

EVIDÊNCIAS DOS EFEITOS DA INGESTÃO DE FRUTOSE NA GESTAÇÃO DE RATAS WISTAR

Evidence of the effects of fructose intake in wistar rats pregnancy

Irany Achilles Denti¹; Luiz Carlos Cichota²; Andressa Vedovatto³.

¹ Enfermeiro, Doutor em Ciências da Saúde pela UNESC, professor do Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim, orientador da pesquisa. *E-mail*: iranyd@uricer.edu.br

² Bioquímico, Doutor em Bioquímica pela Universidade de Santa Maria, professor do Curso de Graduação em Farmácia da URI Erechim;

³ Acadêmica do nono semestre do Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim.

Data do recebimento: 25/10/2018 - Data do aceite: 26/02/2019

RESUMO: O objetivo do estudo foi determinar a concentração de frutose compatível com a gestação em um grupo de ratas Wistar. Foram utilizadas 25 ratas Wistar com 60 dias de vida. O grupo controle recebeu ração comercial e os demais ração com adição de frutose nas concentrações 65%, 40%, 30% e 20%. O grupo 65% apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$ e $p < 0,01$) em relação ao número de fetos, havendo também significância estatística ($p < 0,01$) no peso dos fetos dos grupos tratados com 65%, 40% e 30%, quando comparados ao grupo controle. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de colesterol total do grupo tratado com 65% de frutose ($p < 0,001$) e do grupo tratado com 20% ($p < 0,01$); na concentração da glicemia dos grupos tratados com 65% e 40% ($p < 0,05$); nas taxas de ácido úrico ($p < 0,001$) para todos os grupos e nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) do grupo tratado com 65% ($p < 0,01$), quando comparado ao controle e aos demais grupos tratados ($p < 0,001$). Não foi evidenciada diferença estatística em relação a creatinina e alanina aminotransferase (ALT). Adicionalmente, os resultados sugerem que o consumo de frutose prejudicou a fertilidade, o metabolismo e a homeostasia do peso da prole de ratas Wistar, possivelmente provocado por distúrbios metabólicos.

Palavras-chave: Frutose. Ratos. Toxicidade. Gestação.

ABSTRACT: The objective of this study was to determine the concentration of fructose compatible with the pregnancy in a group of Wistar rats. Twenty-

-five 60-day-old Wistar rats were used. The control group received commercial ration and the others rations with addition of fructose in the concentrations of 65%, 40%, 30% and 20%. The 65% group presented a statistically significant difference ($p < 0.001$ and $p < 0.01$) in relation to the number of fetuses, also a statistical significance ($p < 0, 01$) in the fetal weight of the groups treated with 65%, 40% and 30% when compared to the control group. Statistically significant differences in the total cholesterol levels of the group treated with 65% of fructose ($p < 0.001$) and the group treated with 20% ($p < 0.01$); in the glycemia concentration of the groups treated with 65% and 40% ($p < 0.05$); in the uric acid levels ($p < 0,001$) for all groups and aspartate aminotransferase (AST) levels in the group treated with 65% ($p < 0.01$) were found when compared to the control group and the other treated groups ($p < 0.001$). There was no statistical difference in relation to creatinine and Alanine aminotransferase (ALT). Besides that, the results suggest that fructose consumption impaired the fertility, metabolism and weight homeostasis of Wistar rat offspring, possibly due to metabolic disorders.

Keywords: Fructose. Mice. Toxicity. Pregnancy.

Introdução

A frutose existente na alimentação do ser humano é um carboidrato presente nas frutas, vegetais, mel, xarope de frutose, xarope de milho e no metabolismo humano (MAYATEPEK; HOFFMANN; MEISSNER, 2010). Consiste em um monossacarídeo também denominado levulose, podendo ser encontrado como rafinose e estaquiase em certos legumes como lentilha, ervilha, soja e feijão (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2005; NUNES et al., 2008). É um açúcar hidrossolúvel, com aspecto incolor e cristalino, tendo sido isolado primeiramente da cana-de-açúcar em 1847. O produto é componente da sacarose e demais polímeros chamados inulina, encontrado na forma livre como hexose (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; GAINO; SILVA, 2011).

Através de processos bioquímicos, a frutose pode ser obtida mediante a fragmentação do dissacarídeo sacarose, pela atuação da enzima sacarase no intestino delgado. Desta

ação são sintetizados dois monossacarídeos, a glicose e a frutose, posteriormente absorvidos pelo transportador de glicose 5 (GLUT5) não necessita da insulina (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2005). A frutose, após absorção pelos enterócitos, é posteriormente metabolizada pelo fígado e posteriormente em órgãos como os rins, fígado e intestino delgado, além dos adipócitos e estruturas do sistema nervoso central. Este processo necessita da ação da enzima frutoquinase e aldolase tipo B (MONTEIRO et al., 2012).

A captação intestinal da frutose é limitada e a ingestão excessiva pode levar a consequências fisiológicas como o aumento da osmolaridade, fornecendo substrato para fermentação bacteriana rápida, acelerando a motilidade gastrointestinal com alteração do perfil bacteriano (GIBSON et al., 2007). Adicionalmente, por ser lipogênica, pode apresentar efeitos metabólicos associados a componentes da síndrome metabólica, representada pela resistência à insulina, aumento da circunferência abdominal, dislipidemia e

hipertensão arterial sistêmica (DEKKER et al., 2010).

