
**Efeitos do consumo de frutose no metabolismo de
carboidratos e lipídios no diabetes mellitus**
**Effects of the consume of fructose in metabolism of
carbohydrates and lipids in diabetes mellitus**

ANDRÉ MÁRIO MENDES DA SILVA¹

RESUMO: O Diabetes Mellitus é uma patologia que se caracteriza principalmente pela elevação da concentração sanguínea de glicose. O Diabetes Mellitus promove uma série de transtornos metabólicos decorrentes da diminuição da biodisponibilidade da glicose nas células de diferentes tecidos, o que resulta em complicações que afetam alguns órgãos como os olhos e os rins, assim como o sistema circulatório e o sistema nervoso. Durante muito tempo, a frutose foi considerada um possível substituto para a sacarose e a glicose da dieta dos pacientes diabéticos devido ao seu menor efeito sobre a glicemia, além de não precisar da insulina para sua captação e seu metabolismo. Por outro lado, estudos demonstram que a frutose ingerida em excesso aumenta a produção de glicerol e ácidos graxos pelo fígado, promovendo hipertrigliceridemia, dislipidemia metabólica e resistência à insulina, agravando as complicações secundárias ao diabetes mellitus.

Palavras-chave: Frutose. Metabolismo. Diabetes mellitus.

ABSTRACT: Diabetes Mellitus is a pathology that is characterized mainly for increased sanguine glucose concentration. Diabetes Mellitus promote a series of current metabolic disorders due to the reduced glucose readiness for cells of different tissues, which results in complications that affect some organs as the eyes and the kidneys, as well as the circulatory and the nervous system. For a long time, fructose was

¹Especialista em Nutrição Clínica e Mestre em Ciência Animal nos Trópicos pela Universidade Federal da Bahia, Professor do Curso de Nutrição do Centro Universitário FIB – Praça Mascarenhas de Moraes, 04, Jardim Cruzeiro, Cep 40430-230, Salvador-BA, e-mail: cortisol@gmail.com

considered a possible substitute for sucrose and glucose in the diabetic patients diet due to its smallest effect on the glycemia, besides no needing of insulin for its uptake and metabolism. On the other hand, studies demonstrate that the fructose ingested in excess increases glycerol and fat acids production by liver, promoting hypertriglyceridemia, metabolic dyslipidemia and insulin resistance, worsening secondary complications to the diabetes mellitus.

Key-words: Fructose. Metabolism. Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma patologia que se caracteriza principalmente pela elevação da concentração sanguínea de glicose devido à diminuição ou ausência de produção de insulina pelo pâncreas, ou pela ineficácia da insulina produzida sobre as células-alvo (AREAS; REYES, 1996).

Considerada a mais comum das doenças endócrinas, o DM promove uma série de transtornos metabólicos provenientes da diminuição da biodisponibilidade da glicose às células de diferentes tecidos, o que resulta em complicações que afetam alguns órgãos como os olhos e os rins, assim como o sistema circulatório e o sistema nervoso (BRAUNWALD et al., 2002).

No Brasil, o DM tem se destacado graças à sua prevalência crescente. O Ministério da Saúde calcula que em 2010 a população de diabéticos atinja a 11 milhões de indivíduos, demonstrando um aumento de 100% se for comparada à população de 5 milhões de diabéticos em 2000. O aumento da prevalência do DM supera o crescimento demográfico e tal fenômeno é considerado oriundo de fatores como: aumento do número de indivíduos obesos, urbanização e industrialização, propagação e instalação de hábitos alimentares inadequados (ocasionados pela mídia e pela propagação do uso dos serviços Fast Foods), sedentarismo, aumento da expectativa de vida da população, assim como maior sobrevida dos pacientes diabéticos. Desta forma, o Diabetes Mellitus torna-se um grave e oneroso problema de saúde pública, atingindo a todas as idades e classes sócio-econômicas, estabelecendo sua prevalência numa extensa camada da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2001).

O Diabetes Mellitus pode estar classificado nas seguintes categorias:

O Diabetes Mellitus Tipo 1 ou insulino-dependente (DMID) está associado a um mecanismo auto-imune, em que o sistema imunológico do próprio organismo produz anticorpos (devido à expressão de antígenos HLA) que irão destruir as células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, as quais são as responsáveis pela produção e liberação de insulina na circulação sanguínea. O paciente torna-se dependente de insulina porque na ausência deste hormônio está sujeito ao desenvolvimento da cetoacidose. DMID atinge de 5 a 10% dos diabéticos e manifesta-se mais comumente nos jovens, por isso é chamado de diabetes infanto-juvenil (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2001; AREAS; REYES, 1996; BRAUNWALD et al., 2002).

O Diabetes Mellitus Tipo 2 ou não insulino-dependente (DMNID) está relacionado a uma ineficiência da atuação da insulina que foi produzida sobre as células-alvo dos diversos tecidos. Tal fenômeno pode ser acarretado pela obesidade, quando o número de receptores de insulina na membrana plasmática das células-alvo diminui consideravelmente. Por causa dessa resistência que as células oferecem a ação da insulina, ocorre a hipersecreção desse hormônio pelo pâncreas, a fim de compensar a sua ineficiência sobre o organismo, levando à hiperinsulinemia. Em outros casos, a hiperinsulinemia é primária e acarreta a resistência à insulina. Por conseguinte, a ação ineficaz da insulina apenas resulta em incapacidade de reverter a hiperglicemia, mas não promove tendência à cetoacidose, por isso o paciente não é dependente de insulina. A DMNID é muito mais comum e atinge 90 a 95% dos diabéticos e se manifesta geralmente na fase adulta (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2001; AREAS; REYES, 1996; BRAUNWALD et al., 2002).

O tratamento não-medicamentoso para o portador de DM consiste na adoção de hábitos apropriados com o intuito de prevenir complicações secundárias drásticas, dieta individualizada e atividade física adequada. O tratamento medicamentoso utiliza drogas hipoglicemiantes, insulina com diferentes espectros de atuação, inibidores da alfa glicosidase, dentre outras. A frutose pode ser utilizada como adoçante natural em diversas preparações dietéticas devido ao seu baixo poder hiperglicemiante (GABRIELY; SHAMOON, 2005; PROCÓPIO; SIMIONATO; SILVA, 1999; LINK, 2003).

Em 1976, acreditava-se que a substituição da sacarose pela frutose na alimentação poderia oferecer algum benefício, pois o seu consumo poderia melhorar a utilização dos carboidratos no metabolismo de indivíduos que estavam condicionados a uma produção limitada de

insulina. Estudos demonstravam que a frutose ingerida exercia uma influência menor nas concentrações de insulina do soro do que a glicose, sem acarretar qualquer influência em níveis de glicose de protoplasma. Naquele momento, esta evidência apoiava o consumo de frutose como um tratamento positivo para controle do DM (BASCIANO et al., 2005).

