

EFEITOS DA FRUTOSEMIA INDUZIDA NA GESTAÇÃO E NA PROLE DE RATAS WISTAR

Effects of fructosemia induced in pregnancy and the off spring wistar rats

Adriana da Costa¹; Silvane Souza Roman²; Luiz Carlos Cichota³;
Felipe Brock⁴; Irany Achilles Denti⁵.

¹ Adriana da Costa. Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim, bolsista de Iniciação Científica da URI Erechim.

² Silvane Souza Roman. Bióloga, Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFSM, Professora do Curso de Graduação em Farmácia e Biologia da URI Erechim.

³ Luiz Carlos Cichota. Farmacêutico Bioquímico, Doutor em Ciências Farmacêuticas pela UFSM, Professor do Curso de Graduação em Farmácia da URI Erechim.

⁴ Felipe Brock. Enfermeiro, Mestre em Envelhecimento Humano pela UPF, Professor do Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim.

⁵ Irany Achilles Denti. Enfermeiro, Doutor em Ciências da Saúde pela UNESC, Professor da Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim, orientador do projeto. *E-mail*: iranyd@uri.com.br

Data do recebimento: 14/09/2017 - Data do aceite: 15/01/2018

RESUMO: O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos da frutosemia em ratas Wistar prenhas expostas à ingestão de frutose ao longo da gestação. Metodologia: Foram utilizadas 20 ratas Wistar prenhas distribuídas nos grupos controle e tratado. O grupo tratado recebeu 65% da ração diária em frutose e as do grupo controle, ração normal. O projeto foi aprovado pela CEUA da URI Erechim. Os resultados indicaram que a glicemia média do grupo controle foi 132,37mg/dl±36,30 e do grupo tratado 227,2mg/dl±40,82(p<0,001); a média do colesterol do grupo controle foi 59,87mg/dl±11,85; e do grupo tratado foi 88,3mg/dl±14,05(p<0,05); verificou-se diferença estatística significativa nas taxas do ácido úrico entre o grupo tratado e controle (p<0,001). Nas fêmeas do grupo frutose, não houve o desenvolvimento de embriões, além de haver perda de massa corporal estatisticamente significativa (p<0,001). Existe significância estatística (p<0,001) entre o número de fetos dos grupos tratado e controle. Ao mesmo tempo, foi possível detectar os corpos lúteos e os sítios de implantação das fêmeas do grupo tratado. A análise histológica mostrou alterações nos hepatócitos e da arquitetura hepática, além de dilatação dos túbulos distais dos rins. A ingestão de frutose na concentração proposta pelo

protocolo mostrou distúrbios metabólicos que inviabilizaram a manutenção da gestação.

Palavras-chave: Frutose. Gestação. Toxicidade.

ABSTRACT: The aim of this study was to determine the effects of fructosemia in pregnant Wistar rats exposed to fructose intake during pregnancy. Methodology: 20 pregnant Wistar rats distributed into control and treated groups were used. The treated group received 65% of the daily ration of fructose and the control group received a regular diet. The project was approved by CEUA of URI Campus de Erechim. The results indicated that the average glycemia of the control group was $132,37\text{mg/dl} \pm 36,30$ and the treated group was $227,2\text{mg/dl} \pm 40,82$ ($p < 0,001$); the mean cholesterol level in the control group was $59,87\text{mg/dl} \pm 11,85$; and in the treated group was $88,3\text{mg/dl} \pm 14,05$ ($p < 0,05$); there was a statistically significant difference in uric acid rates between the treated and the control groups. There was no embryo development in the females of the fructose group, besides having a statistically significant loss of body mass $p < 0,001$. There is statistical significance ($p < 0,001$) between the number of fetuses of the treated and the control groups. At the same time, it was possible to detect the corpora lutea and implantation sites of females in the treated group. Histological analysis showed changes in hepatocytes and hepatic architectures, as well as dilation of the distal tubules of kidney. Fructose intake, at the concentration proposed by the protocol, showed metabolic disorders that prevented the maintenance of pregnancy.

Keywords: Fructose. Pregnancy. Toxicity.

Introdução

A frutose é um monossacarídeo com seis carbonos unidos em ligações covalentes simples contendo um grupo hidroxila e um grupo carbonila (NELSON; COX, 2011). É um importante carboidrato encontrado nos organismos de animais e na maioria das plantas, tendo sido isolado pela primeira vez em 1847 a partir da cana-de-açúcar (WANG, 1981). Como componente de frutas e outros vegetais, é ingerida regularmente com a dieta, além de ser sintetizada pelo organismo através da ação da enzima sacarase originando dois monossacarídeos (glicose e frutose),

sendo absorvida pelo transportador (GLUT 5) independente da insulina (SMITH et al., 2005).