A frutose é um componente alimentar presente na alimentação humana desde a antiguidade. Porém o seu emprego na culinária vem crescendo, principalmente impulsionado pela industrialização de alimentos e bebidas (CAMPOS; TAPPY, 2016; ELLIOTT et al., 2002). Muito embora a indústria alimentícia utilize principalmente a sacarose, obtida por meio da cana-de-açúcar e o xarope de milho, produzido em grande quantidade após a elaboração de técnicas que possibilitaram a obtenção do amido de milho, sua hidrólise gera a glicose e parte desta em frutose. O processo de industrialização e o aumento nas demandas por alimentos processados são fatores que ocasionaram uma elevação de 500% na ingestão de frutose no final do século passado e início do século XXI (BO-TEZELLI et al., 2010; CASTRO et al., 2011, ORLANDI, 2016).

Primeiramente o açúcar passou a ser empregado na Ásia e no Oriente Médio, porém no período colonial houve elevação da sua utilização no mundo todo (CAMPOS; TAPPY, 2016). Durante longo período a ingestão de frutose variava de 16 a 20g/dia, obtidas principalmente pelo consumo de frutas. Com a ocidentalização da alimentação, a utilização da frutose mostrou considerável aumento. Com isto, as pessoas passaram a ingerir de 85 a 100g/dia (SILVA; D'AVILA, 2007). Adicionalmente, este açúcar pode ser usado para a substituição da glicose em alimentos preparados para os diabéticos, por apresentar estrutura química equivalente, ocorrendo metabolismo sem a presença de insulina. Contudo, os efeitos metabólicos deletérios são pouco divulgados (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; SILVA; ALMEIDA; FONSECA, 2014).

O consumo adequado de frutose existente em alimentos naturais possui efeito positivo

na sua ação como fonte energética, porém existem pesquisas que apontam mudanças na alimentação da população em quase todo o mundo (DEKKER et al., 2010). Essa alteração na dieta determina importante elevação dos níveis de lipídios totais e triglicerídeos, além da elevação da taxa glicêmica. Este fator deve ser observado especialmente na população que possui risco para desenvolvimento de problemas cardiovasculares e metabólicos (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005).

Frutosemia é definida como o excesso de frutose plasmática após o seu consumo na dieta. A ingestão excessiva de frutose em humanos pode ocasionar alterações metabólicas como a elevação nos níveis de ácido úrico, colesterol, triglicerídeos e glicemia, possivelmente devido ao aumento da síntese de lipídios, ácidos graxos e glicose no metabolismo da frutose e elevação do catabolismo dos nucleotídeos ou da síntese de purinas (ORLANDI, 2016). Nos últimos anos do século passado e no início deste século, diversas pesquisas evidenciaram que essas alterações metabólicas ocasionam comprometimentos especialmente do aparelho circulatório e renal (DAVIES et al., 1998; MARK et al., 2010).

O consumo demasiado de frutose na alimentação da população na sociedade contemporânea vem provocando nos pesquisadores do campo da saúde enorme interesse sobre o tema. Contudo, verificam-se poucas pesquisas que relacionem complicações da frutosemia à gestação, bem como complicações desta no período da organogênese para a prole. Também não encontramos estudos que esclareçam as concentrações de frutose viáveis para prenhes. Neste sentido, com o estudo atual pretendemos apontar evidências da ação da frutose em diversas concentrações sobre parâmetros bioquímicos e gestacionais, além de sinais de toxicidade em um grupo de ratas Wistar.

Material e Métodos

Foram utilizadas 25 Ratas Wistar virgens com 60 dias de vida. Estas foram colocadas para acasalar com machos da mesma linhagem e à visualização microscópica de espermatozoides, obtidos por meio de esfregaço vaginal, foi considerado o 1º dia de gestação. Posteriormente, dividiu-se os animais em 5 grupos: controle, recebeu ração padrão e os grupos tratados foram alimentados com frutose nas concentrações 65%, 40%, 30% e 20%, sem restrição de água do 1º ao 19º dia de gestação.

No 19º dia de gestação os animais sofreram eutanásia após anestesia através da administração de Zoletil® 50mg/kg (IP). Para a análise dos índices reprodutivos verificou-se as reabsorções precoces e tardias, fetos vivos e mortos, sítios de implantação e corpos lúteos. Na ausência de embriões efetuou-se a detecção dos sítios de reabsorção pelo método descrito por Salewisk (1964).

A Frutose PA® foi adquirida da empresa Labsynth Produtos para Laboratório e o produto foi disponibilizado aos animais sob a forma de biscoitos. As matrizes do grupo controle receberam ração padrão, estabelecido por Reeves (1993) e posteriormente recomendado pelo relatório do Instituto Americano de Nutrição para Roedores de Laboratório (PHILIP et al., 2009).

O projeto foi aprovado pela CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais - URI Erechim, sob o nº 45), seguindo as normas éticas e legais estabelecidas pelo CONCEA (Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal).