Nas últimas décadas, a frutose tornou-se um componente incluído em produtos alimentícios específicos de lanchonetes para diabéticos, pelo fato desse monossacarídeo induzir uma resposta glicêmica mais baixa (GABRIELY; SHAMOON, 2005; RAFKIN-MERVIS; MARKS, 2001). Alimentos com baixo índice glicêmico (IG) podem ser fabricados a partir da adição de gordura ou de frutose (BLOOMGARDEN, 2002).

A frutose é um monossacarídeo que contém seis átomos de carbono em sua estrutura (uma hexose) dispostos em uma cadeia heterocíclica e que tem um grupamento cetônico (uma carbonila no carbono 2), o que a torna uma cetose (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

A frutose é um adoçante nutritivo capaz de estimular as papilas gustativas em perceber o sabor doce numa intensidade 1,5 vezes maior que a sacarose, além de promover um IG e uma resposta insulínica mais baixos do que a dextrose. Este monossacarídeo tem a propriedade de “burlar” a insulina, sendo que, após sua absorção pelo epitélio intestinal, a frutose será captada pelo fígado, o qual a converterá em glicose para conduzi-la à glicogênese ou à glicólise ou poderá utilizá-la para a produção de glicerol - um álcool de três carbonos que compõe as moléculas de triglicerídeos (TG). Por outro lado, a frutose pode promover hipertrigliceridemia e estimular a glicação (um tipo de glicosilação não-enzimática), agravando as complicações secundárias, caso seja ingerida em excesso. Desta forma, a utilização da frutose como adoçante em diabéticos para a substituição da sacarose torna-se controverso (PROCÓPIO; SIMIONATO; SILVA, 1999).

Um grande fluxo de frutose para fígado, o órgão principal capaz de metabolizar este carboidrato simples, promove transtornos no metabolismo da glicose devido a alterações provocadas nas suas reações bioquímicas; além de conduzir a taxas significativamente aumentadas da lipogênese e da síntese de TG, ocasionadas pelo aumento da produção de glicerol e acil-coA graxo (moléculas formadoras de TG), ambos originados pelo catabolismo da frutose. A resistência à insulina induzida por um aumento do consumo de frutose é comumente caracterizada por uma dislipidemia metabólica resultante do aumento da produção intestinal

e hepática de partículas lipoprotéicas aterogênicas (BASCIANO et al., 2005).

Por milhares de anos, os humanos consumiram uma quota de frutose que chegava a 16-20 gramas por dia, obtidas em grande parte pela utilização de frutas frescas em sua alimentação. A ocidentalização das dietas resultou em aumentos significantes no consumo de frutose adicionada aos alimentos, conduzindo a quotas diárias que chegam a 85–100 gramas de frutose por dia. A exposição do fígado a grandes quantidades de frutose promove lipogênese e acumulação de TG, contribuindo para o surgimento da resistência à insulina. Estes efeitos negativos do consumo de frutose são a razão para a qual o metabolismo da frutose ter ganhado recentemente a atenção dos pesquisadores. De forma interessante, quantidades pequenas de frutose na dieta podem ter efeitos positivos, e de fato diminui a resposta glicêmica e melhora a tolerância à glicose (MOORE et al., 2000).

Notoriamente, os pacientes diabéticos, por conseqüência da diminuída biodisponibilidade de glicose às células de grande parte dos tecidos, possuem uma tendência a desenvolver transtornos do metabolismo dos carboidratos e dos lipídios, tais como dislipidemias e arteriosclerose. Essa faceta da fisiopatologia do DM promove o surgimento das complicações secundárias e do aumento do risco de morte desses pacientes, restando dúvidas se a utilização de frutose, cujo consumo aumentado modifica em parte o metabolismo, traz mais benefícios ou prejuízos à saúde do paciente diabético (CHACRA, 1994).

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica a respeito dos estudos mais recentes que tiveram como proposta investigar os efeitos do consumo de frutose no metabolismo de carboidratos e lipídios em indivíduos saudáveis e em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. No entanto, para uma melhor compreensão desse assunto, torna-se indispensável uma prévia explicação sobre o metabolismo da frutose e os mecanismos fisiopatológicos do Diabetes Mellitus.

METABOLISMO DA FRUTOSE

A frutose presente na luz intestinal, proveniente em sua forma livre nas frutas e vegetais ingeridos e dos processos digestivos dos carboidratos, é transportada por difusão facilitada através do enterócito por mecanismos não dependentes do sódio, fazendo com que a sua intensidade global de transporte seja cerca da metade da glicose ou da

galactose. Após ser absorvida pelas microvilosidades do epitélio intestinal, grande parte da frutose é rapidamente convertida em glicose no fígado, conseqüentemente verifica-se uma quantidade muito pequena de frutose no sangue circulante. É válido salientar que grande parte da frutose é convertida em glicose durante a sua passagem pelo enterócito (WRIGHT et al., 2003; GUYTON, 2002).

A frutose pode ser fosforilada pela hexocinase, enzima que atua em outras hexoses, produzindo frutose-6-fosfato e ADP. No entanto, a afinidade da hexocinase pela glicose é 20 vezes maior do que para a frutose. Pequenas quantidades de frutose-6-fosfato é formada no fígado, pois esse órgão possui uma alta concentração de glicose no citossol de suas células, o que leva a uma competição dos dois monossacarídeos pela mesma enzima. Por outro lado, o tecido adiposo tem muito mais frutose do que glicose. A formação de frutose-6-fosfato não sofre um grau apreciável de inibição competitiva, e a maior parte da frutose no tecido adiposo é metabolizada através de frutose-6-fosfato. Essa via metabólica existe também nas células dos músculos e dos rins dos vertebrados. Porém, no fígado, esse monossacarídeo entra na via glicolítica através da sua fosforilação pela frutocinase hepática produzindo frutose-1-fosfato e ADP. Então, a enzima frutose-1-fosfato aldolase quebra a frutose-1-fosfato para gerar gliceraldeído e diidroxiacetona fosfato. Esses dois produtos metabólicos passam por reações enzimáticas distintas para que ambos possam entrar na via glicolítica como gliceraldeído-3-fosfato (DIRLEWANGER et al., 2000; LEHNINGER; NELSON; COX, 2002; HAJDUCH et al., 2003).

