
Licenciatura em Educação Física

Ana Carolina Ghezzi

**IMPACTO DA NUTRIÇÃO MATERNA
SOBRE A HOMEOSTASE GLICÊMICA E A
CAPACIDADE AERÓBIA DA PROLE**



Rio Claro
2009

ANA CAROLINA GHEZZI

IMPACTO DA NUTRIÇÃO MATERNA SOBRE A HOMEOSTASE
GLICÊMICA E A CAPACIDADE AERÓBIA DA PROLE

Orientador: Prof^a Dr^a Maria Alice Rostom de Mello

Co-orientador: Lucieli Teresa Cambri

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Biociências da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Câmpus de Rio
Claro, para obtenção do grau de Licenciado em
Educação Física.

Rio Claro
2009

574.1 Ghezzi, Ana Carolina
G421i Impacto da nutrição materna sobre a homeostase
glicêmica e a capacidade aeróbia da prole / Ana Carolina
Ghezzi. - Rio Claro : [s.n.], 2009
38 f. : il., gráfs., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura - Educação
Física) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de
Biociências

Orientador: Maria Alice Rostom de Mello

Co-Orientador: Lucieli Teresa Cambri

1. Fisiologia. 2. Frutose. 3. Síndrome metabólica. 4.
Resistência à insulina. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

Agradecimentos:

Agradeço primeiramente a Deus que me deu a oportunidade de realizar tantas coisas durante esse tempo de graduação, coisas que eu nem imaginava, mas Deus já havia preparado.

Agradeço a meus pais por terem me criado e educado da melhor maneira que puderam, vocês são essenciais na minha vida, mãe obrigada por confiar em mim, por me apoiar e por acreditar em mim mesmo quando eu mesma não acreditava, espero que eu nunca te decepcione, que suas perspectivas sejam do tamanho que eu possa alcançar, amo você muito, obrigada pelo exemplo de mulher íntegra, honesta e forte.

Agradeço aos meus irmãos, Paula, Gislaine e Marcelo por terem crescido comigo e por terem sempre servido de referência e estímulo, vocês fazem parte de mim, pois são muitas histórias em comuns que nos compõe.

Agradeço a minha orientadora Maria Alice pelo auxílio, por sempre estar disponível a ajudar e pela sua acessibilidade.

Agradeço também a Lucieli, minha co-orientadora, pela paciência, pelo tempo dispendido à mim, obrigada por ser uma amiga tão presente, queria dizer muito mais, mas acredito que você saiba o quanto você me ajudou, só uma obs: vc é 11, rs rs rs...

Agradeço a todas as pessoas que compõe o laboratório (graduandos, mestrandos, doutorandos e técnicos), vocês todos foram indispensáveis para a conclusão desse trabalho.

Amigas da República por conviverem comigo, tantas ajudas e risadas...como sentirei falta de vocês todas, queria deixar agradecimentos especiais a Liamara, Paula, Sofia, Fátia, Ana e Vanessa.

Agradeço também ao meu namorado Jonathan, por me apoiar e por fazer parte dessa fase da minha, obrigada por ter enxugado tantas lágrimas durante esses 4 anos de faculdade, você é especial na minha vida e nunca se esqueça que te amo.

Resumo

A síndrome metabólica é um mal que, segundo projeções, poderá no ano de 2010, acometer de 50 a 75 milhões de pessoas somente nos Estados Unidos. Dessa forma, é de grande interesse a implementação de procedimentos mais eficazes para prevenção e tratamento desta doença. Uma vez que existem limitações nas pesquisas com seres humanos, torna-se necessário o desenvolvimento de modelos experimentais apropriados ao estudo desta questão. Na busca de um modelo experimental adequado ao estudo do papel do exercício na prevenção e no tratamento da síndrome metabólica, o presente estudo analisou o perfil metabólico e a capacidade aeróbia de ratos mantidos com dieta rica em frutose, substrato que tem sido associado à síndrome metabólica, na vida intra-uterina e pós-natal. Foram utilizadas ratas adultas (90 dias) da linhagem Wistar, alimentadas durante a prenhez e a lactação com dois tipos de dieta: balanceada (AIN-93G) e rica em frutose (60% de frutose). Durante a amamentação, os filhotes foram distribuídos em ninhadas pequenas (4/mãe) ou adequadas (8/mãe). Após o desmame, manteve-se as mesmas dietas até os 90 dias, quando foram analisados: tolerância à glicose (teste de tolerância à glicose), sensibilidade periférica à insulina (teste de tolerância à insulina); capacidade aeróbia (determinação da máxima fase estável de lactato em natação), conteúdo pancreático de insulina; peso e concentração de lipídios totais no tecido adiposo de diferentes regiões e concentrações séricas de glicose, insulina, triglicérides, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL. Constatou-se que a dieta rica em frutose conduziu os animais a resistência à insulina. O grupo FP apresentou dislipidemia, com aumento nas concentrações séricas de colesterol total e triglicérides, mostrando que o modelo animal avaliado é potencialmente interessante para o estudo da síndrome metabólica.

Palavras chave: Síndrome metabólica, frutose.

Lista de Abreviatura:

C: dieta balanceada/ninhada adequada;

CP: dieta balanceada/ninhada reduzida;

F: dieta frutose/ninhada adequada;

FP: dieta frutose/ninhada reduzida;

GTT: Teste de tolerância à glicose;

ITT: Teste de tolerância à insulina;

KITT: Constante de remoção da glicose durante teste de Tolerância à glicose;

MFEL: Máxima fase estável de lactato.

Lista de Figuras

- Figura 1:** A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo, do peso corporal (g) e B área sob a curva do peso corporal (g x 10 semanas) durante o experimento.....20
- Figura 2:** A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo do comprimento focinho-ânus (cm) e B área sob a curva do comprimento focinho-ânus (cm x 10 semanas) do desmame (21dias) ao final do experimento (90 dias).....22
- Figura 3:** A: Média e desvio-padrão de 7 animais por grupo, da ingestão alimentar por 100g de peso corporal dos animais (g/100g) e B área sob a curva da ingestão alimentar (g/100 g x 10 semanas) de peso corporal, do desmame (21dias) ao final do experimento (90 dias).....24
- Figura 4:** A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicemia (mg/dl) durante o teste de tolerância à glicose e B. Média, de 10 animais por grupo da área sob a curva dos valores de glicemia (mg/dl 120).....25
- Figura 5:** A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo, dos valores de glicemia (mg/dl) durante o teste de tolerância à insulina e B Área sob a curva da constante de remoção de glicose KITT.....26
- Figura 6:** A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da carga na qual foi encontrada a Máxima Fase Estável de lactato e B concentração de lactato sanguíneo (mmol/L) na Máxima Fase Estável de lactato.....27
- Figura 7:** Média e desvio padrão de 7 animais por grupo do peso do tecido adiposo (g/100g) das regiões: mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.....28
- Figura 8:** Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da concentração de lipídios totais (g/100g) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.....29

Lista de tabelas:

Materiais e Métodos

Tabela 1: Composição das dietas.....16

Resultados

Tabela 1: Média, de 7 animais por grupo, do peso corporal (g) e da área sob a curva do peso corporal (g x 10 semanas) durante o experimento.....19

Tabela 2: Média e desvio-padrão de 7 animais por grupo, do comprimento focinho-ânus (cm) e área sob a curva do comprimento focinho-ânus (cm x 10 semanas), durante o experimento.....21

Tabela 3: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da ingestão alimentar (g/100g x 10 semanas de peso corporal) e área sob a curva da ingestão alimentar (g/100 g de peso corporal x 10 semanas) dos animais durante o experimento.....23

Tabela 4: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicose sérica (mg/dl) e da área sob a curva de glicose (mg/dl.120 min) durante o teste de tolerância à glicose.....25

Tabela 5: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicose sérica (mg/dl) e do KITT (%/min) durante o teste de tolerância à insulina.....26

Tabela 6: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de concentração de lactato sanguíneo (mmol/L) e Carga (% peso corporal) durante o teste de Máxima Fase Estável de Lactato.....27

Tabela 7: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores do peso do tecido adiposo (g/100g) das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.....28

Tabela 8: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de concentração de lipídios totais (g/100g) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.....29

Tabela 9: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores das concentrações séricas de glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), insulina (ng/mL) e concentrações pancreáticas de insulina (ng/mL) aos 90 dias.....30

Sumário

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	13
3.1. Objetivo geral.....	13
3.2. Objetivos específicos	13
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS	18
6. DICUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO.....	33
8. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

Clinicamente, a síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X ou síndrome de resistência à insulina, compreende um espectro de distúrbios, com a intolerância à glicose representando uma das mais importantes. Essas alterações incluem resistência à insulina, com ou sem diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, disfunção endotelial, entre outras (ZECCHIN et al, 2004).

