

## AValiação DA UTILIZAÇÃO DA FRUTOSE NA DIETA DE PACIENTES DIABÉTICOS

### EVALUATION OF FRUCTOSE LOADING IN DIABETIC PATIENTS DIETS

FRAIGE FILHOS, Fadlo\*

BLANDY, A.A.\*\*

ERNANDES, C.\*\*

LUZ, L.T.\*\*

MARINI, A.M.\*\*

SALAROLI, G.R.\*\*

FRAIGE FILHO, F. et al - Avaliação da Utilização da Frutose na Dieta de Pacientes Diabéticos

Arq. Med ABC(1 e 2): 13 - 16, 1996

**Resumo:** A frutose é uma cetohexose com propriedades semelhantes à sacarose e está sendo utilizada como adoçante nutritivo e prescrita por alguns profissionais médicos na dieta de pacientes diabéticos. O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica do efeito do uso agudo e crônico da frutose em relação aos níveis de glicose sanguínea, triglicerídeos plasmáticos e sensibilidade à insulina e avaliação dos possíveis efeitos da frutose sobre a neuropatia periférica. Conclui-se que a frutose diminui os níveis séricos de glicose quando comparada às outras hexoses; a ingestão de frutose de forma moderada não promove aumento dos triglicerídeos plasmáticos, porém leva à hipertrigliceridemia em altas doses; a dieta com frutose aumenta a sensibilidade da insulina assim como diminui a produção endógena de glicose.

**Unitermos:** Frutose, diabetes mellitus, triglicerídeos, insulina, neuropatia diabética.

### 1 - INTRODUÇÃO

Atualmente a frutose, um carboidrato simples encontrado em vários tipos de alimentos, está sendo utilizada como adoçante nutritivo e prescrita por alguns profissionais da área médica na dieta de pacientes diabéticos. Este carboidrato é uma cetohexose que apresenta propriedades semelhantes às da sacarose, de poder adoçante aproximadamente duas vezes maior que esta, podendo substituí-la, uma vez que causa alteração no sabor e na textura quando preparada em alimentos<sup>(9)</sup>.

A vantagem reside no fato de a frutose ser absorvida mais lentamente que a sacarose no trato gastrointestinal e ser rapidamente captada e metabolizada pelo fígado através dos intermediários da triosefosfato. Consequentemente, o nível de frutose sanguínea aumenta só minimamente logo após a sua digestão. A entrada de frutose nas células hepáticas e os passos iniciais de seu metabolismo são insulino-independentes. A frutose é convertida predominantemente em glicose ou triglicerídeos pelo fígado e, em animais não diabéticos e no homem, a maioria da glicose formada é armazenada como glicogênio, resultando em um modesto aumento da glicemia<sup>(4)</sup>.

O presente trabalho consiste em uma avaliação sobre o efeito do uso agudo e crônico da frutose em relação aos níveis glicêmicos, níveis de triglicerídeos plasmáticos e sensibilidade à insulina, assim como os possíveis efeitos de frutose sobre a neuropatia periférica, na tentativa de avaliar esse açúcar na dieta de pacientes diabéticos.

#### 1.1. INGESTÃO DE FRUTOSE E RELAÇÃO COM GLICOSE PLASMÁTICA

Foi realizado um estudo do efeito agudo de uma carga de 50 gramas de dextrose, sacarose e frutose na concentração sérica pósprandial de glicose plasmática em indivíduos

normais, em indivíduos com tolerância diminuída à glicose e em indivíduos diabéticos não insulino-dependentes. Os dados demonstram que a ingestão de frutose resulta em significativa redução da glicemia e da resposta à insulina quando comparado à sacarose e à dextrose.

Embora a ingestão de frutose glicêmica quando comparado às outras hexoses, a resposta sérica da frutose está diminuída em indivíduos com tolerância anormal à glicose<sup>(4)</sup>.

Em um estudo feito com indivíduos voluntários que ingeriram 100 gramas de frutose, glicose ou sacarose com posterior avaliação das respostas glicêmicas após o teste de tolerância oral, observou-se que a glicose plasmática subiu lentamente após a ingestão da frutose, em relação à glicose e à sacarose, que aumentaram muito mais os níveis de glicose plasmática<sup>(3)</sup>.

Em um estudo de pacientes portadores de diabetes mellitus não insulino-dependentes, nos quais se utilizou dieta isocalórica com 20% de carboidratos e dieta com frutose cristalina, foi demonstrado uma diminuição dos níveis de glicose plasmática e diminuição da produção endógena de glicose durante o uso da frutose como adoçante.<sup>(7)</sup>

#### 1.2. INGESTÃO DE FRUTOS EM RELAÇÃO COM TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS

A demonstração da existência de uma composição anormal na apoproteína do VLDL em ratos diabéticos submetidos a uma alimentação com frutose. Propõe também que fatores plasmáticos outros possam reduzir a atividade da lipase lipoproteica prejudicando ainda mais a remoção de VLDL em ratos diabéticos.