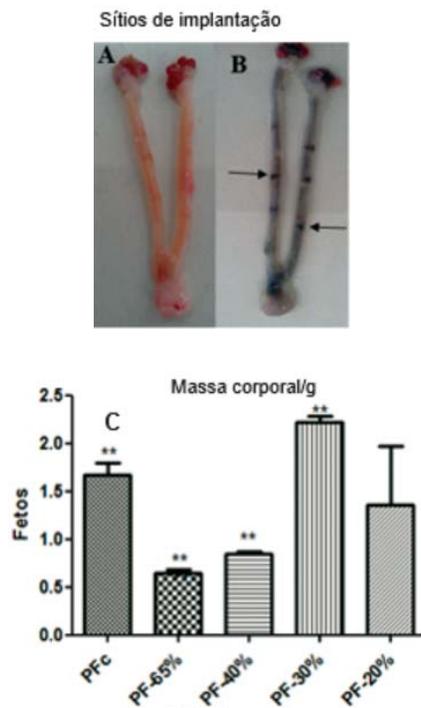
A análise bioquímica foi efetuada com kits comerciais Labtest®. Os resultados foram analisados utilizando o teste de análise de variância de 1 via (One ANOVA) seguido do teste *post hoc* de Tukey de múltiplas comparações. Valores de $p < 0,05$ foram consi-

derados estatisticamente significativos. Para todos os procedimentos estatísticos foi utilizado o *software* científico GraphPad Prism 5 (GraphPad Scientific, San Diego, CA, EUA).

Resultados

Com relação ao número de fetos, o grupo controle obteve em média $6,8 \pm 1,33$ fetos com peso médio de $1,48 \pm 0,45$ g. Das fêmeas do grupo tratado com 65% de frutose, somente duas mantiveram a gestação e a média de $3,2 \pm 1,0$ fetos com peso de $0,65 \pm 0,03$ g. As fêmeas que não mantiveram a gestação a prenhes foi determinada pela presença de sítios de implantação representados na figura 1B. A Figura 1A mostra o útero antes da utilização do método para a detecção dos sítios de implantação e a Figura 1B os sítios de implantação, visualizados como pontos pretos (setas).

Figura 1 - Sítios de implantação, massa corporal e número de fetos



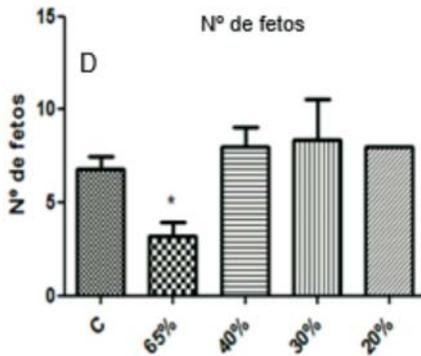


Figura 1 A – útero após dissecação. **Figura 1 B** útero após dissecação e submetido ao método de Salewisk (1964), mostrando os sítios de implantação. **Figura 1C** - diferença da massa corporal dos fetos entre os grupos controle e tratados com frutose. PFc = massa corporal dos fetos do grupo controle; PF-65%= Massa corporal dos fetos do grupo tratado com frutose a 65%; PF-40%= Massa corporal dos fetos do grupo tratado com frutose a 40%; PF-30%= Massa corporal dos fetos do grupo tratado com frutose a 30%; PF-20% = Massa corporal dos fetos do grupo tratado com frutose a 20%; **Figura 1D**: diferença do número de fetos entre os grupos C= número de fetos do grupo controle; 65%= número de fetos do grupo tratado com frutose 65%; 40%= número de fetos do grupo tratado com frutose a 40%; 30%= número de fetos do grupo tratado com frutose a 30%; 20%= número de fetos do grupo tratado com frutose a 20%. Parâmetros obtidos de cinco animais por grupo, tratadas durante dezoito dias. A significância estatística foi definida $p < 0,05$ obtida por ANOVA de uma via seguido de *post hoc* Tukey para comparações múltiplas. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado com o grupo controle.

No grupo tratado com frutose a 40% a média foi $8 \pm 2,1$ fetos com peso médio de $0,85 \pm 0,05$ g; as fêmeas do grupo tratado com frutose a 30% apresentaram $8,4 \pm 4,27$ fetos com peso de $2,22 \pm 0,12$ g e o grupo tratado com 20% de frutose teve $8 \pm 0,0$ fetos com peso de $1,43 \pm 0,79$ g, havendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no peso dos fetos dos grupos tratados com 65%, 40% e 30% quando comparados ao grupo controle (Figura 1C). Em relação ao número de fetos, o grupo tratado com 65% de frutose apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando comparado com os demais grupos, representado na Figura 1D.

No que se refere à média da massa corporal inicial e final das matrizes, no grupo controle $229,6 \pm 9,4$ g na massa inicial e

$293,4 \pm 12,7$ g na massa final, no grupo tratado com frutose a 65% a média da massa corporal inicial foi $204,6 \pm 10,7$ g e no final $209,6 \pm 18,6$ g; no grupo que recebeu ração com 40% de frutose a média da massa corporal inicial foi de $243,6 \pm 22$ g e o final de $277,6 \pm 20,9$ g. Já o grupo tratado com 30% apresentou média de $231,4 \pm 20,7$ g na massa inicial e $282,8 \pm 40,8$ g na massa final, e a massa inicial do grupo tratado com 20% foi $194,7 \pm 9,2$ g e a massa final foi $247 \pm 17,5$ g.

