

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Efeitos transgeracionais do elevado consumo de frutose: Existe uma síndrome fetal frutoólica?

Helena Hipólito Reis

M

2019



Efeitos transgeracionais do elevado consumo de frutose:

Existe uma síndrome fetal frutoólica?

Revisão bibliográfica

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Junho 2019

Estudante:

Helena Torres dos Santos Hipólito Reis
6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-CHUP
Nº do aluno: 201200128
Correio eletrónico: helenatshreis@gmail.com

Orientadora:

Dr.ª Ermelinda Ramalho Santos Silva
Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria - Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto
Professora Auxiliar Convidada de Pediatria ICBAS-UP

Coorientador:

Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins
Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria - Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto
Professora Auxiliar Convidada do ICBAS-UP

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313, Portugal

Helena Hipólito Reis

Estudante: Helena Torres dos Santos Hipólito Reis

Ermelinda Ramalho Santos Silva

Orientadora: Dra. Ermelinda Ramalho Santos Silva

Esmeralda Emília Gomes Martins

Coorientadora: Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

Data: 7 de junho de 2019

Agradecimentos

Um especial agradecimento à minha orientadora, a Dr.^a Ermelinda Silva, pelo enorme apoio bem como pela disponibilidade demonstrada na elaboração deste projeto.

À minha coorientadora, a Prof. Doutora Esmeralda Martins, pela ajuda na concretização deste trabalho.

Aos meus amigos, que partilharam comigo estes seis anos, tornando este percurso bem mais fácil.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmãos, que me apoiaram incondicionalmente ao longo deste caminho e contribuíram para a realização deste projeto.

Resumo

Introdução: As doenças não transmissíveis são, atualmente, responsáveis por 60% da mortalidade a nível mundial havendo evidência de que, muitas delas, têm origem na programação fetal. Entre estas, destacam-se as doenças relacionadas com a síndrome metabólica associada à obesidade. Determinados fatores perinatais podem interagir com o genoma fetal, alterar a homeostasia feto-placentária e conduzir a alterações fisiológicas persistentes e a doenças crónicas na vida adulta, condicionando as gerações futuras.

Objetivo: Rever a evidência atual sobre os efeitos do elevado consumo de frutose no metabolismo de mães e filhos, numa perspetiva de longo prazo e de consequências transgeracionais.

Desenvolvimento: Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento progressivo da ingestão de frutose, em relação com um maior consumo de alimentos processados, principalmente de bebidas açucaradas. A metabolização da frutose difere da da glicose, dado que, quando é consumida em quantidade elevada, grande parte segue a via da lipogénese; além disso, fornece substratos para a gliconeogénese e glicogénese. Desta forma, tem sido sugerido que as dietas ricas em frutose serão um dos determinantes na ocorrência de várias doenças crónicas, tais como, fígado gordo, diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade, podendo, igualmente, conduzir à hipertensão arterial e à dislipidemia. A obesidade materna, por si só, constitui um preditor significativo de obesidade infantil e de desenvolvimento de complicações metabólicas na descendência. Para além disso, estudos em modelo animal mostraram que, quando a obesidade se combina com alterações fisiológicas provocadas pela exposição fetal a uma dieta rica em frutose, pode desencadear um ciclo de obesidade/doença crónica, em que as filhas de mães obesas apresentam disfunção metabólica, podendo-se tornar, elas próprias, mães obesas, dando origem a outra geração com risco de desenvolvimento de alterações metabólicas. A ingestão elevada de frutose durante a gravidez, ao alterar a permeabilidade e diversidade da flora intestinal da mãe, pode afetar o desenvolvimento do intestino do feto.

Conclusão: Os estudos em modelo animal parecem indicar que o elevado teor em frutose nas dietas é um fator determinante na programação fetal para algumas doenças da síndrome metabólica. A evidência em humanos ainda é escassa; os estudos têm muitos *vieses* difíceis de resolver. Há, ainda, muitos mecanismos por explicar, no entanto, pensamos que pode estar reunida evidência suficiente para justificar a denominação de “síndrome fetal frutoólica.”

Palavras-chave: Frutose; Efeitos transgeracionais; Obesidade; Fígado gordo; Diabetes *mellitus*; Microbioma intestinal; Síndrome fetal frutoólica.

Abstract

Introduction: Currently non-communicable diseases are responsible for 60% of all deaths worldwide. There is evidence that many of these diseases originate from fetal programming. These include diseases related to the metabolic syndrome associated with obesity. Certain perinatal factors may interact with the fetal genome, alter the fetal-placental homeostasis, lead to persistent physiological changes, and chronic diseases in adult life, conditioning future generations.

Objective: To review current evidence on the effects of high fructose consumption on the metabolism of mothers and offspring, from a long-term perspective and with transgenerational consequences.

Results: In the last decades, there has been a progressive increase in the consumption of fructose, in relation to a higher consumption of processed foods, mainly sugary drinks. The metabolism of fructose differs from that of glucose, since, when consumed in high amounts, much follows the path of lipogenesis; in addition, it provides substrates for gluconeogenesis and glycogenesis. Thus, it has been suggested that high fructose diets will be a determinant of the occurrence of various chronic diseases, such as fatty liver, type 2 diabetes *mellitus* and obesity, and may also lead to hypertension and dyslipidemia. Maternal obesity, by itself, is a significant predictor of childhood obesity and the development of metabolic complications in offspring. In addition, animal model studies have shown that when obesity is combined with physiological changes caused by fetal exposure to a high fructose diet, it may trigger a cycle of obesity/chronic disease, in which, daughters of obese mothers have metabolic dysfunction, become obese mothers themselves, giving rise to another generation with a risk of developing metabolic alterations. High fructose intake during pregnancy, by altering the permeability and diversity of the mother's intestinal flora, can affect the development of the fetal gut.

Conclusion: Studies in animal models seem to indicate that high fructose content in diet is a determinant factor in fetal programming for some diseases of the metabolic syndrome. Evidence in humans is still sparse; studies have many biases that are difficult to solve. There are also many mechanisms to explain, yet we believe that sufficient evidence may be gathered to justify the designation of "fructoholic-fetal syndrome".

Keywords: Fructose; Transgenerational effects; Obesity; Fatty liver; Diabetes *mellitus*; Gut microbiome; Fructoholic-fetal syndrome.

