus* tipo 2 e várias doenças cardiovasculares (2,4–6,9). O objetivo principal deste trabalho é avaliar se a alteração da dieta normal, no que toca aos açúcares simples, pode ajudar na prevenção do desenvolvimento das patologias que têm na sua origem processos inflamatórios subclínicos e até como parte do tratamento de doenças que se acompanhem de estados proinflamatórios.

Materiais e Métodos

Foi feita uma pesquisa bibliográfica sistemática, baseada em artigos publicados nos últimos 10 anos, em português ou inglês, a partir da base da PubMed. A procura foi levada a cabo com recurso ao uso dos seguintes termos: “inflamação”, “frutose”, “sacarose”, “glicose”, “açúcar”, “refrigerantes (sugar sweetened beverages) ”. O termo “inflamação” foi usado em todas as pesquisas, em combinação com um ou mais dos outros termos apresentados.

Esta pesquisa inicial revelou 231 artigos, cujos resumos foram lidos, tendo sido então aferida a qualidade e relevância destes para o presente trabalho. Finalmente, atingiu-se um total de 17 artigos que foram considerados relevantes, que foram lidos na sua totalidade. A estes, juntam-se alguns artigos citados nas publicações supracitadas, cuja pertinência obrigou a que fossem incluídos neste trabalho. Foram ainda incluídos alguns livros de bioquímica bem como as guidelines da Organização Mundial de Saúde sobre o tema.

Resultados

1.Frutose, glicose e sacarose

1.1.Considerações Gerais

1.1.1.Glicose

A glicose é talvez o monossacarídeo mais estudado e o mais importante no metabolismo humano. Pode ser encontrado, na sua forma natural, numa variedade imensa de plantas, que a produzem através da fotossíntese, e no sangue dos animais. Nas primeiras, é armazenada na forma de amido e nos animais, de glicogénio. A maioria dos hidratos de carbono consumidos pelos humanos contém glicose, maioritariamente como componente do amido e glicogénio, ou junto com outro monossacarídeo, na forma de sacarose ou lactose. É a fonte de energia de quase todos os seres vivos, seja através de mecanismos aeróbios ou anaeróbios. Industrialmente, a glicose pode ser produzida por hidrólise de amido, sendo que, neste processo, o milho é a fonte de amido usada com mais frequência, embora também possam ser usados arroz, trigo, entre outros.

1.1.2.Frutose

A frutose, também conhecida por açúcar da fruta, é um monossacarídeo simples. É, dentro destes, o que tem maior poder adoçante, sendo por isso o que dá maior parte do poder adoçante da sacarose. Está presente, na sua forma natural, em frutas de árvore, bagas, flores, mel e tubérculos, onde se encontra maioritariamente ligada à glicose, formando o dissacarídeo sacarose, estando também presente na sua forma livre, em maior ou menor quantidade, na maior parte destes. Já a frutose cristalina, processada, é definida como sendo frutose “pura” (tem que ter pelo menos 98% de frutose, sendo os restantes 2% água e minerais) e é obtida através do milho, compreendendo vários passos de processamento até ao produto final, que se aproxima de 100% de frutose pura. Há ainda outra forma de consumir frutose como monossacarídeo

simples, o xarope de milho rico em frutose, composto por glicose e frutose, nas suas formas livres, disponível com concentrações de frutose que se situam entre 42 e 90%, sendo o mais utilizado o de 55%.

1.1.3.Sacarose

A sacarose é um dissacarídeo que, na natureza, está presente numa variedade enorme de plantas e constituintes de plantas. É constituída por uma molécula de glicose e outra de frutose. Industrialmente, é extraída da cana-de-açúcar e da beterraba, chegando até nós na forma de açúcar refinado. Pode ser encontrada em quase todos os alimentos processados, funcionando como um aditivo usado para melhorar o sabor, bem como para ajudar no seu processo de conservação.

1.2.Digestão e Metabolismo

1.2.1.Glicose

É sabido que o organismo só consegue absorver hidratos de carbono como monossacarídeos. Assim, visto que quase todos os hidratos de carbono que consumimos são constituídos no seu todo ou em parte por glicose, estes hidratos de carbono complexos têm que ser hidrolisados para poderem ser absorvidos. Alguns destes hidratos de carbono começam a ser hidrolisados na boca, como é o caso do amido e do glicogénio, por exemplo, por ação da amilase salivar, dando origem ao dissacarídeo maltose (junção de duas moléculas de glicose). No entanto, alguma parte deste amido e glicogénio pode não ter tempo de ser hidrolisado a maltose na boca, seja porque a ingestão é acompanhada de outros alimentos que retardam a sua metabolização, seja por se verificar uma ingestão demasiado rápida dos mesmos, havendo por isso outra amilase que atua mais a jusante no ciclo digestivo - no duodeno - destes hidratos de carbono, a amilase pancreática, que converte os restantes hidratos de carbono complexos em maltose. Nesta fase, a maltose e outros dissacarídeos que tenham sido consumidos, como a

sacarose ou a lactose, têm que ser convertidas a monossacarídeos, processo catabolizado pelas enzimas maltase, sacarase e lactase, respetivamente.

A maior parte da absorção da glicose como monossacarídeo ocorre no intestino delgado e dá-se através de um processo de transporte passivo, entrando no enterócito pela ação da proteína de transporte sódio-glicose 1 (SGLT1) e saindo para a corrente sanguínea pela proteína de transporte de glicose 2 (GLUT2). Esta proteína tem afinidade relativamente baixa para a glicose, estando por isso a quantidade absorvida proporcionalmente relacionada com a quantidade disponível. Após a absorção intestinal, a glicose é transportada até ao fígado, onde segue um de dois caminhos: pode ser metabolizada com vista a produzir energia, num processo conhecido como glicólise, ou ser armazenada na forma de glicogénio, se houver alta disponibilidade energética.

A glicólise é um processo já amplamente estudado e altamente regulado. Consiste, em termos gerais, na metabolização de uma molécula de glicose que culmina com a formação de 2 moléculas de piruvato. Durante estas reações são geradas duas moléculas de ATP e duas de NADH, que atuam como reservas de energia prontas a ser utilizadas. Numa primeira fase, a glicose é convertida em frutose 1,6-bifosfato através de uma fosforilação, seguida de uma isomerização e uma segunda fosforilação. O objetivo desta fase é manter a glicose dentro da célula e gerar um composto que consiga ser clivado em dois fragmentos de 3 carbonos, sendo este processo final um passo irreversível da glicólise. Finalmente, quando estas moléculas são oxidadas a piruvato, gera-se ATP, consumando-se assim o objetivo major desta via metabólica (10,11).

Quanto à regulação desta via, que se sabe ser extremamente controlada, dá-se com o objetivo de satisfazer duas necessidades principais da célula: a produção de ATP, gerada pela

