



Universidade de Brasília  
Letícia Sousa Cabral - 190142677  
Maria Antonia B. Lima - 190092431

# Resenha Crítica

## Apresentação

O artigo avaliado nesta resenha chama-se **“Perspective: A historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes”**, publicado em 2016 por Richard J Johnson, Miguel A Lanaspá e companheiros na revista ASN.

## Panorama Geral

O enredo deste artigo (“Perspective: A historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes”) gira em torno, basicamente, de estudos realizados a fim de descobrir o quanto uma dieta nutricional rica em frutose influenciará no surgimento de diabetes, obesidade ou doenças metabólicas no geral.

## Estrutura e conteúdo

Para melhor discussão dos elementos e argumentos acerca da obra, usaremos a divisão feita pelo próprio autor, que a divide em 8 tópicos, onde há mais 4 subtópicos inseridos no último tópico. Além disso, o artigo possui 3 figuras.

- **Tópico 1: “Uma perspectiva histórica: a quietude antes da tempestade”**

Neste tópico, o autor apresenta embasamento histórico para ambientar o leitor em um certo período de tempo, que no caso seria em meados de 1800-1900.

É apresentado, então, dados estatísticos coletados por Osler em seu livro, onde a obesidade afeta cerca de 1 a cada 30 adultos e a pressão arterial atinge 1% da população adulta, na época de sua escrita. Portanto, a diabetes aparece afetando apenas 2 indivíduos a cada 100.000 habitantes, e apesar do artigo fazer distinção entre diabetes tipo 1 e tipo 2, é subentendido que são consideradas ambas no resultado dos números apresentados.

- **Tópico 2: “O início das epidemias: ingestão de açúcar ou supernutrição?”**

O autor continua a citar situações de background, onde médicos, por exemplo o britânico Havelock Charles, observou que indivíduos com diabetes 2 eram mais comuns nas áreas mais ricas da Índia do que nas pobres. Ele associou isso, então, a alimentação, mais precisamente o consumo de açúcares (sacarose). Outra observação importante foi feita por Emerson e Larimore, que descobriram ligações entre diabetes e açúcar refinado.

Elliot Joslin, contestou a teoria de seus companheiros, e associou a diabetes com “supernutrição” (que será melhor discutida ao observar a Figura 1). Nesse conceito, comer mais e não gastar essa energia com atividades físicas, significa ter que guardar esse acúmulo em forma de gordura. O tópico termina argumentando que o que faltou na teoria foi o porquê de indivíduos obesos terem dificuldade na perda de peso, o que seria dissecado no próximo tópico.

- **Tópico 3: “Insights sobre os mecanismos que impulsionam a obesidade e diabetes”**

É retomado aqui, o conceito de comer mais e armazenar essa gordura. Porém, essa análise é feita usando animais hibernantes e aves, que gastam energia constantemente no ato de voar, ou no caso da hibernação, quando a comida se torna escassa e o corpo procura uma fonte de energia. Portanto, sim, há mecanismos para regulação de peso, mas não é tão simples assim.

A liberação de leptina do tecido adiposo após a ingestão de alimentos é um dos principais mecanismos citados e relacionados à regulação de peso. Quando a leptina é inativada, o indivíduo não controla a ingestão dos alimentos que consome, o que, segundo o autor, está ligado à obesidade. Portanto, na teoria, o autor contrapõe a fala anterior com a informação que a concentração de leptina em obesos é maior, e não menor, e essa “deficiência” está relacionada, então, à uma resistência.

Os próximos dois parágrafos são usados para relacionar a ingestão de açúcar ao vício no mesmo, por causa da estimulação da produção de dopamina no cérebro. A estimulação repetida dessa via hormonal resulta em uma regulação negativa de dopamina, e esse cenário é comparado a animais viciados em cocaína e opiáceos. Além disso, é citado brevemente alterações em peptídeos semelhantes ao glucagon.