Verificou-se que a suplementação com frutose não aumenta a secreção de triglicerídeos em ratos diabéticos, concluindo também que a remoção de VLDL da circulação em ratos diabéticos está prejudicada e os níveis plasmáticos de triglicerídeos estavam 150% mais elevados quando comparados com ratos não diabéticos. A observação da significativa hipertrigliceridemia a despeito da baixa secreção de triglicerídeos na suplementação com frutose em ratos diabéticos que sugere que a dieta com frutose, mas não com glicose, interfere com a remoção dos triglicerídeos da circulação de ratos diabéticos, embora esse mecanismo não esteja bem elucidado, postula-se que a dieta com frutose possa modificar o VLDL de ratos diabéticos, fazendo assim com que esses sejam vagarosamente catabolizados<sup>(13)</sup>.

\* Professor Titular da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

\*\* Acadêmicos do 5º ano da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

Observou-se que não houve significativa diferença dos níveis de triglicérides plasmáticos medidos após a ingestão de sacarose e glicose, porém houve significativa diferença depois de 03 a 05 horas após a ingestão da frutose em pacientes em diabetes mellitus não insulino-dependentes. Esses dados não são diferentes das respostas de outros experimentos, refletindo apenas uma resposta aguda para uma única ingestão de grande quantidade de frutose. Portanto existe vantagem no uso da frutose em diabéticos, entretanto, altas quantidades de frutose (200 a 500 gramas por dia) elevam os níveis de triglicérides após a sua ingestão, podendo ser uma contra-indicação do uso da frutose, porém quantidades moderadas de frutose na dieta (60 a 70 gramas por dia) mesmo por longos períodos, não têm demonstrado mudanças nos níveis de triglicérides plasmáticos<sup>(3)</sup>.

Em um estudo com ratos, alguns autores concluíram que a ingestão de frutose aumenta a produção de triglicérides plasmáticos enquanto que a glicose não apresenta esse efeito. A frutose é mais prontamente convertida em gordura do que a glicose. A ingestão crônica de frutose em ratos não resulta somente no aumento da produção de triglicérides, mas também, em significante hipertrigliceridemia<sup>(12)</sup>.

Alguns autores fizeram um estudo utilizando 4 grupos de ratos, sendo um grupo não-diabéticos e todos os demais, diabéticos nos quais foram utilizados frutose, glicose e placebo, observando o turn-over dos triglicérides. A concentração de triglicérides plasmáticos em ratos diabéticos em uso de frutose foi três vezes maior do que com o grupo em uso de glicose, entretanto a secreção de triglicérides foi semelhante em ambos, sugerindo que a dieta com frutose interfere na remoção dos triglicérides da circulação de ratos diabéticos. Concluíram que a deficiência da insulina resulta em hipertrigliceridemia e que isso não é causado pelo aumento da produção de VLDL. A suplementação de frutose produziu uma hipertrigliceridemia em ratos diabéticos por interferência na remoção dos triglicérides, bem como na estimulação da secreção dos triglicérides<sup>(14)</sup>.

Foi concluído em estudo com pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes, que a concentração de triglicérides plasmáticos tendeu a aumentar após a utilização da frutose como adoçante na dieta. Referem os mesmos autores que, em estudos anteriores, os níveis de triglicérides aumentavam dependendo da dose de frutose administrada. Baixas doses de frutose não provocaram mudanças nos níveis sanguíneos, enquanto que altas doses de frutose (200 a 500 gramas, ou 40 a 100% das necessidades energéticas diárias) elevaram os mesmos<sup>(7)</sup>.

### 1.3 INGESTÃO DE FRUTOSE E SENSIBILIDADE À INSULINA EM PACIENTE COM DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTES

Segundo alguns autores, o efeito da dieta com frutose no controle dos níveis de glicose sanguíneos, assim como na sensibilidade da insulina, foi estudo em dez pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes. O estudo foi feito com frutose cristalina e placebo administrado às refeições ou lanches durante o dia. Os pacientes eram hospitalizados durante os períodos de estudo. A concentração de glicose plasmática decresceu durante o uso da frutose e da dieta controle (em amostra isolada e também por média diurna). A sensibilidade à insulina aumentou em 34% durante a dieta com frutose, entretanto permaneceu sem mudança quando do período controle<sup>(7)</sup>.

