



ARTIGO ORIGINAL

Efeitos do consumo de frutose sobre ingestão alimentar, parâmetros bioquímicos e corporais em ratos *Wistar*



Viviane Wagner Ramos^{a,c,*}, Leandro Oliveira Batista^{a,b}, Kelse Tibau Albuquerque^{a,b}

^a Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

^b Laboratório de Nutrição Experimental (Labnex), Universidade Federal do Rio de Janeiro Campus Macaé, Macaé, Brasil

^c Prefeitura Municipal de Macaé, Macaé, Brasil

Recebido a 24 de setembro de 2016; aceite a 19 de abril de 2017

Disponível na Internet a 6 de dezembro de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Frutose;
Tecido adiposo;
Glicose;
Triglicerídeo

Resumo

Introdução e objetivos: O aumento do consumo de frutose pela população vem sendo associado às diversas alterações metabólicas, que favorecem ao aparecimento da obesidade e suas comorbidades. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do consumo crônico de frutose sobre a ingestão alimentar, ganho de massa corporal e de tecido adiposo, além de níveis séricos de glicose e triglicerídeos.

Métodos: Ratos *Wistar* com 30 dias de vida foram divididos em dois grupos: frutose (F) e controle (C), os quais receberam um tratamento com livre acesso a ração comercial, água ou solução a 20% de frutose. A massa corporal foi avaliada semanalmente e o consumo alimentar aos 30, 60 e 90 dias. Aos 90 dias de vida, os animais foram eutanasiados por decapitação e retirados os depósitos de gordura (mesentérico, retroperitoneal e epididimal), e coletado o sangue para dosagem da glicose e triglicerídeos.

Resultados: Não houve diferença significativa entre o ganho de massa corporal, todavia os percentuais de gordura corporal foram maiores nos grupos que consumiram bebidas adoçadas. O grupo F consumiu menor quantidade de ração aos 60 e 90 dias e maior consumo de solução de frutose comparado ao controle hídrico nos períodos de 30 e 60 dias, e isso significou maior consumo calórico do grupo F e menor eficiência alimentar. Os depósitos de gordura retroperitoneal e epididimal, bem como a trigliceridemia apresentaram-se elevados no grupo F quando comparado ao grupo C.

* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: vivianewr@yahoo.com.br (V.W. Ramos).

KEYWORDS

Fructose;
Adipose tissue;
Glucose;
Triglycerides

Conclusão: O tratamento por 60 dias com solução de frutose, apesar de não ter influenciado diretamente no ganho de massa corporal, foi capaz de aumentar a gordura corporal na região abdominal neste grupo, quando comparado com o grupo C, além de alterar níveis de triglicéridos. E estes dois fatores implicam risco de doenças cardiovasculares.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats

Abstract

Introduction and objective: Increased fructose consumption is associated with various metabolic changes that favor the onset of obesity and related comorbidities. The objective of this study was to assess the effects of chronic fructose consumption on body weight and adipose tissue, as well as on serum glucose and triglyceride levels.

Methods: Thirty-day-old Wistar rats were divided into two groups: fructose (F) and control (C), which had free access to commercial chow and either water or a 20% fructose solution. Body mass was measured weekly and food consumption at 30, 60 and 90 days. At 90 days, the animals were killed by decapitation and fat deposits (mesenteric, epididymal and retroperitoneal) were removed and blood collected for measurement of glucose and triglyceride levels.

Results: There was no significant difference in body weight gain, but the percentage of body fat was higher in group F. This group also consumed less feed at 60 and 90 days and had higher consumption of fructose solution than water in group C at 30 and 60 days. This meant higher calorie intake in group F and lower feed efficiency. Retroperitoneal and epididymal fat deposits and triglycerides were higher in group F than in group C.

Conclusion: Consumption of fructose solution for eight weeks, while not directly reflected in body weight gain, did increase abdominal fat in group F compared to group C, as well as changing triglyceride levels. These two factors increase risk of cardiovascular disease.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

Os hábitos nutricionais desempenham um papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e os açúcares dietéticos parecem ter uma ligação com os seus fatores de risco¹. Neste aspecto, investigações têm demonstrado os riscos à saúde que o consumo de frutose pode determinar, tanto no organismo humano² quanto em roedores³, seja na forma pura ou em misturas de carboidratos, e em diferentes concentrações e períodos de ingestão.