O metabolismo deste carboidrato é efetua-do preponderantemente no fígado e em menor escala no epitélio proximal dos túbulos renais e no intestino delgado (BARREIROS et al., 2005). Este obtém a frutose pela clivagem da sacarose, através da ação da enzima sacarase. Na etapa seguinte a frutose é absorvida pelo enterócito necessitando do transportador de glicose (GLUT 5), independente de insulina (LOZINSKY et al., 2013).

A frutosemia é mais estudada em erros inatos do metabolismo e nesta circunstância

ocorre intolerância hereditária à frutose, definida como um distúrbio atribuído a herança autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de frutose em tecidos e fluidos biológicos. Esta alteração metabólica é determinada pela deficiência de enzima aldolase B, presente no fígado, rins e intestino delgado (SMITH et al., 2005). A consequência desta alteração do metabolismo provoca acúmulo de moléculas precursoras total ou parcial, determinando déficit na degradação ou no transporte de moléculas e redução proporcional dos produtos finais do catabolismo (CHIARETTI; OLIVEIRA, 2001). O distúrbio na rota metabólica gera acúmulo dos produtos precursores e deficiência do produto final, acarretando sinais e sintomas muitas vezes graves e pouco específicos ou heterogêneos (WILDER-SMITH et al., 2014).

Em estudos com animais e em seres humanos foi demonstrada a ocorrência do aumento nos triglicerídeos e ácido úrico após a ingestão de dietas contendo concentrações elevadas de frutose, bem como o aumento das enzimas lipogênicas. O aumento da atividade destas enzimas resulta em maior síntese de lipídios e consecutivamente níveis elevados destes metabólitos na circulação, além de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (BOUTELDJA; TIMSON, 2010).

Os lipídeos fisiologicamente relevantes são os fosfolípidos, constituídos pelo colesterol, triglicérides (TG) e os ácidos graxos (AG). Estas gorduras são importantes por constituírem o arcabouço das membranas celulares. Além desta função, o colesterol é precursor dos hormônios esteroidais, dos sais biliares e da vitamina D, atuando também na fluidez das membranas celulares por ativação de enzimas ancoradas nesta estrutura. Os TG são formados a partir dos ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol. São importantes por proporcionar o depósito de tecido adiposo muscular, considerado uma das formas de armazenamento energético

elementar (MOSCA, 2011; ROBINSON, 2012; XAVIER, 2013).

Um metabólito importante da frutose é o ácido úrico e o excedente ($<7\text{mg/dl}$) caracteriza a hiperuricemia. A patogênese da hiperuricemia consiste no produto final das purinas que são sintetizadas a partir de precursores não purínicos derivados da degradação dos ácidos nucleicos de origem exógena ou endógena, mediada pela enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferase (ANDREW, 2005). Chang (1987); Roberts (2005) sugeriram que o ácido úrico elevado passa para a circulação fetal e tem possibilidade de causar morte materna e fetal. O objetivo do presente estudo foi determinar os efeitos da fructosemia em ratas Wistar prenhas expostas à ingestão de frutose ao longo da gestação.

Trata-se de um experimento em que foram utilizadas 20 ratas (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar prenhas, provenientes do Biotério da URI, distribuídas nos grupos controle e tratado. O condicionamento foi efetuado em gaiolas-padrão contendo quatro animais por gaiola, mantidos em ciclos claro-escuro de 12 horas, à temperatura de $23\pm 1^\circ\text{C}$, com exaustão, alimento e água em livre acesso. Fêmeas virgens foram acasaladas com machos da mesma espécie e as prenhas foram detectadas pela coleta de material do canal vaginal através de esfregaço, disposto em lâminas e visualizado em microscópio óptico, quando as prenhas foram identificadas através da visualização de espermatozoides. A partir dessa data o grupo tratado recebeu, até o 19º dia da gestação, 65% da ração diária de frutose, e as do grupo controle receberam ração normal.

A Frutose PA[®] foi adquirida da empresa Labsynth Produtos para Laboratório e administrado sob a forma de biscoitos. O protocolo de pesquisa para a indução da fructosemia seguiu os padrões utilizados por Elliott et al. (2002). As ratas do grupo controle receberam ração padrão, estabelecido por Reeves (1993)

e posteriormente recomendado pelo relatório do Instituto Americano de Nutrição para Rodeadores de Laboratório (PHILIP et al., 2009).

A utilização dos animais seguiu a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos, aprovada por meio da Portaria do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) nº 465 de 23 de junho de 2013 (BRASIL, 2013). O projeto foi submetido e aprovado pela CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais - URI Erechim). Todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais utilizados e seu sofrimento.