Lista de abreviaturas

AG – Ácido gordo
AMP – Adenosina monofosfato
ATP – Adenosina trifosfato
CART – *Cocaine and amphetamine regulated transcript*
CV – Cardiovascular
ChREBP – *Carbohydrate response element binding protein*
DM – *Diabetes mellitus*
DM2 – *Diabetes mellitus tipo 2*
F1P – Frutose-1-fosfato
FAS – *Fatty acid synthase*
FAT/CD36 – *Fatty acid translocase*
GLUT 2 – *Glucose transporter 2*
GLUT 5 – *Glucose transporter 5*
GLUT9 – *Glucose transporter 9*
HFCS – *High fructose corn syrup*
HTA – Hipertensão arterial
JNK-1 – *c-jun N-terminal kinase*
NAFLD – *Nonalcoholic fatty liver disease*
NADPH - *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*
NCC – *Na⁺/Cl⁻ cotransporter*
NGS – *Next-generation sequencing*
NHE3 – *Sodium hydrogen exchanger type 3*
ON – Óxido nítrico
PGC-1 β – *Peroxisomal proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 β*
POMC – *Proopiomelanocortin*
RCIU – Restrição crescimento intra-uterino
ROS – Reactive oxygen species
SGLT1 – *Sodium-glicose linked transporter 1*
SM – Síndrome metabólica
SRA – Sistema renina-angiotensina
SREBP1c – *Sterol regulatory element binding protein 1c*
STAT-3 – *Signal transducer and activator of transcription-3*
TA – Tensão arterial
TG – Triglicérides
VLDL – *Very low density lipoprotein*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de figuras	vi
Introdução.....	1
Metabolismo da frutose e a síndrome metabólica	3
<i>Metabolismo e ação no organismo</i>	3
Programação fetal como causa de doenças não-transmissíveis.....	5
A frutose como fator de programação fetal.....	6
<i>A frutose e a nutrigenómica</i>	8
Efeitos transgeracionais do elevado consumo de frutose	9
<i>Efeitos endócrino-metabólicos</i>	9
<i>Efeitos cardiovasculares e renais</i>	12
<i>Efeitos do trato gastrointestinal</i>	13
<i>Efeitos relacionados com o género</i>	13
<i>Estudos em seres humanos</i>	14
Efeitos endócrino-metabólicos	14
Efeitos no trato gastrointestinal	15
<i>Existe uma síndrome fetal frutoólica?</i>	15
Estratégias de intervenção	16
<i>Redução da exposição fetal ao açúcar</i>	16
<i>Reprogramação fetal</i>	17
Conclusão.....	19
Referências Bibliográficas	20
Anexos.....	22
<i>Figura 1 – Metabolismo da frutose no fígado</i>	22
<i>Figura 2 – Mecanismos epigenéticos</i>	23
<i>Figura 3 – Vias transgeracionais da programação fetal</i>	24
<i>Figura 4 – Programação fetal</i>	25
<i>Figura 5 – Exposição precoce à frutose</i>	26

Lista de figuras

Figura 1. Metabolismo da frutose no fígado

Figura 2. Mecanismo epigenéticos

Figura 3. Vias transgeracionais da programação fetal

Figura 4. Programação fetal

Figura 5. Exposição precoce à frutose

Introdução

Ao longo dos últimos anos, tem-se vindo a demonstrar que a gestação e o período pós-natal, principalmente o período da amamentação, são tempos críticos para o desenvolvimento e crescimento dos indivíduos. Nestes momentos, a exposição a um ambiente adverso pode afetar, permanentemente, o organismo, influenciando a suscetibilidade individual a diversas patologias, como obesidade e diabetes *mellitus* (DM).¹⁻⁴

Durante a gestação, ocorrem várias alterações no corpo humano, nomeadamente a nível hormonal, imune e metabólico.⁵ São muitos os fatores que podem condicionar o surgimento de diversas patologias na vida adulta, entre os quais se destacam os comportamentos pouco saudáveis adotados pelas mães durante e após a gravidez. Nestas situações, as doenças podem ocorrer através da programação fetal. Este processo, também denominado de memória metabólica, significa que certas interferências ou exposições, num período crítico e frágil do desenvolvimento humano, podem influenciar o risco de aparecimento de doenças na vida adulta, nomeadamente as não transmissíveis.^{1,6-8} Estas doenças, responsáveis por cerca de 60% da mortalidade a nível mundial⁹, têm por base fatores paternos, maternos, fetais bem como do desenvolvimento pós-natal.^{10,11}

Durante o período perinatal, a nutrição materna tem um papel preponderante na saúde, a longo prazo, da sua descendência, constituindo um fator determinante na indução de diversas doenças, nomeadamente cardiovasculares (CV) e endócrino-metabólicas.^{8,11-13} A frutose, cujo consumo aumentou cerca de 300% nos últimos 20 anos¹⁴, tem sido indicada como um fator de risco para o desenvolvimento destas patologias.^{7,10,15} Este hidrato de carbono encontra-se, principalmente, nos açúcares adicionados, como a sacarose e o xarope de milho com elevado teor em frutose (HFCS, do inglês *high fructose corn syrup*), presentes nos alimentos processados, como enlatados e refrigerantes.^{10,12,15,16} O tipo de açúcar consumido (frutose, sacarose, HFCS) bem como o momento da exposição (pré-natal ou durante a amamentação) são fatores críticos que influenciam o impacto nas alterações metabólicas da descendência.^{11,15,17} Para além disso, é fundamental considerar o efeito sinérgico do consumo dos restantes componentes da dieta moderna, como o sal e os lípidos.¹²

Assim, fatores ambientais perinatais, como a nutrição, interagem com o genoma fetal, favorecendo a ocorrência de alterações permanentes nas vias metabólicas e modulando a fisiopatologia e o risco de desenvolvimento de doenças crónicas, a longo prazo.¹⁰

Uma melhor compreensão do papel e do mecanismo da exposição ao elevado consumo de frutose, numa fase de desenvolvimento crítico e inicial dos seres vivos, pode fornecer

informações importantes para a prevenção precoce de muitas patologias, de forma a garantir um futuro mais saudável para as gerações seguintes.

Assim, o OBJETIVO deste trabalho consistiu em reunir os conhecimentos mais atuais sobre os efeitos do elevado consumo de frutose no metabolismo das mães e no metabolismo e desenvolvimento dos seus filhos, numa perspetiva de longo prazo e de consequências transgeracionais.

METODOLOGIA

Revisão bibliográfica de artigos referentes a estudos em humanos e em modelos animais, publicados nos últimos cinco anos, na língua inglesa, em revistas indexadas na base de dados eletrónica PUBMED.

Metabolismo da frutose e a síndrome metabólica

A frutose é um monossacarídeo natural, presente no mel, em várias plantas e frutos e em alguns vegetais.^{1,10,12} É um dos três monossacarídeos da dieta, juntamente com a glicose e a galactose¹, estando presente na sacarose e no HFCS, produtos constituídos pela combinação de glicose e frutose. O HFCS foi introduzido na dieta em 1967 e pode ter diferentes concentrações de frutose na sua formulação: HFCS-42 e o HFCS-55 têm, respetivamente, 42% e 55% de frutose.^{8,10}

Metabolismo e ação no organismo

A frutose pode ser sintetizada, endogenamente, a partir da glicose, via aldose redutase, ou ser obtida via suplementos exógenos.¹² Em seres humanos, a absorção intestinal de frutose ocorre por difusão facilitada, e o transporte faz-se através de membros da família dos transportadores da glicose, como o GLUT5 (do inglês, *glucose transporter 5*) e GLUT2 (do inglês, *glucose transporter 2*), sendo que o primeiro é o único transportador específico da frutose.^{10,12} O seu metabolismo ocorre ao nível do fígado, onde a frutose pode ser convertida em glicose e outros substratos, como lactato e ácidos gordos (AG), sendo, posteriormente, libertados na corrente sanguínea.¹² O consumo conjunto de frutose e glicose permite que as características de absorção e metabólicas da frutose sejam moduladas, aumentando significativamente a sua assimilação.^{1,7,16,18} Pensa-se que este fenómeno resulta da capacidade do transportador de glicose SGLT1 (do inglês, *sodium-glucose linked transporter 1*) para levar à inserção apical dos transportadores GLUT2, permitindo uma maior eficiência na absorção de todas as hexoses.¹⁰