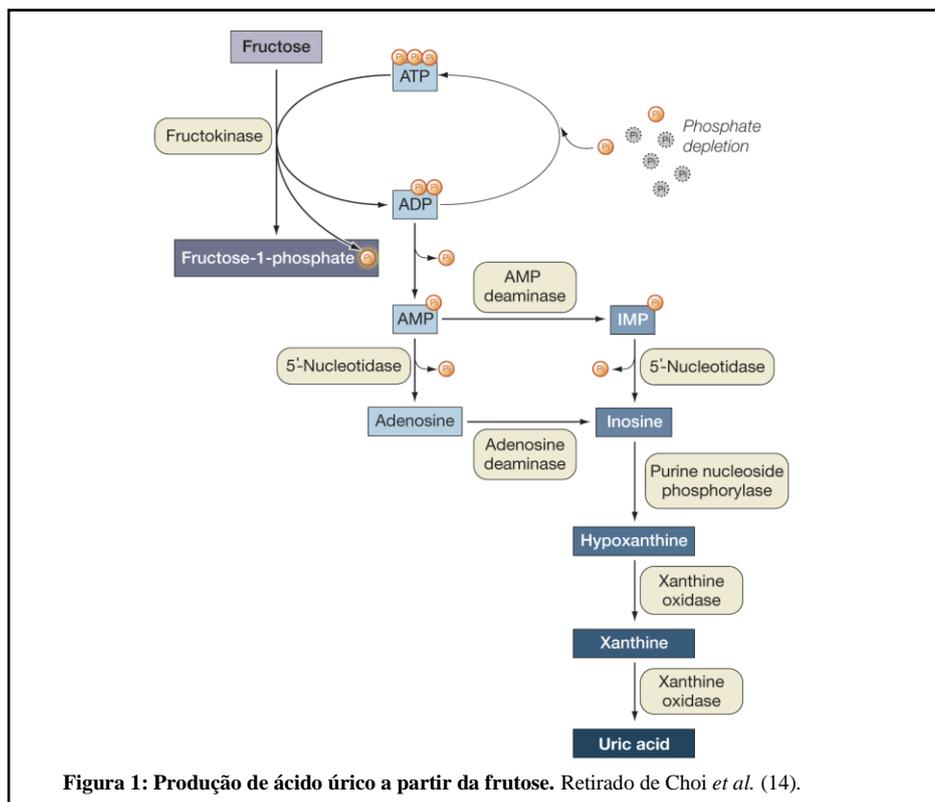
degradação da glicose, e o fornecimento de substratos para reações de síntese, do qual é exemplo a síntese de ácidos gordos. Na glicólise, as reações catalisadas pela hexocinase (glicocinase), fosfofrutocinase e piruvato-cinase são virtualmente irreversíveis, sendo, por essa razão, locais ideais de controlo desta via. Destas, a mais importante é sem dúvida a fosfofrutocinase, inibida por altos níveis de ATP, baixando assim a sua afinidade pela frutose 6-fosfato. Pelo contrário, altos níveis de AMP estimulam a ação desta enzima, de forma a responder às necessidades energéticas da célula. Por outro lado, esta também é inibida por pH excessivamente ácido, para prevenir a formação excessiva de lactato, um dos produtos da metabolização do piruvato. Há vários outros mecanismos de regulação desta enzima e das supracitadas, sendo que o objetivo aqui é apenas perceber o estreito controlo a que esta via está sujeita quando comparada, por exemplo, com a via de degradação da frutose (11).

1.2.2.Frutose

Na sua forma livre, como monossacarídeo, a frutose é diretamente absorvida pelo intestino delgado, através de um processo de transporte passivo mediado pela GLUT5. A sua saída do enterócito é feita através da GLUT2, tal como acontece com a glicose. Após a sua absorção intestinal, a frutose inicia o seu percurso até ao fígado, onde a maior parte será metabolizada. O fígado não é o único órgão que metaboliza a frutose, mas é responsável por mais de metade do total e é aquele que representa o principal foco de preocupação (12). No fígado, através de um processo conhecido por frutólise, a frutose é fosforilada pela frutocinase, num processo dependente do ATP, gerando frutose 1-fosfato. Esta, pela ação da frutose 1-fosfato aldolase, dá origem a uma molécula de Gliceraldeído e uma de Dihidroxiacetona fosfato (DHAP). As duas, através de processos diferentes, dão origem a uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato (Ga-3-P) cada. A partir deste ponto, estas 2 moléculas integram uma via de metabolismo semelhante à da glicose, que culmina na formação de piruvato. Finalmente, o

piruvato pode seguir algumas vias diferentes, que podem gerar etanol, lactato ou acetil-CoA (que integrará o ciclo de Krebs), dependendo da disponibilidade de oxigênio (10).

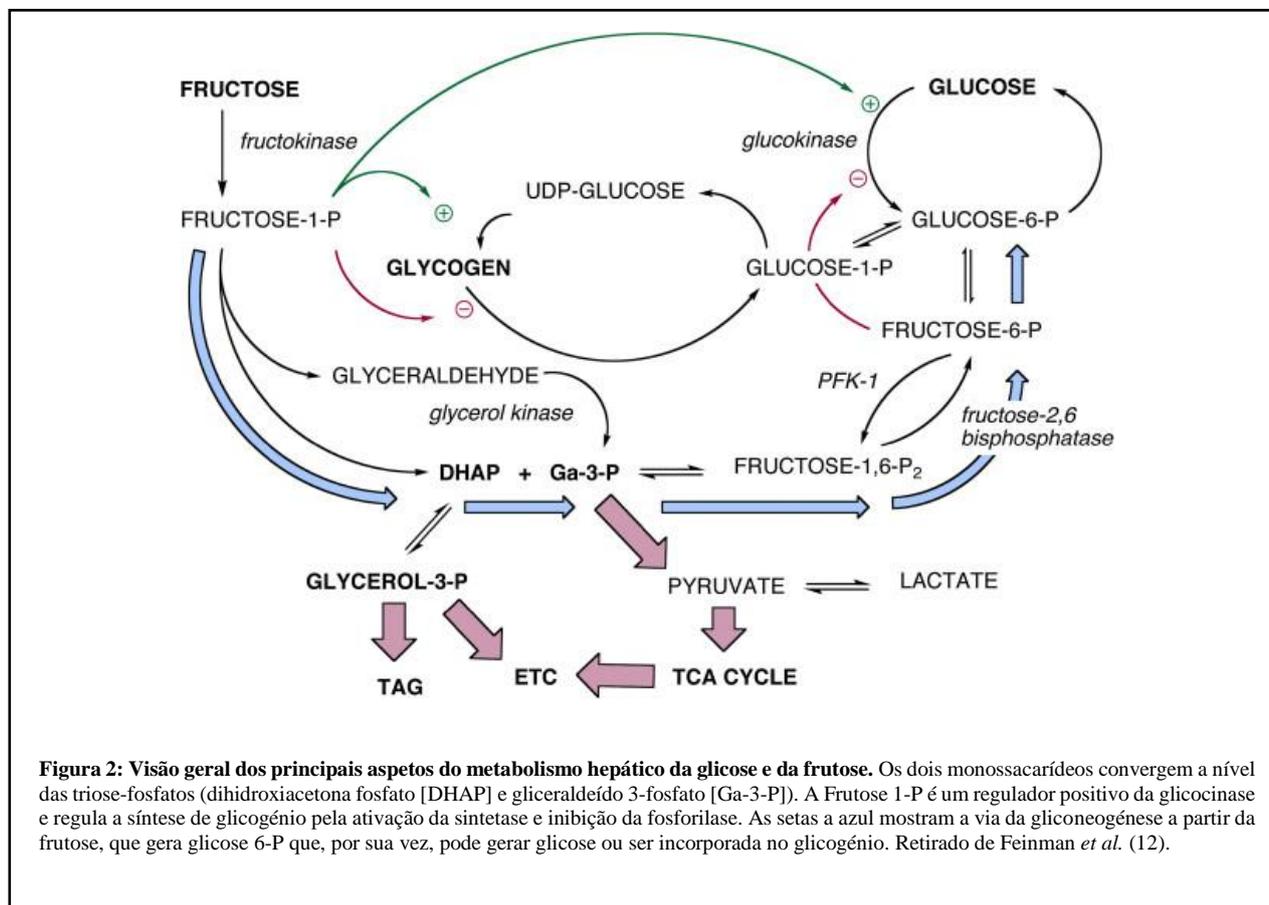
Na fase inicial deste processo, mediada pela frutocinase, uma molécula de ATP é consumida, gerando ADP. Como a regulação da frutocinase é escassa, a produção de ADP está quase somente dependente da quantidade de frutose absorvida, o que pode ser um problema, visto que o ADP é parte fundamental na produção de ácido úrico (Figura 1), molécula que pode estar ligada, direta ou indiretamente, ao aumento dos marcadores proinflamatórios. Estudos indicam mesmo que a frutose é o único monossacarídeo capaz de induzir a produção de ácido úrico (13,14).