Nos parágrafos finais, o autor discorre sobre a fadiga e produção de ATP em pessoas obesas e magras. Dados são apresentados para reforçar o argumento de que pessoas obesas têm fadiga aumentada e atingem apenas metade do consumo de oxigênio em relação a pessoas magras, e isso está associado à função mitocondrial ou concentrações de ATP. A frutose é citada como um componente para reduzir a concentração de ATP.

Em complementação, é dito que a ingestão de frutose induz o estresse oxidativo mitocondrial, prejudica a oxidação da gordura, reduzindo este ATP. E com essas concentrações de ATP diminuídas no fígado, a fome é estimulada pelo bloqueio da oxidação de FA. Há maneiras de aumentar esse ATP reduzido, mas o custo, como cita o autor, seria um maior acúmulo de gordura.

O autor argumenta que quanto menores as concentrações de ATP, maior será o IMC (Índice de Massa Corporal), e que há indícios de menor concentração de ATP no cérebro e músculos de obesos consumidores de ATP.

É trazida de volta a teoria de Joslin, que está de acordo com tudo que foi abordado no tópico. Porém, o autor faz um importante adendo ao falar que existem

síndromes metabólicas também relacionadas ao ganho de massa, que não necessariamente teriam a ver com uma maior ingestão de comida.

**Figura 1** → A figura mostra a sobreposição dos dois paradigmas acerca da obesidade. “Classical Paradigm”, proposto por Elliot Joslin, mostra que as calorias são acumuladas, o que faz o indivíduo armazená-las em forma de gordura e não gastá-las, gerando a obesidade. Já o segundo “Modern Paradigm”, dito como o movido pela biologia, mostra que o ganho de gordura corporal envolve, também, adaptações metabólicas, como as citadas no tópico 3, e a pouca energia usada pelo indivíduo seria (a fadiga), seria resultados gerados pelos níveis de ATP e oxidações.

- **Tópico 4: “Revisitando a Frutose como Propulsora de Armazenamento de gordura”**

Complementando as ideias finais do tópico anterior sobre a influência da frutose, o autor atribui a ingestão de açúcar e frutose a indução à resistência de leptina e respostas hedônicas no organismo, além de como mencionado, bloquear a oxidação de AG e reduzir a produção de ATP, o que resulta no aumento do armazenamento de gorduras. Além disso, o autor mostra indícios, através de suas referências 11, 87 e 88, que a frutose é responsável pela redução da sensibilidade à insulina, aumento do estoque de gorduras viscerais, redução da oxidação da gordura etc, o que a leva a ser um fator importante na ativação do armazenamento de gorduras. Isso se dá por causa da enzima frutoquinase C, pois é responsável por fosforilar a frutose tão rapidamente que leva à ativação da AMP desaminase e a degradação gradual do mesmo no ácido úrico (que é abordado mais profundamente no tópico seguinte).

O autor, então, chega à conclusão de que a frutose tem comportamento diferente de outros nutrientes, ao mesmo tempo igual ingestão calórica, por causa dos seus efeitos mitocondriais citados neste tópico. Dados acerca de dietas semelhantes em níveis experimentais (usando ratos e camundongos) mostram que o efeito metabólico pode ser raramente observado por causa do ciclo de vida encurtado dos animais analisados, porém as provas da alteração na composição corporal são evidentes, mesmo em ratos com restrição calórica (pré supõe-se que ele ingeriram frutose, mesmo que de forma controlada).

- **Tópico 5: “Ácido úrico, o gene econômico e a predisposição dos humanos para açúcares que contém frutose”**

Nesse tópico o autor começa mencionando que o ácido úrico é produzido durante a reação não calórica da cadeia lateral no metabolismo da frutose e que a ingestão de frutose estimula a síntese de ácido úrico a partir de precursores de aminoácidos. Apesar do papel do ácido úrico na obesidade e nas doenças metabólicas ainda permanece controverso, existem evidências experimentais que o ácido úrico pode mediar o estresse oxidativo mitocondrial induzido por frutose e pode ter um papel contributivo onde a frutose induz a síndrome metabólica. O ácido úrico solúvel pode induzir estresse oxidativo mitocondrial, diminuir a produção de ATP nas

células endoteliais e estimular a lipogênese e bloquear a oxidação de gordura nas células do fígado.