Na fase inicial, o metabolismo da frutose (Fig. 1) difere do da glicose.^{1,7,12,16} A frutose é fosforilada em frutose-1-fosfato (F1P), através da frutoquinase, encontrando-se aqui o passo divergente. Esta enzima não apresenta um mecanismo de *feedback* negativo, ou seja, a sua ação não é inibida pelo estado energético celular, como acontece com a glicose, permitindo que toda a frutose ingerida seja metabolizada.^{16,18} Esta conversão propicia, também, a degradação de adenosina trifosfato (ATP) e conseqüente aumento de adenosina monofosfato (AMP), sendo este desequilíbrio o responsável pela maioria dos efeitos deletérios subsequentes.^{8,13,16,18} Além disso, por ação da xantina oxidase, a geração de AMP potencia a formação de ácido úrico^{1,7,16,18} que, quando em excesso, conduz a *stress* oxidativo, à disfunção celular e à diminuição da adiponectina, um potente anti-inflamatório, sendo crucial para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM).^{12,15} Por sua vez, quer a redução de ATP quer a formação do gliceraldeído-3-fosfato e da di-hidroxiacetona fosfato (ambos derivados da F1P)¹⁵

estimulam a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) que prejudicam a síntese de óxido nítrico (ON).^{1,12,16,18} Por outro lado, a frutose vai permitir, também, a formação de piruvato e lactato, produtos finais da glicólise, potenciando a gliconeogénese.^{1,10,16,18} É mais lipogénica do que a glicose, já que o seu metabolismo origina substratos para a lipogénese de novo, com aumento da síntese hepática de AG e dos triglicéridos (TG) plasmáticos.^{8,18} Ou seja, vai ocorrer uma sobre-regulação de fatores de transcrição e enzimas relacionadas com a lipogénese, como a proteína de ligação a elementos responsivos a hidratos de carbono (ChREBP, do inglês *carbohydrate response element binding protein*) e o co-ativador 1 β do recetor ativado por proliferadores dos peroxissomas (PGC-1 β , do inglês *peroxisomal proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 β*). Este último, ao constituir um co-ativador para a proteína de ligação ao elemento regulador de estero1 1c (SREBP1c, do inglês *sterol regulatory element binding protein 1c*), vai levar ao aumento da lipogénese de novo. Para além disso, há, também, sobre-expressão da quinase N-terminal c-jun (JNK-1, do inglês *c-jun N-terminal kinase*), que leva ao desenvolvimento da cascata de inflamação. Neste contexto, ocorre indução do substrato 1 do recetor de insulina (IRS-1, do inglês *insulin receptor substrate-1*), que promove a resistência hepática àquela substância.^{1,8,16}

Assim, a frutose tem sido referida como uma das causas do desenvolvimento da SM.^{3,7,8} A SM consiste num conjunto de patologias que inclui obesidade, hipertensão arterial (HTA), DM, dislipidemia, doença renal crónica e doenças CV.^{2,3,8,18} Atualmente, a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD, do inglês *Nonalcoholic fatty liver disease*) é aceite como uma das patologias pertencentes à SM. É considerada a manifestação hepática desta síndrome, pela acumulação lipídica resultante quer do aumento da síntese de AG, a partir da lipogénese de novo, quer do aumento da distribuição destes lípidos, quer pela diminuição da clearance lipídica.¹⁴

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento significativo das patologias crónicas não transmissíveis, como as doenças CV e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).¹⁹ A SM tornou-se num dos principais problemas de saúde a nível mundial^{2,8}, contribuindo significativamente para a morbilidade e a mortalidade da população.¹⁸ A influência genética isolada não é capaz de explicar o aumento significativo do desenvolvimento destas patologias, que tem sido verificado nos últimos anos.⁴

Programação fetal como causa de doenças não-transmissíveis

A programação fetal relaciona as exposições a que os seres vivos estão sujeitos, numa fase inicial do crescimento, com o risco de desenvolvimento de doenças no futuro.²⁰ Ocorre nos períodos embrionário e fetal, onde há uma rápida diferenciação celular e, por isso, maior vulnerabilidade a fatores externos.^{21,22} As influências maternas, a que o feto esteve sujeito na gestação, podem manter-se no período pós-natal, nomeadamente através da amamentação.^{23,24}

As alterações epigenéticas permanentes parecem ser a chave das modificações que ocorrem na programação fetal. A epigenética consiste na combinação das interações entre os genes e o ambiente para estabelecer um fenótipo (Fig. 2).^{21,24} Apesar de ocorrerem ao longo de toda a vida, estas alterações são mais importantes nos períodos críticos do desenvolvimento, para regular a expressão genética. Além disso, como não são suprimidas durante a gametogénese, têm a competência de se transmitir, afetando o fenótipo das gerações futuras.²⁴ Ao afetarem a expressão do genoma fetal, provocam modificações persistentes nos vários sistemas do organismo^{21,22,24} levando, assim, a maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças crónicas no futuro²¹, sobretudo no sistema CV como HTA^{23,24}, SM²¹ e DM²⁵ para além dos distúrbios neuropsiquiátricos²⁰.

O feto adapta-se às circunstâncias adversas às quais é exposto, de forma a melhorar a sua viabilidade, favorecendo a restrição do crescimento, com formação de órgãos desproporcionais, dando prioridade aos órgãos vitais.^{19,22} Vários estudos demonstraram uma associação entre o baixo peso ao nascimento e o desenvolvimento de alterações características da SM em adultos, nomeadamente, HTA, resistência à insulina e intolerância à glicose.^{22,25} As hormonas tiroideias são fatores cruciais para o desenvolvimento cerebral.^{20,25} A sua ausência ou disfunção pode programar o feto quer para o desenvolvimento quer para a predisposição de doenças neuro-comportamentais ou psiquiátricas, quando adolescentes.^{20,25}

As consequências da programação fetal, após alterações epigenéticas específicas, estão presentes em múltiplas gerações, mesmo naquelas cuja nutrição passou a ser adequada. Tal permite deduzir que os mecanismos epigenéticos constituem um método de transmissão do fenótipo dos pais para a sua descendência, afetando, também, as gerações futuras. Assim, há certas condições que são capazes de levar à herança transgeracional da predisposição a determinadas doenças metabólicas ou CV.^{19,21} Exemplo disso é o que acontece com a SM, ao induzir alterações epigenéticas nos oócitos fetais.²¹ Caso a descendência seja feminina, há ainda maior risco dessas filhas desenvolverem diabetes gestacional, quando estiverem grávidas, expondo o feto a mais um risco cardiometabólico (Fig. 3).¹⁹

A frutose como fator de programação fetal

Os hidratos de carbono constituem um substrato essencial do crescimento e metabolismo fetal e placentário, sendo fundamentais para uma gestação saudável.^{10,26,27} Durante a gravidez estabelece-se um estado de insulinoresistência, com hiperinsulinemia, principalmente no terceiro trimestre. Dado que se tem verificado um crescente consumo de frutose nas dietas, torna-se cada vez mais relevante compreender quais os potenciais efeitos deste hidrato de carbono durante gravidez, quer na mãe, quer no feto.²⁷

A frutose encontra-se em elevadas concentrações na circulação fetal de diversas espécies.^{10,26} Estudos em modelos animais verificaram que, nas ovelhas, a glicose é utilizada na produção de frutose endógena, estando este hidrato de carbono presente em elevadas concentrações no feto.^{10,12,28} Também nos suínos, a frutose é o hidrato de carbono predominante quer no endométrio, quer no embrião e anexos extraembrionários. No entanto, o conhecimento de como a síntese, o transporte e o metabolismo ocorrem na unidade feto-placentária, ainda é escasso. Pensa-se, que tal como nas ovelhas, a frutose seja sintetizada a partir da glicose, sendo que a placenta tem a capacidade de produzir este hidrato de carbono.²⁹ Relativamente aos ratos, segundo alguns estudos, a exposição à frutose numa fase crítica do desenvolvimento, pode programar o intestino da descendência, aumentando a expressão do GLUT5.²⁷ O estudo da concentração de frutose no sangue do cordão umbilical mostrou que esta é superior relativamente à frutose presente no sangue materno, o que sugere que há produção endógena deste açúcar pela unidade feto-placentária. Adicionalmente, a quantidade de frutose, num recém-nascido com 48h de vida, é superior à do nascimento, colocando a hipótese de que a sua produção consiste num processo contínuo, desde o feto até ao recém-nascido.¹⁰ Alguns estudos sugerem que a presença de frutose no sangue do cordão umbilical dos seres humanos é indicativa da sua produção pela unidade feto-placentária. Além disso, este hidrato de carbono foi detetado no líquido amniótico em quantidades significativas, no primeiro trimestre da gravidez, à semelhança do que acontece nas ovelhas. Outros trabalhos defendem que a placenta humana é capaz de produzir frutose endógena. Apesar de ainda não se saber com certeza o mecanismo subjacente, concluiu-se que este açúcar tem a capacidade de atravessar a placenta. Estudos recentes identificaram um transportador deste hidrato de carbono na placenta, o GLUT9 (do inglês, *glucose transporter 9*), que parece estar envolvido neste processo.^{10,12}