Estima-se que a prevalência da síndrome metabólica seja de 24% da população adulta e entre 50-60% na população acima de 60 anos nos Estados Unidos. Projeções estimam que somente neste país, no ano de 2010 existirão 50 a 75 milhões de pessoas com manifestação dessa síndrome (SAMAD et al, 1999).

Na identificação da síndrome metabólica, existem controvérsias, pois não há um único critério internacional com a descrição definitiva. Reaven (1988) sugeriu forte associação existente entre indivíduos com os mesmos fatores de risco e designou de síndrome "X". Seu denominador comum era representado pela resistência à insulina. Na ocasião, propôs cinco conseqüências, todas com grande risco de doença cardiovascular: intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicerídeos, diminuição do colesterol HDL e hipertensão arterial. A obesidade e a inatividade física aumentavam a resistência à insulina e, portanto, agravavam a síndrome. Entretanto, essa síndrome pode ser encontrada em indivíduos saudáveis, com peso corporal e tolerância à glicose normais (ZAVARONI et al, 1989). De acordo com Duncan & Schimidt (2001), a síndrome metabólica caracteriza-se por um agrupamento de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes, geralmente ligados à resistência à insulina e à obesidade central.

Recentemente, a Associação Européia para o Estudo do Diabetes (EASD), em conjunto com a Associação Americana de Diabetes publicou posicionamentos a respeito da síndrome metabólica. De acordo com essas associações, a síndrome metabólica, que é considerada como preditora de doenças cardiovasculares, é definida inadequadamente, usada

de maneira inconsistente, sendo necessárias mais pesquisas para auxiliar na compreensão da maneira pela qual deve ser tratada (GALE, 2005; KAHN et al, 2005).

Ainda segundo as associações citadas, a síndrome metabólica é geralmente definida pela presença de três ou mais das seguintes características: elevada circunferência da cintura, concentrações sanguíneas de triglicérides aumentadas, pressão arterial elevada, colesterol HDL circulante reduzido e altas concentrações de glicose sanguínea (KAHN et al, 2005, GALE, 2005).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) oferece uma definição um pouco diferente, incluindo qualquer um que tenha diabetes ou resistência à insulina e duas das seguintes características: elevada razão cintura/quadril, concentrações elevadas de triglicérides ou baixa concentração de colesterol HDL, pressão arterial elevada e alta excreção urinária de albumina (OMS, 1991).

De acordo com Gale (2005) e Kahn (2005), tomadas individualmente, cada uma das condições citadas é considerada como fator de risco para doença cardiovascular e deveria ser tratada como tal. As definições nem se quer são concordantes sobre o quão baixas as concentrações de HDL devem ser, assim como, o quão elevada a pressão arterial deve ser para serem consideradas inadequadas, notam os mesmos autores. O conjunto dessas observações denota a urgência na ampliação dos estudos referentes a esta síndrome.

No tratamento da síndrome metabólica, o exercício físico tem sido considerado de grande importância (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004). Tal intervenção, comprovadamente, melhora a tolerância à glicose e reduz a resistência à insulina. Uma vez que, existem limitações nas pesquisas com seres humanos, modelos animais oferecem condições mais adequadas ao estudo dessa questão.

Hipertensão moderada, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, que são sinais da síndrome metabólica, foram induzidas em ratos pela alimentação prolongada com dieta contendo elevado teor de frutose (HWANG et al., 1987; BEZERRA et al., 2001). Por essa razão, ratos alimentados com esse tipo de dieta têm sido bastante utilizados como modelo experimental da síndrome metabólica humana (OKADA et al., 2000; NAGAI et al., 2002; ORON-HERMAN et al., 2005; LEE et al., 2006).

Estudos demonstraram que a alta ingestão de frutose acarretou intolerância à glicose (THORBURN et al., 1989; SHARABI et al., 2007) e hiperinsulinemia (HWANG et al., 1987, THORBURN et al., 1989; GIRARD et al., 2006, SHARABI et al., 2007).

Há divergências na literatura quanto à alteração na homeostase glicêmica pela ministração de dieta rica em frutose. Alguns estudos colocam que essa alteração ocorre

(THORBURN et al., 1989; KELLEY et al., 2004; GIRARD et al., 2006; SHARABI et al., 2007), todavia outros negam essa alteração (JÜRGENS et al., 2005; ROGLANS et al., 2007; SANCHEZ et al., 2007), por isso o estudo dos fatores que caracterizam a Síndrome Metabólica merecem atenção.

2. JUSTIFICATIVA

A síndrome metabólica é um mal que, segundo projeções realizadas em 1999 (SAMAD et al, 1999), poderá no ano de 2010, atingir de 50 a 75 milhões de pessoas somente nos Estados Unidos. Dessa forma, é de grande interesse a implementação de procedimentos mais eficazes para prevenção e tratamento desta doença. Uma vez que, existem limitações nas pesquisas com seres humanos, torna-se necessário o desenvolvimento de modelos experimentais apropriados ao estudo desta questão.

Apesar de ratos alimentados cronicamente com dieta rica em frutose representarem um modelo da síndrome metabólica humana, existem estudos demonstrando que, na ausência de outras manipulações dietéticas, os mesmos não manifestam o quadro completo da doença (BEZERRA et al., 2001).

Há evidências de que a má-nutrição intra-uterina pode “programar” os tecidos fetais de maneira a torná-los mais vulneráveis a desordens relacionadas à alimentação tais como diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doenças crônico-degenerativas na idade adulta (HALES & BARKER, 1992). Devido ao fato de que os estudos que utilizam animais mantidos com dieta rica em frutose como modelo experimental da síndrome metabólica, administrarem a dieta após o nascimento, em diferentes períodos da vida, é de interesse verificar os efeitos metabólicos tardios do recebimento da frutose in útero.

Além disso, demonstrou-se que a quantidade de alimento consumida durante a amamentação tem papel importante na determinação no comportamento alimentar na vida adulta. Em estudo com ratos mantidos durante a amamentação em ninhadas de 4, 13, 17 ou 22 filhotes por mãe, o tamanho da ninhada foi inversamente associado a ingestão alimentar na vida adulta (OSCAI, MCGAIT, 1978). De acordo com os autores, isso mostra que o controle da ingestão alimentar do rato neonato possibilita a “programação” da ingestão alimentar posteriormente na vida. Assim, também é de interesse manipular a quantidade de alimento oferecido ao animal neonato submetido ao tratamento com frutose.

Como tratamento da síndrome metabólica, o exercício físico tem sido considerado de grande importância, torna-se importante verificar se os protocolos de alimentação impostos precocemente aos ratos interferem na capacidade aeróbia na vida adulta.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Na busca de um modelo experimental adequado ao estudo do papel do exercício no tratamento da síndrome metabólica, o presente estudo analisou o perfil metabólico e a capacidade aeróbia de ratos mantidos dieta com rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal.

3.2. Objetivos específicos

Analisar, em ratos submetidos à dieta rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal, mantidos em ninhadas pequenas ou adequadas durante a amamentação:

1. Aspectos metabólicos: tolerância à glicose e sensibilidade periférica à insulina; conteúdo pancreático de insulina; peso e concentração de lipídios totais no tecido adiposo de diferentes regiões e concentrações séricas de glicose, insulina, triglicérides, colesterol total, colesterol HDL e LDL colesterol;
2. Capacidade aeróbia, pela determinação da máxima fase estável de lactato durante exercício de natação.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e seu tratamento

Foram utilizadas ratas adultas (90 dias) da linhagem Wistar, prenhes, alimentadas durante a prenhez e a lactação com dois tipos de dieta: balanceada (AIN-93G) e rica em frutose (60% de frutose). Durante a amamentação, os filhotes foram distribuídos em ninhadas pequenas (4/mãe) ou adequadas (8/mãe). Após o desmame, foram mantidos nas mesmas dietas até os 90 dias. Todos os animais tiveram peso corporal e ingestão alimentar registrados uma vez por semana ao longo do experimento, a partir do desmame (21 dias). Todos os procedimentos adotados com os animais foram aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal/CEEA da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*, sob o protocolo nº 1487-1.