A utilização da molécula de frutose em uma seqüência de reações metabólicas que ocorrem paralelamente às reações da glicólise afeta um mecanismo de regulação enzimática demasiadamente importante. A principal enzima da glicólise em termos de regulação de atividade enzimática é a fosfofrutocinase-1 (PFK-1), pois, caso exista um aporte de ATP suficiente às necessidades energéticas das células, essa enzima é inibida alostéricamente impedindo que aconteça a glicólise, mesmo que exista uma abundância de moléculas de glicose à disposição. A enzima PFK-1 não participa das reações de utilização da frutose. A utilização da molécula de frutose em uma via paralela à glicólise ignora a regulação da enzima PFK-1, fazendo com que a produção de gliceraldeído-3-fosfato esteja apenas em função da quantidade de frutose disponível, não levando em consideração se as reservas de ATP são suficientes às necessidades celulares. Dessa forma, se existe uma alta concentração de frutose, uma

grande quantidade de gliceraldeído-3-fosfato será produzida, mesmo que a célula não necessite deste produto metabólico para a produção de ATP. Assim, enquanto o metabolismo da glicose é regulado negativamente através da atividade da enzima PFK-1, a frutose pode entrar na via glicolítica continuamente. Então, a frutose pode ser utilizada na produção de glicose, glicogênio, lactato e piruvato incontrolavelmente, e concomitante ser conduzida para a síntese de glicerol e acil-coA graxo (componentes das moléculas de triglicérides) (DIRLEWANGER et al., 2000; LEHNINGER; NELSON; COX, 2002; HAJDUCH et al., 2003).

A velocidade do metabolismo da frutose é maior que a da glicose, pois as trioses formadas a partir da frutose-1-fosfato ignoram a PFK-1 (o mais importante elemento limitador da velocidade na glicólise). Um alto consumo de frutose na dieta aumenta substancialmente a velocidade da lipogênese no fígado, por causa do aumento de produção de Acetil-coA, os quais em excesso são conduzidos para a biossíntese de ácidos graxos (CHAMPE; HARVEY, 1996; SZEPESI, 1997).

Um consumo excessivo de frutose pode afetar o metabolismo hepático. A fosforilação da frutose a frutose-1-fosfato é rápida, mas a quebra desse composto pela aldolase é lenta, provocando um acúmulo da frutose-1-fosfato no citosol das células hepáticas e concomitante diminuição dos níveis intracelulares de fosfato. O fosfato sequestrado numa ligação covalente com a frutose não está disponível para realizar outras reações metabólicas importantes como a produção de ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico. Este evento ocorre especialmente no fígado, órgão responsável pelo metabolismo de grande parte de frutose da dieta. O ADP e o AMP resultantes são catabolizados, promovendo a ocorrência de hiperuricemia e gota (CHAMPE; HARVEY, 1996).

O índice de glicação da frutose é 10 vezes maior que o da glicose. A glicação, ou glicosilação não enzimática, consiste na adição de glicose ou frutose a uma proteína, ou sua inclusão ao DNA. A reação se produz entre o oxigênio do aldeído ou o oxigênio da cetona e um grupo amina exposto. Como em indivíduos diabéticos a glicemia pode alcançar valores de três a cinco vezes superiores aos normais, as proteínas que estão em contato com o sangue destes pacientes são mais vulneráveis à glicação. Assim, as proteínas dos vasos capilares, da membrana basal glomerular, das cápsulas do cristalino ocular e das artérias são muito vulneráveis à glicação. Apesar da glicação ser um processo que se produz durante toda a vida, mesmo na ausência do DM, este pode ser acelerado durante a hiperglicemia. Contudo, o organismo dispõe de meios que promovem a

reparação dessas alterações, mantendo as funções normais das estruturas vulneráveis à glicação até as idades médias da vida. Porém, com o envelhecimento, a tolerância à glicose se deteriora. Outros estudos sugerem que a frutose está intimamente envolvida não apenas na glicação, mas também na via dos polióis e nas reações de peroxidação através da formação de radicais livres (SZEPESI, 1997; SAKAI et al., 2002, NAKAMURA et al., 2003).

FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS

Os carboidratos da dieta, de forma geral, são quase todos absorvidos sob a forma de monossacarídeos e uma pequena fração é absorvida como dissacarídeos. O monossacarídeo mais absorvido é a glicose, que compõe 80% das calorias absorvidas em forma de carboidratos, pois esse monômero é o produto final da digestão do amido, um carboidrato encontrado em abundância nos alimentos. Os outros 20% restantes de monossacarídeos absorvidos são constituídos por galactose, proveniente da digestão da lactose do leite, e por frutose, a qual se encontra presente nas frutas e vegetais e também é um produto da digestão da sacarose dos alimentos derivados da cana-de-açúcar e do mel (WRIGHT et al., 2003; GUYTON, 2002; CARUSO; MENEZES, 2000).

A insulina é uma pequena proteína com duas cadeias polipeptídicas, A e B, unidas por duas pontes dissulfetos (Fig. 1). Este hormônio é sintetizado pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas. A função da insulina é fazer com que as moléculas de glicose do sangue obtidas pela absorção intestinal, glicogenólise e gliconeogênese penetrem na membrana plasmática das células e sejam, então, processadas no seu citoplasma. A insulina é um hormônio peptídeo que, por conta da sua polaridade, tem grande afinidade às moléculas de água e pequena afinidade aos lipídios constituintes da membrana plasmática. Dessa forma, para que ocorra o processo de biossinalização, este hormônio necessita de receptores localizados na superfície da membrana das células-alvo (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002; CHERRINGTON, 2005).

Dentre os efeitos proporcionados pela ação da insulina sobre as reações do metabolismo celular, os mais importantes são: abertura das proteínas transportadoras de membrana GLUT4 (permitindo a entrada de glicose nas células por difusão facilitada), ativação das enzimas que sintetizam o glicogênio (ação restrita sobre hepatócitos e células da musculatura esquelética), aumento da captação de aminoácidos

plasmáticos pelas células com conseqüente aumento da síntese protéica, inibição do uso de aminoácidos encontrados no citossol no processo de gliconeogênese, ativação das reações metabólicas de biossíntese de lipídios e inibição da mobilização de lipídios armazenados nos adipócitos para a produção de energia (LEHNINGER; NELSON; COX, 2002; CHERRINGTON, 2005).

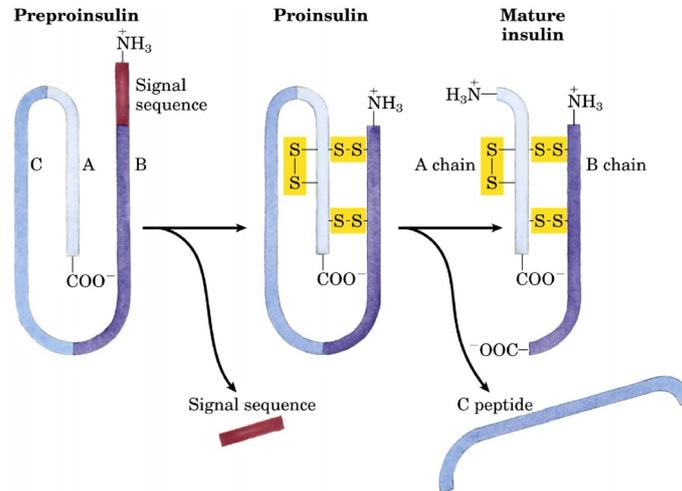


Figura 1. Insulina. A insulina madura é formada a partir de seu precursor maior, a pré-insulina, por processamento proteolítico, segundo Lehninger et al. (2002).