A dieta materna tem um papel preponderante na suplementação nutricional do feto, que ocorre via placenta. Assim, a frutose ingerida durante a gravidez e amamentação, vai levar ao aumento da frutose plasmática da mãe e, conseqüentemente, do feto.¹³ Deste modo, quer a

frutose quer os seus metabolitos podem ser responsáveis pelo processo da programação fetal^{10,12}, com conseqüente aumento da suscetibilidade ao aparecimento de diversas condições patológicas^{1,13,15,16} que podem levar ao desenvolvimento de fatores de risco CV, como obesidade, HTA, resistência à insulina, hipertrigliceridemia bem como aumento da esteatose hepática e do tecido adiposo visceral (Fig. 4).^{1,13,15,16}

Muito do que se sabe acerca dos efeitos deletérios da frutose a longo prazo, deve-se a estudos realizados em modelos animais.¹⁰ É difícil isolar apenas o efeito devido ao consumo de frutose, uma vez que, em certos casos, as dietas incluem outros componentes.¹² A ingestão desequilibrada de macronutrientes, pelo consumo de uma dieta considerada anormal, tem efeitos independentes no aumento do risco de certas patologias na descendência, podendo levar a uma reprogramação metabólica e tornando-se um fator confundidor.¹⁰ Apesar disso, o aumento da prevalência da obesidade em paralelo com o maior consumo de HFCS levam a pensar que a frutose na sua forma livre (como monossacarídeo), presente neste produto, terá uma maior responsabilidade no desenvolvimento de patologias crônicas, do que a sacarose.^{11,17} Tem, ainda, sido sugerido que os efeitos são diferentes nos açúcares artificiais e naturais¹¹, disparidade que pode ser devida à presença de antioxidantes, vitaminas, minerais e fibras, presentes nos hidratos de carbono considerados naturais.¹⁷ É, assim, importante ter em consideração que o tipo de açúcar adicionado pode ter um grande impacto nos resultados obtidos¹⁷ e que, muitas vezes, não se encontra, discriminado qual o tipo de frutose utilizada em cada estudo.^{10,18} O período da exposição materna e, em alguns estudos, o progenitor masculino, também são considerados fatores capazes de condicionar alterações metabólicas que podem ter implicações na vida adulta da descendência.¹⁵

No entanto, apesar de serem aparentes as alterações metabólicas nos filhos, não são ainda conhecidos completamente os mecanismos subjacentes. Não se sabe se estas alterações são secundárias ao efeito direto da frutose quer pela passagem através da placenta, quer pela transmissão através do leite materno ou, ainda, se são resultado de respostas adaptativas, por parte dos filhos, às alterações metabólicas maternas.¹⁰ Existem, contudo, diversos mecanismos que podem explicar os efeitos deletérios, que ocorrem na descendência, como consequência do consumo excessivo de frutose, por parte das mães, durante os períodos críticos de desenvolvimento (Fig. 5).¹ Por um lado, a frutose tem a capacidade de ultrapassar o principal passo limitante da glicólise, bem como de fornecer substratos lipogénicos, fatores de transcrição e enzimas envolvidas na formação de AG, o que potencia o aumento da lipogénese hepática de novo. Por outro lado, reduz a sensibilidade hipotalâmica à leptina exógena, levando à redução de sinais anorexígenos, nomeadamente pela menor expressão de transcritos regulados por cocaína e anfetaminas (CART, do inglês *cocaine and amphetamine*

regulated transcript) bem como de pró-opimelanocortina (POMC, do inglês *proopiomelanocortin*), com consequente aumento da ingestão alimentar.¹ Adicionalmente, tem sido descrito que a frutose apresenta efeitos tóxicos diretos no desenvolvimento do hipotálamo, durante a gestação, levando a lesão endócrina do tecido adiposo hipotalâmico.¹⁶

A frutose e a nutrigenômica

O conceito de nutrigenômica compreende as interações que existem entre os genes e os nutrientes.^{12,30} Determinados nutrientes podem induzir alterações nas vias metabólicas através de modificações que conseguem operar a nível molecular sobre os transcriptomas.¹²

A nutrição desempenha um papel relevante na saúde dos indivíduos, afetando diretamente a expressão de alguns genes responsáveis por vias metabólicas importantes, podendo culminar numa maior suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças crônicas. Assim, dietas com alto teor em hidratos de carbono, alteram determinados mecanismos, como a metilação de genes neuropeptídicos associados ao controlo de apetite, podendo contribuir para o desenvolvimento de obesidade.³¹

Avanços recentes da sequenciação de nova geração (NGS, do inglês *Next-generation sequencing*) permitem monitorizar e analisar as relações gene-dieta, ao nível de todo o genoma, de forma rápida e a menor custo.^{12,32} Trabalhos em modelos animais concluíram que a frutose induz alterações no transcriptoma, nomeadamente, no metabolismo deste hidrato de carbono, na glicólise e gliconeogénese, no metabolismo dos AG bem como nas vias de sinalização da insulina. Além disso, verificaram que diferentes órgãos reagem de formas distintas à programação fetal, o que implica alterações na transcrição de vários genes, que são específicas de cada órgão. O modo como os nutrientes influenciam as vias de sinalização e interagem com os genes é essencial para a resposta específica adotada pela descendência de mães com elevado aporte de frutose na sua dieta, principalmente no que diz respeito à programação dos diferentes fenótipos da SM.¹²

Efeitos transgeracionais do elevado consumo de frutose

Atualmente, o conhecimento acerca dos efeitos nocivos do consumo de dietas com elevado aporte em frutose baseia-se, sobretudo, em estudos realizados em modelo animal. Os estudos em seres humanos, além de escassos, apresentam muitos *vieses* difíceis de contornar. Tal prende-se, essencialmente, com a dificuldade em isolar o efeito, sobretudo a longo prazo, do consumo crônico de frutose. Além disso, é de considerar a complexa composição da dieta humana e a variedade das respostas individuais. Deste modo, os efeitos a seguir descritos assentam, principalmente, em trabalhos feitos em modelos animais.