* O presente projeto foi submetido à Comissão de Ética na Experimentação Animal da UNICAMP devido à ausência da referida comissão na unidade da UNESP (Instituto de Biociências – Rio Claro), onde o trabalho foi realizado. O referido comitê foi instalado na unidade da UNESP (Instituto de Biociências – Rio Claro) após a implementação do presente projeto.

Tratamento dietético

Durante o experimento, o alimento constituiu de dietas semipurificadas balanceada ou rica em frutose, conforme composição descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Composição das dietas

Componentes (g/kg)	Balanceada¹	Rica em frutose (60%)
Caseína ²	202	202
Amido	397	-
Dextrina	130,5	-
Sacarose	100	27,5
Frutose	-	600
L-cistina	3	3
Óleo de soja	70	70
Mistura de sais (AIN-93GMX) ¹	35	35
Mistura de vitaminas (AIN-93GVX) ¹	10	10
Fibra	50	50
Cloridrato de colina	2,5	2,5

1. De acordo com American Institute of Nutrition (AIN-93G) J.Nutr. v.123, p.1939-1951, 1993.

2. Valores corrigidos em função do conteúdo de proteína na caseína.

Grupos experimentais

1. Controle (C): animais mantidos com a dieta balanceada na vida intra-uterina e pós-natal, amamentados em ninhadas adequadas (n=7);

2. Ninhada pequena (CP): animais mantidos com a dieta balanceada na vida intra-uterina e pós-natal, amamentados em ninhadas pequenas (n=7);

3. Frutose (F): animais mantidos com a dieta rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal, amamentados em ninhadas adequadas (n=7);

4. Frutose/ninhada pequena (FP): animais mantidos com a dieta rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal, amamentados em ninhadas pequenas (n=7).

Teste de tolerância à glicose - GTT

O GTT foi realizado, ao final do experimento, com os animais após 12 horas de jejum. Uma primeira coleta de sangue foi feita por meio de corte na extremidade da cauda do animal (tempo 0). Em seguida, uma solução de glicose a 20% (2 g/kg de peso) foi administrada aos ratos por meio de sonda gástrica de polietileno. Amostras de sangue foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos com capilares heparinizados e calibrados para 25µL, visando à determinação das concentrações glicose. As concentrações de glicose sanguínea foram determinadas pelo método glicose-oxidase usando-se kits comerciais. Os resultados foram

analisados pela determinação das áreas sob as curvas de glicose séricas durante o teste pelo método trapezoidal (Mathews et al., 1990), utilizando-se o software ORIGIN 3.5 (1991).

Teste de tolerância à insulina - ITT

A sensibilidade à insulina, ao final do experimento, foi avaliada pelo teste de tolerância à insulina 48 horas após a realização do GTT. O teste consiste na aplicação de solução de insulina (30mU/100g de peso corporal), via subcutânea na região dorsal aos animais sem jejum prévio. Amostras de sangue (25µl) foram coletadas em capilares heparinizados, realizado por meio de corte na extremidade da cauda, nos tempos 0, 30, 60 e 120 minutos para determinação da glicose. Os resultados foram analisados pela determinação da taxa de remoção de glicose (KITT) expressa em %/minuto, calculada pela fórmula $0,0693/t/2) \times 100$. A glicose sanguínea (t/2) foi calculada pela curva de análise dos mínimos quadrados dos teores de glicose no sangue de 0 a 60 minutos após a administração de insulina, quando as concentrações de glicose decaíram linearmente (LUNDEBAEK, 1962).

Avaliação da capacidade aeróbia

A avaliação da capacidade aeróbia dos animais foi efetuada, pelo protocolo de Máxima Fase Estável de Lactato (MFEL) tendo sido iniciado 48 horas após a realização do ITT. A MFEL equivale a mais alta concentração de lactato sanguíneo onde sua entrada na circulação é compensada pela remoção durante exercícios com cargas constantes (HECK et al., 1985) e sua determinação tem se mostrado útil na prescrição de exercícios e na avaliação da capacidade aeróbia. Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu um protocolo para a determinação da MFEL para ratos durante exercício de natação (GOBATTO et al., 2001), que foi usado no presente estudo.

Resumidamente, os animais foram submetidos a vários testes de natação suportando sobrecargas constantes e crescentes (entre 5 e 7% do peso corporal), com intervalos de 48 horas entre eles, até que não foi mais possível estabilização das concentrações de lactato sanguíneo durante a sessão de exercício. Cada teste consistiu de 25 minutos de natação contínua suportando uma carga, com coleta de sangue, por corte na extremidade da cauda a cada 5 minutos para a determinação das concentrações de lactato. As concentrações de lactato sanguíneo foram determinadas por espectrofotometria. O critério de estabilização empregado foi a diferença igual ou inferior a 1,0mM de lactato sanguíneo entre 25º e 10º minutos de exercício.

Obtenção de material biológico

- Sangue

Ao final do experimento, os animais foram mortos por decapitação, 48 horas depois da última avaliação "in vivo", em repouso, sendo o sangue coletado para a separação do soro e dosagem de glicose, triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, por métodos calorimétricos e insulina por radioimunoensaio, utilizando-se kits comerciais.

- Tecido adiposo

O tecido adiposo das regiões subcutânea posterior, mesentérica e retroperitoneal foram removido para pesagem e determinação das concentrações de lipídios totais. A excisão dos diferentes depósitos de gordura foi realizada de acordo com a descrição de Cinti (2005). As concentrações de lipídios nesses depósitos foram determinadas pelo procedimento descrito por Nogueira et AL (1990)

- Pâncreas

Inicialmente, 0,2 g de pâncreas foram coletados em frascos contendo 2 mL de HCl 1N. O material foi incubado em estufa a 40 °C durante 24 horas. O material extrato foi diluído 1:5000 em soro-albumina bovina a 0,25% em tampão borato pH 5,5, conforme preconiza Carpinelli (1978). O teor de insulina das amostras foi dosado pelo método do radioimunoensaio.

Estatística

Os resultados foram analisados pela Análise de Variância (ANOVA) e quando necessário pelo post hoc de Newman-Keuls, com nível de significância pré-estabelecido em 5%.

5. RESULTADOS

A Tabela 1 e Figura 1A e 1B mostram a evolução do peso corporal dos animais ao longo do experimento. A análise dos dados foi realizada pela área sob a curva de peso corporal. Os grupos alimentados com a dieta rica em frutose (F e FP) apresentaram menor peso corporal do que os controles, sendo os menores valores apresentados pelo grupo mantido em ninhada de tamanho normal durante a amamentação (F).

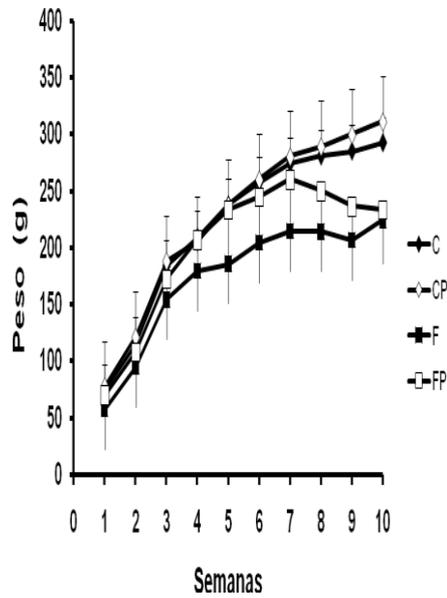
Tabela 1: Média, de 7 animais por grupo, do peso corporal (g) e da área sob a curva do peso corporal (g x 10 semanas) durante o experimento.