Dentro das células, por intermédio da atuação da insulina nos receptores da membrana plasmática, a glicose será utilizada por várias reações bioquímicas, dentre elas: produção de glicogênio hepático e muscular (glicogênese), produção de lipídios (lipogênese) e liberação de energia para a formação de ATP. A fisiopatologia do DM está correlacionada ao metabolismo inadequado dos macronutrientes. Com a ausência dos efeitos da insulina, a glicose sanguínea não penetra na membrana das células, provocando aumento da sua concentração no sangue (hiperglicemia), diminuição da glicogênese, menor captação dos aminoácidos plasmáticos pelas células e inibição da síntese protéica, mobilização das proteínas armazenadas para a gliconeogênese e aumento dos lipídios séricos (GUYTON, 2002; BRAUNWALD et al., 2002; CHERRINGTON, 2005).

O problema imediato que o organismo terá que solucionar é a falta da disponibilidade da glicose como combustível para suprir as necessidades energéticas das células. Como conseqüência, o organismo

contornará esse transtorno mobilizando as suas reservas de lipídios, localizadas nas células do tecido adiposo, assim como as suas pequenas reservas de proteínas para a produção de energia. Como resultado, teremos quantidades elevadas de lipídios e ácido cetoadéico no sangue derivados da lipólise dos lipídios armazenados. Esses fatores são determinantes para o desenvolvimento das complicações crônicas do DM (GUYTON, 2002; BRAUNWALD et al., 2002).

Quando não é realizado qualquer tratamento para o controle do DM, a ineficácia da atividade da insulina promove a diminuição da captação da glicose sanguínea pelos tecidos extra-hepáticos. Para aumentar o nível da glicose sanguínea, a gliconeogênese no fígado é acelerada, semelhantemente ocorre o aumento da oxidação de ácidos graxos no fígado e nos músculos, resultando em uma produção de corpos cetônicos em quantidade acima da capacidade de sua oxidação pelos tecidos extra-hepáticos. O aumento dos níveis sanguíneos de acetoacetato e D-β-hidroxiacetato diminui o pH do sangue, provocando uma condição conhecida como acidose. Uma acidose extrema pode provocar o coma e, em não raros casos, o óbito do paciente. Os níveis de corpos cetônicos no sangue e na urina de pacientes diabéticos não-tratados podem atingir valores extremamente altos, essa condição é conhecida como cetose (GUYTON, 2002; BRAUNWALD et al., 2002, LEHNINGER; NELSON; COX, 2002).

Como a concentração de glicose sanguínea está aumentada no diabetes, o organismo irá requerer maior volume de água para diluir essa concentração e repor também as perdas pela poliúria, provocando desvio do líquido intracelular para o espaço extracelular. Essa desidratação intracelular acarreta o aumento na sensação de sede (polidipsia). Por conseguinte, como existe glicose no sangue, mas as células não dispõem da mesma, o organismo reagirá a essa falta de nutrientes para as suas necessidades calóricas; dessa forma, os centros reguladores da fome situados no sistema nervoso central são ativados, provocando um aumento concomitante da sensação de fome (polifagia) (AREAS; REYES, 1996).

Indivíduos com Diabetes tipo I podem sofrer formas moderadas de hipoglicemia devido a desequilíbrios fisiológicos que podem acontecer como resultado de variações na absorção de insulina exógena de reposição subcutânea, na alimentação e na atividade física. A hipoglicemia em crianças com Diabetes tipo 1 foi por muito tempo uma

preocupação por causa de seu impacto potencial no desenvolvimento do cérebro (RAFKIN-MERVIS; MARKS, 2001).

Outras anormalidades do metabolismo dos lipídios presente nos diabéticos potencializam o surgimento da aterosclerose (formação de placas de ateromas na superfície endotélio vascular) e arteriosclerose (enrijecimento dos vasos sanguíneos). As células que constituem o tecido epitelial de revestimento do endotélio vascular e o tecido muscular liso da camada intermediária dos vasos modificam suas atividades no início do processo de aterosclerose com o intuito de prorrogar ao máximo possível a formação das placas de ateroma. Dentre essas modificações de natureza profilática, estão o aumento da atividade metabólica dos tecidos, o aumento da atividade contratória da musculatura lisa e o aumento da secreção da enzima lipase lipoprotéica por parte do endotélio vascular. A lipase lipoprotéica é uma enzima liberada pelas células do endotélio vascular e sua função é degradar as moléculas de TG que estão presentes nos quilomícrons e na lipoproteína VLDL que circulam no sangue. Essa enzima que atua sobre as áreas do endotélio vascular, evitando que ocorra depósitos de ateromas, é insulino-dependente e possui sua atividade afetada em pacientes diabéticos. Essa circunstância associada à redução do catabolismo das lipoproteínas e dos quilomícrons acarreta a hipertrigliceridemia, constituindo um alto risco para o desenvolvimento das doenças coronarianas (CHACRA, 1994; BRAUNWALD et al., 2002).

Diabetes também causa estresse oxidativo, o qual se acredita que possa desempenhar um importante papel na patogênese das várias complicações secundárias do DM. Estudos realizados em ratos diabéticos revelaram que a origem do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia não está clara. A via dos polióis é o maior contribuidor para o estresse oxidativo nas lentes dos cristalinos e nos nervos ópticos de ratos diabéticos. A primeira enzima desta via, a aldose redutase (AR), reduz a glicose ao sorbitol, o qual é então convertido à frutose pela sorbitol desidrogenase (SDH). Ratos transgênicos que têm grande expressão de AR especificamente nos seus cristalinos mostraram um significativo aumento no estresse oxidativo quando eles tornaram-se hiperglicêmicos. Outros estudos similares indicam que a AR é também o maior fator contribuidor para o estresse oxidativo induzido por hiperglicemia nos nervos ópticos de ratos diabéticos (CHUNG et al., 2003).