A eutanásia ocorreu em câmara do CO₂ no 19º dia gestacional, momento em que foram coletados o sangue e estruturas maternas e fetais. A identificação dos sítios de implantação foi efetuada através do método descrito por Salewisk (1964) e a Histologia através do método eosina-hematoxilina. A análise bioquímica foi efetuada com kits comerciais Labtest®. Os resultados foram analisados utilizando o teste de análise de variância de 1 via (One ANOVA) seguido do teste *post hoc* de Tukey de múltiplas comparações. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para todos os procedimentos estatísticos foi utilizado o *software* científico GraphPad Prism 5 (GraphPad Scientific, San Diego, CA, EUA).

Resultados

Inicialmente todas as matrizes foram colocadas para acasalar com machos da mesma linhagem e as prenhes foram detectadas através da visualização microscópica de espermatozoides obtidos por meio de esfregaço vaginal, sendo que a presença destes foi tomada como indicativo de prenhes (Imagem I). Posteriormente, as mesmas foram separadas dos machos e para as fêmeas do grupo

tratado foi iniciada a dieta com frutose a 65%.

Visto que não havia indícios gestacionais visíveis nem conteúdos nos úteros das ratas do grupo frutose, foi realizada a identificação dos sítios de implantação através do método descrito por Salewisk (1964). O resultado do desenvolvimento desta técnica está sendo mostrado na Imagem II.

Imagem I - Detecção das prenhes, 25X.

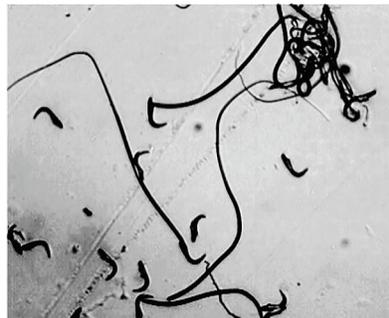
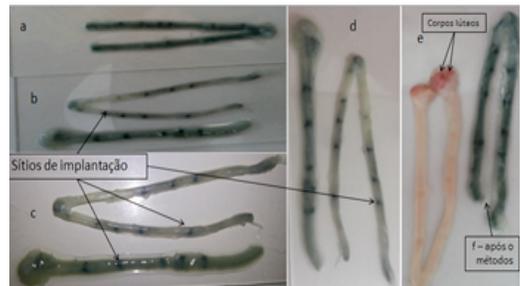


Imagem II - Sítios de implantação e corpos lúteos do grupo tratado.



As imagens acima mostram que houve fecundação e implantação, visualizados como pontos escuros (setas). Também foi possível visualizar os corpos lúteos (imagem “e”, setas). Ao mesmo tempo as imagens “c” e “d” mostram que existe somente um dos cornos do útero e esta alteração também foi evidenciada no grupo controle.

Figuras 1 e 2 mostram as diferenças entre glicemia, colesterol total e ácido úrico do grupo controle e do grupo tratado com frutose. Glicemia-c=glicemia do grupo controle; glicemia-t=glicemia do grupo tratado; col-c=colesterol do grupo controle;

Figura 1 - Taxas de glicemia.

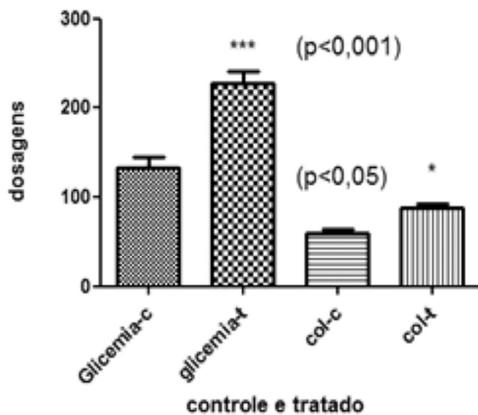
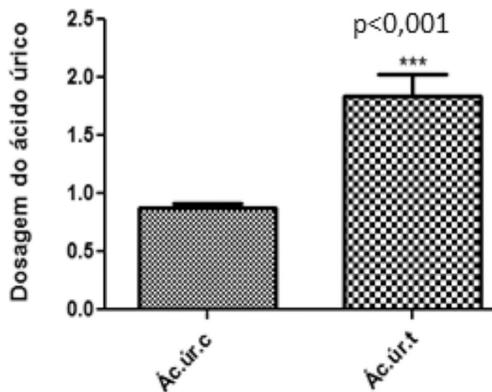


Figura 2 - Taxas de ácido úrico.



col-t=colesterol do grupo tratado. Ác.úr.c =ácido úrico do grupo controle; Ác.úr.t=ácido do grupo tratado. Parâmetros obtidos de 20 ratos Wistar em dieta normal e com dieta com frutose a 65% durante dezenove dias. A significância estatística foi definida $p<0,05$ obtida por ANOVA de uma via com teste t para comparações múltiplas. * $p<0,05$ e *** $p<0,001$ em comparação com o grupo controle.