Efeitos endócrino-metabólicos

O aumento da frutose na circulação fetal, com origem na circulação materna, está associado a uma sobre-regulação da gliconeogénese hepática.^{7,10,13} Podem ser desencadeadas alterações na sinalização, quer da glicose quer da insulina, bem como na função das células-β pancreáticas dos fetos, condicionando predisposição à DM. Apesar de não se saber, ao certo, qual o mecanismo, as hipóteses assentam no facto de ou a hiperglicemia ou a hiperinsulinemia maternas serem transmitidas ao feto através da passagem, pela placenta, de glicose ou insulina, respetivamente, culminando em hiperinsulinemia fetal. Como é apoiado pela maioria dos estudos^{3,4,7,10,18}, estes efeitos afetam as células-β do pâncreas, resultando em intolerância à glicose e resistência à insulina maternas¹⁷, com subsequentes alterações metabólicas das ninhadas, que serão potencialmente obesas.^{3,7,13} Parece que as alterações descritas surgem durante a gestação e são amplificadas na geração seguinte.⁵ Não é, no entanto, consensual qual o género em que aparecem predominantemente.^{1,4,8,13} Há, ainda, estudos que afirmam não haver alterações da glicemia, nem nas progenitoras nem na descendência.^{7,18}

Verificou-se, também, uma associação com hipoadiponectinemia. A adiponectina é secretada pelo tecido adiposo e tem características anti-inflamatórias, insulino-sensibilizadoras e anti-ateroscleróticas, protegendo contra a obesidade.^{2,13} Assim, está associada a uma resistência à insulina e, conseqüente, aumento da libertação desta hormona pelo pâncreas, com hiperinsulinemia.⁸ Para além disso, níveis reduzidos de adiponectina, ao induzirem *stress* oxidativo, podem condicionar lesão renal, com lesão dos podócitos, albuminúria e esclerose glomerular.² Verificou-se que, pelo seu elevado peso molecular, a adiponectina não consegue atravessar a placenta, sendo, por isso, pouco provável que os níveis séricos das progenitoras influenciem a descendência. Logo, Yamada-Obara, N. *et al* propõem uma relação entre a adiponectina e o volume de gordura, tendo observado que o baixo peso ao nascer está associado a hipoadiponectinemia na descendência. Curiosamente, e contrariamente ao peso,

os valores de adiponectina não normalizaram com o tempo, mostrando que a frutose pode alterar a adipogênese e a secreção de adiponectina.² Num estudo em que a frutose foi administrada apenas durante a gestação, a descendência masculina apresentou alterações metabólicas, após um longo período de tempo, apoiando a hipótese de que a exposição, num momento crítico, tem repercussões futuras.⁸ Mostrou-se, ainda, que a frutose em pequenas quantidades condiciona o desenvolvimento de características da SM, apenas nos machos.⁸

A nível hipotalâmico, há desregulação da sinalização da leptina e da grelina, peptídeos relacionados com o apetite.^{11,13,15} Há uma diminuição da expressão do gene *ob-Rb* hipotalâmico e da fosforilação STAT-3 (do inglês, *signal transducer and activator of transcription-3*), mediadores da detecção e ação da leptina¹ e, conseqüentemente, há uma perturbação da ingestão alimentar.^{11,13,15} No entanto, os eventos desencadeados pela frutose não são consistentes entre os diversos estudos. Certas investigações referem que há hipoleptinemia, pela menor secreção ou pela sua resistência, bem como uma menor capacidade para suprimir a grelina pós-prandial. Tal resulta num aumento da ingestão alimentar, por parte das progenitoras, com indução de adaptações metabólicas na descendência, estando na base da programação fetal.^{8,11,17} Quando a dieta apresenta concentrações suprafisiológicas de frutose, há trabalhos que descrevem hiperfagia bem como lipogênese, com conseqüente desenvolvimento de obesidade.^{11,13,15} Há, ainda, estudos que apontam para os machos como principais alvos das alterações da função neuro-endócrina, com diminuição da resposta hipotalâmica à leptina e diminuição da expressão hipotalâmica dos peptídeos anorexigênicos.^{1,10} Em contrapartida, há quem defenda uma menor ingestão alimentar, considerando que a frutose não constituirá, por si só, um fator que contribua para a SM, podendo existir outros, como a quantidade de alimentos consumidos.⁷

As alterações a nível lipídico, como hipertrigliceridemia, levam a modificações da expressão genética, com alteração quer da regulação lipídica quer da biossíntese dos AG, nos descendentes.^{7,18} Estes apresentam hipertrigliceridemia, aumento sérico de AG livres e dos TG hepáticos. Simultaneamente, ocorre uma redução da β -oxidação hepática, com diminuição do gasto de AG e um aumento da lipogênese hepática, surgindo, posteriormente, obesidade e HTA.^{8,11,12,18} A descendência apresenta, ainda, maior risco de desenvolvimento de esteatose hepática.^{3,7,13} Verificou-se que as progenitoras também apresentaram aumento sérico das transaminases, o que indica a presença de lesão hepatocelular. Pela correlação existente entre a inflamação hepática e a lipogênese, coloca-se a hipótese desta poder ser mediada pela sobre-regulação das vias inflamatórias, como o aumento do fator de transcrição SREBP-1c, ativado pela F1P, que leva ao aumento de enzimas lipogênicas, como o FAS (do inglês *fatty acid synthase*).^{15,18} Há estudos que referem uma maior incidência no sexo feminino.^{7,10} Um

outro trabalho mostrou que, quer a mãe quer o pai, individualmente e, principalmente, em conjunto, quando submetidos a uma dieta com elevado aporte em frutose, podem desencadear alterações no metabolismo e no fígado da descendência masculina verificando-se desenvolvimento de inflamação hepática nos descendentes, com ativação da lipogênese de novo. A epigenética é o fator fundamental para a transmissão das características paternas. Além disso, algumas particularidades epigenéticas, que ocorrem durante a espermatogênese, podem manter-se durante o desenvolvimento embrionário, induzindo alterações irreversíveis na descendência.¹⁵

A hiperuricemia pode ter, também, um papel importante dado que condiciona lesão endotelial e alterações da ação da insulina, pela redução de ON endotelial.¹⁰ Assim, a hiperinsulinemia tem uma ação complementar à da frutose, no desenvolvimento de hiperuricemia. Por um lado, a formação de F1P leva à produção de ácido úrico; por outro lado, a insulina permite uma maior reabsorção renal deste composto.⁴ Há indução de lipotoxicidade e aumento do *stress* oxidativo, com aumento dos TG intra-hepáticos e, conseqüentemente, NAFLD e desenvolvimento de SM.^{3,15} Certos estudos retratam a detecção de hiperuricemia na placenta, negando a sua presença no plasma materno, o que pode indicar uma produção excessiva deste ácido pela placenta.³ Outros trabalhos mostraram que a hiperuricemia é mais proeminente no sexo masculino.⁴

Trabalhos mais recentes mostram que dietas ricas em frutose podem levar a uma maior expressão de FAT/CD36 (do inglês, *fatty acid translocase*), transportadores de membrana dos AG, nomeadamente no plasma e nas papilas da língua, quer nas progenitoras quer nos filhos. Tal pode revelar que este transportador tem um papel na programação fetal, influenciando o controlo da ingestão alimentar e do apetite, bem como da sensibilidade hipotalâmica aos AG. Desta forma, pensa-se que o CD36 tenha responsabilidade no aparecimento de obesidade e de doenças crónicas.¹¹

O aumento da deposição lipídica no tecido adiposo branco, especialmente na gordura visceral, também representa um dos efeitos da frutose. Os adipócitos apresentam uma sobreprodução de marcadores inflamatórios, afetando o fígado e comprometendo os processos de sinalização, metabólicos e imunes da descendência. A mãe apresenta um papel importante na programação das alterações inflamatórias, principalmente hepáticas, que ocorrem nos filhos.¹⁵ Existem estudos que defendem que a localização da acumulação de massa gorda, quer nas progenitoras, quer nos filhos, varia com o tipo de açúcar ingerido. Assim, a sacarose está associada a uma maior acumulação de massa gorda no tecido adiposo visceral, enquanto o HFCS leva a deposição de gordura no tecido adiposo subcutâneo. Outros indicam que esta diferença pode ser conseqüente do rácio frutose/glicose consumido.¹¹