O novo milênio testemunhou o aparecimento de uma moderna patologia de amplitude epidêmica, a síndrome metabólica, com conseqüências assustadoras para a saúde dos seres humanos em todo o

mundo. A síndrome metabólica, também chamada de “Diabesity”, descreve a incidência crescente do diabetes em combinação com a obesidade, tendo como causa as mudanças no comportamento humano, na conduta alimentar e na adoção de estilos de vida mais sedentários (ASTRUP; FINER, 2000). Embora não exista uma definição universalmente aceita para a síndrome metabólica, a maioria dos estudiosos concordaria que a suposta síndrome inclui um agrupamento de patologias comuns: obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão (KELLER; LEMBERG, 2003).

ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE FRUTOSE E TRANSTORNOS METABÓLICOS DO DIABETES MELLITUS

Estudos sugerem que a frutose melhora a tolerância a glicose especialmente nos casos de resistência à insulina. Quando são examinados os caminhos metabólicos da utilização de frutose mais de perto, muitas das perguntas sobre seus efeitos positivos e negativos podem ser respondidas. A frutose é um importante regulador da síntese de glicogênio e da captação de glicose pelo fígado. Então qualquer efeito benéfico está correlacionado à atividade da enzima glicocinase hepática e à facilitação de captação de glicose. Porém, os efeitos benéficos não continuam com a utilização de frutose em longo prazo (MCGUINNESS; CHERRINGTON, 2003).

De forma crescente, questões têm sido levantadas sobre a relação entre o consumo de frutose e demais carboidratos da dieta e o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Como a resistência à insulina é freqüentemente associada com as concentrações de C-peptídeo circulantes no sangue, um estudo foi realizado para avaliar se a ingestão de frutose e outros carboidratos, bem como as taxas de glicemia estariam correlacionados às concentrações de C-peptídeo. Os resultados demonstraram que os indivíduos agrupados no quintil mais alto da variável consumo de frutose tiveram 13.9% das concentrações de C-peptídeo mais altas do que aqueles que compunham o mais baixo quintil. Contudo, indivíduos com alta ingestão de fibra de cereal tiveram 15.6% das mais baixas concentrações de C-peptídeo, indicando que este tipo de nutriente pode desempenhar um efeito protetor no desenvolvimento de resistência à insulina (WU et al., 2004).

Outro estudo encontrou uma relação entre síndrome metabólica e hiper-homocisteinemia, a qual está associada com a incidência de doenças cardio e cerebrovasculares. Ratos alimentados com uma dieta rica em

frutose tiveram 72% dos níveis mais elevados de homocisteína após 5 semanas, quando comparados ao grupo controle (ORON-HERMAN et al., 2003).

Embora acredite-se que a frutose não promova a elevação dos níveis de insulina a curto prazo, a exposição crônica parece causar hiperinsulinemia e obesidade indiretamente por outros mecanismos. Um mecanismo proposto envolve a GLUT5, uma proteína de membrana transportadora de frutose, a qual encontra-se com uma significativa expressão em ratos jovens e obesos da linhagem Zucker, quando comparados ao grupo controle. À medida que envelhecem, os ratos tornam-se diabéticos e uma grande quantidade de GLUT5 está presente nas membranas plasmáticas de seus adipócitos, insinuando um possível papel dos receptores de GLUT5 na patologia da síndrome metabólica associada ao consumo de frutose e resistência à insulina (LITHERLAND et al., 2004).

Evidências mostram que os passos iniciais do processo de biossinalização da insulina são decisivos para que esse hormônio exerça os seus efeitos metabólicos sobre a célula-alvo. Em um experimento também realizado com ratos, foi percebido que, após 28 dias recebendo uma dieta rica em frutose, não houve qualquer mudança na concentração de receptores de insulina nas células hepáticas e musculares, mas a autofosforilação estimulada pela insulina, um mecanismo necessário para ação deste hormônio, foi reduzida a 72% no fígado. Os níveis de substratos dos receptores de insulina foram semelhantes nos grupos teste e controle, mas houve diminuições significantes da fosforilação induzida pela insulina nestes substratos tanto no fígado como no músculo de ratos alimentados com frutose (UENO et al., 2000).

A glicosilação trata-se de uma reação específica que ocorre no processo da síntese de proteínas, mais especificamente na fase de amadurecimento, e consiste na inserção de moléculas de mono ou oligossacarídeos ao longo da cadeia polipeptídica com o intuito de produzir glicoproteínas. A glicosilação altera as propriedades de proteínas, modificando sua estabilidade, solubilidade e volume físico. A observação da correlação entre o aumento da atividade de glicosilação de colágeno e a progressão de muitas doenças que surgem em decorrência do avanço da idade, em sujeitos hiperglicêmicos, tem conduzido pesquisadores a sugerirem uma função da glicosilação de proteínas específicas no processo de envelhecimento. Embora estudos de curta duração em animais saudáveis sugerirem que uma dieta rica em frutose

possa aumentar as concentrações de glicose sérica e aumentar o estresse glicêmico, os efeitos de uma alimentação em longo prazo ainda são desconhecidos (LINGELBACH et al., 2000).

Há também indícios que sugerem que o aumento dos níveis de ácidos graxos livres em pacientes diabéticos e em indivíduos, ambos alimentados com dieta rica em frutose, desempenha um papel importante no estado inflamatório proporcionado pela resistência à insulina. Se os ácidos graxos livres não são removidos dos tecidos, como acontece nos indivíduos alimentados com frutose com resistência à insulina, há um aumento no fluxo de energia e ácidos graxos livres que conduzem à secreção aumentada de TG. A resistência à insulina também tem sido correlacionada ao armazenamento intracelular de TG, o qual está envolvido com a lipotoxicidade e falência das células beta do pâncreas, o que provoca o surgimento do diabetes (ZIEGLER et al., 2001).

Outra teoria que explica como um alto consumo de frutose por um longo período pode conduzir ao diabetes tipo 2 é a hipótese da hexosamina, na qual acredita-se que o fluxo de hexosamina regula o direcionamento das moléculas de glicose para os diversos caminhos metabólicos de sua utilização pela célula. Proporcionado por uma alta expressão da glutamina: frutose-6-fosfato amidotransferase, a qual é uma enzima fundamental para a regulação da síntese da hexosamina, o fígado produz excesso de ácidos graxos e o músculo esquelético torna-se resistente à insulina, ocasionando hiperinsulinemia. O consumo de frutose favorece as reações metabólicas que alimentam o fluxo de hexosamine, levando ao armazenamento a longo prazo de calorias na forma de lipídios, e finalmente ocasionando obesidade e diabetes tipo 2 (MCCLAIN, 2002).