A Figura 1 mostra que há significância estatística da glicemia e colesterol total do grupo tratado em relação ao controle e a Figura 2 expõe resultado semelhante. A glicemia média do grupo controle foi $132,37\text{mg/dl} \pm 36,30$ e do grupo tratado $227,2\text{mg/dl} \pm 40,82$ ($p<0,001$); A taxa do colesterol do

grupo controle foi $59,87\text{mg/dl} \pm 11,85$; e do grupo tratado foi $88,3\text{mg/dl} \pm 14,05$ ($p<0,05$). A taxa média do ácido úrico do grupo controle foi $0,88\text{mg/dl}$ e do grupo tratado $1,82\text{mg/dl}$, havendo significância estatística ($p<0,001$).

Figura 3 - Peso inicial e final das fêmeas.

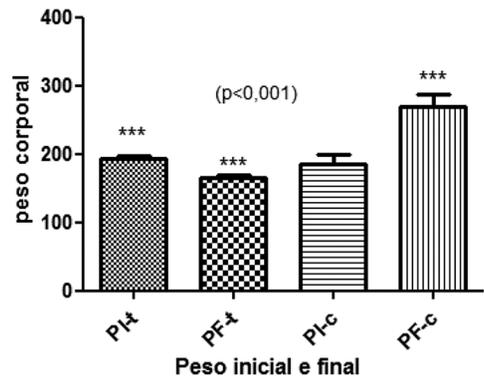
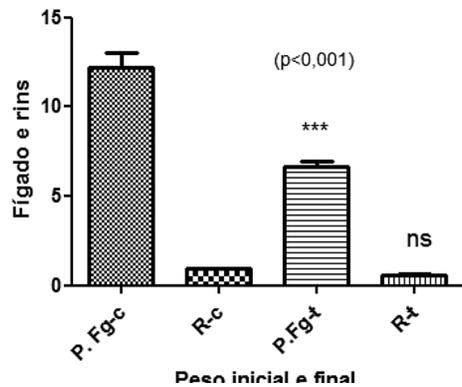


Figura 4 - Peso dos rins e fígado.

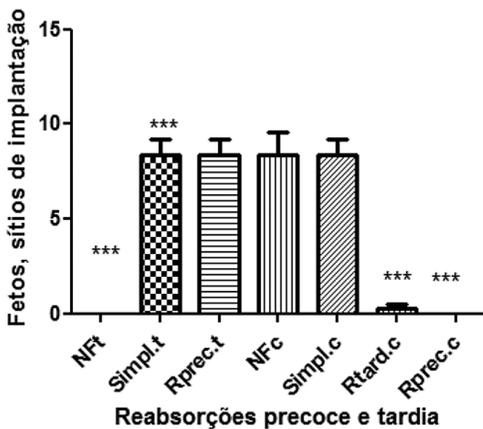


Figuras 3 e 4 mostram a relação do peso corporal e o peso do fígado e rins entre os grupos controle e tratado. PI-t=peso corporal inicial do grupo tratado; PF-t=peso corporal final do grupo tratado; PI-c=peso inicial do grupo controle; PF-c=peso final do grupo controle. P.Fg-c=peso do fígado do grupo controle; P.Fg-t=peso do fígado do grupo tratado; R-c= peso dos rins do grupo controle; R-t=peso dos rins do grupo tratado. Parâmetros obtidos de 20 ratos Wistar em dieta normal e em dieta com frutose a 65% durante

dezenove dias. A significância estatística foi definida $p < 0,05$ obtida por ANOVA de uma via com teste t para comparações múltiplas. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle.

A média da massa corporal inicial do grupo tratado foi $193,4g \pm 10,28$ e a média final foi $165,2g \pm 10,34$, havendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), mostrada na Figura 3. A massa corporal inicial do grupo controle foi $185,9g \pm 41,01$ e a final foi $270g \pm 50,88$. A Figura 4 expõe as diferenças quanto ao peso dos rins e fígado no grupo tratado em relação ao controle, havendo diferença estatisticamente significativa quanto ao peso do fígado em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). A média do peso dos fetos do grupo controle foi $8,4g \pm 3,4$ e no grupo tratado não se observou a presença de fetos. A média de corpos lúteos do grupo tratado foi $8,4 \pm 2,3$; média de sítios de implantação, traduzidas como reabsorções precoces $8,4 \pm 2,3$.

Figura 5 - Dados fetais.



A Figura 5 mostra número de fetos, sítios de implantação, reabsorções precoces e tardias. NFt=número de fetos do grupo tratado; Simpl.t=sítios de implantação do grupo tratado; Rprec.t=reabsorções precoces do grupo tratado; NFc= número de fetos do grupo controle; Simpl.c= sítios de implantação do

grupo controle; Rtard.c=número de reabsorções tardias do grupo controle; Rprec.c=reabsorções precoces do grupo controle. Parâmetros obtidos de 20 ratos Wistar em dieta normal e em dieta com frutose a 65% durante dezenove dias. A significância estatística foi definida $p < 0,05$ obtida por ANOVA de uma via com teste t para comparações múltiplas. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle.