Relativamente ao peso ao nascimento, os estudos apresentam resultados díspares. Uns apontam para um baixo peso e enquanto outros referem não existir alteração.^{5,7,10,13} No primeiro caso, a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) é explicada pela insuficiência útero-placentária, uma vez que o tamanho da placenta é menor em mulheres que apresentam um consumo excessivo de frutose. Além disso, também se sabe que a hiperuricemia, ao induzir *stress* oxidativo, pode ser a causa de RCIU. Este *stress* oxidativo que pode ocorrer na placenta através da produção de ROS e superóxido, pode provocar apoptose, contribuindo, ainda mais, para a disfunção placentária.³ No segundo caso, a não alteração do peso da descendência, apesar do aumento da ingestão calórica diária materna, pode ser explicada pelo aumento da ativação do sistema nervoso simpático, que, para além de levar a HTA, implica um aumento dos gastos energéticos.¹³ Há, ainda, estudos que evidenciam um aumento de peso, pela maior ingestão alimentar, principalmente quando consumido HFCS. Estes resultados tão distintos, apresentados por diferentes estudos, podem ter por base o tipo de frutose utilizada (na sua forma livre, como monossacarídeo, ou na sua forma ligada), a dose, o tempo de exposição ou mesmo a amostra utilizada (modelos animais ou humanos).¹⁷

Portanto, as alterações endócrino-metabólicas que são induzidas no feto ainda em formação, estão correlacionadas com o aumento da SM, tendo um papel na HTA e na obesidade.^{4,10,12} É importante ter em consideração que uma alimentação hipercalórica pós-natal pode amplificar as alterações metabólicas induzidas pela programação fetal.^{4,8}

Efeitos cardiovasculares e renais

Relativamente às alterações persistentes na função CV da descendência¹⁵, verifica-se associação a um padrão *non-dipper* de tensão arterial (TA) (queda de 10% da TA noturna, relativamente à diurna) e, conseqüentemente, a um maior risco CV. Possíveis causas para estas alterações são a sobre-regulação das vias vasoconstritoras e anti-natriuréticos e a diminuição das vias vasodilatadoras.^{1,9,12} O *stress* oxidativo e o défice de ON podem ser os mediadores principais no desenvolvimento da HTA programada no feto. Por um lado, há um aumento do inibidor da síntese de ON, propiciando o aumento de *stress* oxidativo; por outro, há alterações no sistema renina-angiotensina (SRA) com aumento de transportadores de sódio, a nível renal, permitindo a retenção deste ião. No entanto, mostrou-se que a exposição pré-natal a uma elevada concentração de frutose, implica uma diminuição dos níveis renais dos transportadores de sódio, nomeadamente do NHE3 (do inglês, *sodium hydrogen exchanger type 3*) e do NCC (do inglês, *Na⁺/Cl⁻ cotransporter*).⁶ Como a via do ácido araquidónico, cujos metabolitos inibem os transportadores de sódio, desempenha um papel crucial no desenvolvimento desta HTA, é possível que os NHE3 e NCC sejam reduzidos por esses mesmos

metabolitos, como um mecanismo compensatório. Assim, esta substância está envolvida na programação renal e na programação de HTA.^{6,12} Desta forma, os mecanismos propostos baseiam-se no *stress* oxidativo, no aumento da absorção de sódio, na disfunção endotelial, no déficit de ON, na ativação do SRA ou na estimulação do sistema nervoso simpático.¹² Há estudos que reportaram maior associação em fêmeas relativamente aos machos^{16,18} parecendo, assim, que a descendência feminina terá mais efeitos CV, que serão exacerbados pela manutenção de uma dieta desequilibrada.⁹

A nível renal, a frutose induz hipertrofia nestes órgãos, bem como doenças tubulointersticiais, aumentando a reabsorção de sais e água. Adicionalmente, o transcritpoma renal está alterado nos indivíduos que apresentam HTA induzida pela programação fetal.¹²

Efeitos do trato gastrointestinal

A frutose é capaz de afetar a microbiota intestinal. Num estudo realizado em modelos animais, verificou-se um encurtamento do intestino delgado e uma desregulação da expressão genética das junções de oclusão epiteliais, o que provoca uma alteração da permeabilidade intestinal da descendência. Foi proposto que estas alterações podem ocorrer quer por efeito direto da frutose, quer pelas adaptações que ocorrem no intestino materno, quer por ambos os fatores em conjunto.⁵ Assim, é possível concluir que a frutose induz alterações na microbiota materna, tendo repercussões na descendência, sendo que tais alterações não são aparentes na primeira geração.⁵

Efeitos relacionados com o género

Outros estudos limitam estas alterações a determinados grupos, sendo, assim, importante ter em consideração possíveis respostas específicas do género, nomeadamente no que diz respeito à suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças.⁶

É possível que haja efeitos distintos no crescimento da placenta.^{10,16,18} As fêmeas apresentaram uma redução do peso da placenta, sem alteração do crescimento fetal, o que não acontece no sexo masculino.^{10,13} Estas diferenças podem ser explicadas pelos vários efeitos que a frutose tem no sistema de transporte da placenta, alterando o seu crescimento e função, através da expressão diferencial de transportadores de glicose/frutose ou de fatores de crescimento. Enquanto as placentas de machos são resistentes aos glucocorticoides, as das fêmeas respondem a diferentes níveis destes, alterando o metabolismo do cortisol feminino, a expressão de gene/proteína placentária, a via do fator de crescimento placentário e a imunidade placentária. Demonstrou-se, também, uma relação entre o consumo de frutose e

os elevados níveis deste hidrato de carbono na placenta bem como o seu menor peso. Pensa-se que, esta programação fetal específica do género esteja relacionada com efeitos diferenciais das hormonas sexuais.^{10,16,18} Um outro estudo mostrou que, pelas hormonas sexuais, as fêmeas estão protegidas contra os efeitos da frutose, principalmente a nível do metabolismo e da TA. Tal foi confirmado pelo desenvolvimento de fenótipo apenas após ter sido feita uma ooforectomia. Estudos em humanos também apontam para esta hipótese.¹⁸

Estudos em seres humanos

Os estudos realizados até agora são escassos, por dificuldades associadas ao estudo isolado do consumo de frutose nos seres humanos e por questões éticas. Algumas investigações relatam que as consequências associadas à frutose podem dever-se não à exposição materna às suas altas concentrações, mas sim ao consumo de dietas hipercalóricas.¹⁵ Portanto, não há, ainda, um consenso sobre os efeitos a longo prazo, nos filhos, da ingestão de frutose por parte das mães.^{10,12}

A frutose ingerida pelas grávidas provém, principalmente, dos alimentos com açúcar adicionado e não dos frutos naturais, estando a maioria das grávidas exposta aos mesmos consumos que a restante população.¹

Efeitos endócrino-metabólicos

Apesar dos estudos realizados serem limitados, é sugerido que o consumo de frutose pode levar a disfunção metabólica persistente, na descendência.¹ Há uma diminuição da secreção de insulina e dos níveis de leptina, nas 24h posteriores ao consumo de frutose, podendo tais efeitos manter-se por períodos prolongados.¹⁰ Tem sido, também, sugerido, que há indução de hiperuricemia e resistência à insulina, patologias relacionadas com SM e DM2. Tal é sustentado pela relação existente entre a frutose sérica materna e os níveis de ácido úrico placentário.³

A frutose desencadeia adaptações das enzimas hepáticas e uma sobre-regulação da frutose-1,6-bifosfatase, da síntese de glicogénio, da glicose-6-fosfatase e de enzimas lipogénicas. Como resultado destas alterações, há um aumento da síntese de glicose e glicogénio. Além disso, há, também, uma maior síntese de AG de cadeia longa e TG hepáticos, bem como um aumento da produção de VLDL (do inglês, *very low density lipoprotein*), o que culmina em hipertrigliceridemia.¹⁰

Mulheres com NAFLD podem sofrer complicações na gravidez, tais como RCIU, diabetes gestacional ou pré-eclampsia, independentemente do seu índice de massa corporal ou da

presença prévia de DM, o que suporta o facto de que a esteatose hepática induzida pela frutose possa ter consequências negativas na gestação.³

Efeitos no trato gastrointestinal

Durante a gestação, o microbioma materno sofre alterações semelhantes às que ocorrem na obesidade, induzindo uma maior inflamação metabólica. Uma alteração deste microbioma pode condicionar a colonização da descendência, levando à alteração da permeabilidade intestinal bem como à redução do tamanho do estômago.⁵

Existe uma síndrome fetal frutoólica?