Particularmente, os efeitos potenciais da frutose dietética estão associados ao metabolismo dos lipídios do protoplasma, em distinção aos processos bioquímicos de catabolismo de lipídios localizados na matriz mitocondrial. Pesquisas experimentais sugerem que a frutose estimula a lipogênese. Estudos em humanos são menos conclusivos (BANTLE, 2000). Devido a esta falta de acordo entre estudos, as diretrizes dietéticas dos Departamentos de Agricultura, Saúde e Serviços de Humanos dos Estados Unidos da América (EUA) nem a Associação Americana do Coração não fazem qualquer recomendação sobre a ingestão de frutose. Os experimentos conclusivos de Bantle e sua equipe revelaram que indivíduos saudáveis do sexo masculino que ingeriram uma dieta com frutose apresentaram aumento de triglicérides plasmáticos medidos em jejum e ao longo do dia quando comparados a homens que ingeriram uma

dieta pobre em frutose. Essa mesma relação não foi encontrada nas mulheres que participaram do experimento (BANTLE et al., 2000).

Experimentos realizados para determinar os efeitos lipogênicos em longo prazo de carboidratos da dieta em ratos machos demonstraram que uma dieta contendo frutose aumentou concentração de colesterol total nos ratos mais velhos com acesso livre à ração, além de não alterar a distribuição de fração de colesterol e não aumentar os depósitos de gordura do corpo significativamente. Foi proposto que o efeito lipogênico da frutose reflete diferenças no metabolismo hepático da frutose e da glicose. Por um lado, o metabolismo da glicose no fígado tem o potencial para produzir glicose ou ácidos graxos, enquanto que o metabolismo da frutose tem o potencial para produzir glicose, ácidos graxos e glicerol, sendo os dois últimos os componentes de TG (LINGELBACH; MCDONALD, 2000).

Dietas ricas em sacarose possibilitam a entrada de grandes quantidades de frutose pela veia porta hepática. A glicólise da frutose é mais rápida que a da glicose e isso promove o aumento da síntese dos ácidos graxos, a esterificação dos mesmos e secreção de VLDL, resultando em um aumento dos níveis plasmáticos de TG. Um alto consumo de frutose pode ainda favorecer a formação de alfa glicerofosfato e a produção de acetil-coA, ambos precursores da síntese de lipídeos (PROCÓPIO; SIMIONATO; SILVA, 1999).

Durante muito tempo, a frutose foi considerada um possível substituto para a sacarose e a glicose da dieta dos pacientes diabéticos devido ao seu menor efeito sobre a glicemia e porque a mesma não requer insulina para sua captação e seu metabolismo. Porém, estudos demonstraram que essa manipulação dietética está associada à diminuição das respostas pós-prandiais da glicose, ao aumento do colesterol LDL e a efeitos adversos sobre a concentração plasmática de colesterol total e TG (HORTON; NAPOLI, 1997).

Altas concentrações de insulina plasmática estão associadas com a resistência à insulina e com o aumento do risco para doença cardíaca coronariana. Acredita-se que a frutose e a sacarose podem elevar os níveis de TG plasmáticos, ao menos em parte, porque eles promovem altas respostas à insulina plasmática que estimulam a lipogênese hepática (LEE; WOLEVER, 1998).

Há evidência crescente de que um estado de resistência à insulina desenvolvido por excesso de frutose alimentar também está associado com a secreção estimulada de VLDL hepática. Foram empregados vários

animais como modelo de estudo para examinar os mecanismos desta indução dos aumentos subseqüentes de VLDL e dos TG plasmáticos que foram observados. Recentemente, estudos baseados na associação entre o metabolismo de carboidratos e de lipídios tornaram-se de grande importância, pois os mesmos afirmam que a hipertrigliceridemia induzida pelo consumo de carboidratos compartilha uma mesma base metabólica com a hipertriglicerolemia endógena induzida por dieta rica em lipídios. Conclusivamente, as dislipidemias induzidas de modo similar poderiam oferecer semelhantemente riscos para a aterogênese (PARKS; HELLERSTEIN, 2000).

Taghibiglou et al. (2000) configurou o modelo de estudo com hamster alimentado por frutose, demonstrando o desenvolvimento de uma dislipidemia metabólica caracterizado por níveis plasmáticos elevados de VLDL-TG e apolipoproteína B (apoB) devido a superprodução de lipoproteína hepática. Resultados de algumas pesquisas mostram que há uma interação complexa de enzimas celulares que regulam a síntese e a captação de lipídios pela célula, como também sua exportação e oxidação. As investigações acerca de como a atividade da insulina afeta a secreção de lipídios resultaram em interessantes experimentos que revelaram os efeitos em longo prazo da estimulação da insulina sobre a secreção e transporte de VLDL. Tem sido demonstrado que a acentuada secreção de VLDL contribui para a elevação dos níveis de ácidos graxos e TG no músculo e em outros tecidos, induzindo posteriormente a resistência à insulina (ZAMMIT et al., 2001).

Experimentos realizados utilizando ratos transgênicos para a apolipoproteína AI-CIII-AIV, alimentados com uma solução de frutose durante 9 meses, demonstraram diferentes expressões para os genes responsáveis pela síntese da apo AI e da apo AIV. Consequentemente evidencia-se que transtornos proporcionados em resposta a condutas dietéticas causam efeitos adversos na captação e mobilização de lipídios plasmáticos em longo prazo nestes animais, os quais são modelos de estudo para hiperlipidemia (OSTOS et al., 2002). Um outro fator que contribui para a superprodução de VLDL correlaciona-se aos efeitos da frutose na peroxidação lipídica. Dietas ricas em frutose possivelmente possuem efeitos hipertrigliceridêmicos e pró-oxidantes, favorecendo não apenas o aumento dos níveis de lipídios plasmáticos como também as reações químicas de peroxidação dos mesmos, tornando-se essa conduta alimentar um fator de risco para doenças cardiovasculares (BUSSEROLLES et al., 2002).

Recentes pesquisas também mostraram que os efeitos hipertriglicéridêmicos e pró-oxidantes induzidos por uma dieta rica em frutose podem ser diminuídos através do consumo de oligofrutose. Ao administrar-se oligofrutose a ratos que recebiam uma alimentação rica em frutose, percebeu-se que não houve alteração das concentrações de insulina, como também houve a diminuição dos níveis plasmáticos de leptina em 50% em relação ao grupo controle. Oligofrutose também preveniu mudanças de TG induzidas por uma alimentação rica em frutose, além de diminuir a acumulação de TG hepático. O efeito da frutose em induzir a peroxidação também foi diminuído através da ministração de oligofrutose, dentre outros efeitos protetores benéficos (BUSSEROLLES et al., 2003).