Os humanos possuem concentrações mais altas de ácido úrico sérico do que quase todos os outros mamíferos graças a uma mutação que ocorreu em meados do Mioceno. Essa mutação ocorreu no gene uricase, que codifica uma enzima que decompõe o ácido úrico. Estudos mostraram que aconteceu uma série gradual de mutações que reduziram a atividade dessa enzima até que ela fosse completamente eliminada há 15 milhões de anos em um ancestral de humanos e grandes símios. Uma mutação parecida derrubou a uricase em ancestrais dos símios menores durante o mesmo período, sugerindo uma vantagem de seleção natural para ter níveis de ácido úrico mais altos.

O mioceno é um período do tempo em que os primeiros símios povoaram a África. Eram macacos arbóreos que viviam de frutas presentes na floresta. Há 17 milhões de anos, durante o resfriamento da Terra, esses macacos migraram da África para a Eurásia. Como o resfriamento continuou a acontecer, os macacos eurásianos sofreram com a fome sazonal pela falta de frutas e desenvolveram habilidades para comerem comidas como nozes e mesmo a maioria tendo morrido ainda na Europa, alguns conseguiram retornar a África e podem ser ancestrais comuns dos humanos.

O autor, em colaboração com Peter Andrews no museu de História Natural de Londres, postularam que a mutação da uricase poderia ter agido para aumentar o efeito da frutose e aumentar os estoques de gordura para fornecer uma vantagem de sobrevivência. Ele afirma também que o bloqueio da uricase em ratos aumentou sua sensibilidade aos efeitos metabólicos da frutose e esse mecanismo pode ser um feedback positivo onde o ácido úrico regula positivamente a frutoquinase.

Para concluir, o autor colaborou também com Eric Gaucher, que mostrou que quando a uricase foi expressa em células hepáticas humanas, houve um efeito atenuado da frutose tanto na lipogênese quanto na gliconeogênese, sugerindo que a perda da uricase é um mecanismo que aumenta a capacidade da frutose de gerar gordura.

**Figura 2**→ É mostrado o metabolismo da frutose, citado tanto no tópico 4 quanto no 5, além de descrito detalhadamente nesses.

- **Tópico 6: “O aumento da ingestão de açúcar é paralelo ao aumento da obesidade e do diabetes”**

Nesse tópico o autor começa comentando sobre os primeiros humanos que eram caçadores e coletores que não poderiam enfrentar períodos de escassez de comida e as reservas adequadas de gordura permitiram a sobrevivência durante esses períodos difíceis como também foram críticas para uma gravidez bem sucedida. Porém, a obesidade se manteve rara.

Entretanto, isso mudou com a descoberta da cana-de-açúcar no vale do rio Ganges em 400 AC. O médico Sushruta foi o primeiro a relacionar obesidade e diabetes com a ingestão de líquidos açucarados. Maimônides, outro médico, do

século 12, passou boa parte da sua vida na Espanha e observou que a diabetes estava ausente onde o açúcar não tinha sido introduzido ainda e depois descobriu mais de 20 casos ao se mudar para o Egito, onde o açúcar estava presente na dieta.

O açúcar comercializado era caro, logo quem poderia pagar eram os reis e a realeza e vários reis se tornaram obesos, incluindo Guilherme o conquistador.

O açúcar continuou caro até as Américas começarem a produzir em massa. A Inglaterra economizou açúcar, aumentando drasticamente a sua ingestão quando comparado com outros países da Europa. A obesidade, diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares surgiram primeiro na Inglaterra.