Os grupos controle e tratados com 30% e 20% de frutose apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$ e $p < 0,05$) entre a massa corporal inicial e final. Já os grupos tratados com 65% e 40% de frutose não apresentaram diferença significativa entre o peso inicial e final. Houve também significância estatística entre o peso final do grupo controle em relação ao peso final do grupo tratado com 65%.

O estudo evidenciou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na redução do peso do fígado do grupo tratado com 65% em relação ao grupo controle e quando comparado com os grupos 40% e 30% ($p < 0,01$). Quanto aos rins, também mostraram redução no seu peso com diferença estatística na comparação do grupo 65% com o grupo controle ($p < 0,05$), e a significância ficou mais acentuada quando comparado ao grupo 40% ($p < 0,001$). A condição gestacional pode alterar o tamanho de certos órgãos, porém percebe-se que as matrizes do grupo tratado com 65% que mantiveram a gestação não acompanharam os padrões do grupo controle.

No que diz respeito aos parâmetros bioquímicos, verificou-se significância estatística no colesterol total do grupo controle relacionado com o grupo tratado com frutose a 65% ($p < 0,001$) e com o grupo tratado com frutose a 20% ($p < 0,01$) conforme exposto na Figura 2A. Ao comparar as taxas de glicemia entre os grupos, identificou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos

grupos tratados com 65% e 30% em relação ao grupo controle (Figura 2B).

Entretanto, a média da enzima aspartato aminotransferase (AST) foi de $74 \pm 21,61$ mg/dl no grupo controle, $134,2 \pm 18,51$ mg/dl no grupo tratado com 65% de frutose, $81 \pm 18,4$ mg/dl no grupo tratado com 40% de frutose, $85,6 \pm 21,86$ mg/dl no grupo tratado com 30%

de frutose, e o grupo tratado com 20% de frutose obteve uma média de $90,25 \pm 22,13$ mg/dl.

Após análises pode-se observar que o grupo tratado com 65% de frutose apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) quando comparado ao grupo controle (Figura 3A). A mesma significância estatística foi observada do grupo 65% para o 40%.

Quando às taxas de creatinina, o grupo 65% comparado ao controle mostrou significância estatística ($p < 0,05$). As taxas de ácido úrico mostraram significância estatística ($p < 0,001$), para todos os grupos quando comparados ao controle (Figura 3B). A enzima alanina aminotransferase (ALT) não mostrou diferença estatística entre os grupos, muito embora o grupo 65% tenha apresentado taxas mais elevadas quando comparado ao controle. Em relação a ALT observou-se sensível aumento para o grupo tratado com frutose a 65%, porém não apresentou significância estatística ($p = 0,3011$) quando associada aos demais grupos (Figura 3C).

Figura 2 - Colesterol total e glicemia

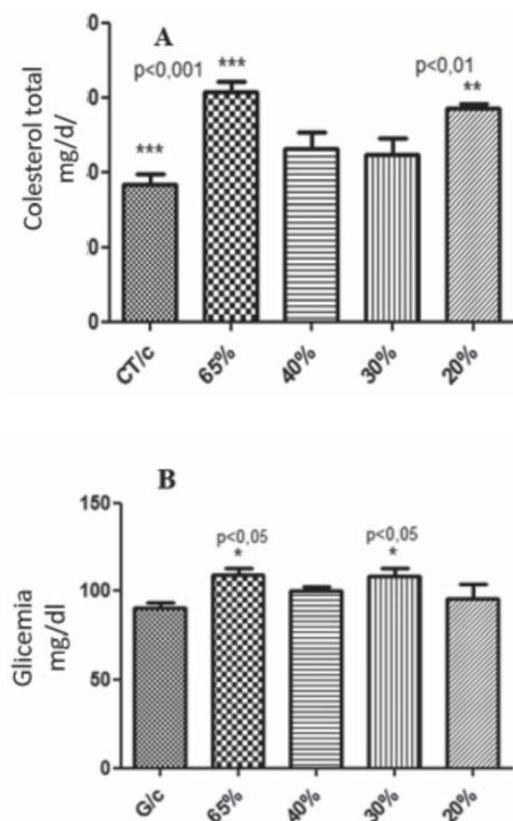
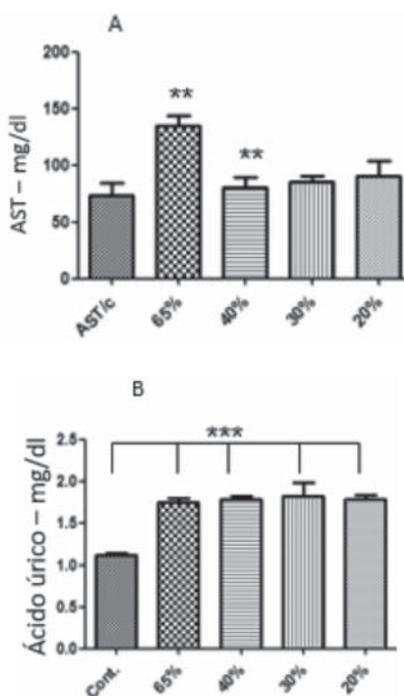