### 1.4 POSSÍVEL CONTRIBUIÇÃO DA FRUTOSE NA NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética resulta do dano progressivo na fibra nervosa com regeneração e reparo abruptos do nervo, que podem ser complicados por hipersensibilidade do mesmo, resultando em dor. O aminoácido natural taurina funciona como uma substância osmoticamente ativa, como neurotransmissor inibitório e modulador da percepção dolorosa. É bem sabido que possui ações neurotrófias. A hipótese do osmolito (substância osmoticamente ativa) compatível propõe que níveis de osmolito orgânicos intracelulares, incluindo taurina e miomositol respondem a mudanças no sorbitol intracelular ou osmolaridade externa para manter o equilíbrio do meio intracelular. O sorbitol é um álcool poli-hidroxílico (poliol) produzido a partir da glicose pela aldose-redutase no tecido nervoso; uma vez formado, o sorbitol pode ser convertido em frutose através do sorbitol-desidrogenase. Essa via do poliol estaria particularmente ativa no diabetes mellitus, devido à hiperglicemia; isso poderia levar a um aumento da osmolaridade intra-celular (devido ao acúmulo de sorbitol e frutose), com influxo de água, edema das células de Schwann, anoxia e desmielinização.

Os autores fazem hipótese de que o acúmulo de sorbitol induzido por hiperglicemia no diabetes mellitus vai resultar em depleção de taurina do nervo periférico, o que irá potencialmente impedir a regeneração nervosa e precipitar hipersensibilidade neural e dor<sup>(10)</sup>.

Este estudo explora as relações entre taurina miomositol e sorbitol em nervo de rato e seus efeitos na velocidade de condução nervosa. O nível dos osmolitos e a velocidade de condução nervosa foram determinados no nervo ciático de ratos não diabéticos e de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina, com ou sem dieta suplementar de taurina e miomositol. As concentrações de taurina e miomositol decresceram no nervo diabético a medida que o sorbitol se acumulava. A suplementação de taurina nos ratos diabéticos não afetou a velocidade de condução nervosa mas reduziu os níveis de mioinositol<sup>(10)</sup>.

A prevenção do acúmulo de sorbitol com inibidor da aldose redutase causou aumento dos níveis de taurina no nervo quando comparado com ratos diabéticos não tratados<sup>(10)</sup>.

Assim demonstrou-se uma interdependência dos osmolitos orgânicos no interior do nervo. O acúmulo anormal de osmolito resulta numa depleção recíproca dos outros.

No nervo o sorbitol é metabolizado em frutose, a qual, embora esteja presente como a glicose em quantidades maiores que o sorbitol pode contribuir tão significativamente para os fluxos osmolares devido à sua maior permeabilidade através da membrana<sup>(9)</sup>. A elucidação de sua contribuição para a osmorregulação do nervo aguardo o desenvolvimento de inibidores seletivos de sorbitol-desidrogenase. O acúmulo de sorbitol pode, portanto, resultar em uma depleção recíproca osmoticamente induzida de taurina e miomositol. A neuropatia diabética pode ser um exemplo de osmorregulação mal adaptada sendo que a instabilidade e a lesão do nervo são agravados pela depleção de taurina.

## 2-DISCUSSÃO

Com relação aos níveis plasmáticos de glicose em indivíduos submetidos a dieta com frutose, a revisão da literatura mostra que a ingestão da frutose resulta em significante

redução da glicose sérica quando comparada à ingestão de outras hexoses.

Quanto à sensibilidade à insulina, os autores discutem a diminuição da porcentagem significativa de infusão de insulina para manter uma normoglicemia durante o uso da frutose em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes.

Estudos sobre a interferência da ingestão da frutose no metabolismo dos triglicérides são pouco conclusivos. Tomando como base alguns animais de experimentação (ratos), existem suposições que a ingestão de frutose possa conduzir uma hipertrigliceridemia decorrente da interferência que provavelmente a frutose estabeleça na remoção dos triglicérides da circulação. Todavia, estudos em humanos demonstraram que o aumento dos níveis de triglicérides plasmáticos está relacionado à dose de frutose ingerida, assim, estabeleceu-se que quantidades moderadas na dieta (aproximadamente 75 gramas), mesmo por longos períodos não demonstrado mudanças nos níveis de triglicérides, ao contrário, altas quantidades de frutose (200 a 500 gramas) elevam os níveis destes. Convém lembrar que um envelope de 1,30 gramas de um adoçante pesquisado possui 1,04 gramas de frutose em média.

Em relação à neuropatia diabética, os autores demonstraram que, apesar do sorbitol ser transformado em frutose na célula nervosa, diminuindo assim a concentração de sorbitol intracelular, não existem indícios de que a frutose impeça a evolução de uma eventual neuropatia periférica, uma vez que ela não contribui significativamente para os fluxos osmolares devido a sua maior permeabilidade através da membrana.