A frutose ou levulose é um monossacarídeo, quimicamente formado por seis átomos de carbono unidos em ligações covalentes simples e apresentando um grupamento cetona na posição dois da sua cadeia de carbono «C6H12O6», sendo considerada uma cetohexose. Esta é oferecida na dieta através do xarope de milho, sacarose, refrigerantes, frutas e derivados. Seu consumo na forma de *soft drinks* é considerado um problema de saúde pública^{4,5}.

Embora a frutose tenha a mesma fórmula e massa molecular da glicose, do ponto de vista fisiológico, ambas são processadas de formas distintas. A frutose não necessita de estímulo da insulina para internalização celular. A fosforilação da frutose em frutose-1-fosfato ocorre pela

ação da frutoquinase, levando a formação de duas trioses, a dihidroxicetona e a gliceraldeído. Esta enzima não é regulatória e, portanto, pode favorecer a formação de produtos lipogênicos. De forma semelhante, a glicose é fosforilada por duas vezes antes do acesso à via da frutose até seu desdobramento a di-hidroxicetona e gliceraldeído, porém seu metabolismo depende de uma enzima limitante, a fosfofrutoquinase, que é inibida pelo ATP e pelo citrato, dificultando o acúmulo de intermediários ricos em carbono para entrar no ciclo de *Krebs*⁶.

Dentre as desordens metabólicas associadas à frutose estão a hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, esteatose hepática, comprometimento vascular, resistência periférica à insulina e aumento de adiposidade visceral, podendo haver ou não aumento do consumo alimentar, da massa corporal e obesidade⁵.

Estes efeitos têm despertado interesse sobre as repercussões da frutose à ocorrência de síndrome metabólica e DCV, de maneira que a elucidação dos mecanismos envolvidos no metabolismo desse monossacarídeo torna-se importante. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do consumo crônico de frutose sobre o consumo alimentar ganho de massa corporal e de tecido adiposo, além de níveis séricos de glicose e triglicéridos.

Metodologia

Desenho experimental

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro. No qual, ratos machos da linhagem Wistar (aproximadamente 85 g) oriundos do biotério local, aos 30 dias de idade, foram distribuídos em grupo controle (C) e grupo frutose (F), cada grupo com 10 animais que tiveram livre acesso a ração comercial e água (C) ou solução de frutose a 20% (F), durante 60 dias, sob ciclo de luz de 12 h (6–18 h) em temperatura constante ($24 \pm 1^\circ\text{C}$).

Consumo alimentar

Para avaliar a ingestão alimentar, os ratos foram mantidos em gaiolas individuais e ambas as ingestões foram medidas pela diferença entre a oferta e a sobra de ração ou frutose/água num período de 24 h, aos 30 dias (no início do tratamento), 60 dias (metade do tempo de tratamento) e 90 dias (final do tratamento). A ingestão energética foi estimada considerando 9 kcal/g de lipídios, e 4 kcal/g de proteína e carboidrato, este último proveniente do consumo da ração e da solução de frutose a 20%. Os dados foram expressos por 100 g de peso corporal.

A eficiência alimentar foi estimada considerando a fórmula: $(\text{ganho de peso [g]}/\text{energia ingerida [kcal]}) \times 100$, adaptada de Novelli et al.⁷, sendo o resultado apresentado na forma de percentual.

Massa corporal e depósitos de gordura

A massa corporal foi avaliada semanalmente, a partir do início do tratamento e estimado o ganho de cada grupo.

Os depósitos epididimal, mesentérico e retroperitoneal foram avaliados por gravimetria. O tecido adiposo total foi o somatório dos três compartimentos descritos anteriormente. Os resultados foram expressos em gramas de gordura por 100 gramas de carcaça (g/100 g).