Semanas	C	CP	F	FP
1	75,0±17,5	78,0±10,9	58,2±5,8	69,9±8,4
2	116,2±23,6	121,5±15,2	95,2±9,8	108,0±11,7
3	184,7±30,5	188,5±17,7	154,6±19,6	172,4±14,6
4	209,9±34,4	205,2±19,9	179,5±19,0	207,2±16,0
5	238,2±34,6	237,6±26,4	185,8±22,4	233,4±23,2
6	258,1±30,0	260,3±30,4	204,8±27,7	244,8±28,2
7	274,6±34,3	280,4±35,3	215,0±31,9	260,5±39,3
8	281,2±31,8	289,3±31,4	214,2±26,2	249,9±37,4
9	285,5±35,4	299,9±35,4	207,1±45,3	236,4±47,4
10	292,9±40,6	311,3±22,4	224,6±47,1	233,4±34,8
Área sob a curva do peso corporal	1743,11±222,4 ^a	1771,73±168,56 ^a	1319,9±231,6 ^b	1526,9±291,1 ^c

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (ANOVA Two-way e post-hoc de Newman-Keuls, p<0,05)

A



B

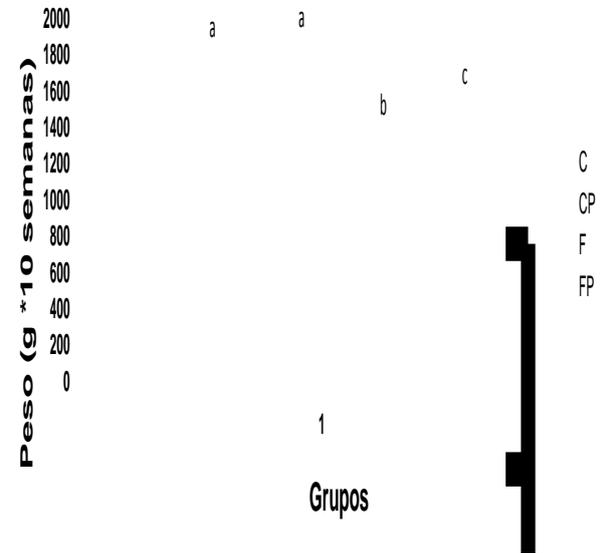


Figura 1-A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo, do peso corporal (g) e **B** área sob a curva do peso corporal (g x 10 semanas) durante o experimento.

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativas (ANOVA Two-way e post-hoc de Newman-Keuls, $P < 0.05$).

A Tabela 2 e Figura 2A e 2B apresentam os resultados do comprimento focinho-ânus dos animais durante as 10 semanas do experimento. A análise dos dados foi efetuada pela área sob a curva do comprimento focinho-ânus dos animais. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2: Média e desvio-padrão de 7 animais por grupo, do comprimento focinho-ânus (cm) e área sob a curva do comprimento focinho-ânus (cm x 10 semanas), durante o experimento.

Semanas	C	CP	F	FP
1	13,8±0,7	14,1±0,6	13,0±0,6	13,6±0,5
2	16,1±0,8	15,3±1,0	14,7±0,7	16±0,7
3	17,8±0,8	17,9±0,7	16,3±0,8	17,5±0,7
4	19,1±0,8	19,1±0,7	17,1±0,9	18,6±0,6
5	20,0±1,2	19,4±1,3	17,9±0,7	19,4±0,8
6	21,4±0,8	20,5±1,2	19,0±1,3	20,1±1,1
7	20,0±1,4	20,3±1,3	18,9±0,8	21,0±1,2
8	23,4±0,8	22,6±1,2	21,3±1,0	22,3±0,6
9	22,5±0,8	22,8±1,3	21,0±1,4	22,1±0,9
10	23,6±0,7	23,7±0,7	21,4±1,2	21,2±0,5
Área sob a curva do comprimento corporal	155,8±5,5	153,5±5,0	137,3±2,42	139,3±20,4

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way $p < 0,05$)

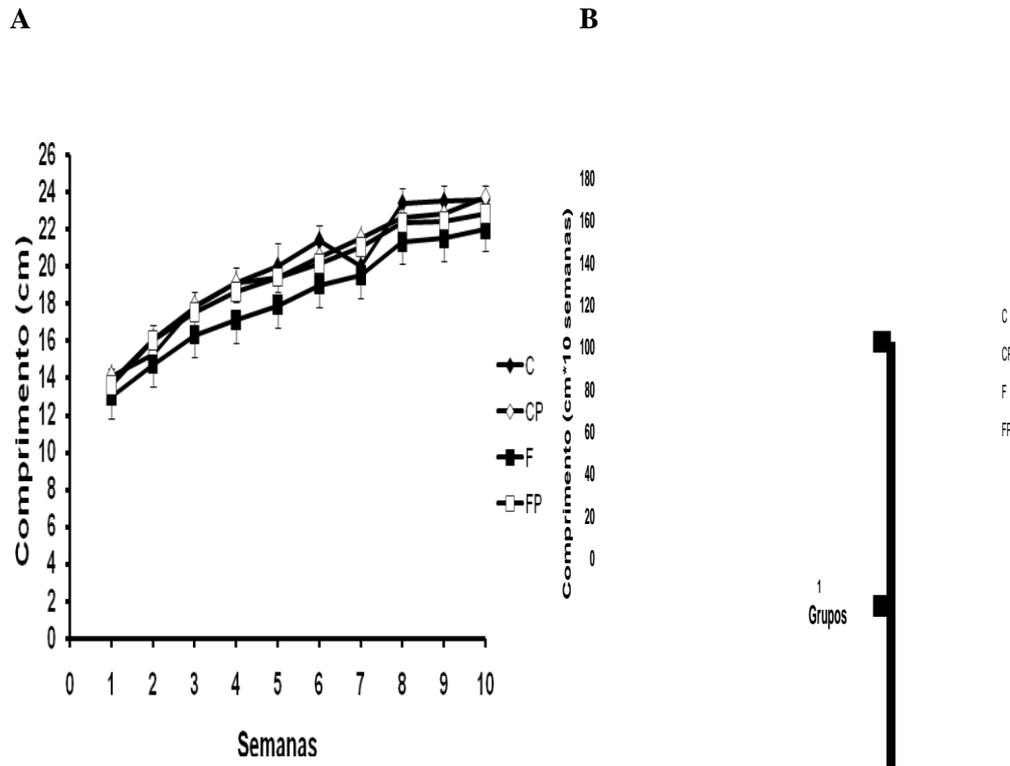


Figura 2-A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo do comprimento focinho-ânus (cm) e B área sob a curva do comprimento focinho-ânus (cm x 10 semanas) do desmame (21 dias) ao final do experimento (90 dias).

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way $p < 0,05$)

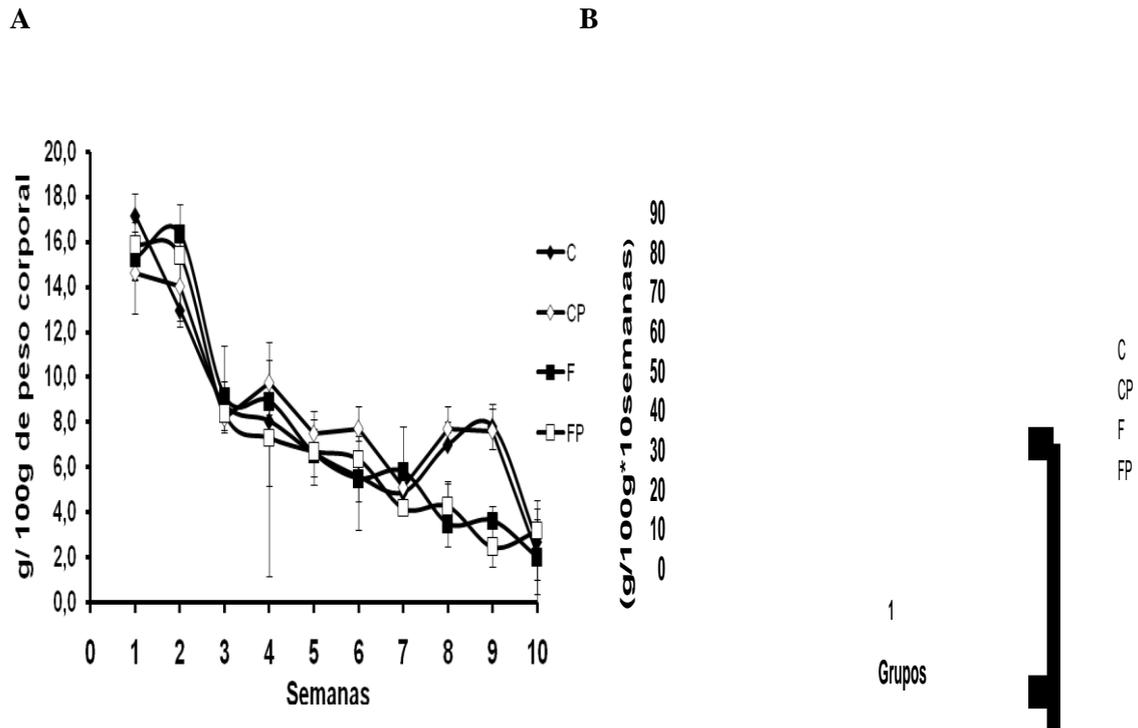
Na Tabela 3 e na Figura 3A e 3B é apresentada a progressão da ingestão alimentar e área sob a curva de ingestão alimentar por 100g de peso corporal dos animais (g/100g x 10 semanas) durante o experimento. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da ingestão alimentar (g/100g x 10 semanas de peso corporal) e área sob a curva da ingestão alimentar (g/100 g de peso corporal x 10 semanas) dos animais durante o experimento.