1.2.3. Relação entre o metabolismo da frutose e da glicose

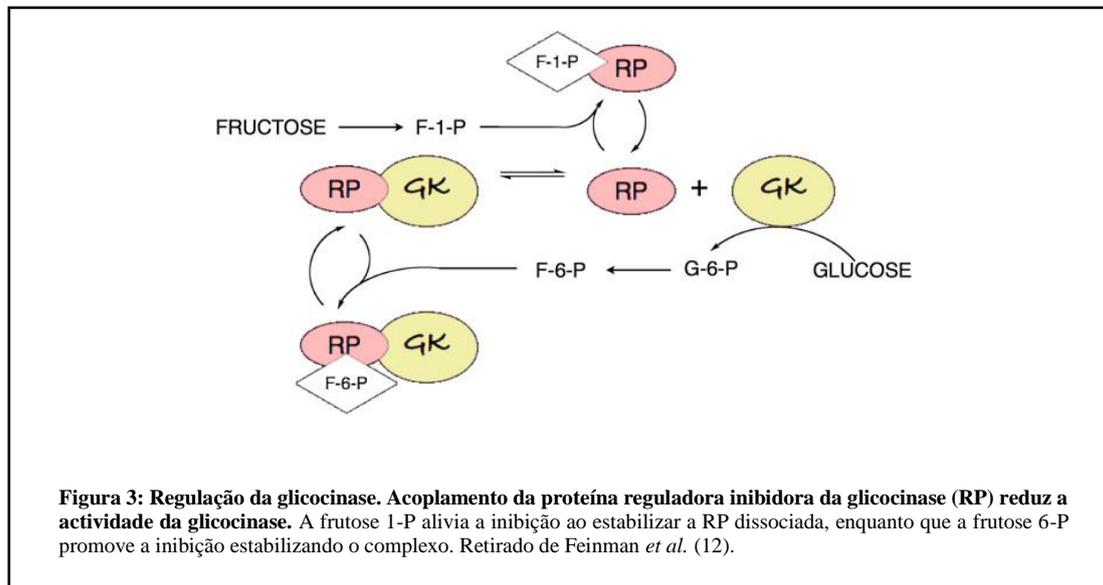
Apesar de a frutocinase não ser regulada alostericamente, em condições de elevada disponibilidade energética (elevado consumo de frutose) a fosfofrutocinase é inibida pelo ATP e por um feedback longo pelo citrato. De forma semelhante, a frutose 1,6-bifosfatase é

estimulada pelo aumento do ATP. Conjuntamente, estes dois fenómenos levam a um aumento da gliconeogénese pela via das triose-fosfatos (via a azul, Figura 2), conversão de frutose a glicose e aumento do potencial para a síntese de glicogénio (12).



A Frutose 1-fosfato, produto da degradação da frutose, exerce controlo alostérico positivo na glicocinase, através da regulação da Proteína Reguladora Inibidora da Glicocinase (RP), proteína que reduz a afinidade da glicocinase para o seu substrato. A Frutose 1-fosfato liga-se à RP, deixando assim a glicocinase livre para receber o seu substrato (glicose), aumentando a sua afinidade para a glicose. Por outro lado, a Frutose 6-fosfato, produto da degradação da glicose, exerce controlo alostérico negativo na RP, baixando a sua afinidade para a glicose (Figura 3). Assim, pensa-se que a frutose poderá representar um sinal metabólico de afluência energética, visto que é capaz de recrutar glicose adicional via alívio da inibição da glicocinase. Como o fígado humano evoluiu num ambiente onde os dois monossacáridos eram

virtualmente sempre apresentados em conjunto, a administração exclusiva de frutose pode ser entendida como anormal para o fígado. Daqui, conclui-se que a frutose aumenta direta e indiretamente a ação dos intermediários da via glicolítica (12).



1.2.4.Sacarose

Uma vez consumida, esta tem que ser hidrolisada pela enzima sacarase, processo do qual resulta uma molécula de glicose e outra de frutose, as quais são posteriormente absorvidas e metabolizadas como anteriormente descrito. A principal diferença prende-se com o facto de estes monossacarídeos demorarem mais tempo a ser absorvidos, o que leva a que o pico de concentração de frutose no sangue seja diferente: mais tardio e 36-41% inferior no caso de frutose consumida na forma de sacarose (1), quando comparado com a ingestão dos monossacarídeos na sua forma livre.

1.3.Evolução no Consumo de Açúcares

As primeiras referências a padrões alimentares em primatas referem que o consumo de frutose, como de todos os hidratos de carbono, era muito ocasional. Acredita-se que a disponibilidade deste monossacarídeo era pequena e que, por isso, era consumido muito

casualmente. No período paleolítico, em que os nossos antepassados passavam por variações muito grandes naquilo que eram os recursos alimentares disponíveis, a evolução foi privilegiando a preservação das vias metabólicas que promoviam as reservas de gordura e glicogénio, para ser mais fácil de ultrapassar os tempos mais adversos em termos de disponibilidade alimentar (12).

Com a revolução industrial e o advento das indústrias dos cereais, refrigerantes e confeitarias, o consumo de frutose e de açúcares em geral aumentou significativamente. Mas foi por volta de 1970, altura em que foi introduzido no mercado o xarope de milho rico em frutose, que o consumo de frutose na forma livre aumentou exponencialmente. Deste o início do século XX até 2014, dados revelam que o consumo de frutose quadruplicou, muito pela rápida expansão na utilização deste xarope (6).

Dados que reportam ao ano de 1700 revelam que, em média, cada indivíduo (residente nos EUA e Reino Unido) consumia 1,8Kg de açúcar por ano. Em contrapartida, estudos na população destes mesmos países referentes a 2010 revelam um enorme aumento nestes valores, para números na casa dos 68Kg/ano, sendo que 15% da população dos EUA, em 2010, consumiu mais de 130g de frutose diários (cerca de 91Kg de açúcar por ano). Isto representa um aumento de 50 vezes no consumo de açúcar nos últimos 300 anos (15).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o consumo de açúcares livres (monossacarídeos e dissacarídeos adicionados a alimentos e bebidas, bem como açúcares naturalmente presentes no mel, sumos de fruta e xaropes) deve ser reduzido durante a vida (recomendação forte) para valores inferiores a 10% do aporte calórico total (recomendação forte). Ainda que com menor grau de certeza, sugere que o consumo de açúcares livres seja inferior a 5% do aporte calórico total (recomendação condicional) (16). Torna-se portanto

preocupante que, nos EUA, em 2013, os refrigerantes tenham contribuído com 10,3% do aporte calórico total em crianças (3), o que não corresponde de todo à percentagem total de açúcares consumidos, visto que só estão contabilizados os refrigerantes.

2. Inflamação Subclínica

Está amplamente estudado que a inflamação subclínica é um processo chave no desenvolvimento de algumas patologias, como a Diabetes *Mellitus* tipo 2 e várias doenças cardiovasculares, sendo também frequentemente observada em doentes com Síndrome Metabólico, estando direta e independentemente ligada ao aumento da gordura corporal (2,4–6,9). Na aterosclerose em particular, que se destaca aqui por ser a causa de 80% de todas as mortes súbitas de causa cardíaca, o processo inflamatório está ligado a todas as fases do seu desenvolvimento (17).