Glicemia e trigliceridemia

Após 12 h de jejum, os animais foram eutanasiados em guilhotina e o sangue coletado e centrifugado a 2500 rpm por 15 minutos a 4°C . Em seguida, o soro foi utilizado para dosagem da glicose pelo método enzimático, utilizando *kit* comercial (*Glicose PAP Liquiform*, Labtest Diagnóstica, BH-MG). A dosagem de triglicérides foi determinada por método colorimétrico, utilizando *kit* comercial (*Triglicérides Liquiform*, Labtest Diagnóstica, MG, Brasil). Ambas as absorvâncias foram determinadas em 505 nm.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e utilizou-se o teste *t*'Student, empregando o pacote SPSS (versão 20.0). Foi adotado o nível de significância de $p < 0,05$.

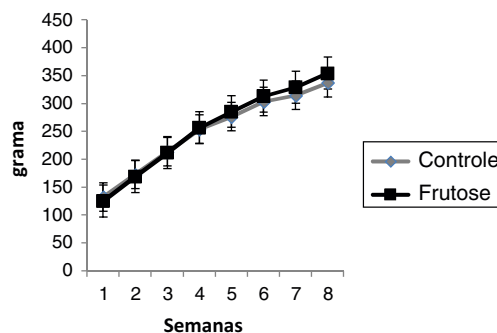


Figura 1 Evolução do ganho de massa corporal durante oito semanas dos grupos frutose (F) e controle (C).

Tabela 1 Massa corporal, tecido adiposo e níveis séricos de glicose e triglicerídeo

	Controle (C)	Frutose (F)
Ganho de peso corporal (g) (n = 10)	253 \pm 5,21	269,7 \pm 9,12
Tecido adiposo retroperitoneal (g/100 g) (n = 9)	0,58 \pm 0,06	0,94 \pm 0,07*
Tecido adiposo mesentérico (g/100 g) (n = 9)	0,67 \pm 0,08	0,87 \pm 0,08
Tecido epididimal (g/100 g) (n = 9)	0,74 \pm 0,06	0,97 \pm 0,06*
Tecido adiposo total (g/100 g) (n = 9)	1,99 \pm 0,06	2,78 \pm 0,18*
Glicemia (mg/dL) (n = 9)	96,2 \pm 3,71	104,7 \pm 5,53
Trigliceridemia (mg/dL) (n = 10)	130,5 \pm 5,56	162,32 \pm 12,31*

n: número de ratos.

* $p < 0,05$.

Resultados

Os grupos começaram o tratamento com a massa corporal equivalente e, ao final de oito semanas de tratamento, não foi verificada diferença significativa tanto semanal (**Figura 1**), quanto no ganho de massa final (**Tabela 1**), entre os grupos. Entretanto, o grupo F apresentou maior teor de tecido adiposo total, além de significativamente maiores percentuais de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal. O tecido adiposo mesentérico teve um não significativo (**Tabela 1**).

Em relação ao consumo alimentar, o grupo F apresentou menor ingestão de ração nos períodos de 60 e 90 dias, entretanto o valor energético total, o consumo da solução de frutose foram maiores nos cortes de 30 e 60 dias, e a eficiência alimentar foi menor no grupo F durante estes dois períodos (**Tabela 2**).

Em relação aos parâmetros bioquímicos avaliados, não houve diferença nos níveis séricos de glicose entre os grupos. Todavia, o triglicérido foi maior no grupo F (**Tabela 1**).

Tabela 2 Consumo alimentar e taxa de eficiência alimentar

Parâmetros	Dias de vida					
	Controle (C)			Frutose (F)		
	30 dias	60 dias	90 dias	30 dias	60 dias	90 dias
Consumo alimentar (g/100 g) (n=9-8)	15,18 ± 0,67	9,88 ± 0,47	9,20 ± 0,31	13,66 ± 0,72	7,09 ± 0,29*	5,38 ± 0,22*
Ingestão calórica (kcal/100 g) (n=9-8)	63,76 ± 2,82	41,48 ± 1,96	38,64 ± 1,30	85,81 ± 3,90*	47,32 ± 1,35*	41,54 ± 1,46
Ingestão hídrica/solução de frutose (mL/100 g) (n=9-8)	28,32 ± 2,34	17,64 ± 0,40	19,91 ± 0,81	35,56 ± 2,23*	21,90 ± 1,22*	23,64 ± 1,88
Eficiência alimentar (%) (n=9-8)	77 ± 0,01	315 ± 0,12	220 ± 0,11	47 ± 0,03*	272 ± 0,14*	230 ± 0,09

n: número de ratos.
* p < 0,05.