O estresse oxidativo tem sido frequentemente incluído entre os elementos fisiopatológicos causadores da resistência à insulina induzida pelo consumo excessivo de frutose. Os peróxidos de lipídios e suas substâncias reativas também se encontram em níveis elevados em animais alimentados com dieta rica em frutose, essas alterações estão especialmente acompanhadas por um sistema de antioxidação deficiente. A administração de ácido alfa-lipóico demonstrou-se eficiente para prevenir estas mudanças, além de melhorar a sensibilidade à insulina (THIRUNAVUKKARASU; ANURADHA, 2004). O tratamento com ácido alfa-lipóico também previne vários efeitos prejudiciais de uma alimentação rica em frutose: o aumento dos níveis de colesterol e TG, atividade de enzimas que participam da lipogênese, e secreção elevada de VLDL, as reduções da atividade da enzima lipase lipoprotéica e níveis diminuídos de colesterol HDL e até mesmo pode ainda normalizar a distribuição de lipoproteínas plasmáticas durante a ocorrência das dislipidemias (THIRUNAVUKKARASU et al., 2004).

Mais recentemente, alguns estudos identificaram uma ligação interessante entre o desenvolvimento de resistência à insulina e defeitos na regulação do metabolismo intestinal da síntese de lipoproteínas. O consumo excessivo de frutose em longo período de tempo estimulou a secreção intestinal de lipoproteínas contendo apolipoproteína B48 acompanhada por aumento da síntese de lipídios pelos enterócitos na forma de colesterol livre, éster de colesterol e TG. Estes resultados sugerem que em animais com resistência à insulina ou acometidos pelo diabetes pode existir um mecanismo que causa a secreção intestinal aumentada de lipoproteínas no estado de jejum. Uma alimentação rica em frutose pode aumentar este nível basal de secreção de lipoproteínas pelo

aumento da atividade metabólica da lipogênese de novo (HAIDARI et al., 2002).

Em ratos alimentados com uma dieta rica em frutose (66% das calorias) durante 2 semanas, os níveis de RNA mensageiro responsável pela síntese das proteínas de membrana que funcionam como receptores de insulina das células de músculo esquelético e do fígado, bem como o número desses receptores, foram significativamente menores quando comparados a ratos alimentados com uma dieta padrão. Simultaneamente, houve aumento da pressão sanguínea e dos níveis de TG plasmáticos nos ratos alimentados com frutose, embora não houvesse nenhuma mudança nos níveis de insulina e glicose plasmáticos, ou no peso corpóreo (CATENA et al., 2003). Ratos que consomem uma dieta rica em frutose (10% das calorias) têm níveis teciduais elevados de aldeídos e desenvolvem hipertensão (VASDEV et al., 2004). Uma alimentação com uma dieta rica em frutose para ratos resulta em hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia (VIKRANT et al., 2001).

A transição entre a fase de lactação e desmame é caracterizada por altas taxas de crescimento e de desenvolvimento do lactente, além de ser um período sensível durante o qual a alta ingestão de algum nutriente específico poderia alterar a execução de determinadas etapas do metabolismo, aumentando o risco de doença cardiovascular e diabetes na fase adulta. Notoriamente, uma dieta rica em frutose induz hipertrigliceridemia e resistência a insulina em ratos quando os mesmos consomem este tipo de dieta. Pesquisas que investigaram a correlação entre uma alimentação rica em frutose em ratos e alterações prejudiciais no metabolismo de lipídios e carboidratos na fase adulta concluíram que nenhuma mudança nos níveis glicêmicos foi observada nas primeiras 21 semanas de vida dos animais que fizeram parte do experimento; porém, ocorreu aumento da síntese de ácidos graxos pelo fígado e elevação dos níveis plasmáticos de TG. Essas mudanças observadas são, sinergicamente, fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na fase adulta (BELL et al., 2003).

CONCLUSÕES

As alterações do metabolismo dos lipídios em pacientes diabéticos são ocasionadas pela falta da biodisponibilidade da glicose às células teciduais, pois as mesmas passam a utilizar esses compostos como combustível primário para a produção de energia. Como resultado, o

organismo fica vulnerável ao desenvolvimento das dislipidemias, da aterosclerose e da arteriosclerose. As intervenções dietéticas são realizadas com o intuito de abrandar os impactos que esses transtornos metabólicos exercem sobre o funcionamento normal do organismo. Dessa forma, surge a preocupação a respeito da substituição da glicose e da sacarose pela frutose na dieta dos pacientes diabéticos. Por milhares de anos, a alimentação humana conteve uma quantidade relativamente pequena de frutose, naturalmente obtida das frutas. O processo de adaptação dos seres humanos a uma dieta rica em frutose revelou que o metabolismo hepático dos carboidratos está bem mais preparado para uma utilização intensa de glicose, enquanto sua capacidade para metabolizar a frutose sem provocar danos à saúde é completamente limitada. Um fluxo alto de frutose para o fígado, o principal órgão capaz de metabolizar este carboidrato simples, acarreta em transtornos do metabolismo de carboidratos que conduz a duas conseqüências principais: alteração da utilização e captação de glicose e uma taxa significativamente aumentada de lipogênese de novo e síntese de TG, proporcionada pelo aumento da produção de glicerol e acil-coa-graxo, ambos originados do catabolismo da frutose. Estudos demonstraram que uma alimentação rica em frutose induziu estados de resistência à insulina que geralmente são característicos de uma dislipidemia metabólica, a qual parece ser o resultado da superprodução hepática e intestinal de partículas de lipoproteínas aterogênicas. À medida que alguns estudos demonstram que um pequeno consumo de frutose em curto prazo indica melhorias da resposta glicêmica pós-prandial e menor produção de insulina, outros estudos indicam que um grande consumo de frutose por longo período de tempo promove a hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia. Conclusivamente, a utilização de frutose por pacientes diabéticos não é uma conduta nutricional adequada.

REFERÊNCIAS

- AREAS, M.A.; REYES, F.G.R. Fibras Alimentares: 1. Diabetes Mellitus. **Cad Nutr**, v.12, p.1-8, 1996.
- ASTRUP, A.; FINER, N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? **Obes Rev**, n.1, p.57-9, 2000.
- BANTLE, J.P. et al. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. **Am J Clin Nutr**, v.72, n.5, p.1128-34, Nov. 2000.
- BASCIANO, H. et al. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. **Nutr Metabol**, v.2 n.5, 2005.