Figura 2A – Colesterol total. CT/c= Colesterol no grupo controle; 65%= Colesterol no grupo 65%; 40%= Colesterol no grupo tratado com 40% de frutose; 30%= Colesterol no grupo tratado com 30% de frutose; 20%= Colesterol no grupo tratado com 20% de frutose. **Figura 2B** – Glicemia. G/c=glicemia do grupo controle; na sequência 65%, 40%, 30%, 20%, glicemia nos demais grupos tratados com frutose. Parâmetros obtidos de ratos Wistar, em grupos de cinco animais com dieta normal para o grupo controle e os demais com dieta com frutose a 65%; 40%; 30% e 20% de frutose adicionada à ração durante dezoito dias. A significância estatística foi definida $p < 0,05$; obtida por ANOVA de uma via seguido de *post hoc* Tukey para comparações múltiplas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, comparação com o grupo controle.

Figuras 3 - Taxa de AST, ácido úrico e ALT



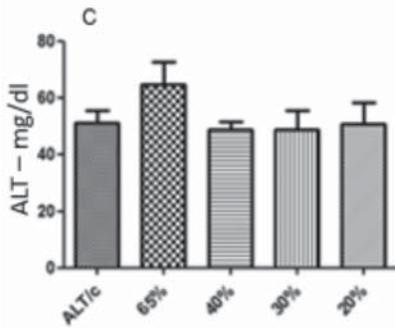


Figura 3A - enzima (AST). AST/c= grupo controle e grupos 65%, 40%, 30%, 20%. **Figura 3B** - ácido úrico. Cont.=taxa de ácido úrico do grupo controle; 65%, 40%,30%,20% ácido úrico nos demais grupos tratados com frutose. **Figura 3C** - enzima (ALT). ALTc= taxa de ALT no grupo controle; na sequência 65%, 40%, 30%, 20% nos demais grupos. Parâmetros obtidos de ratos Wistar, em grupos de cinco animais com dieta normal para o grupo controle e os demais com dieta com frutose a 65%; 40%; 30% e 20% de frutose adicionada à ração durante dezoito dias. A significância estatística foi definida $p < 0,05$; obtida por ANOVA de uma via seguido de *post hoc* Tukey para comparações múltiplas. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, comparação com o grupo controle.

Discussão

Considerando o número e a massa dos fetos é possível inferir que a ingestão de frutose a 65% foi tóxica para a gestação. Outro dado importante e digno de registro é o peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 65%, 40% e 30%. Estes dados são relevantes se forem comparados a seres humanos: fetos com baixo peso e sobrepeso estão associados a riscos de saúde, mais acentuadamente para os que apresentam peso inferior ao normal (MARTINS; CARVALHO, 2006).

Baixo peso ao nascer em humanos está relacionado à elevação do índice de morbidade e mortalidade infantil e ao déficit de crescimento e desenvolvimento; o alto peso pode levar a complicações no momento do parto e eventualmente esta situação pode estar associada a distúrbios metabólicos das progenitoras (FIGUEIREDO et al., 2015).

Neste estudo observou-se alterações metabólicas, mostradas por meio das taxas de

colesterol, ácido úrico e glicemia, além de alteração de enzimas hepáticas.

Barreiros (2006) analisou amostras de sangue colhidas na veia umbilical logo após o parto para determinar taxas de glicose, frutose e sorbitol de mães logo após o parto, além dos recém-nascidos. Nos recém-nascidos a média de frutose foi $105,1 \pm 43,8 \mu\text{mol/L}$, no cordão $77,24 \pm 35,3 \mu\text{mol/L}$ e materna $56,04 \pm 21,8 \mu\text{mol/L}$. Com estes resultados verificou-se que tanto os níveis fetais quanto umbilicais foram superiores aos maternos, indicando a ocorrência da passagem de frutose materna por via placentária e provável síntese deste açúcar na placenta. A justificativa para este achado pode ser obtida em Shah et al (1999), onde estes descrevem que a transferência de frutose da mãe para o feto ocorre por meio de proteínas GLUT 5 presentes na placenta.

Ao analisar a massa inicial e final das fêmeas do grupo controle percebe-se que houve ganho esperado de peso, assim como para o grupo tratado com 30% e 20%. Contudo, os grupos 65% e 40% não apresentaram ganho de peso adequado durante a gestação e estes dados podem estar correlacionados à toxicidade induzida pela frutosemia.

O peso obtido durante a gestação tem um papel importante para a evolução normal do embrião, pois está relacionado com vários distúrbios que podem acometer o feto na vida intrauterina e associados com a saúde do indivíduo durante toda a sua vida (MARTINS; CARVALHO, 2006).

Os dados do estudo mostraram que os grupos de fêmeas que não apresentaram o ganho de peso esperado geraram fetos com peso abaixo do esperado. Este fato, possivelmente, pode estar relacionado à toxicidade materna consecutiva à ingestão de concentrações inapropriadas de frutose.