Discussão

No presente estudo foi estabelecida a hipótese de que o consumo de solução de frutose a 20% por ratos *Wistar* seria capaz de promover aumento de massa corporal, tecido adiposo e modificação de níveis séricos de glicose e triglicérides.

A frutose parece interferir nos mecanismos de homeostase energética, porém não diretamente no consumo alimentar. De qualquer modo, a alteração destes parâmetros é ainda controversa e neste estudo não foi verificada diferença entre os grupos. Tal resultado sinaliza uma ineficiência no metabolismo da frutose em contribuir com energia efetiva e resultar em ganho de massa corporal, muito embora seja esperado que, como carboidrato, a frutose possa numa análise direta contribuir com 4 kcal/g⁴.

Este resultado corrobora com o estudo de Dai e McNeill (1995)⁸, que não encontraram aumento progressivo na massa corporal entre os grupos C e F, mesmo num tratamento de 14 semanas. Entretanto, estudos utilizando solução de frutose a 10 e 20% encontraram associação positiva entre a ingestão deste monossacarídeo por longos períodos e ganho de massa corporal em hamster^{9,10}.

Embora não tenha sido verificado neste estudo alteração na massa corporal, é dito que a frutose promove rompimento no complexo mecanismo de regulação do peso corporal e balanço energético¹¹. Ademais, foi verificada que a massa adiposa total e dos depósitos epididimal e retroperitoneal foram significativamente maiores no grupo F, demonstrando que a frutose pura pode contribuir para a adipogênese.

Interessantemente, alguns estudos apontam que a ingestão de frutose, em ratos, promove acúmulo maior de gordura corporal comparado com água e outros tipos de bebidas adoçadas⁹, além de aumentar o tamanho dos adipócitos¹² e aumentar a adiposidade visceral¹³. Em ratos, as gorduras retroperitoneal e epididimal correspondem à adiposidade central e visceral, respectivamente¹⁴, e essa adiposidade

localizada na região abdominal é considerada um dos componentes da síndrome metabólica e tem um papel importante no risco para DCV¹⁵.

No começo do tratamento observamos um maior consumo de bebida adoçada aumentando juntamente a ingestão calórica, exemplificado por um consumo da solução de frutose maior nos cortes de 30 e 60 dias de vida, com equalização no final do tratamento. Em relação ao consumo de ração, o grupo F apresentou menor ingestão aos 60 e 90 dias de vida.

Do ponto de vista da concentração de energia molecular, a frutose se equivale à glicose, mas não é um carboidrato utilizado diretamente por células extra-hepáticas para esta finalidade, visto que tais tecidos não expressam enzimas-chave para os passos catabólicos iniciais da produção de energia a partir da frutose¹⁶. Assim, a baixa eficiência energética da frutose pode ser a razão do tratamento não ter contribuído para ganho de massa corporal, caracterizada pela eficiência alimentar.

A ingestão alimentar é modulada por estruturas límbico-corticais do cérebro que estabelecem mecanismos de *feedback* com o hipotálamo, os quais estão relacionadas ao valor hedônico do alimento¹⁷. Neste contexto, é possível considerar que o consumo de frutose, em função da palatabilidade, pode levar a alterações nos mecanismos de fome e saciedade e dos sinais de recompensa¹⁸ de maneira direta, e motivar o consumo de energia independente da necessidade calórica. Além disso, o consumo de frutose leva à resistência a leptina e insulina, que são hormônios implicados na modulação da resposta hedônica à ingestão alimentar e de outros estímulos de prazer¹⁷.