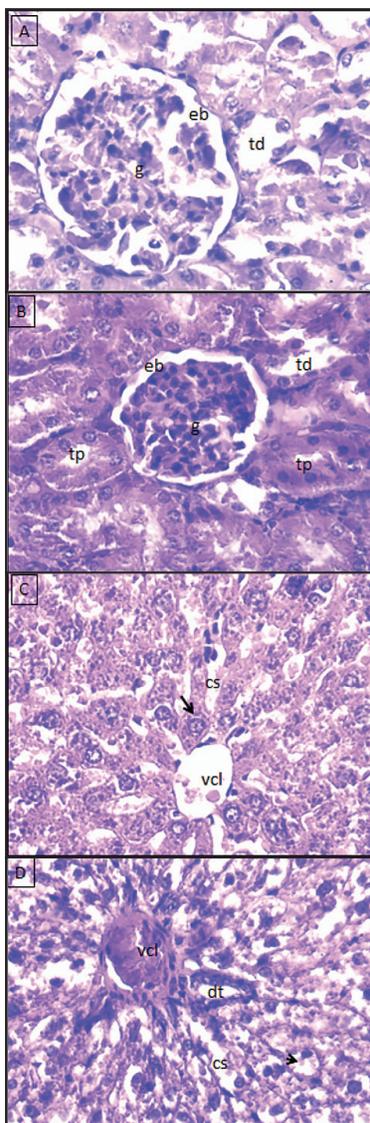
A Figura 5 expõe alguns indicadores relativos à gestação. Existe significância estatística ($p < 0,001$) entre o número de fetos do grupo tratado (NFt) e fetos do grupo controle (NFc). Não há diferença estatisticamente significativa entre os sítios de implantação e reabsorções precoces entre os grupos visto que a gestação não foi mantida no grupo tratado. Há diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre as reabsorções precoces e tardias. No grupo tratado observou-se a ocorrência de fixação dos óvulos após a fecundação às paredes uterinas e desprendimento subsequente, constituindo-se em reabsorções precoces. As reabsorções tardias foram evidenciadas somente no grupo controle. Não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os sítios de implantação e as reabsorções precoces no grupo tratado (Rprec.c), mas existe diferença estatística significativa comparada ao grupo controle.

Fotomicrografia de cortes histológicos de rim e segmento do lobo hepático de ratas Wistar do grupo controle e do grupo submetidas à dieta com frutose 65%. g=glomérulo; eb=espaço de Bowman; td=túbulo distal; tp=túbulo proximal; cs=capilar sinusoide; vcl=veia centrolobular; dt=ducto hepático. Hepatócito (seta); vacuolização citoplasmática (ponta de seta). Hematoxilina e eosina. Aumento: 25X.

A Imagem III (A) mostra corte histológico de rim do grupo controle evidenciando-se arquitetura tubular e glomérulos normais. Note-se a organização e morfologia normais

do glomérulo, espaço de Bowman e túbulos proximais. Rim do grupo tratado mostrou túbulos proximais alargados e as demais estruturas com morfologia normal (B). Fígado do grupo controle mostra veia centrolobular e cordões de hepatócitos preservados (C). Fígado do grupo tratado mostrando hiper-cromatina nuclear ao redor da veia centrolobular, hepatócitos apresentam vacuolização acentuada (ponta de seta) e tumefação (D).

Imagem III - Cortes histológicos do tecido renal e hepático.



Discussão

Neste estudo, observou-se que a frutose ingerida por meio da dieta ocasionou alterações bioquímicas traduzidas através das taxas de glicemia, colesterol, ácido úrico, alterações na massa corporal e alteração celular no tecido hepático, além de inviabilizar a gestação de ratas Wistar. Lozinski et al. (2013) descreve várias alterações em humanos com a ingestão de frutose, como diarreia, má absorção, síndrome do intestino irritável, achados estes que poderiam, pelo menos em parte, explicar a perda de peso do grupo tratado. No entanto, no período do estudo, não foram observadas alterações quantitativas ou qualitativas das excretas intestinais, entre os grupos.

Um achado importante diz respeito ao perfil bioquímico relacionado às taxas de glicemia após o período de dezenove dias da ingestão dessa dieta. Uma possibilidade para compreender estes resultados pode, pelo menos em parte, ser explicada pelo metabolismo da frutose. Este processo é semelhante ao da glicose iniciando com a fosforilação deste carboidrato no fígado ocorrendo a conversão em frutose-1-fosfato pela enzima frutocinase (BARREIROS et al., 2005). O passo seguinte é a conversão em aldolase, trióis e gliceraldeído, sendo estes precursores glicolíticos. Estes podem participar da via glicolítica fornecendo piruvato, liberar energia para a síntese de trigliceróis ou serem condensados para a formação de frutose-1,6-bifosfato e na sequência da rota metabólica sintetizar a glicose (NOMURA; YAMANOUCHE, 2012).