Os resultados contidos neste trabalho mostram que altas concentrações de frutose

se tornam incompatíveis com a gestação. Saben et al. (2016) analisaram os efeitos de uma dieta com elevada concentração de frutose (66,8%) na prenhez de camundongos, durante e após o acasalamento. Os resultados mostraram que as ratas do grupo que recebeu altas concentrações de frutose na dieta apresentaram menores índices de gravidez e diminuição no número de fetos. Adicionalmente a referência os autores supracitados realizaram experimentos artificiais de decidualização e estes apontaram que a ingesta de elevadas taxas de frutose prejudica este processo, por promover um ambiente pró-oxidativo no endométrio, diminuindo a síntese de hormônios esteroides e ambiente uterino adverso para a nidificação.

Bainbridge et al. (2007) identificaram que o ácido úrico elevado está associado a problemas reprodutivos, pois colabora com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, devido a sua capacidade em provocar processos inflamatórios, estresse oxidativo e alteração endotelial, resultando em modificações na formação e vascularização da placenta.

Por outro lado, em se tratando do fígado e dos rins, os resultados do estudo atual mostraram diferença estatisticamente significativa no grupo tratado com 65% de frutose quando comparado com o grupo controle. O processo normal de gestação pode alterar o peso de alguns órgãos. Como a maioria das fêmeas do grupo tratado com 65% não mantiveram a prenhez, pode-se pensar que este fato fez com que o fígado e os rins deste grupo apresentassem diferença significativa comparado com os grupos que mantiveram a gestação. No entanto, nota-se que as fêmeas do grupo tratado com 65% que mantiveram a gestação também apresentaram órgãos significativamente menores, principalmente relacionado ao fígado e este achado pode estar correlacionado a possível toxicidade materna.

Com relação aos parâmetros bioquímicos, identificou-se alterações no colesterol e glicemia dos grupos tratados com 65% e 20%, e na glicemia dos grupos 65% e 30%. Taxas elevadas de colesterol e glicemia são consideradas risco à saúde por potencializarem as chances do desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares, associado ao desenvolvimento de aterosclerose, condição patogênica que ocasiona doenças cardíacas como o infarto, além do comprometimento da função vascular encefálica, determinando os conhecidos processos isquêmicos (MONTEIRO et al., 2012).

Moura et al. (2008), em estudo com animais, identificaram que o consumo de alto teor de frutose na dieta ocasiona anormalidades metabólicas, como dislipidemia e hiperinsulinemia, resultando posteriormente em hipoinsulinemia, elevando os níveis glicêmicos, contribuindo para o surgimento de diabetes mellitus. Por outro lado, Montgomery et al. (2015) descrevem que o consumo excessivo de frutose na dieta eleva a lipogênese no fígado, ocasionando o acúmulo de lipídios neste órgão, assim como o surgimento de resistência à insulina. Adicionalmente, Saben et al. (2016) mostraram que dietas contendo alta concentração de frutose colaboram com o surgimento da síndrome metabólica, que se torna um problema para mulheres em idade fértil pois está relacionada com falhas na reprodução, como infertilidade e aborto.

Os resultados deste estudo também mostraram elevação nas taxas da AST, um sinalizador de lesão hepática. As transaminases são um grupo de enzimas relevantes, por catalisarem a passagem de um conjunto amino de um aminoácido para um cetoácido. As aminotransferase consideradas essenciais na avaliação clínica da função hepática são ALT e AST, pois são importantes indicadores de várias alterações no metabolismo deste órgão (BARBOSA et al., 2010). Essas enzimas

encontram-se principalmente no músculo, no cérebro e no fígado, sendo que o aumento da sua concentração na corrente sanguínea representa necrose ou moléstia nesses tecidos. No fígado a ALT é localizada especialmente no citoplasma do hepatócito, já 80% da AST é encontrada nas mitocôndrias. Esse diferencial na localização de cada enzima facilita o diagnóstico e prognóstico de patologias hepáticas. Na ocorrência de um agravo hepatocelular leve a enzima encontrada no soro é a citoplasmática, já em danos sérios a enzima liberada é a mitocondrial, aumentando a relação AST/ALT (OLIVEIRA; NAGEM; RIBEIRO, 2005).

Após ingerida, a frutose é absorvida pelo intestino e transportada para o fígado resultando em duas ações finais, a produção de energia e a síntese de triglicerídeos. (CAGLIONI, 2014). Na glicólise a frutose é transformada em frutose-1-fosfato por meio da enzima frutoquinase, obtendo como produtos finais neste ciclo o colesterol, ácidos graxos, glicose e lactato. Por conseguinte, o excesso no consumo de açúcar eleva os níveis destas substâncias na corrente sanguínea (ELLIOTT et al., 2002). Ademais, a insulina é secretada pelas células β das ilhotas pancreáticas, o excesso prolongado de ácidos graxos originados nesse processo eleva a síntese de óxido nítrico que ocasiona apoptose das células β (CURI et al, 2002).