### 3 – CONCLUSÕES

1. A ingestão de frutose resulta em uma diminuição marcante dos níveis séricos de glicose quando comparada à ingestão de outras hexoses em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes.
2. Ingestão moderada de frutose (75 gramas) não provoca aumento dos triglicérides plasmáticos, mesmo por longos períodos, por outro lado, a ingestão de altas doses da mesma (200 a 500 gramas) leva a uma hipertrigliceridemia.
3. Há uma diminuição do ritmo de infusão de insulina necessária para manter a normoglicemia durante o uso da frutose, mostrando considerável aumento na sensibilidade da insulina.
4. Diminuição da produção endógena de glicose durante o uso da frutose na dieta.

### 6 – REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. BANTLE, J.P.; SWANSON, J.E.; THOMAS, W.; LAINE, D.C. Metabolic of dietary fructose in diabetic subjects. Diabetics Care, 15(11): 1468-76, Nov, 1992.
2. BARON, H.; ROHEIN, P.S.; EDER, H.A. Serum lipoproteins and apolipoproteins with streptozotocin induced diabetes. J.Clin. Invest., 57: 714, 1976.
3. BOHANNON, N.V.; KARAN, J.H.; FORSHAM, P.H. Endocrine responses to sugar ingestion in man. J. Am. Diet Assoc., 76(6): 555-60, Jun, 1980.
4. CRAPO, P.A.; KOLTERMAN, G.; OLEFSKY, J.M. Effects of oral fructose in normal, diabetic and impaired glucose tolerance subjects. Diabetics Car, 3(5): 575 – 81, 1980.
5. DAÍ, S.; McNEILL, J.H. Effects of fructose loading in streptozotocin-diabetic and nondiabetic rats. Can. J. Physiol. Pharmacol., 70: 1583 – 89, 1992.
6. GEE, J.M.; COOKE, D.; GORIK, S.; WORTLEY, G.M.; GREENWOOD, R.H.; ZUMBE, \*; JOHNSON, I.T. Effects of conventional sucrose-based, fructose-based and isomalt-based chocolates on post prandial metabolism in non-insulin-dependent diabetics. Eur. J. Clin. Nutr., 45(11): 561-6, Nov, 1991.
7. KOIVISTO, V. A.; JARVINEN, H.Y. Fructose and insulin sensitivity in patients with type two diabetics. Journal of International Medicine, 233: 145-53, 1993.
8. NUTTALL, F.Q.; GANNON, M.C.; BURMEISTER, L.A.; LANE, J.T.; PYZDROWSKI, K.L. The metabolic response to various doses of fructose in type two diabetics subjects. Metabolism, 41(5): 510-17, 1992.
9. OLEFSKY, J.M. Diabetes Mellito In: CECIL, R.L. Tratado de medicina Interna, 19ª edição Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. V1.2p. 1316 – 1337.
10. STEVENS, M.J.; LATTIMER, S.A.; KAMJO, M.; VAN HUYSEN, C.; SIMA, A.A.F.; GREENE, D.A. osmotically-induced nerve taurini depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. Diabetologia, 36: 608-14, 1993.
11. THORBURN, A. W.; STORLIEN, L.H.; JENKINS, A.B.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E.W. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. Am. J. Nutr., 49: 1153-63, 1989.
12. ZAVARONI, I.; CHEN, Y.I.; REAVEN, G.M. Studies of the mechanism of fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. Metabolism, 31(11): 1077-82, Nov, 1982.
13. YOSHINO, G.; IWAI, M.; KAZUMI, T.; MATSUSHITA, M.; MATSUBA, K.; IWATANI, I.; BABA, S. Effect of dietary fructose on triglyceride turn-over in streptozotocin-diabetic rats. Atherosclerosis, 79: 41 – 1989.
14. YOSHINO, G.; MATSUSHITA, M.; IWAI, M.; MORITA, M.; MATSUBA, K.; MAEDA, E.; FURUKAWA, S.; HIRANO, I.; KAZUMI, I. Effect of mild diabetes and dietary fructose on very-low density lipo-protein triglyceride turn-over in rats. Metabolism, 41(3): 236-40, March, 1992.

**FRAIGE FILHO, F.** et al Evaluation of fructose loading in diabetic patients diet.  
Arq. Med. ABC, 19(1 e 2): 26-28, 1996.

**SUMMARY:** Fructose is a keto-hexose with the same proprieties as sucrose and it is being used as a nutritional sweetener and prescribed by some medical professionals in diabetic patients diet. The present work consists in a bibliografic revision of the evaluation of the effect of acute and cronic dietary fructose with regard to serum glucose levels, serum triglycerides and insulim sensitivity and evaluation of probable effects of fructose on peripheral neuropathy. It has been concluded that fructose decreases serum glucose compared to other hexoses; the fructose loading at low doses don't promote increase of serum triglycerides but it can promote hypertriglyceridemia in high doses; the dietary fructose increases insulim sensitivity and decreases endogenous glucose production.

**Key words:** Fructose, diabets mellitus, triglycerides, insulin, diabetic neuropathy.