Neste trabalho, compilam-se vários estudos que analisam uma variedade considerável de marcadores inflamatórios. O melhor estudado é a Proteína C Reativa (CRP). Nove estudos (2–7,9,18,19) avaliam o efeito que os diversos açúcares produzem na inflamação através do estudo desta proteína de fase aguda. É um marcador fiável de inflamação sistémica e fortes evidências apontam para que seja um preditor de eventos cardiovasculares futuros (17). A Molécula Solúvel de Adesão Intercelular (ICAM-1) foi analisada em três estudos (1,7,18), bem como o Inibidor do Ativador do Plasminogénio (PAI-1) (4,7,20) e a Interleucina 6 (IL-6) (5,7,9). A Proteína Quimiotática de Monócitos 1 (MCP-1 ou CCL2) é estudada em dois trabalhos (4,7), bem como a Molécula Solúvel de Adesão de Leucócitos (E-selectina) (4,7). Por fim, duas proteínas são apenas referidas num estudo, a Proteína Quimiotática de Monócitos 3 (MCP-3) (9) e a Haptoglobina (19).

3. Teorias que podem explicar a relação entre frutose e inflamação

Várias teorias têm vindo a ser desenvolvidas com vista a explicar a possível relação da frutose com a variação de mediadores proinflamatórios.

Kuzma *et al.* (5) sugere que o consumo elevado de frutose, ao aumentar a translocação bacteriana e de endotoxinas do lúmen intestinal para a circulação portal, possa ativar a inflamação hepática, bem como sistémica de baixo grau. Esta teoria é validada em parte na medida em que há estudos animais que verificaram que, de facto, a frutose é capaz, de uma forma independente, e mesmo para consumos de curto prazo em condições isocalóricas, de induzir esta translocação bacteriana em primatas (21), bem como em ratos (20), embora haja ainda falta de evidência científica forte deste fenómeno em humanos. Os mesmos autores expõem ainda que a lipogénese de novo hepática é um determinante major da produção de fetuína-A que, por sua vez, pode funcionar como um chaperon para ácidos gordos livres e contribuir para a ativação de vias inflamatórias dos macrófagos. Há alguma controvérsia em relação à evidência de que a frutose estimula de facto a lipogénese de novo hepática, sendo que dois artigos de revisão acerca de potenciais efeitos negativos da frutose (12,22) chegam à mesma conclusão, de que de facto em estudos animais há forte evidência desta relação causal, sendo que estudos em humanos têm resultados divergentes.

Glushakova *et al.* (1) provou *in vitro* que a frutose é capaz de reduzir a concentração de óxido nítrico em células endoteliais humanas, tanto por diminuição da expressão da óxido nítrico sintetase como por depleção da concentração de ATP. Este fenómeno é capaz de induzir a expressão de ICAM-1, uma molécula inflamatória, e aumentar a sua concentração celular. Um estudo dos mesmos autores em ratos provou que, mesmo para concentrações de frutose consideradas possíveis de atingir na dieta normal (20% do aporte energético total diário, sendo que a média nos Estados Unidos da América ronda os 15,8% (23)), a expressão e concentração

desta molécula no endotélio renal aumentaram mesmo sem se desenvolver síndrome metabólica nos animais, provando assim que a indução desta molécula pode ocorrer antes ou até de forma independente do desenvolvimento de síndrome metabólica.

Vários autores (2,24) sugerem ainda a potencial ativação pela frutose da via inflamatória NF- κ B, um dos mediadores intracelulares major da inflamação vascular, como potencial mecanismo para a indução de inflamação. Glushakova *et al.* (1) demonstrou *in vitro* que a frutose, tendo aumentado alguns marcadores inflamatórios em células endoteliais humanas, não ativou esta via, pelo que se teorizou que a frutose consiga activar uma via inflamatória distinta.

4.Resultados de Alguns Estudos

4.1.Investigação Básica

4.1.1.Estudos Animais

Um estudo levado a cabo por Kavanagh *et al.* (21) comparou o efeito da frutose da dieta na translocação microbiana (passagem de bactérias vivas ou produtos de bactérias intestinais para locais extraintestinais) em primatas controlados caloricamente. Durante 6 semanas, 17 animais foram alimentados com uma dieta isocalórica rica em frutose e pobre em gordura e 10 com uma dieta isocalórica pobre em frutose e em gordura, sendo este último o grupo controlo. No primeiro grupo a translocação microbiana e lesão hepática foram marcantes e estatisticamente significativas e ocorreram sem haver alteração da integridade intestinal, bem como a inflamação periportal, que se provou ocorrer de forma independente das mudanças na adiposidade corporal total e hepática.

Kanuri *et al.* (20) estudou o papel do PAI-1, proteína proinflamatória e protrombótica, na esteatose induzida por frutose em ratos. Durante 6 semanas, dois tipos de ratos foram alimentados com uma bebida a 30% de frutose ou com água como única fonte líquida, tendo sido o resto da dieta igual para todos. Foram usados dois tipos de ratos diferentes, ratos “wild” e ratos PAI-1 negativos, que funcionaram como controlo. Nos primeiros, a expressão de PAI-1 nos fígados dos ratos alimentados com frutose aumentou de forma estatisticamente relevante e, apesar do nível de translocação microbiana para a veia porta ter sido semelhante nos ratos “wild” e PAI-1 negativos, só nos primeiros é que se verificou acumulação de gordura hepática. Assim, os autores concluem sugerindo que a frutose, além de determinar aumento deste marcador inflamatório, também determina, através da ação direta deste, o aparecimento de esteatose hepática.

Segundo estes dois estudos animais, a frutose consegue produzir uma resposta inflamatória nestas espécies, através do aumento da translocação microbiana para a circulação portal. Ambos os estudos comparam apenas a frutose com um grupo controlo, faltando perceber se os efeitos seriam semelhantes ou não quando comparados com um grupo exposto à glicose. Tendo isto em conta, é difícil estabelecer uma relação independente entre a frutose e a inflamação visto que não fica esclarecido se poderá ser um efeito transversal ao aporte de hidratos de carbono no geral. Contudo, têm a vantagem de, como são feitos em animais, não possuírem o viés de quase todos os estudos clínicos em humanos relacionados com a dieta, que é o controlo da mesma. Aqui, ao contrário da maior parte dos estudos em humanos, foi possível excluir o excesso de aporte calórico total como possível causa das alterações.

4.1.2. Estudos em Células

Glushakova *et al.* (1) investigou se a frutose, em concentrações passíveis de ser atingidas na dieta americana, consegue induzir mudanças proinflamatórias em células endoteliais humanas. Para isso, em células do endotélio da aorta de humanos, estudou os potenciais efeitos deste monossacarídeo na molécula inflamatória ICAM-1. Todas as células tiveram como meio de cultura glicose a 5mM (concentração fisiológica), sendo que a um dos grupos (controlo) não foi adicionada frutose e ao outro grupo foi adicionada frutose em níveis fisiológicos (0,25mM e 1mM). É necessário salientar que o valor normal de frutose no sangue varia entre 0,1-0,25mM, sendo que sobe para 0,25-0,8mM após ingestão oral de 18-100g de frutose (um refrigerante de 30cl tem aproximadamente 17g de frutose). Em média, cada americano consome 70-80g por dia de frutose, sendo que em até 20% da população este número é superior a 100g diários (25).

Concluiu-se que, nestas células, a frutose induziu a expressão de ICAM-1 de uma forma dose-dependente e tempo-dependente. O mecanismo, já explicado anteriormente, tem por base a depleção da concentração de óxido nítrico endotelial, por redução da expressão da óxido

nítrico sintetase e depleção de ATP. Pela primeira vez provou-se que, para concentrações de frutose facilmente alcançáveis numa dieta comum, a frutose induziu alterações proinflamatórias e disfunção endotelial em células vasculares humanas.

Contudo, este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, visto que este efeito provou ser dose-dependente, a maneira como a frutose é consumida pode ser importante, uma vez que, se consumida pura, alcança um pico sanguíneo mais alto do que se for consumida na forma de sacarose. Ora, embora o xarope de milho rico em frutose tenha vindo a ser crescentemente utilizado, a disponibilidade comercial da frutose livre ainda não é tão ampla como a da sacarose. Depois, esta relação também provou ser tempo-dependente, o que, tendo em conta que no presente estudo se fizeram avaliações às 24 e 48h, também é um obstáculo à força das conclusões daqui extraídas, visto que o pico de frutose sanguíneo no sangue após consumo dura normalmente entre 1-2h.