- BELL, R. et al. Fructose feeding in the suckling-weaning transition in rats: effects on hyperlipidemia in adulthood. **Arch Physiol Biochem**, v.111, n.1, p.17-22, 2003.
- BLOOMGARDEN, Z.T. Diabetes and Nutrition. **Diabetes Care**, v.25, p.1869-75, 2002.
- BRAUNWALD, E. et al. **Harrison Medicina Interna**. 15. ed. Espanha: McGraw-Hill – Interamericana, 2002.
- BUSSEROLLES, J. et al. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. **J Nutr**, v.132, p.3379-82, 2002.
- BUSSEROLLES, J. et al. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. **J Nutr**, v.133, p.1903-8, 2003.
- CARUSO, L.; MENEZES, E.W. Índice glicêmico dos alimentos. **Nutrire: Soc Bras Alim Nutr J Braz Soc Food Nutr**, v.19/20, p.49-64, 2000.
- CATENA, C. et al. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance in Rats With Fructose-Induced Hypertension. **Am J Hypertension**, v.16, n.11, p.973-8, 2003.
- CHACRA, A.R. O uso de inibidores da aldose redutase no tratamento e prevenção da neuropatia. **Terapêutica Diabetes**, v.2, n.1, p.1-4, 1994.
- CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A. **Bioquímica Ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, p.133-40, 1996.
- CHERRINGTON, A.D. The role of hepatic insulin receptors in the regulation of glucose production. **J Clin Invest**, v.115, n.5, p.1136-9, 2005.
- CHUNG, S.S. et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. **J Am Soc Nephrol**, v.14, Suppl 3, p.233-6, 2003.
- DIRLEWANGER, M. et al. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.279, p.E907-11, 2000.
- GABRIELY, I.; SHAMOON, H. Fructose normalizes specific counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, v.54, n.3, p.609-16, 2005.
- GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HADARI, M. et al. Fasting and Postprandial Overproduction of Intestinally Derived Lipoproteins in an Animal Model of Insulin Resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and apob48-containing lipoprotein overproduction. **J Biol Chem**, v.277, p.31646-55, 2002.
- HAJDUCH, E. et al. Insulin regulates the expression of the GLUT5 transporter in L6 skeletal muscle cells. **FEBS Letters**, v.549, p.77-82, 2003.
- HORTON, E.S.; NAPOLI, R. Diabetes mellitus. In: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Conocimientos actuales sobre Nutrición**. 7. ed. Washington: Organización Mundial de Saúde, p. 476-487, 1997.
- KELLER, K.B.; LEMBERG, L. Obesity and the metabolic syndrome. **Am J Crit Care**, v.12, p.167-70, 2003.
- LEE, B.M.; WOLEVER, T.M.S. Effect of glucose, sucrose and fructose on plasma glucose and insulin responses in normal humans: comparison with White bread. **Eur J Clin Nutr**, v.52, p.924-8, 1998.
- LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, p. 312-313, 2002.

- LINGELBACH, L. et al. Accumulation of Advanced Glycation Endproducts in Aging Male Fischer 344 Rats during Long-Term Feeding of Various Dietary Carbohydrates. **J Nutrit**, n.130, p.1247-55, 2000.
- LINGELBACH, L.B.; MCDONALD, R.B. Description of the Long-Term Lipogenic Effects of Dietary Carbohydrates in Male Fischer 344 Rats. **J Nutrit**, n.130, p.3077-84, 2000.
- LINK, J.T. Pharmacological regulation of hepatic glucose production. **Curr Opin Investig Drugs**, n.4, p.421-9, 2003.
- LITHERLAND, G.J. et al. Fructose transport and metabolism in adipose tissue of Zucker rats: diminished GLUT5 activity during obesity and insulin resistance. **Mol Cell Biochem**, n.261, p.23-33, 2004.
- MCCLAIN, D.A. Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes. **J Diabetes Complic**, n.16, p.72-80, 2002.
- MCGUINNESS, O.P., CHERRINGTON, A.D. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, n.6, p.441-8, 2003.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial. **Cadernos de Atenção Básica – Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus – Protocolo**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- MOORE, M.C. et al. Acute fructose administration decreases the glycemic response to an oral glucose tolerance test in normal adults. **J Clin Endocrinol Metab**, n.85, p.4515-9, 2000.
- NAKAMURA, N. et al. Effects of eparlestat on plasma levels of advanced glycation end products in patients with type 2 diabetes. **In Vivo**, v.17, n.2, p.177-80, 2003.
- ORON-HERMAN, M. et al. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. **Metabolism**, n.52, p.1491-5, 2003.
- OSTOS, M.A. et al. Fructose intake increases hyperlipidemia and modifies apolipoprotein expression in apolipoprotein AI-CIII-AIV transgenic mice. **J Nutr**, n.132, p.918-23, 2002.
- PARKS, E.J.; HELLERSTEIN, M.K. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. **Am J Clin Nutr**, n.71, p.412-33, 2000.
- PROCÓPIO, A.P.; SIMIONATO, F.D.; SILVA, S.M. Níveis elevados de triglicérides e colesterol em pacientes diabéticos por uso excessivo de frutose. **Cad**, v.5, n.1. São Paulo: Centro Universitário S. Camilo, p.59-67, 1999.
- RAFKIN-MERVIS, L.E.; MARKS, J.B. The Science of Diabetic Snack Bars: A Review. **Clin Diabetes**, n.19, p.4-12, 2001.
- SAKAI, M. et al. Experimental studies on the role of fructose in the development of diabetic complications. **Kobe J Med Sci**, v.48, n.5-6, p.125-36, 2002.
- SZEPESI, B. Carbohidratos. In: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Conocimientos actuales sobre Nutrición**. 7. ed. Washington: Organización Mundial de Saúde, p. 7-48, 1997.
- TAGHIBIGLOU, C. et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. **J Biol Chem**, n.275, p.8416-25, 2000.

- THIRUNAVUKKARASU, V.; ANURADHA, C.V. Influence of alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defense system in blood of insulin-resistant rats. **Diabetes Obes Metab**, n.6, p.200-7, 2004.
- THIRUNAVUKKARASU, V. et al. Effect of alpha-lipoic acid on lipid profile in rats fed a high-fructose diet. **Exp Diabetes Res**, n.5, p.195-200, 2004.
- UENO, M. et al. A high-fructose diet induces changes in pp185 phosphorylation in muscle and liver of rats. **Braz J Med Biol Res**, n.33, p.1421-7, 2000.
- VASDEV, S. et al. Prevention of fructose-induced hypertension by dietary vitamins. **Clin Biochem**, 2004.
- VIKRANT, V. et al. Treatment with extracts of *Momordica charantia* and *Eugenia jambolana* prevents hyperglycemia and hyperinsulinemia in fructose fed rats. **J Ethnopharmacol**, v.76, p.139-43, 2001.
- WRIGHT, E.M. et al. Intestinal absorption in health and disease – sugars. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v.17, n.6, p. 943-56, 2003.
- WU, T. et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. **Am J Clin Nutr**, n.80, p.1043-9, 2004.
- ZAMMIT, V.A. et al. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. **J Nutr**, n.131, p.2074-7, 2001.
- ZIEGLER, O. et al. Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity. **Diabetes Metab**, n.27, p.261-70, 2001.

Enviado em: setembro de 2008.

Revisado e Aceito: novembro de 2008.