O metabolismo da frutose eleva a concentração de citrato na mitocôndria, impedindo a ação da fosfofrutoquinase, um modulador da glicose, resultando no bloqueio da glicólise. Este fato impossibilita a liberação de fosfato nas reações, evitando a sua ligação com o difosfato de adenosina (ADP) para a síntese de trifosfato de adenosina (ATP). O gasto de ATP para gerar frutose-1-fosfato somado à inibição na sua produção faz com que ocorra acúmulo de ADP, desse modo o monofosfato de adenosina (AMP) é estimulado, ingressando no metabolismo dos nucleotídeos,

transformando-se em monofosfato de inosina e posteriormente em ácido úrico. (NELSON; COX, 2014. Nas concentrações normais, o ácido úrico possui efeito benéfico no organismo, agindo como antioxidante, porém em quantidades acima do desejado pode ocasionar estresse oxidativo, distúrbios celulares e hipertensão arterial (SABEN et al., 2016).

Adicionalmente, o bloqueio da glicólise resulta na redução da atuação de glicose para formação de energia, fazendo com que as células hepáticas elevem a utilização dos triglicerídeos armazenados para a síntese de ATPs. A excessiva oxidação lipídica atua como fonte sintetizadora de espécies reativas de oxigênio, podendo estes metabólitos induzir processos inflamatórios e necrose tecidual. Subsequentemente são liberados sinalizadores inflamatórios como o fator de necrose tecidual alfa, podendo este inibir a ação da insulina e do hormônio adiponectina, e, por esta via, reduzir a ação da insulina (BOTEZELLI et al., 2010).

O estudo também mostrou que o grupo tratado com frutose a 65% apresentou alteração estatisticamente significativa da enzima AST, quando comparado ao grupo controle. Estes resultados podem estar relacionados à toxicidade ocasionada pela frutosemia sobre o tecido hepático.

Castro et al. (2011) conduziam estudo com três grupos de ratos Wistar com a adição de frutose (63%) por um período de 45, 60 e 90 dias. Os resultados mostraram que no grupo alimentado com frutose a 63% ocorreu elevação no depósito de gordura de acordo com o prolongamento do tempo de dieta, sendo que a esteatose comprometeu 20% dos hepatócitos.

Estudos realizados por Caglioni (2014) demonstraram que o consumo excessivo de frutose está relacionado com o surgimento da síndrome metabólica, estresse oxidativo e elevação dos níveis séricos de lactato. A síndrome metabólica ocorre devido à asso-

ciação de várias alterações no organismo, como elevação da pressão arterial, obesidade visceral, aumento da concentração de glicose e triglicerídeos e resistência à insulina (MORAES et al., 2009; MOURA et al., 2008). Adicionalmente, foram encontradas outras alterações metabólicas, como condições pró-trombóticas e pró-inflamatórias, acúmulo de lipídios no fígado, elevação das taxas de ácido úrico e problemas reprodutivos (FERREIRA, 2010).

Altas concentrações de frutose no organismo podem resultar no desenvolvimento da insuficiência renal crônica, devido a alterações no metabolismo que originam a síndrome metabólica, fazendo com que a hipertensão arterial e a resistência à insulina induzam ao diabetes mellitus e lesão renal (JOHNSON; LOZADA; NAKAGAWA, 2010). A hipertensão arterial sistêmica provavelmente ocorre devido à elevação na concentração de ácido úrico circulante, causando vasoconstrição por meio da estimulação do complexo renina-angiotensina-aldosterona (BAINBRIDGE et al., 2007). Corroborando com as alterações metabólicas induzidas pela frutosemia, o estudo atual encontrou taxas elevadas de glicemia, compatíveis com diabetes mellitus e este achado pode explicar, pelo menos em parte, os distúrbios determinados pelo consumo excessivo de frutose na dieta.

Outras alterações, como elevados índices de aborto, esterilidade e pré-eclâmpsia

foram descritos por (SABEN et al., 2016). Algumas destas alterações foram encontradas no presente estudo, onde foram identificadas reabsorções precoces (compatíveis com aborto em humanos), redução na fecundidade e no peso dos fetos, podendo estes estarem relacionados à toxicidade materna.

Conclusão

Os resultados permitem concluir que as concentrações de frutose adicionadas à dieta estabelecidas pelo protocolo do estudo mostraram alterações no número e peso dos fetos que podem ser atribuídos, possivelmente, à toxicidade materna, além de distúrbios metabólicos relacionados a glicemia, ácido úrico, colesterol total e alteração da enzima AST sugestiva de lesão hepática. Também foram evidenciadas alterações em outros marcadores como a creatinina e no peso do fígado. Resumidamente, os resultados sugerem que o excesso no consumo de frutose prejudicou a fertilidade, a gestação e o metabolismo e que as concentrações de frutose utilizadas no estudo não podem ser consideradas seguras para a gestação e prole de ratas Wistar. O estudo colabora com a ciência por meio da divulgação dos malefícios da ingestão excessiva de frutose, possuindo potencial para gerar alterações gestacionais e metabólicas como identificado na pesquisa. São necessários novos estudos para elucidar questões não respondidas na pesquisa atual.

REFERÊNCIAS

BAINBRIDGE, S. A., et al. **Ácido úrico como um fator patogênico na pré-eclâmpsia**. Magee-Womens Research Institute, Pittsburgh, PA, EUA, Departamento de Obstetria, Ginecologia e Ciências Reprodutivas da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EUA. Departamento de Epidemiologia da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EUA, 2007.