Semanas	C	CP	F	FP
1	17,2±2,2	14,6±0,3	15,3±1,2	15,9±3,1
2	13,0±2,8	14,0±1,5	16,4±1,3	15,4±3,2
3	8,8±1,5	8,2±0,6	9,2±2,2	8,4±0,8
4	8,1±1,3	9,7±8,6	8,9±2,6	7,3±2,1
5	6,6±1,2	7,5±1,2	6,6±1,5	6,7±1,5
6	5,6±2,3	7,7±0,5	5,5±0,9	6,4±3,1
7	4,9±0,3	5,1±0,5	5,8±2,0	4,2±0,2
8	7,0±0,9	7,7±0,2	3,5±1,9	4,3±1,1
9	7,8±1,8	7,6±0,8	3,6±0,7	2,5±0,9
10	2,7±0,9	2,1±2,4	2,0±2,6	3,2±2,8
Área sob a curva da ingestão alimentar	71,7±9,0	75,9±9,2	68,1±9,9	63,41±4,7

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way p<0,05)



A Tabela 4 e as Figuras 4A mostram os valores de glicemia durante o teste de tolerância à glicose (GTT) e a Figura 4B mostra os valores de área sob a curva glicêmica durante o teste de tolerância a glicose. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

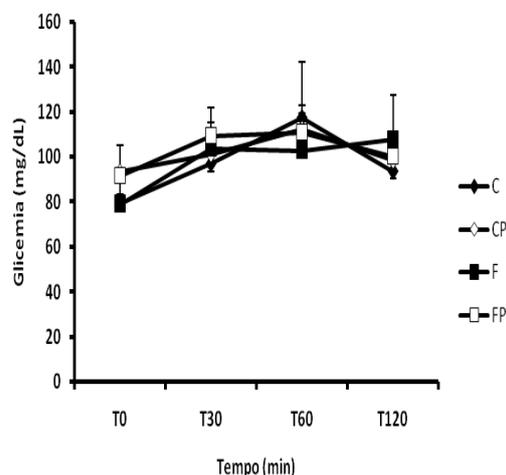
Tabela 4: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicose sérica (mg/dl) e da área sob a curva de glicose (mg/dl.120 min) durante o teste de tolerância à glicose.

Tempo (min) após administração de glicose	0	30	60	120	Área
C	79,1±11,4	97,0±18,2	117,5±24,8	93,7±15,2	12197±1558
CP	93,4±12,1	101,2±20,6	112,5±10,3	93,4±7,9	12453±1037
F	79,0±4,3	103,9±6,0	103,0±16,5	107,8±19,9	12188±725
FP	91,7±15,0	109,6±15,9	111,0±10,7	100,4±10,1	12670±966

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way $p < 0,05$).

A



B

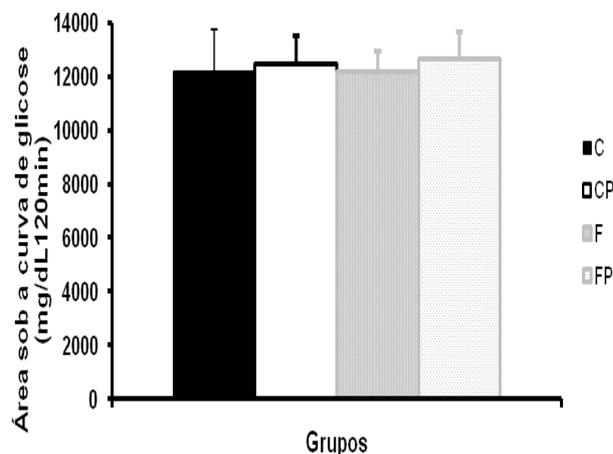


Figura 4-A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicemia (mg/dl) durante o teste de tolerância à glicose e **B.** Média, de 10 animais por grupo da área sob a curva dos valores de glicemia (mg/dl 120).

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way $p < 0,05$).

A Tabela 5 e a Figuras 5A mostram os valores de glicemia no teste de tolerância a insulina (ITT) e a Figura 5B mostra a constante de remoção de glicose (KITT) durante teste de tolerância à insulina. O grupo F apresentou valores de KITT significativamente menores que os demais, denotando resistência à insulina.

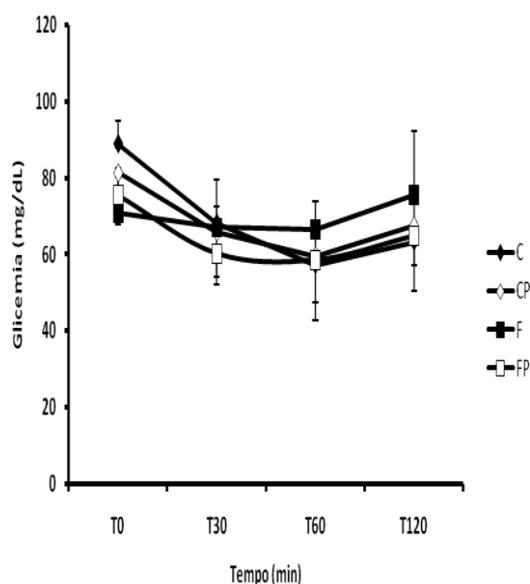
Tabela 5: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de glicose sérica (mg/dl) e do KITT (%/min) durante o teste de tolerância à insulina.

Tempo (min) após administração de insulina	0	30	60	120	KITT
C	89±6 ^a	68±11	57±8 ^{ab}	63±12	0,85±0,29 ^a
CP	81±9 ^{ac}	66±12	58±14 ^{ab}	67±17	0,69±0,56 ^a
F	71±10 ^b	67±5	66±7 ^a	75±17	0,31±0,19 ^b
FP	76±8 ^{bc}	60±8	58±17 ^b	65±8	0,84±0,35 ^a

Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (ANOVA Two-way e post-hoc de Newman-Keuls, $p < 0.05$)

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

A



B

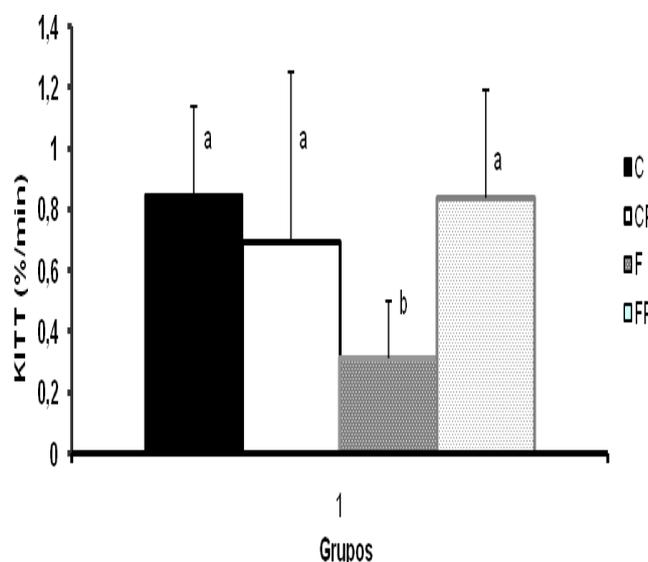


Figura 5-A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo, dos valores de glicemia (mg/dl) durante o teste de tolerância à insulina e B Área sob a curva da constante de remoção de glicose KITT.

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (ANOVA Two-way e post-hoc de Newman-Keuls, $p < 0,05$)

A Tabela 6 e a Figura 6A mostram os valores médios de carga (% peso corporal) e a Figura 6B mostra a concentração de lactato sanguíneo equivalente à máxima fase estável de lactato para os diferentes grupos. Não houve diferença estatística entre os grupos.

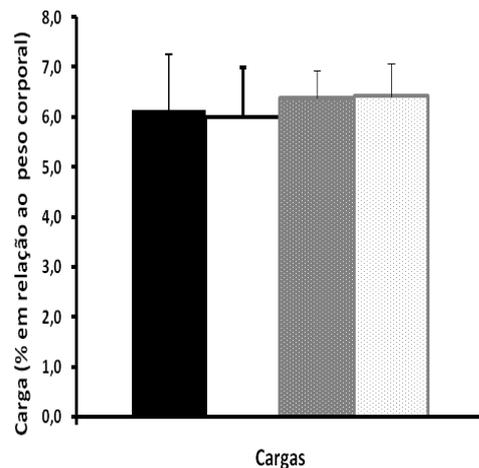
Tabela 6: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de concentração de lactato sanguíneo (mmol/L) e Carga (% peso corporal) durante o teste de Máxima Fase Estável de Lactato.