4.2. Estudos Clínicos

4.2.1. “Brief Reports”

Choi *et al.* (9) estudou o efeito da ingestão de glicose em 16 marcadores plasmáticos de inflamação e stress oxidativo em pacientes com ou sem Diabetes *Mellitus*. Os indivíduos diabéticos conhecidos foram excluídos à partida, sendo que dos 54 restantes, 30 foram classificados como não diabéticos, 14 como pré-diabéticos e 10 como diabéticos de novo. Em jejum, os participantes foram submetidos à prova de tolerância oral à glicose (75g de glicose) e foram recolhidas análises aos 60 e 120 minutos. Verificou-se uma ligeira descida dos valores da PCR, em contraste com um aumento das IL-6 e IL-8 e da MCP-3. Quanto ao TRX (tioredoxina), aumentou nos doentes não-diabéticos e diminuiu nos doentes com esta doença. Este parece ser o único estudo a reportar uma descida da PCR em resposta à ingestão de glicose, sendo que a maioria dos estudos não demonstram qualquer efeito, não se tendo encontrado

qualquer justificação para o sucedido. Quanto à subida dos valores das Interleucinas 6 e 8 e da MCP-3 (citocina que atrai monócitos/macrófagos para locais de inflamação) após ingestão de glicose, pode significar envolvimento destas na patogénese da Diabetes *Mellitus* e suas complicações. Por fim, o resultado díspar entre os grupos com e sem Diabetes *Mellitus* na TRX (enzima antioxidante libertada pelas células em resposta ao stress oxidativo), pode ser explicado pelo facto de os valores iniciais desta enzima, no grupo com Diabetes, terem sido muito elevados desde o início, sendo que até diminuíram um pouco no final, por oposição ao outro grupo, em que os valores iniciais eram muito baixos. Assim, uma conclusão possível prende-se com o facto de os diabéticos terem uma menor reserva antioxidante por apresentarem um estado proinflatório basal superior aos não-diabéticos.

Brymora *et al.* (18) investigou se uma dieta baixa em frutose influencia os valores dos marcadores inflamatórios em doentes com doença renal crónica (estádios 2 e 3). Durante 6 semanas, 28 Doentes com média de 59 anos passaram das suas dietas comuns (em que, em média consumiam 60g diários de frutose) para uma dieta com 12g de frutose por dia. Depois, retomaram a sua dieta anterior durante mais 6 semanas. Os valores de ácido úrico baixaram um pouco mas não atingiram significância estatística, enquanto que os valores da PCR e da ICAM-1 reduziram de forma estatisticamente relevante com a dieta pobre em frutose. Os valores de PCR voltaram aos valores iniciais após o retomar da dieta normal, enquanto que os valores da ICAM-1 se mantiveram reduzidos. Esta persistência dos valores mesmo após reintrodução da frutose na dieta pode ter a ver com o facto de o transportador intestinal da frutose poder ter sido infrarregulado aquando da dieta com baixa frutose, e de, por esta razão, a absorção da frutose consumida posteriormente poder ter estado alterada. Porém, este estudo apresenta várias limitações significativas, como por exemplo o facto de os doentes terem perdido, em média,

1Kg, o que, embora não tenha significância estatística, pode representar alguma melhoria nos padrões gerais de alimentação e estilo de vida, que não foram tidos em conta no presente estudo.

Os dois estudos apresentados apresentam limitações em comum, que derivam do próprio desenho dos estudos, que procuram ser estudos preliminares sobre temas em fase inicial de discussão. Primeiro, o baixo número de participantes não permite tirar conclusões com grande grau de evidência estatística. Depois, e mais importante, nenhum dos estudos apresenta grupos de controlo nem, no primeiro caso, comparação com consumo de frutose, e no segundo caso, comparação com ausência de glicose na dieta, o que claramente enfraquece as conclusões de ambos. Assim, estes visam apenas expor resultados iniciais que indicam necessidade para posterior investigação com estudos desenhados de forma a produzir evidências de maior qualidade.

4.2.2. Estudos de Co-orte

Willet *et al.* (14) compilou resultados recolhidos ao longo de 22 anos, numa população de 78906 enfermeiras norte-americanas sem história de gota que, de 2 em 2 anos (entre 1984 e 2006), preencheram inquéritos acerca do consumo de refrigerantes, com o objetivo de perceber se os refrigerantes (em especial a frutose, único hidrato de carbono conhecido capaz de aumentar as concentrações de ácido úrico) aumentavam o risco destas virem a desenvolver gota. Concluiu-se que as mulheres que consumiam regularmente 1 refrigerante (33cl – equivalente em frutose de cerca de 18g) por dia têm um risco 74% maior de desenvolver esta patologia. Afirma-se ainda que 70% destas mulheres desenvolveram síndrome metabólica.

Apesar de neste estudo não se estudar diretamente a variação dos marcadores inflamatórios, estes estão frequentemente aumentados tanto nos doentes com elevados níveis

de ácido úrico sanguíneo (26) como nos doentes com síndrome metabólico (1,4), pelo que se considerou relevante incluí-lo neste trabalho.

4.2.3. Estudos Transversais (“Cross-Sectional Studies”)

Kosova *et al.* (3), a partir da base de dados do “National Health and Nutrition Examination Survey”, estudou a relação entre o consumo de bebidas com açúcares adicionados (refrigerantes, bebidas desportivas e energéticas, leite com chocolate) e os marcadores cardiometabólicos em 4880 crianças dos 3-11 anos. Analisaram-se diversos marcadores cardiometabólicos entre os quais a PCR, o colesterol HDL e o perímetro abdominal, que foram os únicos a atingir a relevância estatística. Concluiu-se que o elevado consumo destas bebidas se associa de forma independente ao aumento da PCR e do perímetro abdominal bem como à diminuição do colesterol HDL. Discute-se ainda um aspeto fundamental que tem a ver com o facto de as crianças que consomem mais bebidas adoçadas com açúcar não compensarem este aumento do aporte calórico com refeições menos energéticas, tendo assim um aumento total do aporte calórico diário. Sob este ponto de vista, poder-se-ia pensar que as alterações verificadas poderiam ter influência desta variável, mas através de várias regressões lineares confirmou-se que de facto existe uma relação independente entre o consumo destas bebidas e as alterações metabólicas supracitadas, com especial ênfase para o aumento da PCR, marcador inflamatório de elevada fiabilidade.

4.2.4. Estudos Randomizados e Controlados

Kuzma *et al.* (5), num estudo cruzado (“cross-over”) duplamente cego, procurou perceber se a frutose, o xarope de milho rico em frutose e a glicose influenciam de forma diferente a inflamação sistémica (através dos marcadores PCR e IL-6). Focou-se apenas na inflamação aguda, isto é, que acontece no curto prazo antes de haver aumento de peso. De forma paralela, tinha como segundo objetivo procurar saber se havia alterações inflamatórias no tecido

adiposo e alterações na permeabilidade intestinal. Foram selecionados 24 adultos com peso normal sem malabsorção de frutose que, durante 3 períodos de 8 dias, consumiram 25% do aporte calórico total diário em bebidas adoçadas com frutose, xarope de milho rico em frutose ou glicose. A dieta adotada foi standerdizada para todos e houve um período de “wash-out” de 20 dias entre cada intervenção. Apesar de os sujeitos terem consumido em média mais 16% das calorias diárias inicialmente planeadas, não houve alterações de peso significativas. Concluiu-se que nenhuma das três diferentes bebidas afetou os marcadores de inflamação sistémica nem os marcadores inflamatórios do tecido adiposo. Também não se verificou qualquer alteração nos marcadores de permeabilidade intestinal.