Atualmente existem várias evidências da similitude de efeitos produzidos pelos consumos excessivos de frutose e de álcool nos seres humanos.

O consumo de frutose é a causa primordial de NAFLD, com um efeito dose-dependente, conduzindo a um padrão de lesão hepática comparável ao da ingestão de álcool. As similitudes entre o consumo de álcool e de frutose estendem-se a outras doenças, nomeadamente doenças CV e dislipidemia. Adicionalmente, tem sido demonstrado que a ingestão excessiva de açúcar pode causar comportamento aditivo semelhante ao do álcool.¹⁴

Devido aos efeitos negativos da frutose na saúde das crianças *Ribeiro et al* sugerem que o excessivo consumo de frutose possa ser comparado ao consumo de álcool nos adultos, e propõem os termos “frutosolismo” (consumo de uma substância – frutose - que pode causar dano físico e psicológico) e “doença hepática frutosólica”.¹⁴

Adicionalmente, o álcool está implicado no desenvolvimento da “síndrome fetal alcoólica”, uma condição que resulta da exposição ao álcool durante a gestação, e que se caracteriza essencialmente por estigmas dismórficos, lesões cerebrais e problemas de crescimento nos indivíduos expostos, problemas com carácter de irreversibilidade.³³

À semelhança do consumo de álcool, em relação ao consumo excessivo de frutose poderemos falar de uma “síndrome fetal frutoólica”?

O consumo excessivo de frutose pelas mães durante a gestação conduz a uma programação metabólica dos fetos para desenvolverem mais tarde, na vida extrauterina, as várias condições clínicas que compõem a síndrome metabólica. Há ainda o risco destas condições poderem ser amplificadas, caso a exposição à frutose se mantenha durante o período pós-natal.

De facto, embora a maioria dos estudos tenha sido realizada em modelos animais, pensamos poder estar reunida evidência suficiente para que se possa usar a denominação de “síndrome fetal frutoólica”.

Estratégias de intervenção

Apesar de vários estudos estarem a ser realizados com o intuito de criar estratégias de intervenção, nomeadamente a nível farmacológico, não há, ainda, orientações nem meios definitivos de como atuar para reduzir os efeitos deletérios da frutose. Assim, a primeira linha de tratamento é a correção no estilo de vida.

Redução da exposição fetal ao açúcar

Muitos trabalhos, nomeadamente em modelos animais, mostram que uma dieta materna desequilibrada, durante a fase de preconceção, gravidez e amamentação pode levar a diversas patologias. No entanto, outros consideram que a dieta não é um fator, por si só, capaz de induzir alterações.

A tendência do desenvolvimento de certas doenças, na descendência, pode ser revertida ou prevenida pela adoção de estratégias pós-natais. Estas incluem o seguimento de uma dieta equilibrada^{7,26} com redução do consumo de frutose e de alimentos com baixo valor nutricional.⁹ É imperativo criar estratégias de prevenção, para serem aplicadas no período de preconceção, sendo precisas algumas gerações para obter uma resposta positiva.⁹

Uma restrição de frutose, a curto e longo prazo, na dieta de crianças já obesas, demonstrou ser benéfica. A curto prazo, apresentou uma redução da gordura hepática e visceral, bem como da lipogénese de novo. Num período mais prolongado, cerca de seis meses, constatou-se uma melhoria dos marcadores de disfunção hepática e do risco cardio-metabólico, com redução significativa da TA sistólica, dos níveis de transaminases e de apolipoproteína B100.⁸ Assim, o consumo de uma dieta mediterrânea, com restrição da ingestão de açúcar, nomeadamente na forma de refrigerantes, está associado a um aumento dos hidratos de carbono complexos e de fibras, para além de uma diminuição dos AG saturados e do colesterol, com conseqüente redução da resistência à insulina e inflamação hepática, na população pediátrica.⁸

Para além da alteração da dieta, é fundamental adquirir um estilo de vida saudável, com prática de exercício físico diário e redução do tempo em frente ao ecrã para menos de duas horas por dia. No entanto, para estas estratégias terem os resultados pretendidos, é fundamental envolver toda a família.⁸

Também, seria fundamental adotar medidas políticas que refletissem a importância da redução do consumo de frutose como um problema de saúde pública. Estas podem incluir a formação, nas escolas, sobre alimentação e exercício físico; distribuição de frutas e legumes

nestes espaços, para encorajar o seu consumo noutras ocasiões; aumentar taxas nos produtos com açúcar adicionado.

Reprogramação fetal

O mais importante da programação do desenvolvimento fetal é a possibilidade de obter benefícios duradouros para a descendência, através de pequenas estratégias de intervenção nas mães. Vários estudos em modelos animais, cujas progenitoras apresentam hipercolesterolemia e obesidade, têm demonstrado que tal é viável, principalmente com fármacos que reduzem o colesterol, antioxidantes ou através da restrição alimentar. Teoricamente, o tratamento não se deve limitar a impedir a programação patogénica, mas pode também visar a indução de programação benéfica, como por exemplo de respostas imunes protetoras.²³

A maioria das intervenções apresentadas permitem prevenir os efeitos metabólicos prejudiciais, nos adultos. As estratégias de reprogramação incidiram mais na reposição do equilíbrio do ON e do ROS, de forma a prevenir a HTA.¹²

A melatonina apresenta efeitos antioxidantes, levando não só à redução do desenvolvimento de HTA mas também ao aumento dos níveis de ON, nos rins da descendência.^{1,6,12} Estudos recentes demonstraram que a melatonina reverteu determinados efeitos provocados pelo consumo de frutose, tais como a deposição de gordura visceral, a hiperleptinemia, o aumento sérico de ácido úrico para além da resistência à insulina e a HTA. Certos resultados podem ser explicados quer pelo efeito vasodilatador desta hormona quer pela sua capacidade de alterar a expressão de alguns genes relacionados com o metabolismo. Logo, a melatonina adquire um papel fundamental na reversão dos efeitos produzidos pela frutose, protegendo, parcialmente, contra a SM induzida por este carboidrato.³⁴

A suplementação com taurina mostrou ser benéfica na reversão dos distúrbios metabólicos, apresentando resultados semelhantes ao da melatonina.^{10,35} No entanto, foi demonstrado que a combinação deste aminoácido e frutose pode levar a hiperglicemia em jejum. Assim, é importante ter em conta que, para melhorar a intolerância à glicose e a resistência à insulina, o efeito benéfico deste suplemento depende da dose e duração da ingestão de frutose.¹⁰ Também foi evidenciado que a taurina reverte os marcadores plasmáticos pró-inflamatórios e a esteatose hepática materna, sendo capaz de normalizar quer a disfunção metabólica quer os efeitos adversos da programação fetal, causados pela frutose.³⁵