Concentração de lactato sanguíneo (mmol/L)	T0	T5	T10	T15	T20	T25	Carga
C	0,7±0,1	2,6±0,9	2,6±0,8	2,5±1,2	2,7±1,0	2,9±1,0	6,1±1,1
CP	1,2±0,4	3,6±0,7	3,3±0,9	3,1±0,5	3,6±0,9	3,4±0,9	6,0±1,0
F	1,5±0,5	3,1±1,1	3,1±1,1	2,7±1,0	2,8±0,7	3,1±1,1	6,4±0,7
FP	1,2±0,3	4,4±0,9	4,5±1,1	3,9±0,7	3,8±1,5	4,2±0,9	6,4±0,9

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Anova Two-way, $p < 0,05$)

A



B

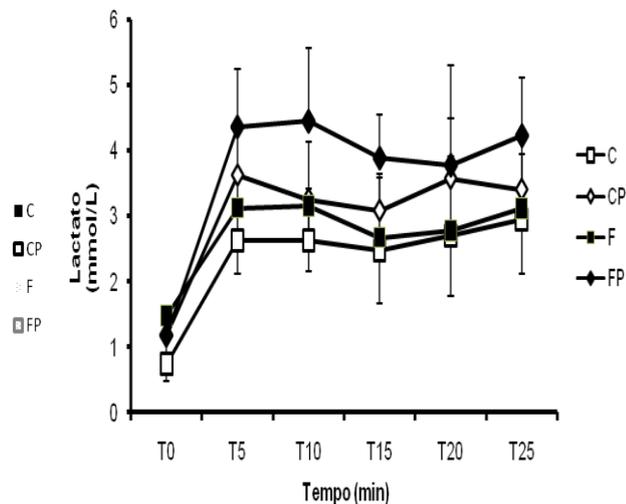


Figura 6-A: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da carga na qual foi encontrada a Máxima Fase Estável de lactato e B concentração de lactato sanguíneo (mmol/L) na Máxima Fase Estável de lactato.

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way, $p < 0,05$)

Na tabela 7 e Figura 7 estão os valores de peso do tecido adiposo (g/100g) nas regiões: mesentérica, retroperitoneal e subcutânea, e na Tabela 8 e Figura 8 estão os valores referentes à concentração de lipídios (g/100) no tecido adiposo das mesmas regiões. Não foi encontrada diferença significativa.

Tabela 7: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores do peso do tecido adiposo (g/100g) das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.

Grupos	C	CP	F	FP
Mesentérica	0,49±0,26	0,55±0,18	0,46±0,33	0,44±0,23
Retroperitoneal	0,43±0,12	0,47±0,20	0,19±0,10	0,19±0,08
Subcutânea	0,32±0,05	0,37±0,9	0,21±0,11	0,19±0,03

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way, $p < 0,05$)

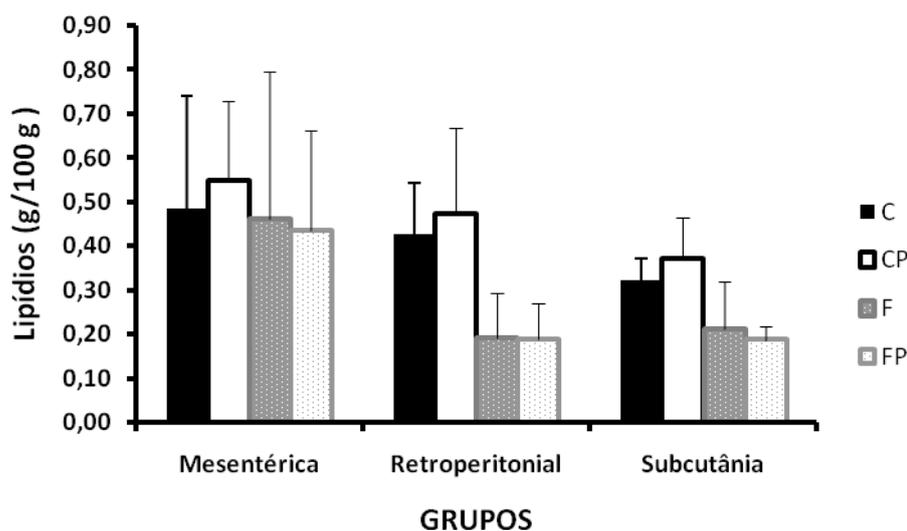


Figura 7: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo do peso do tecido adiposo (g/100g) das regiões: mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way, $p < 0,05$)

Tabela 8: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores de concentração de lipídios totais (g/100g) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.

Grupos	C	CP	F	FP
Mesentérica	87±26	63±20	55±12	68±22
Retroperitoneal	87±16	87±12	88±14	77±12
Subcutânea	72±10	72±9	60±7	69±19

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way, $p < 0,05$)

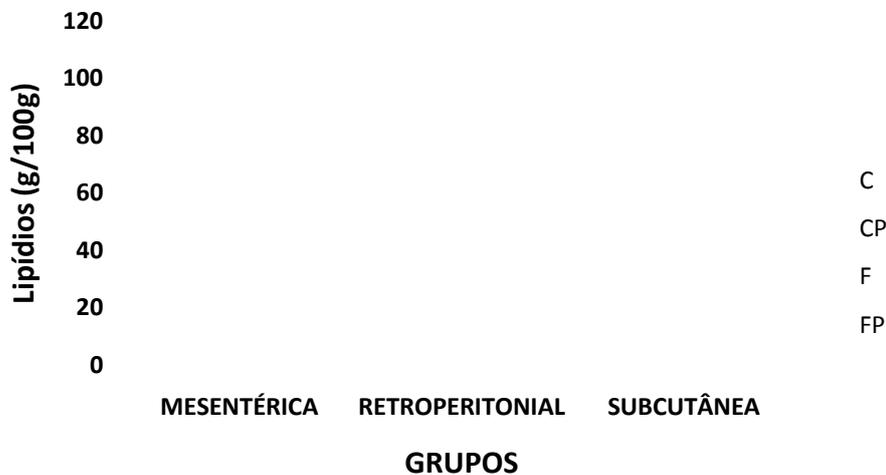


Figura 8: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo da concentração de lipídios totais (g/100g) no tecido adiposo das regiões mesentérica, retroperitoneal e subcutânea.

C= dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Nota: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA Two-way $p < 0,05$)

Os parâmetros séricos dos grupos ao final do experimento são apresentados na Tabela 9. Não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis glicose e LDL, porém para a variável colesterol pode-se observar que o grupo FP foi estatisticamente maior do que os grupos C e CP. Para os triglicerídeos observa-se que os grupos F e FP mostraram valores significativamente superiores ao grupo C. Foi observado valores significativamente maiores de HDL nos grupos alimentados com dieta rica em frutose em relação ao grupo C.

Tabela 9: Média e desvio padrão de 7 animais por grupo dos valores das concentrações séricas de glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), insulina (ng/mL) e concentrações pancreáticas de insulina (ng/mL) aos 90 dias.

	C	CP	F	FP
Glicose	85±14	106±28	117±47	114±31
Colesterol total	53±2 ^a	59±7 ^a	69±21 ^{ab}	80±22 ^b
HDL	24±5 ^a	31±8 ^{ab}	36±8 ^b	39±15 ^b
LDL	34±5	38±4	33±5	37±5
Triglicerídeos	42±10 ^a	78±33 ^{ab}	118±66 ^b	120±39 ^b
Insulina	1,2±1,2	0,8±0,4	1,2±1,3	1,4±0,9
Insulina pancreática	250±91	177±99	176±33	229±161

C dieta balanceada, ninhada adequada; CP= dieta balanceada, ninhada pequena; F= dieta rica em frutose, ninhada adequada; FP= dieta rica em frutose, ninhada pequena.

Letras diferentes indicam diferença significativa entre grupos. ANOVA Two-way e post-hoc de Newman-Keuls ($p < 0,05$).