Jameel *et al.* (6), num estudo cruzado unicamente cego, estudou os efeitos agudos do consumo de frutose, glicose e sacarose nos valores sanguíneos de lípidos e inflamação sistémica. Catorze indivíduos saudáveis dos 18-60 anos consumiram, de manhã e em jejum, uma de três bebidas isocalóricas com 50g de frutose, glicose ou sacarose (correspondentes a 8% do aporte calórico diário total) em três ocasiões diferentes e foram recolhidas amostras de sangue aos 30, 60 e 120 minutos. O marcador inflamatório estudado foi a PCR, que subiu de forma estatisticamente significativa na intervenção com frutose comparavelmente à glicose, mas não atingiu significância estatística quando comparada com a sacarose. O facto do consumo das bebidas se ter verificado de manhã e em jejum pode ter induzido uma menor alteração nos parâmetros estudados, uma vez que, com grande probabilidade, a maior parte do açúcar consumido foi usado para repor as reservas de glicogénio e produzir energia mas, como as bebidas foram consumidas sem nenhum outro acompanhamento nutricional, foi possível concluir que as alterações foram de facto unicamente resultado do consumo destes açúcares, bem como eliminar o fator confusional que é transversal a quase todos os estudos deste género, o aumento do aporte calórico total.

Silbernagel *et al.* (4), num estudo paralelo e unicamente cego, estudou os efeitos de quantidades muito altas (150g por dia) de frutose ou glicose nos marcadores inflamatórios PAI-1, MCP-1 e PCR de 20 sujeitos com idade média de 31 anos e IMC médio de 26Kg/m², que adotaram esta dieta durante 4 semanas. Concluiu-se que, para estas quantidades de frutose e glicose, não se verificaram alterações em nenhum dos marcadores inflamatórios, nem variações relevantes entre os dois monossacarídeos. Contudo, há que salientar que se tratou dum estudo pequeno, que durou pouco tempo e em que os sujeitos tinham baixo risco cardiometabólico. O facto de ser um estudo paralelo por oposição a um estudo cruzado pode também ter limitado as conclusões a tirar. Trata-se ainda de um estudo em que os sujeitos estavam a cumprir as indicações a partir das suas residências e só se apresentaram para fazer análises no início e no fim do estudo, o que torna difícil o controlo do cumprimento do protocolo, havendo sempre a possibilidade de alguns sujeitos não terem cumprido à risca as indicações o que, num estudo de tão pequena dimensão, pode fazer grande diferença a nível da qualidade das conclusões.

Aeberli *et al.* (2), num estudo cruzado, procurou perceber se o consumo baixo (40g diárias) a moderado (80g diárias) de bebidas adoçadas com frutose, glicose e sacarose promove inflamação em homens jovens e saudáveis. Um total de 29 sujeitos foram submetidos a 6 intervenções de 3 semanas cada com as diferentes concentrações de cada bebida (40 e 80g de glicose, 40 e 80g de frutose, 80g de sacarose e um grupo com conselho dietético para consumir baixas quantidades de frutose). Concluiu que mesmo com baixas doses de frutose (40g, equivalente a 6,5% do aporte calórico total) foram evidentes variações com significância estatística nos marcadores inflamatórios. A PCR, marcador inflamatório estudado por estes autores, subiu após todas as intervenções, sendo que subiu 60% no grupo com 40g de frutose e 110% no grupo com 80g de frutose, por oposição a subidas de 89% no grupo com 80g de glicose. O grupo com 80g de sacarose, como seria de esperar, visto que esta é constituída por

uma molécula de cada das supracitadas, subiu 105%. Regista-se assim diferença relevante entre a variação dos marcadores proinamatórios após consumo de glicose e de frutose. Os autores referem que, ao conhecimento deles, este foi o primeiro estudo que mostrou que bebidas com açúcares adicionados elevam marcadamente as concentrações de PCR em humanos. Porém, este estudo reveste-se de algumas limitações, desde o tempo curto de cada intervenção (3 semanas), à possibilidade do período de “wash-out” (4 semanas) entre cada intervenção poder não ter sido suficiente para eliminar todos os efeitos da intervenção anterior, ou ao facto de, ainda que a concentração em açúcares destas bebidas possa ser facilmente atingível numa dieta comum, não estarem amplamente disponíveis no mercado bebidas exclusivamente com glicose ou frutose livres.

Sørensen *et al.* (19), num estudo paralelo, estudou o efeito da sacarose nos marcadores inflamatórios de humanos com excesso de peso. Durante 10 semanas, 19 pessoas com um IMC médio de 28kg/m² consumiram, de acordo com o seu peso inicial, 125, 150 ou 175g de sacarose por dia e 18 pessoas com o mesmo IMC médio consumiram quantidades equivalentes de adoçantes artificiais (aspartame, ciclamato, acesulfame de potássio e sacarina). Enquanto que no grupo que consumiu sacarose a PCR subiu 6% de maneira estatisticamente não significativa, no grupo que consumiu adoçantes artificiais esta desceu 26%. Quanto à Haptoglobina, a outra proteína plasmática sensível à inflamação estudada, também aumentou pouco no grupo da sacarose, embora os valores tenham atingido significância estatística. Estes dados podem sugerir que a sacarose consegue de facto produzir um aumento, ainda que ligeiro, dos marcadores inflamatórios, porém, devido ao aporte calórico total ter sido também ele superior no grupo da sacarose, o que até resultou num aumento ponderal médio de 1,6Kg (por oposição à redução de 1,2Kg no grupo dos adoçantes artificiais), o aumento dos dois marcadores inflamatórios também exibiu correlação positiva com o aumento do aporte calórico total, não

sendo possível concluir se a sacarose consegue, de uma forma independente, aumentar as concentrações destes marcadores. Outra limitação prende-se com o baixo número de sujeitos que integraram o estudo, o que pode ter influenciado o não atingimento de significância estatística. Os autores concluem dizendo que, apesar de ter algumas limitações, os resultados deste trabalho sugerem que a sacarose tem pouco efeito nos marcadores inflamatórios. Neste estudo randomizado e controlado não se conseguiu implementar a abordagem unicamente cega primariamente idealizada, visto que os participantes reportaram que era possível identificar o tipo de adoçante (sacarose vs. adoçante artificial) através do sabor.

Cox *et al.* (7), num estudo paralelo duplamente cego, investigou se há alterações nas concentrações circulantes de alguns marcadores inflamatórios (MCP-1, PAI-1, E-Selectina, PCR, IL-6 e ICAM-1) em indivíduos com idade entre 40-72 anos com excesso de peso ou obesos (IMC entre 25-35Kg/m²) que consomem bebidas com frutose ou glicose durante 10 semanas. A restante dieta foi controlada e standerdizada. O estudo foi conduzido em duas fases, uma primeira de 2 semanas, em que os participantes estiveram numa clínica para estudo, ainda sem começar a referida dieta, e uma segunda de 10 semanas em que 16 sujeitos consumiram 25% do aporte calórico diário em frutose e 15 a mesma percentagem em glicose. As primeiras 2 semanas da segunda fase foram na clínica e as 8 finais nas residências dos participantes. Os resultados entre os diversos marcadores foram díspares. A MCP-1, a PAI-1 e a E-Selectina aumentaram de forma estatisticamente significativa no grupo que consumiu frutose, mas não no grupo da glicose. Pelo contrário, a PCR, a IL-6 e a ICAM-1 permaneceram inalteradas pelo consumo prolongado tanto de frutose como de glicose. Nesta mesma população, e nas mesmas condições dietéticas, estes autores procuraram perceber a variação da gordura visceral e da resistência à insulina, com os resultados registados numa outra publicação (27), que podem ajudar a perceber estas variações nos marcadores inflamatórios. Nesta segunda publicação,

concluíram que, embora o peso tenha aumentado de forma semelhante nos dois grupos, o grupo que consumiu frutose teve um aumento marcado da gordura visceral, enquanto que o grupo que consumiu glicose teve um aumento da gordura subcutânea. Ora, tanto o MCP-1 como o PAI-1 são secretados preferencialmente pelo tecido adiposo visceral quando comparado com o subcutâneo (28), facto que pode explicar a sua subida com o consumo de frutose, mas não de glicose. O facto de as moléculas de adesão celular E-Selectina e ICAM-1 terem tido comportamentos distintos é mais difícil de explicar, sendo que seria de esperar que ambas aumentassem a sua concentração uma vez que ambas se relacionam com o tecido adiposo visceral (29). Finalmente, é interessante perceber que a PCR e a IL-6, marcadores inflamatórios sistémicos, permaneceram inalterados apesar das outras alterações proinflamatórias.