Com base nos dados a ingestão média de açúcar per capita nos EUA e na Inglaterra aumentou de libras( 1,8kg/ano) em 1700 para >150 libras ( 68,2kg/ano) em 2000. Em 1975 com o surgimento dos HFCS houve um aumento ainda maior na ingestão de açúcares contendo frutose.

Para concluir, uma das fontes mais importantes de açúcar era o açúcar líquido fornecido em refrigerantes. A ingestão de refrigerantes aumentou acentuadamente no último século e no ano 2000 era 9% da ingestão total de energia do cidadão americano.

- **Tópico 7: “A diminuição da ingestão de açúcar e HFCS está levando a uma estabilização das epidemias de obesidade e diabetes”**

Devido a difusão do conhecimento do papel do açúcar e do HFCS na condução da obesidade e da diabetes, foram feitas várias medidas para reduzir a ingestão de açúcar. As diretrizes estabelecidas pela AHA propuseram uma ingestão máxima de 35,5g de açúcar para homens e 25g para mulheres. Programas de educação, como ShFat that no Colorado, não só educaram crianças como levaram iniciativas de saúde pública e estaduais para focar na saúde das crianças. Também algumas escolas da Califórnia eliminaram a venda de bebidas açucaradas e obtiveram uma redução da obesidade.

Essas medidas foram associadas a um nivelamento e a diminuição constante no consumo de refrigerantes. De acordo com estimativas, a ingestão de frutose e açúcares na dieta atingiu o pico em 1999 nos Estados Unidos. Embora o consumo de refrigerantes estivesse aumentando a uma taxa de 3% ao ano até 1999, o aumento diminuiu e desde 2005 diminuiu progressivamente. Não surpreendentemente, a epidemia de obesidade nos Estados Unidos começou a se estabilizar junto com a prevalência da diabetes 2.

- **Tópico 8: “Limitações e outras considerações”**
  - **Desafios a hipótese da frutose**

Nesse tópico para concluir o artigo, o autor refuta os estudos que concluíam que a ingestão de açúcar ou que a ingestão de bebidas açucaradas não aumenta o risco de obesidade. 2 metanálises concluíram que o açúcar não induz ganho de peso em ensaios isocalóricos nos quais o açúcar é trocado por uma fonte calórica não açucarada. Porém como foi discutido a frutose demonstrou induzir o ganho de peso

estimulando a ingestão de energia, então não esperaria ver diferenças de peso em um estudo isocalórico. Existem outras revisões que sugerem que a ingestão de açúcar não aumenta o risco de obesidade ou síndrome metabólica, porém o grau de ingestão varia acentuadamente no país, com alguns grupos de risco, como, adolescentes, adultos jovens e grupos étnicos tendo uma ingestão alta. Essas observações mais a forte epidemiologia que liga a ingestão de açúcar a obesidade a síndrome metabólica e dados clínicos que mostram uma relação direta da ingestão de frutose com a depleção de ATP, um aumento no ácido sérico e desenvolvimento de gordura no fígado mostram que o consumo de açúcar está ligado a obesidade e outras doenças.

### ➤ **Outros mecanismos que impulsionam a obesidade**

Nesse parágrafo o autor mostra que mesmo que a ingestão de açúcar tenha um papel importante na causa da obesidade e da síndrome metabólica, existem outros fatores importantes que regulam o peso, como genética, epigenética, e programação fetal, o microbioma hospedeiro. Carboidratos de alto índice glicêmico, gorduras trans, dietas com alto teor de gordura e alta ingestão de sal aumentam o risco de obesidade, enquanto gorduras lácteas podem ser protetoras.

A frutose também pode ter um papel na obesidade em resposta certos micronutrientes ou alimentos que não contém frutose, mas que podem induzir a produção endógena de frutose, por exemplo dietas com alto índice glicêmico pode induzir a produção de frutose no fígado pela estimulação da aldose redutase e que a frutose endógena é responsável por essas dietas induzirem a gordura no fígado e a resistência à insulina, levando a obesidade.