Schultz (2013) encontrou aumento do peso, hiperglicemia, hipercolesterolemia e trigliceridemia com a administração de dieta contendo 42% de gordura e 34% em frutose por 16 semanas em ratos machos. Contudo, não encontramos trabalhos envolvendo a gestação com a ingestão de frutose, com resultados semelhantes. Os distúrbios me-

tabólicos causados pela frutosemia podem exercer efeitos tóxicos possivelmente pelo acúmulo de frutose-1-6 fosfato e redução da disponibilidade de fosfato inorgânico. A ocorrência deste processo, potencialmente, inibe a enzima fosforilase hepática e a esta alteração seriam atribuídos os distúrbios metabólicos encontrados no estudo atual (LIMA et al., 2015).

Lopes et al. (2014) descrevem alguns efeitos tóxicos causados pela frutosemia como a indução do estresse oxidativo em alguns tecidos orgânicos. Felice (2014) encontrou aumento das citosinas pró-inflamatórias, defeito na sinalização da insulina e disfunção mitocondrial em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Este achado ganha relevância no estudo atual, visto que todos os animais do grupo tratado obtiveram taxas de glicemia comumente encontradas em pessoas diabéticas.

Landsberg et al. (2013) descrevem que o consumo de dieta rica em ácidos graxos e adoçantes mono e dissacarídeos está associada ao desenvolvimento de obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Basaranoglu et al. (2015) relatam que o consumo de alto teor de frutose contribui para o surgimento de doença hepática gordurosa não alcoólica, obesidade e resistência à insulina, em humanos. Contudo, no estudo histológico não evidenciamos esteatose, possivelmente porque a expressão desta alteração necessita de exposição crônica aos fatores de risco. Por outro lado, as taxas elevadas da glicemia poderiam estar relacionadas à resistência da ação da insulina e a perda do peso, observada no grupo tratado, poderia ser atribuída à hiperglicemia.

Neste estudo encontramos diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de ácido úrico do grupo tratado comparadas ao grupo controle. Há evidências, com a utilização de dieta rica em frutose, que o metabolismo deste carboidrato pode

provocar hiperuricemia e protagonizar a patogênese da síndrome metabólica, nas doenças cardiovasculares e nas complicações musculoesqueléticas (SCHULZE, 2004). Este comprometimento metabólico também pode ser preditor para o desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (NAKANISHI et al., 2003), além de estar presente nas síndromes de hiperglicemia secundárias de resistência à insulina e gota (BERKOWITZ, 1976).

Thadhani et al. (2004) relacionaram a hiperuricemia com pré-eclâmpsia e estudos publicados por Stirpe et al. (1970) referem que a ingestão de frutose provoca aumento rápido das taxas de ácido úrico em 30-60 minutos em seres humanos. Nesta via metabólica a frutose entra nos hepatócitos, onde é rapidamente fosforilada pela frutokinase a frutose-1-fosfato. Durante esta reação, o trifosfato de adenosina (ATP) doa o fosfato, resultando na geração de Difosfato de adenosina (ADP), que é posteriormente metabolizado para ácido úrico (ABDELMALEK et al., 2012; VIEIRA et al., 2014). O excedente deste composto nitrogenado pode causar degeneração e disfunção articular, litíase renal e biliar (BJORNSTAD et al., 2015). Jaiswal et al. (2015) encontrou disfunção mitocondrial, apoptose aumentada em músculo estriado com redução do metabolismo energético, também descrito por (NELSON; COX, 2014).

Encontrou-se diferença estatisticamente significativa do colesterol sérico total do grupo tratado comparado ao grupo controle. Stanhope (2009) mostrou que a frutose pós-prandial reduziu a depuração dos TG com a indução de hipertrigliceridemia. Este processo ocorre em decorrência da ação da apolipoproteína, considerada um inibidor da lipase hepática, desempenhando papel fundamental na hidrólise e remoção de triglicerídios tais como colesterol de baixa densidade (STEPHAN, 2010).

Estudos *in vivo* com dieta rica em frutose em *hamsters* demonstraram que esta aumentou a secreção de apolipoproteína no fígado (SU, 2009), prejudicando a hidrólise dos TG, mostrando possível deficiência hepática para o metabolismo de produtos ricos em frutose provenientes da alimentação. A ingestão crônica de frutose pode acarretar distúrbios em vários tecidos, como fígado, tecido adiposo, sistema gastrointestinal e do sistema nervoso central. Estes têm potencial para determinar aspectos da síndrome metabólica, incluindo dislipidemia, resistência à insulina e aumentar o tecido adiposo.