Tabela 1: Resultados dos estudos mais relevantes analisados ao longo deste trabalho.

Desenho do Estudo	Autores	Participantes	Glicose	Frutose	Sacarose / HFCS / Refrigerantes	Alterações Inflamatórias
Animal	Kavanagh <i>et al.</i>	17 Primatas + 10 (controlo)	-	24% Do ACD, 6 semanas	-	↑ Translocação microbiana e inflamação periportal.
	Kanuri <i>et al.</i>	Ratos “wild” + Ratos PAI-1 negativos (controlo)	-	“Ad libitum”, 8 semanas	-	↑ PAI-1
Em Células	Glushakova <i>et al.</i>	Células endoteliais da aorta humana	-	0,25mM e 1mM (≈ 18-100g per os)	-	↑ ICAM-1 dose e tempo-dependente. Disfunção endotelial.
“Brief Report”	Choi <i>et al.</i>	30 Não-diabéticos; 14 Pré-diabéticos; 10 Diabéticos	PTGO (75g em jejum)	-	-	Ligeira ↓ PCR ↑ IL-6, IL-8 e MCP-3
	Brymora <i>et al.</i>	28 Doentes com DRC (estádios 2/3)	-	Dieta com ↓ frutose (12g/dia), 6 semanas	-	↓ PCR e ICAM-1
Co-orte	Willet <i>et al.</i>	78906 Enfermeiras sem história de gota	-	-	1 Refrigerante (≈18g frutose) diário, 22 anos	↑ 74% Risco de desenvolver gota.
Transversal	Kosova <i>et al.</i>	4880 Crianças dos 3-11 anos	-	-	Quem consome refrigerantes regularmente	↑ PCR e perímetro abdominal.
Randomizado e Controlado	Kuzma <i>et al.</i>	24 Adultos sem excesso de peso	25% Do ACD, 8 dias	25% Do ACD, 8 dias	25% Do ACD em sacarose, 8 dias	Nenhum afetou os marcadores inflamatórios. Não houve alterações da permeabilidade intestinal.
	Jameel <i>et al.</i>	14 Adultos saudáveis	50g (8% ACD)	50g (8% ACD)	50g sacarose (8% ACD)	PCR ↑ com a frutose vs. glicose, mas não vs. sacarose.
	Silbernagel <i>et al.</i>	20 Adultos (IMC médio 26 kg/m ²)	150g diários, 4 semanas	150g diários, 4 semanas	-	Não houve alteração nos marcadores inflamatórios nem diferenças entre os 2 açúcares.
	Aeberli <i>et al.</i>	29 Homens jovens e saudáveis	40 (LG) ou 80g (HG) diárias, 3 semanas	40 (LF) ou 80g (HF) diárias, 3 semanas	80g (HS) diárias de sacarose, 3 semanas	PCR ↑ em todas. HF>HS>HG>LF>LG.
	Sørensen <i>et al.</i>	19 Pessoas + 18 (controlo). IMC médio 28kg/m ²	-	-	125/150/175g de sacarose diárias (conforme o peso), 10 semanas	↑ PCR, sem significância estatística. ↑ Haptoglobina.
	Cox <i>et al.</i>	16 Pessoas (frutose) + 15 (glicose) dos 40-72 anos. IMC 25-35 kg/m ²	25% Do ACD, 10 semanas	25% Do ACD, 10 semanas	-	Frutose: ↑ MCP-1, PAI-1, E-selectina. Glicose: não alterou marcadores. PCR, IL-6, ICAM-1: inalterados nos dois.

Legenda: ACD: Aporte calórico diário, PTGO: Prova de tolerância oral à glicose.

Discussão/Conclusão

Os resultados resumidos dos estudos analisados com mais detalhe neste trabalho estão expostos na Tabela 1. Há, desde logo, uma clara diferença entre os resultados de estudos com um desenho mais robusto e os estudos animais, em células ou “brief reports”. Entre os estudos com menos força estatística, há uma clara tendência para a validação da teoria que os açúcares conseguem, de facto, induzir inflamação (1,3,9,18,20,21), sendo que o mesmo não se verifica quando temos em conta resultados de ensaios randomizados e controlados, em que os resultados divergem. Dentro deste grupo, os ensaios duplamente cegos são obviamente os mais fortes em termos estatísticos, sendo que apenas dois estudos se enquadram nesta categoria: Kuzma *et al.* (5), num estudo cruzado, não encontrou efeito diferencial de glicose, frutose e sacarose nos marcadores de inflamação nem no aumento da permeabilidade intestinal; por outro lado, Cox *et al.* (7), num estudo paralelo, concluiu que a frutose aumenta alguns dos marcadores inflamatórios estudados, sendo que a glicose não alterou nenhum destes. Há também dois ensaios unicamente cegos em que os resultados divergem. Se Jameel *et al.* (6) concluiu que a PCR aumenta de forma significativa com a ingestão de frutose quando comparada com a ingestão de glicose, Silbernagel *et al.* (4) não encontrou alterações nos marcadores inflamatórios com frutose nem glicose, nem efeitos diferenciais entre os dois açúcares nestes. Por fim, e ainda dentro dos ensaios randomizados e controlados, incluíram-se dois em que não foi utilizado qualquer tipo de ocultação. Também aqui os resultados divergiram. Aeberli *et al.* (2), num estudo cruzado, concluiu que, tanto a frutose como a glicose como a sacarose aumentam as concentrações da PCR, embora a frutose tenha sido o açúcar que mais as aumentou. No entanto, Sørensen *et al.* (19) reportou apenas um ligeiro aumento da PCR, sem significância estatística, em resposta a doses altas de sacarose.

Uma característica comum a todos os estudos randomizados e controlados analisados é a reduzida quantidade de participantes em cada um, o que diminui significativamente a força dos mesmos. Realça-se ainda que há diferenças na análise de um estudo paralelo em comparação a um estudo cruzado. No primeiro, os participantes são aleatoriamente divididos em grupos e escolhidos para receber uma intervenção específica, o que pode permitir erros de avaliação por heterogeneidade dos diferentes grupos. No segundo, todos os participantes experimentam todas as intervenções à vez, o que pode condicionar um efeito de continuidade duma intervenção para a outra, não sendo por vezes possível determinar se os efeitos da exposição prévia já desapareceram por completo, podendo provocar alguma confusão.