6. DICUSSÃO

Existem evidências clínicas e epidemiológicas que sugerem uma associação progressiva entre o desenvolvimento da síndrome metabólica e o elevado consumo de frutose (ELLIOTT *et al.*, 2002). Realmente, um expressivo aumento na prevalência da obesidade e síndrome metabólica tem sido relacionado a 30% de aumento na ingestão total de frutose nos últimos 20 anos nos Estados Unidos. Isso tem sido associado à introdução de xaropes de milho e adoçantes em refrigerantes e outros alimentos com elevada quantidade de frutose (NAKAGAWA *et al.*, 2005). Adicionalmente, sabe-se que a má-nutrição intra-uterina pode “programar” os tecidos fetais de maneira a torná-los mais vulneráveis a desordens relacionadas à alimentação tais como a síndrome metabólica (HALES & BARKER, 1992; 2001). Além disso, demonstrou-se que a quantidade de alimento consumida por ratos durante a amamentação tem papel importante na determinação do comportamento alimentar na vida adulta (OSCAI, MCGAIT 1978). Assim sendo, no presente estudo foram analisados os efeitos da frutose e da quantidade de alimento durante o período fetal/neonatal sobre o perfil metabólico e a capacidade aeróbia de ratos na vida adulta.

Grande parte do conhecimento que se tem até hoje sobre a etiologia da síndrome metabólica diz respeito a estudos realizados com modelos experimentais, porém são raros os estudos que conseguem desenvolver no animal todas as alterações metabólicas que caracterizam essa síndrome. Alguns estudos utilizam animais modificados geneticamente, que apresentam isoladamente alterações como dislipidemia, hipertensão e obesidade (AITMAN *et al.*, 1999; KLIMES *et al.*, 1995).

Dieta rica em frutose tem sido utilizada em vários estudos no sentido de desenvolver o quadro da síndrome metabólica para o estudo mais aprofundado dessa doença que tem acometido milhões de pessoas em todo o mundo (HWANG *et al.*, 1987; BEZERRA *et al.*, 2001).

O aumento da quantidade de frutose (grupo F) e/ou de alimento (grupos FP e CP) administrada durante o período fetal/neonatal não alterou posteriormente a ingestão alimentar

dos animais quando comparados aos controles (grupo C). Achado semelhante foi relatado por Moura et al. (2008). Estes autores verificaram que a administração precoce, após o desmame de quantidades elevadas de frutose na água de beber ou na ração não alteraram a ingestão alimentar de ratos Wistar.

O aumento da quantidade de frutose e/ou de alimento durante a vida fetal/neonatal não comprometeu o crescimento linear dos animais. Estes resultados são concordantes com aqueles de Moura et al. (2008) observados em animais que receberam frutose após o desmame.

O grupo FP apresentou perda de peso corporal quando comparado ao grupo C e CP e essa perda foi ainda mais expressiva no grupo que ingeriu F e foi mantido em ninhada adequada, estudo como de Kelley et al. (2004) e de Bezerra et al. (2001), não constataram diferença no peso corporal dos animais alimentados com frutose, todavia esses estudos se diferenciam do presente trabalho, pois a administração da frutose no presente estudo foi intra-uterina, fase extremamente importante para a formação do indivíduo. Outro fator extremamente relevante quando se fala em obesidade no modelo experimental é a linhagem do animal, pois há animais que são mais susceptíveis a certas desordem metabólicas.

Um aspecto que merece destaque no momento do sacrifício, observou-se que o estômago e os intestinos de alguns animais alimentados com a dieta rica em frutose apareceram dilatados, aparentando conter grandes quantidades de gases. Sintomas como aumento do diâmetro da área abdominal e dores abdominais são sinais presentes na intolerância à frutose (CHOI et al., 2003). Desta forma, a administração muito precoce (fetal) de elevadas quantidades de frutose talvez conduza à intolerância ao substrato em alguns casos, o que poderia levar à redução no ritmo de ganho de peso. Estudos adicionais sobre esta questão são necessários.

A tolerância à glicose dos animais não foi alterada pela excessiva ingestão de frutose, contudo, a sensibilidade a insulina reduziu no grupo que ingeriu frutose e foi mantido durante a lactação em ninhada adequada. Isso contrária os dados de Moura et al. (2008), nos quais a dieta rica em frutose administrada após o desmame, tornou os animais intolerantes a glicose, sem alterar a sensibilidade a insulina. Por outro lado, semelhante ao ocorrido no presente estudo, Bezerra et al. (2001) constataram resistência à insulina, determinada pela constante de remoção de glicose (KITT) durante teste de tolerância a insulina.

A capacidade aeróbia dos animais determinada pelo protocolo de máxima fase estável de lactato não foi prejudicada pela ingestão de frutose, pois não foi encontrada diferença estatística entre os animais que consumiram frutose ou dieta balanceada. Segundo outros

estudos, que também utilizaram o protocolo de determinação de máxima fase estável de lactato na natação, não foram encontrados efeitos deletérios provocados pela frutose na capacidade aeróbia dos animais (Moura et al., 2008).

Apesar do efeito do exercício físico ser bem conhecido em algumas doenças que fazem parte do quadro de síndrome metabólica como, diabetes, hipertriglicérides, hipertensão e obesidade, pouco se sabe do efeito do exercício na síndrome metabólica. Contudo, pode-se dizer que um programa de atividade física de prevenção e tratamento da síndrome metabólica, deve incluir componentes que melhorem o condicionamento cardiorrespiratório, força e resistência muscular (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

Quanto ao acúmulo de tecido adiposo nas regiões mesentérica, subcutânea e retroperitoneal, observou-se que não houve influência da dieta rica em frutose nesses parâmetros. Em estudos com ratos Sprague-Dowley adultos que receberam solução de frutose aliado à dieta padrão, verificou-se maior ganho de peso corporal e peso dos tecidos gordurosos em relação ao grupo controle alimentados apenas com dieta padrão (KANAREK; ORTHEN-GAMBILL, 1982).

As concentrações de colesterol total no presente estudo foram significativamente maiores no grupo que ingeriu dieta rica em frutose e foi mantido em ninhada pequena (FP) quando comparado ao grupo C. As concentrações de triglicérides apresentaram-se aumentadas nos grupos alimentados com dieta rica em frutose quando comparado ao grupo C, porém o grupo que juntamente com a dieta rica em frutose foi mantido em ninhada reduzida (FP), esse aumento foi ainda mais acentuado. Diversos estudos também observaram o aumento da concentração triglicérides em animais submetidos à alimentação rica em frutose independente da época da vida na qual a dieta foi ministrada (KELLEY et al 2004; BEZERRA et al 2001).

Estudos têm demonstrado que um dos fatores que mais levam pessoas ao quadro de resistência à insulina é o excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, que podem ser advindos das lipoproteínas ricas em triglicérides ou do tecido adiposo. Devido as ações anti-lipolíticas e do estímulo à lipase lipoprotéica da insulina, a resistência a este hormônio é determinante na lipólise e no aumento de AGL. Os AGL atuam no fígado de maneira a aumentar a síntese de glicose, triglicérides e induz o incremento do LDL circulante (MACHADO et al. 2006). Isso explicaria, pelo menos em parte a origem da resistência à insulina, aumento do colesterol e triglicérides apresentados no presente estudo pelos ratos que ingeriram frutose.

7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados pudemos constatar que:

- A alimentação com dieta rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal conduziu à resistência à insulina;
- Quando associada ao aumento da ingestão alimentar (ninhada pequena), a alimentação com dieta rica em frutose na vida intra-uterina e pós-natal induziu dislipidemia, com aumento nas concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos;
- Tomadas em conjunto esses resultados, mostram que o modelo animal avaliado é potencialmente interessante para o estudo da síndrome metabólica.