Crescenzo (2014) encontrou aumento significativo de triglicerídeos e glicemia, redução da eficiência mitocondrial e musculoesquelética de ratos tratados com dieta com altas concentrações de gordura e frutose; Chou et al. (2011) descrevem que a frutose estimula a síntese de lipídios e colesterol nos hepatócitos. Leoni et al. (2013); Trushina et al. (2013) encontraram disfunção cognitiva na presença de taxas elevadas de colesterol e Stephan et al. (2010) descrevem aumento significativo de risco para demência com o consumo excessivo de frutose, em humanos; Mielke et al. (2005) demonstraram que a ingestão de dieta rica em frutose provocou dano encefálico em ratos; Fu (2012) encontrou aumento estatisticamente significativo de interleucinas IL-1b e IL-6, consideradas pró-inflamatórias em tecido hepático e hipocampo em ratos jovens, o que poderia justificar, pelo menos em parte, achados de demência em humanos.

Nos Estados Unidos houve aumento de 1000% no consumo de frutose nas últimas décadas do século passado, sendo o único adoçante contido nos refrigerantes, destacando também que o metabolismo da frutose favorece a lipogênese por não estimular a secreção de leptina e insulina; desta forma não há envio de sinais para a regulação

da ingestão alimentar, o que pode sugerir aumento na ingestão alimentar e ganho de peso (BRAY (2004). Tappy (2013) encontrou aumento da massa corporal e adiposidade, além de hipertrofia de adipócitos em ratos alimentados com diversas concentrações de frutose; Lustig (2015) descreveu redução significativa da pressão arterial diastólica, colesterol LDL, glicemia, peso corporal com dieta ajustada para o peso e restrição à frutose em humanos.

A análise histológica comparada entre o grupo tratado e controle revelou, no tecido hepático, hipercromatina nuclear, o que pode ser indicativo da redução do metabolismo hepatocítico; vacuolizações e eosinofilia citoplasmática circundando a veia centrolobular pode ser indicativo do aumento da atividade do retículo endoplasmático rugoso, além de tumefação celular evidenciado pela redução da definição dos capilares sinusoide e aumento dos macrófagos. Na análise do tecido renal encontrou-se dilatação dos túbulos distais.

Conclusão

Os resultados permitem concluir que a ingestão de frutose proposta pelo protocolo provocou distúrbios metabólicos que inviabilizaram a manutenção da gestação. Esta afirmação está ancorada nas taxas de glicemia, ácido úrico e colesterol total. Os achados deste estudo extrapolados para a condição da gestação humana poderiam colaborar para melhorar o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da frutosemia induzida pelo consumo excessivo através da ingestão diária.

As limitações do estudo dizem respeito a inexistência de referências consistentes envolvendo a gestação com a ingestão de frutose.

REFERÊNCIAS

- ABDELMALEK, M.F. Fatty Liver Subgroup of Look AHEAD Research Group. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. **Hepatology**, v. 56, p. 952-960, 2012.
- ANDREW, E.; ROSEMBER, G. Doença das articulações e Tumores de Tecidos Moles In: **ROBBINS e COTRAN: patologia: bases patológicas das doenças**. Ed 7. Rio de Janeiro. Elsevier: 2005.
- BARREIROS, R.C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C.E.P. Fructose in humans: effects, clinical utilization, and associated inherent errors. **Rev Nutr Campinas**, v. 18, p. 377-389, 2005.
- BASARANOGLU, M.; BASARANOGLU, G.; BUGIANESI, E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as weapon of mass destruction. **Hepatobiliary Surg Nutr**, v. 4, p. 109-116, 2015.
- BERKOWITZ, D. **Gout, hyperlipidemia, and diabetes interrelationships**. **JAMA**, n. 19, p. 77-80, 1966.
- BJORNSTAD, P. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. **Diabetologia**, v. 58, p. 1993-2002, 2015.
- BOUTELDJA, N; TIMSON, D.J. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. **J Inherit Metab Dis**, v. 33, p. 105-112, 2010.
- BRAY, G.A; NIELSEN, S.J.; POPKIN, B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 04, p. 537-43, 2004.
- BRASIL - PORTARIA MCTI Nº 465, DE 23 DE MAIO DE 2013 Aprova a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização e Animais para fins Científicos e Didáticos - DBCA. Brasília, 2013.
- CHANG, F.M. et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. **Biol Res Pregnancy Perinatal**, v.8, p.35-39, 1987.
- CHIARATTI DE OLIVEIRA, A. et al. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. **Sao Paulo, Med J**, v.119, n.160-164, 2001.
- CHOU, C.L. et al. Aliskiren prevents and ameliorates metabolic syndrome in fructose-fed rats. **Arch Med Sci**, v.7, p.882-888, 2011.
- CRESCENZO, R. et al. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. **Physiology**, v.55: 512, 2014.
- ELLIOTT, S.S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.76, n.5, p.911-22, 2002.
- FELICE, F.G. de; FERREIRA, S. T. Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. **Diabetes**, v.63, p.2262-2272, 2014.
- FU, P.K., et al. Anti-Inflammatory and Anticoagulative Effects of Paeonol on LPS-Induced Acute Lung Injury in Rats. **Hindawi Publishing Corporation**, v. 10, p.37-48, 2012.
- HALLFRISCH J. Metabolic effects of dietary fructose. **FASEB J**, n.4, p.2652-2660, 1990.