Analisando os resultados sob o ponto de vista do tempo da exposição aos açúcares, há três estudos que analisaram o efeito da exposição pontual aos açúcares: Glushakova *et al.* (1), num estudo realizado em células endoteliais humanas, procurou perceber se concentrações de frutose passíveis de ser atingidas na dieta humana influenciavam os marcadores inflamatórios. Concluiu que sim, mas que era necessário um tempo de exposição celular de 24-48h, e a permanência da frutose na corrente sanguínea, normalmente, não ultrapassa as 2h. Já Choi *et al.* (9) estudou os efeitos que a ingestão de glicose em jejum teria nestes marcadores. Medindo os valores destes 60 e 120 minutos após a ingestão, concluiu que alguns marcadores inflamatórios aumentaram a sua concentração, mas a PCR até sofreu ligeira diminuição. Por fim, Jameel *et al.* (6) comparou os diferentes efeitos do consumo pontual de glicose, frutose e sacarose, chegando à conclusão que a frutose aumentou a PCR de forma significativa quando comparada com a glicose, mas não com a sacarose. Dentro dos estudos que compreendem intervenções de 1 mês ou menos, Kuzma *et al.* (5) concluiu que nem a glicose, nem a frutose, nem a sacarose compreenderam alterações inflamatórias, numa intervenção de 8 dias, conclusão a que também chegou Silbernagel *et al.* (4), numa intervenção que durou 4 semanas. Já Aeberli

et al. (2) reportou que a PCR aumentou com o consumo de todos estes açúcares durante 3 semanas, sendo que aumentou mais com o consumo de frutose. Finalmente, dois estudos interpretaram resultados de intervenções que duraram 10 semanas: Sørensen *et al.* (19) reportou um ligeiro aumento da PCR sem significância estatística em resposta ao consumo de sacarose e Cox *et al.* (7) reportou subida de alguns marcadores inflamatórios, não todos os estudados, após consumo de frutose, mas não de glicose. Como é possível perceber, não há padrão identificável com o tempo de exposição aos diferentes açúcares no que toca à variação de marcadores inflamatórios.

Os diferentes estudos também diferem na quantidade de açúcares consumidos, ou na percentagem que estes ocupam na dieta diária. Também aqui os estudos divergem, sendo impossível chegar a qualquer conclusão. Sumariamente, entre os estudos em que o aporte de açúcares foi maior, dois (4,5) não detetaram quaisquer alterações nos marcadores inflamatórios e um (7) reportou aumento de alguns, apenas com a frutose.

Concluindo, é muito difícil perceber o efeito real dos diferentes açúcares na inflamação tendo em conta que os diferentes estudos divergem bastante em termos de resultados. Os estudos com menos relevância estatística parecem apontar para a possibilidade dos açúcares conseguirem induzir um estado proinflamatório. Contudo, os estudos com mais força estatística parecem tender para a conclusão de que estes açúcares não conseguem, de forma consistente, aumentar os marcadores de inflamação. A frutose, especificamente, parece ter um comportamento bastante irregular, o que talvez possa revelar a falta de preparação do organismo para lidar com a frutose livre, visto que desde sempre esteve pouco disponível para consumo dos seres humanos.

Há, de facto, matéria suficiente para continuar a investigação sobre este tema, até porque estados proinamatórios têm cada vez mais vindo a ser implicados numa variedade enorme de doenças crónicas, estando presentes não só como causas, mas também como consequências de várias patologias. Assim, percebendo o que, na dieta, promove o aumento destes estados, ficaremos munidos de mais armas na prevenção e combate da progressão destas patologias. A relevância desta revisão prende-se com o facto de se perceber que ainda há muito a explorar sobre o tema, que se mantém controverso, mas cujo interesse clínico é indiscutível. O desenho e realização de um estudo multicêntrico, com uma amostra significativa e incluindo indivíduos com diferentes hábitos alimentares que se pudessem comparar, permitiria aferir conclusões interessantes. Posto isto, e na ausência destas evidências no presente momento, não se recomenda a diminuição da ingestão destes, para além do que já está preconizado nas guidelines da Organização Mundial de Saúde (16).

Bibliografia

1. Glushakova O, Kosugi T, Roncal C, Mu W, Heinig M, Cirillo P, et al. Fructose Induces the Inflammatory Molecule ICAM-1 in Endothelial Cells. 2008;1712–20.
2. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men : a randomized controlled trial 1 – 4. 2011;(1):479–85.
3. Kosova EC, Auinger P, Bremer AA. The Relationships between Sugar-Sweetened Beverage Intake and Cardiometabolic Markers in Young Children. JAND [Internet]. Elsevier; 2013;113(2):219–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2012.10.020>
4. Silbernagel G, Machann J, Ha H. Plasminogen activator inhibitor-1 , monocyte chemoattractant protein-1 , e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. 2014;(August 2013):97–100.
5. Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Breymeyer KL, Roth CL, Foster-schubert KE, et al. No differential effect of beverages sweetened with fructose , high-fructose corn syrup , or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults : a randomized controlled trial 1. 2016;(C).
6. Jameel F, Phang M, Wood LG, Garg ML. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. Lipids Health Dis [Internet]. 2014;13(1):195. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4290803&tool=pmcentre&rendertype=abstract>

7. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, 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. 2011;96(November):2034–8.
8. Andrew O Odegaard, Audrey C Choh, Stefan A Czerwinski, Bradford Towne and E, Demerath W. Sugar-sweetened and diet beverages in relation to visceral adipose tissue. 2012;20(3):689–91.
9. Choi HJ, Jeon SY, Hong WK, Jung SE, Kang HJ, Kim J, et al. Effect of glucose ingestion in plasma markers of inflammation and oxidative stress : Analysis of 16 plasma markers from oral glucose tolerance test samples of normal and diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;99(2):e27–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.01.005>
10. McKEE T, McKEE JR. *Biochemistry - The Molecular Basis Of Life*. 6th ed. 2015. 928 p.
11. Stryer L, L. Tymoczko J, M. Berg J. *Biochemistry*. 5th ed. 2002. 1514 p.
12. Feinman RD, Fine EJ. *Fructose in perspective*. 2013.
13. Lin W, Chan T, Huang H, Lee C, Tsai S, Wu P, et al. Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;4–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.061>
14. Choi HK, Willett W, Page P. Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. 2017;304(20).
15. Johnson RJ, Steven A, Oliver W. *The Evolution Of Obesity: Insights From The Mid-*

- Miocene. 2010;121:295–308.
16. WHO. Guideline : Sugars intake for adults and children. 2015.
 17. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. 2004;2–11.
 18. Stefan A, Brymora A, Flisin M, Johnson RJ. Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. 2012;(May 2011):608–12.
 19. Sørensen LB, Raben A, Stender S, Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. 2005.
 20. Kanuri G, Spruss A, Wagnerberger S, Bischoff SC, Bergheim I. Fructose-induced steatosis in mice : role of plasminogen activator inhibitor-1 , microsomal triglyceride transfer protein and NKT cells. *Lab Investig* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;91(6):885–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2011.44>.
 21. Kavanagh K, Wylie AT, Tucker KL, Hamp TJ, Gharaibeh RZ, Fodor AA, et al. Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. 2013;349–57.
 22. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sucrose , High-Fructose Corn Syrup , and Fructose , Their Metabolism and Potential Health Effects : What Do We Really Know? 2013;236–45.
 23. F. Guthrie J, F. Morton J. Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. 2000.
 24. Farr M, Alegret M, Mari R, Laguna JC, Manuel V. Impairment of Hepatic Stat-3 Activation and Reduction of PPAR alpha Activity in Fructose-Fed Rats. 2007.

25. Havel PJ. Dietary Fructose : Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid / Carbohydrate Metabolism. 2005;63(5):133–57.
26. I. Feig D, Soletsky B, Johnson R. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. 2009;300(8):924–32.
27. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened , not glucose- sweetened , beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight / obese humans. 2009;119(5):1322–34.
28. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Release Is Higher in Visceral than Subcutaneous Human Adipose Tissue (AT): Implication of Macrophages Resident in the AT. 2005;90(4):2282–9.
29. Pontiroli AE, Frigè F, Paganelli M, Folli F. In Morbid Obesity , Metabolic Abnormalities and Adhesion Molecules Correlate with Visceral Fat , Not with Subcutaneous Fat : Effect of Weight Loss Through Surgery. 2009;745–50.