### ➤ **Papel da fruta natural**

O autor sugere que frutas naturais também podem aumentar o risco de obesidade e diabetes. E como exemplo, existem alguns animais, como orangotangos, ursos, aves migratórias e peixes que ingerem grandes quantidades de frutas que tem frutose com intuito de aumentar suas reservas de gordura. Porém uma única fruta natural é limitada no conteúdo de frutose e contém fibras que vão retardar a absorção e possuem uma variedade de antioxidantes e flavonóides que podem neutralizar os efeitos da frutose. Ele cita que uma dieta com baixo teor de frutose que incluía frutas possui mais benefícios que uma dieta com baixo teor de frutose sem frutas.

### ➤ **Importância do exercício**

Embora os açúcares contendo frutose são um ótimo mecanismo para estimular o armazenamento de gordura, a perda de peso não requer apenas restrição calórica como também exercícios. E os exercícios são a melhor maneira de perder peso.

Para concluir, embora vários fatores desempenhem um papel no aumento da obesidade, o autor sugere que a ingestão excessiva de açúcares seja um dos contribuintes. E com educação, melhor rotulagem dos alimentos e impostos e medidas para reduzir o consumo de açúcar devem ajudar a reverter essa epidemia.

## Análise crítica

O artigo, apesar de bem embasado, tem informações que o tornam, muitas vezes, redundante em seu conteúdo. Além disso, algumas partes, na minha opinião, poderiam ser facilmente descartadas, pois não alterariam o entendimento do estudo proposto.

O tópico introdutório de número 2, ao final, o uso da televisão é associado, pelo autor, ao sedentarismo, mesmo que depois ele afirme que a associação não é provada ser direta. Olhando pelo ponto de vista moderno, é um exagero atribuir esse papel a uma tela, uma vez que podemos ser fisicamente ativos e ainda usá-la, mas também podemos usá-la para nos exercitar. Os hábitos sedentários que, sim, podem ser atribuídos à obesidade.

No tópico 3, ao falar de síndromes metabólicas, o autor sugere que sejam uma “síndrome de armazenamento de gordura”, o que é facilmente refutado quando falamos, por exemplo, de SOP (Síndrome do Ovário Policístico), uma síndrome endócrina com sintomas de síndrome metabólica, que podem acarretar também na sensibilidade à insulina. (Tavares, A., 2019). Isso não significa, porém, que mulheres afetadas são obesas, mas sim que esse sintoma são causados por um desbalanço hormonal (Lizneva, D., 2016), além de poderem ser reguladas por meio de remédios e dietas para regular este desbalanço e ter seus efeitos metabólicos atenuados. (Alesi, S., 2022). Inclusive, não há um consenso sobre a patologia-fisiologia dessa síndrome (Sadeghi, H., 2022), mas podemos dizer que ela tem um fator genético envolvido, então certamente, não é desenvolvida por causa da alimentação e consumo excessivo de frutose.

No geral, ainda, concordamos que o autor se contradiz em alguns momentos. Como por exemplo entre o tópico 2 e o tópico 6, onde o autor fala sobre a frequência de obesidade e diabetes na antiguidade.

## Referências

Tavares, Aleide, and Romualda Castro Rêgo Barros. “The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome.” “A prevalência da síndrome metabólica nos diferentes fenótipos da síndrome do ovário policístico.” *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* vol. 41,1 (2019): 37-43. doi:10.1055/s-0038-1676568

Lizneva, Daria et al. “Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome.” *Fertility and sterility* vol. 106,1 (2016): 6-15. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003

Alesi, Simon et al. “Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome.” *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 13,4 (2022): 1243-1266. doi:10.1093/advances/nmab141

Sadeghi, Hosna Mohammad et al. “Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing.” *International journal of molecular sciences* vol. 23,2 583. 6 Jan. 2022, doi:10.3390/ijms23020583