- JAISWAL, N. et al. Fructose induces mitochondrial dysfunction and trigger apoptosis in skeletal muscle cells by provoking oxidative stress. **Apoptosis**, v.20, p.930-947, 2015.
- LANDSBERG, L. et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment: A Position Paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension Landsberg et al. Obesity Related Hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, v.15, p. 14-33, 2013.
- LEONI, V. et al. Diagnostic power of 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid: candidate marker of brain health. **J Alheimers Dis**, v.36, p.739-747, 2013.
- LIMA, W.G.; MARTINS-SANTOS, M.E.; CHAVES, V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. **Biochimie**, v.116, p.17-23, 2015.
- LOPES, A. Evaluation of the effects of fructose on oxidative stress and inflammatory parameters in rat brain. **Mol Neurobiol**, v.50, p.1124-1130, 2014.
- LOZINSKY, A.C. et al. Fructose malabsorption in children with functional digestive disorders. **Arq Gastroenterol**, v. 50, p. 226-230, 2013.
- LUSTIG, R.H. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. **J Am Diet Assoc**, v. 110, p.1307-132, 2010.
- MIELKE, J.G. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. **J Neurochem**, v. 93, p.1568-1578, 2005.
- MIELKE, J.G. et al. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. **J Neurochem**, v. 93, p. 1568-1578, 2005.
- MOSCA, L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – update: a guideline from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, 2011.
- NAKANISHI N.et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. **Eur J Epidemiol**, n. 18, p. 523-530, 2003.
- NELSON DL, COX MM. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 5ªed. Porto Alegre: Artmed, p. 528-538, 2011.
- NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 545-550, 2014.
- NOMURA, K.; YAMANOUCHI, T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. **J Nutr Biochem**, v. 23, p. 203-208, 2012.
- PHILIP G. REEVES, FORREST H. NIELSEN and GEORGE C. FAHEY, JR. **Ain-93 Purified Diets for Laboratory Rodents**: Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana, IL 61801, 2009.
- ROBERTS, J.M.; BODNAR, L.M.; LAIN, K.Y, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. **Hypertension**, v. 46, p. 1263-1269, 2005.
- ROBINSON, J.G.; WANG, S.; JACOBSON, T.A. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. **Am J Cardiol**, v. 110, n. 10, p.1468-76, 2012.
- SALEWSKI, E. Método de coloração para um teste macroscópica para pontos de implantação no útero do rato. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol**, v. 247, p. 367, 1964.
- SCHULTZ, A. et al. Hepatic Adverse Effects of Fructose Consumption Independent of Overweight/Obesity. **Int. J. Mol. Sci**, v.14, p.21873-21886, 2013.

- SCHULZE, M.B. et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. **JAMA**, n.292, p.927-934, 2004.
- SMITH CM, MARKS A, LIEBERMAN M. **Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach**. 2a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p. 238, 2005.
- STANHOPE, K. L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **Pubmed**, v. 119, p. 1322-34, 2009.
- STEPHAN, B.C. et al. Increased fructose intake as a risk factor for dementia. **J Gerontol. A Biol Sci Med Sci**, v .65, p. 809-814, 2010.
- STEPHAN, B.C. Increased fructose intake as a risk factor for dementia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 65, p. 809-814, 2010.
- STIRPE, F. Et al. Fructose-induced hyperuricaemia. **Lancet**, n. 2, p, 1310-1311, 1970.
- SU, Q. et al. Apolipoprotein B100 acts as a molecular link between lipid-induced endoplasmic reticulum stress and hepatic insulin resistance. **Hepatology**, v. 50, p. 77-84, 2009.
- TAPPY, L, et al. Effects of fructose-containing caloric sweeteners on resting energy expenditure and energy efficiency: a review of human trials. **Nutr Metab**, v.10, p.54. 2013.
- THADHANI, R. et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. **Hypertension**, n. 43, p. 988-992, 2004.
- TRUSHINA, E. et al. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics. **PLoS One**, v. 8, p. e63644, 2013.
- VIEIRA, F.O. Fructose intake: is there an association with uric acid levels in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients? **Nutr Hosp**, v. 31, p. 772-777, 2014.
- WANG, Y.M.; VAN, E.Y.S. J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. **Ann Rev Nutr**, v. 1, p. 437-75, 1981.
- WILDER-SMITH, C.H. et al. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. **United European Gastroenterol J**, v. 2, p. 14-21, 2014.
- XAVIER, H.T. V Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, Supl.1, 2013.