Vários estudos têm investigado o efeito da frutose em misturas como xarope de milho ou sacarose; nós utilizamos frutose pura em solução aquosa a 20% como única fonte de líquido oferecida aos ratos tratados com frutose, enquanto o grupo controle consumiu apenas água e não uma solução contendo outro produto edulcorante. Há diferentes formas de oferta de frutose e de períodos de tratamento aplicado nos estudos, e, por isso, a dificuldade de comparação entre resultados.

A glicose sérica foi avaliada, mas não foi observada diferença entre os grupos e, embora a insulina não tenha sido verificada, há a possibilidade de se ter um aumento compensatório para manter a euglicemia. A resposta glicêmica frente à frutose tem sugerido resistência insulínica³, mas o que se observa são dados ainda contraditórios.

Estudo com humanos, corroborando com nossos dados em ratos, demonstrou que a ingestão de frutose comparada à glicose não promoveu aumento sistêmico dos níveis de glicose¹⁹, embora estudo anterior em ratos e humanos tenha sinalizado que o consumo elevado de frutose provoca alterações metabólicas periféricas que conjugam para a resistência à insulina²⁰.

Em relação aos triglicérides, o grupo F apresentou maiores teores em relação ao grupo C. A hipertrigliceridemia é uma das desordens mais comuns causada pela dieta rica em frutose. O consumo aumentado de frutose provoca uma taxa maior de lipogênese de novo, este processo pode aumentar a disponibilidade de ácidos graxos por efeito direto na síntese destes compostos^{3,4,6}.

Conclusão

Mais estudos devem ser realizados para avaliar o efeito potencial da frutose pura ou em misturas de carboidratos, bem como comparar com outros açúcares para tentar elucidar se os efeitos descritos acima são pelo consumo de frutose *per se* ou energético que este consumo acarreta, visto que os dados na literatura ainda são controversos. Além disso, é possível identificar neste estudo potenciais alterações deste açúcar na adiposidade abdominal e no aumento dos níveis de triglicérido sérico, e estes dois fatores podem favorecer a um risco elevado para desenvolvimento de DCV.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Fructose-containing sugars and cardiovascular disease. *Adv Nutr.* 2015;6:430–9.
2. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1562–9.
3. Djordjevic A, Bursac B, Veličković N, et al. The impact of different fructose loads on insulin sensitivity, inflammation, and PSA-NCAM-mediated plasticity in the hippocampus of fructose-fed male rats. *Nutr Neurosci.* 2013;18:66–75.
4. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010;90:23–46.
5. Dekker MK, Su Q, Baker C, et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient 304 implicated in insulin resistance, hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299:E685–94.
6. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol Metabol.* 2011;22:60–5.
7. Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007;41:111–9.
8. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1995;33:101–7.
9. Jungens H, Castañeda TR, Schürmann A, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res.* 2005;13:1146–56.
10. Barros CM, Lessa RQ, Grechi MP, et al. Substitution of drinking water by fructose solution induces hyperinsulinemia and hyperglycemia in hamsters. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62:327–34.
11. Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev.* 1999;79:451–80.
12. Zubiria MG, Fariña JP, Moreno G, et al. Excess fructose intake-induced hypertrophic visceral adipose tissue results from unbalanced precursor cell adipogenic signals. *FEBS J.* 2013;280:5864–74.
13. Bursac BN, Vasiljević AD, Nestorović NM, et al. High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats-do glucocorticoids play a role? *J Nutr Biochem.* 2014;25:446–55.
14. Ravagnani FCP, Ravagnani CFC, Neto JAB, et al. Efeito de dietas hiperlipídicas com extrato de baru e chocolate sobre a área de adipócitos de ratos submetidos ao exercício físico. *Rev Bras Med Esporte.* 2012;18:190–4.
15. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:629–39.
16. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:754S–65S.
17. Lustig R. Fructose: metabolic, hedonic and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:1307–21.
18. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept.* 2008;150:26–32.
19. Page KA, Chan O, Arora J, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA.* 2013;309:63–70.
20. Basciano H, Frederico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:1–14.