8. REFERÊNCIAS

1. AITMAN, T. J.; GLAZIER, A. M.; WALLACE, C. A.; COOPER, L. D.; NORSWORTHY, P. J.; WAHID, F. N.; AL-MAJALI, K. M.; TREMBLING, P. M.; MANN, C. J.; SHOULDERS, C. C.; GRAF, D.; ST LENZIN, E.; KURTZ, T. W.; KREN, V.; PRAVENEC, M.; IBRAHIMI, A.; ABUMRAD, N. A.; STANTON, L. W.; SCOTT, J. Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nature Genetics*, v. 21, p.61-62, 1999.
2. BEZERRA, R.M.N; UENO, M; SILVA, M.S; CARVALHO, C.R.O; SAAD, M.J.A; GONTIJO, J.A.R. A high-fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, p. 1155-1160, 2001.
3. CARPINELLI, A. R. Estudo da secreção de insulina e da homeostase glicêmica em ratos desnutridos. 1978. 125 f. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1978.
4. CHOI, Y.K, JOHLIN JR F.C., SUMMERS R. W., JACKSON M, RAO S.S.C. Fructose intolerance: an under-recognized problem. **American Journal of Gastroenterology**, v. 9, n.6, p. 1348–1353, 2003.
5. CINTI S. The adipose organ . **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 73, p. 9–15, 2005.
6. CIOLAC E.G, GUIMARÃES G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte** , v. 4, p. 319, 324, 2004.
7. DAI S, MCNEILL J. H. Fructose-induced hypertension in rats is concentration-and duration-dependent. **Journal Pharmacological and Toxicological Methods**, v.33, p.101–7 1995.
8. DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. A. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. **São Paulo Medical Journal**, v. 119, n.3, p. 122-7, 2001.
9. ELLIOT, S. S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **American Journal Clinical of Nutrition**, v.76, p.911-22, 2002.
10. GALE, E. A. M. The myth of the metabolic syndrome. **Diabetologia**, v.48, n. 9, p. 1679-1683, 2005.
11. GIRARD, A; MADANI S.; BOUKORTT F.; CHERKAOUI-MALKI M.; BELLEVILLE J.; PROST, J. Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. **Nutrition**, v.22,p.758-766, 2006.
12. GOBATTO, C. A. et al. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 130A, p. 21-27, 2001.
13. GUIMARÃES, G. V; BORTOLOTTI, L. A; DORIA, E.; CIOLAC E.G.; MORGADO, C.O.; BERNIK, M.; LOTUFO, P. A. Interval exercise decrease 24h blood pressure more than continuous exercise in hypertension patients. In: Final program and abstract book. XVth **Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension**, San Antonio. Final Program and Abstract Book p. 63, 2003.

14. HECK, H.; MADER, A.; HESS, G.; MUCK, S.; HOLLMAN, W. Justification For 4.0 Mmol/L Lactate Treshold. **International Journal of Sports Medicine**, v. 6 p. 117-130, 1985.
15. HWANG I-S, H O H, HOFFMAN, B. B.; REAVEN, G.M. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **Hypertension**, v. 10, p. 512-516, 1987.
16. HALES, C.N. & BARKER, D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis. **British Medical Bulletin**, v. 60, p. 5-20, 2001.
17. HALES, C.N. & BARKER, D.J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia** v. 35, p. 595-601, 1992.
18. JÜRGENS, H.; HAASS, W.; CASTAÑEDA; T. R.; SCHÜRMAN, A.; KOEBNICK, C.; DOMBROWSKI, F.; OTTO, B.; NAWROCKI, A. R.; SCHERER, P. E.; SPRANGER, J.; RISTOW, M.; JOOST, H.; HAVEL, P. J.; TSCHO, M. H. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. **Obesity Research**, v.13, n. 7, p. 1146-1156, 2005.
19. KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. **Diabetologia**, v. 48, p. 1684-1699, 2005.
20. KANAREK, R. B.; ORTHEN-GAMBILL, N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate- induced obesity in rats. **Journal Nutrition**, v. 112, p.1546-54, 1982.
21. KELLEY, G. L.; ALLAN, G.; AZHAR, S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. **Endocrinology**, v. 145, p. 548-555, 2004.
22. KLIMES, I.; VRANA, A.; KUNES, J.; SEBOKOVA, E.; DOBESOVA, Z.; STOLBA, P.; ZICHA, J. Hereditary hypertriglyceridemic rat: a new animal model of metabolic alterations in hypertension. **Bood Pressure**, v. 4, p. 137-142, 1995
23. LEE Y. C.; KO Y. H.; HSU Y. P.; LOW-TONE H. O. Plasma leptin response to oral glucose tolerance and fasting/re-feeding tests in rats with fructose-induced metabolic derangements. **Life Sciences**, v. 78, p. 1155 – 1162, 2006.
24. LUNDBAEK, K. Intravenous Glucose tolerance test as tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. **British Medical Journal**, v. 3, p. 1057-1063, 1962.
25. MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 50, p. 177-189, 2006.
26. MATHEWS, J.N.S.; ALTMAN, D.G.; CAPBELL, M.J.; ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. **British Medical Journal**. v. 27, p. 230-235, 1990.
27. MOURA, R. F.; CAMBRI, L. T; QUADROS JUNIOR, A. C.; NASCIMENTO C. M. C.; ARANTES L. M.; SEBASTIÃO E.; et al. Capacidade aeróbia de ratos alimentados com dieta rica em frutose. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.14, n. 5, p.422-426, 2008.
28. MOURA, R. F; RIBEIRO, C.; DE OLIVEIRA, J. A.; STEVANATO, E.; DE MELLO, M. A.R, Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. **British Journal of Nutrition**. , v.101, p.1 - 7, 2008.
29. NAGAI, Y.; NISHI, Y.; NAKAMURA, T.; MAEGAWA, H.; KIKKAWA, H.; KASHIWAGI, A. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR α . **American Journal of Physiology**, **Endocrinology and Metabolism**, v. 282, p. E 1180-E 1190, 2002.

30. NAKAGAWA, T. et al. Hypothesis: fructose induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.1, p.80-86, 2005.
31. NOGUEIRA, D. M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M. H.; ABDALLA, D. S. P.; HIRATA, R. D. C. Sangue-parte I: Glicídios. In: NOGUEIRA, D M; STRUFALDI, B; HIRATA, M H; ABDALLA, D S; HIRATA, R D C. **Métodos de bioquímica clínica**, 153-168, 1990.
32. OKADA, Y.; YOSHINO, T.; TAKEUCHI, A.; ENDOH, M.; OHTA, H.; JINNO, Y.; YOKOYAMA, T.; IZAWA, T.; KOBAYASHI, E. Effects of the K⁺ Channel Opener KRN4884 on the Cardiovascular Metabolic Syndrome Model in Rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** v. 35, n.2, p. 287-293, 2000.
33. OMS, Organização Mundial de Saúde. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/ NCD/NCS/99. 2: 31-33.
34. ORON-HERMAN, M.; ROSENTHAL, T.; MIRELMAN, D.; MIRON, T.; RABINKOV, A.; WILCHEK, M.; SELA, B. A. The effects of S-allylmercaptocaptopril, the synthetic product of allicin and captopril, on cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome, **Atherosclerosis**, v. 183 p. 238–243, 2005
35. Oscai, L.B & McGarr, J. A. Evidence that the amount of food consumed in early life fixes appetite in the rat. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, vc. 235, p. R141-R144, 1978.
36. REAVEN, G. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.
37. ROGLANS, R.; VILA, L.; FARRÉ, M.; ALEGRET, M.; SÁNCHEZ, R. M.; VÁZQUEZ-CARRERA, M.; LAGUNA, J. C. Impairment of hepatic stat-3 activation and reduction of PPAR_α activity in fructose-fed rats. **Hepatology**, v. 45 p. 778-788, 2007.
38. SAMAD, F.; VYSAL, K. T.; WIESBROCK, S. M.; PANDEY, M. et al. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity - linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences** , v. 96, p. 6902-7, 1999.
39. SANCHEZ-LOZADA, L. G; TAPIA, E.; JIMENEZ, A.; BAUTISTA, P.; CRISTÓBAL, M.; NEPOMUCENO, T.; SOTO, V.; AVILA-CASADO, C.; NAKAGAWA, T.; JOHNSON, R. J.; HERRERA-ACOSTA, J.; FRANCO, M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. **American Journal of Physiology Renal Physiology**; v. 292 p. F423-F429, 2007.
40. SHARABI, Y.; ORON-HERMAN, M.; KAMARI, Y.; AVNI, I.; PELEG, E.; SHABTAY, Z.; GROSSMAN, E.; SHAMISS, A. Effect of PPAR- γ agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model. **American Journal Hypertension**; v. 20, n. 2, p. 206-210, 2007.
41. THORBURN, A. W.; STORLIEN, L. H.; JENKINS, A. B.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E. W. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. **American Journal of Clinical Nutrition**; v. 49, p.155-163, 1989.
42. ZAVARONI, I.; BONORA, E.; PAGLIARA, M; et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucosa tolerance. **England Journal Medicine**, v. 320, p. 702-706, 1989.

43. ZECHHIN, H. G.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares da resistência à insulina na síndrome metabólica. **Revista Sociedade Cardiologia Estado de São Paulo** v. 14, p. 574-89, 2004.

Profa. Dra. Maria Alice Rostom de Mello

Lucieli Teresa Cambri

Ana Carolina Ghezzi