- BARBOSA, A. A et al. Perfil da aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e biometria do fígado de codornas japonesas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, [S.l.], v. 39, n. 2, p. 308-312, 2010.
- BARREIROS, R. C. **Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mãe, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida**. 2006. 97 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, 2006.
- BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição**, [S.l.], v. 18, n.3, p. 377-389, 2005.
- BOTEZELLI, J. D. et al. Consumo de frutose e exercício físico, impacto na síndrome metabólica. **Revista Motriz**, v. 16, n.1, p. 231-239, 2010.
- CAGLIONI, J. A. **Associação entre o consumo de frutose, resistência à insulina e diabetes mellitus 2**. 47 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- CAMPOS, V. C; TAPPY, L. Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. **International Journal of Obesity**, [S.l.], v. 40, p. 6-11, 2016.
- CASTRO, G. S. F. et al. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. **Revista Acta Cirúrgica Brasileira**, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 45-50, 2011.
- CURI, R. et al. **Entendendo a gordura: os ácidos graxos**. 1. ed. Barueri: Manole, 2002.
- DAVIES, P. M. et al. Plasma uridine as well as uric acid is elevated following fructose loading. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [S.l.], v. 431, p. 31-35, 1998.
- DEKKER, M. J. et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. **American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 299, p. E685-E694. 2010.
- ELLIOTT, S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 22, p. 911-922, 2002.
- FERREIRA, S. S. **Frutose e a Síndrome Metabólica**. 51 f. Monografia- Universidade do Porto, Porto, 2010.
- FIGUEIREDO ACMG et al. Fatores de risco do baixo peso ao nascer nos municípios de Juazeiro (BA) e Petrolina (PE). **Revista Ciências Médicas Biológicas**, v. 14, n. 1, p. 22-29, 2015.
- GAINO, N. M.; SILVA, M. V. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 18, n. 2, p. 88-98, 2011.
- GIBSON, P. R. et al. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. **Aliment Pharmacol Ther**, [S.l.], v. 25, p. 349–363. 2007.
- JOHNSON, R. J.; LOZADA, L. G. S.; NAKAGAWA, T. The Effect of Fructose on Renal Biology and Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 21, p. 2036–2039, 2010.
- MARK, J. et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 299, p. 685–694, 2010.
- MARTINS E.B; CARVALHO, M.S. Associação entre peso ao nascer e o excesso de peso na infância: revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n.11, p. 2281-2300, 2006.
- MAYATEPEK, E.; HOFFMANN, B.; MEISSNER, T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. **Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology**, [S.l.], v. 24, p. 607-618, 2010.

- MONTEIRO, A. A. et al. Caracterização do perfil bioquímico em soro de ratos jovens submetidos a concentrações elevadas de frutose. **Revista Inova Saúde**, v. 1, p. 116-129, 2012.
- MONTGOMERY, M. K. et al. Disparate metabolic response to fructose feeding between different mouse strains. **Scientific Reports**, [S.l.], v.5. 2015.
- MORAES, A. C. F. de et al. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1195-1202, 2009.
- MOURA, R. F. de. Capacidade aeróbia de ratos alimentados com dieta rica em frutose. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 422-26, 2008.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- NUNES, E. A. et al. Efeitos distintos da ingestão de frutose e glicose sobre a ressíntese de glicogênio muscular e hepático após exercício em ratos submetidos a treinamento de natação. **Revista Estudos de Biologia**, [S.l.], v. 30, p. 35-45, 2008.
- OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; RIBEIRO, J. N. Análise sérica das enzimas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama glutamiltranspeptidase de coelhos adultos tratados com extrato bruto de própolis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 25-28, 2005.
- ORLANDI, L. **Influência da dieta rica em frutose sobre a hiperalgesia e comportamento doentio em ratos**. 2016. 121 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas/MG, 2016.
- PHILIP G.; REEVES, F. H.; GEORGE, C.; FAHEY, J. R. **Ain-93 Purified Diets for Laboratory Rodents**: Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana, IL 61801, 2009.
- REEVES, P. G., NIELSEN F. H.; FAHEY, G. C. **Ain-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the ain-76a rodent diet**. United States Department of Agriculture, Grand Forks Human Nutrition Research Center, ND, 1993. 58202-9034.
- SABEN, J. L. et al. Excess maternal fructose consumption increases fetal loss and impairs endometrial decidualization in mice. **Endocrinology**, [S.l.], v. 157, p. 956-968, 2016.
- SALEWSKI, E. Método de coloração para um teste macroscópico para pontos de implantação no útero do rato. **Naunyn Schmiedebergs Archives Experimental Pathol. Pharmacol**, [S.l.], p. 247-367, 1964.
- SHAH, S. W. et al. Characterization of glucose transport and glucose transporters in the human choriocarcinoma cell line, BeWo. **Placenta**, [S.l.], v. 20, n. 8, p. 651-659, 1999.
- SILVA, C. S. da; ALMEIDA, V. A. H. de; FONSECA, F. L. A. Intolerância hereditária à frutose. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 246-250, 2014.
- SILVA, R. J. da; D'AVILA, K. A. L. Aumento no consumo de frutose como fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica. **Revista de Iniciação Científica**, [S.l.], n. 1, p. 73-76, 2007.
- SMITH, C. M.; MARKS, A.; LIEBERMAN, M. **Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2. ed. 238, 2005.