A HTA da descendência pode ser tratada pela administração, no período pós-natal precoce, de aliscireno, um inibidor da renina, ou de um inibidor da enzima conversora de angiotensina/antagonista dos recetores de angiotensina, pelo bloqueio do SRA. Além disso,

estes fármacos aumentam os níveis da enzima conversora de angiotensina II e das proteínas do recetor de angiotensina, nos rins das fêmeas.^{1,12,36} Além do bloqueio do SRA, há estudos que referem que a metformina pré-natal pode, também, reduzir o *stress* oxidativo bem como o ácido úrico e aumentar os níveis de ON, prevenindo a TA na descendência, principalmente masculina. Estes resultados podem dever-se ao facto de a intervenção ser feita numa fase muito precoce, permitindo atuar na programação fetal. Adicionalmente, este fármaco previne a lesão renal provocada pelo consumo elevado de frutose.³⁷

O uso de alopurinol pelas mães, fármaco utilizado para o tratamento da hiperuricemia, pelas mães, também pode ser considerado. Tal apoia a hipótese de que as alterações placentárias e fetais causadas pela frutose podem ser induzidas pela xantina oxidase placentária e pelo ácido úrico. Este tratamento reduz o *stress* oxidativo presente na placenta, melhorando a insuficiência placentária, sem alterar a homeostasia da glicose.³

A administração de adiponectina permite reverter o aumento da albuminúria, resultante da fusão dos podócitos e do *stress* oxidativo, uma vez que aumenta a permeabilidade dos podócitos à albumina, através da inibição da NADPH (do inglês, *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidase.²

Alguns estudos referem outras estratégias que também demonstraram ter efeitos positivos na prevenção das alterações CV e metabólicas induzidas pela frutose, nomeadamente no *stress* oxidativo e na resistência à insulina. Estas consistem na utilização dos polifenóis derivados da uva, da proteína presente na sardinha bem como da suplementação com vitamina E e ácido lipóico- α .¹⁰

Conclusão

O conhecimento atual, baseado, sobretudo, em estudos de modelos animais, sustenta que a frutose constitui um fator determinante na programação fetal, apresentando capacidade de induzir quer a suscetibilidade quer mesmo o desenvolvimento de algumas doenças da SM. Ao atuar num período crítico do crescimento fetal, este hidrato de carbono desempenha efeitos deletérios no organismo das grávidas e, conseqüentemente, dos seus filhos, havendo já alguma evidência de que o pai tem, também, um papel importante no desencadeamento destes eventos.

O consumo continuado, por parte da geração seguinte, de dietas nutricionalmente desadequadas, pode, potencialmente, levar à transmissão vertical dos problemas de saúde descritos, através das gerações.⁹ A combinação da interação gene-ambiente, no feto, com o aumento da incidência da obesidade materna, pode desencadear um ciclo de obesidade e doença crónica, em que as filhas de mães obesas apresentam disfunção metabólica, podendo-se tornar, elas próprias, mães obesas e dando origem, deste modo, a outra geração de crianças com risco de desenvolvimento de alterações metabólicas.¹⁰

Vários estudos apresentaram estratégias que permitem reverter ou reduzir os efeitos nocivos da frutose, quer nas mães quer na descendência. No entanto, os dados apresentados ainda são escassos, sendo necessária mais investigação.

A evidência em humanos ainda é escassa, já que os estudos têm muitos *vieses* difíceis de resolver. Há, ainda, muitos mecanismos por explicar, nomeadamente a forma como a frutose condiciona o desenvolvimento de um conjunto de patologias, mas parece-nos ser pertinente que se considere o uso da denominação de síndrome fetal frutoólica.

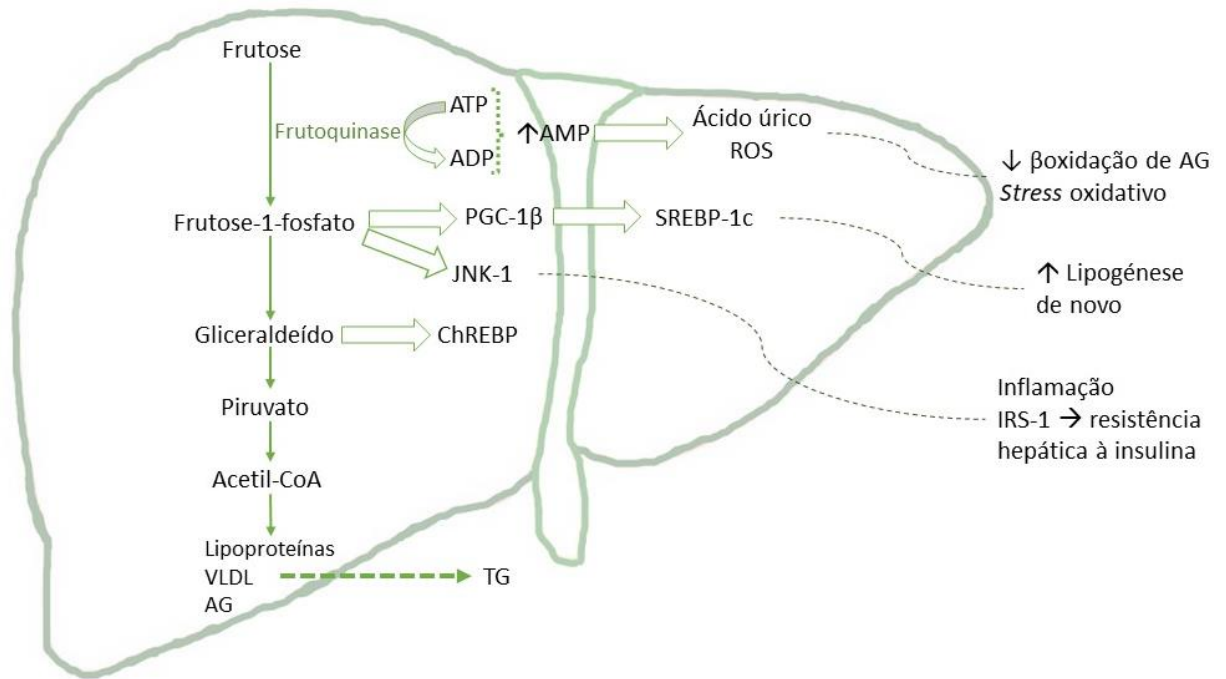
Referências Bibliográficas

1. Zheng, J., Feng, Q., Zhang, Q., Wang, T. & Xiao, X. Early life fructose exposure and its implications for long-term cardiometabolic health in offspring. *Nutrients* **8**, 685–693 (2016).
2. Yamada-Obara, N. *et al.* Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. *Clin. Exp. Nephrol.* **20**, 853–861 (2016).
3. Asghar, Z. A. *et al.* Maternal fructose drives placental uric acid production leading to adverse fetal outcomes. *Sci. Rep.* **6**, (2016).
4. Rodríguez, L. *et al.* Maternal fructose intake induces insulin resistance and oxidative stress in male, but not female, offspring. *J. Nutr. Metab.* **2015**, (2015).
5. Astbury, S. *et al.* High fructose intake during pregnancy in rats influences the maternal microbiome and gut development in the offspring. *Front. Genet.* **9**, 1–10 (2018).
6. Tain, Y. L., Lee, W. C., Leu, S., Wu, K. & Chan, J. High salt exacerbates programmed hypertension in maternal fructose-fed male offspring. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **25**, 1146–1151 (2015).
7. Sari, E. *et al.* Metabolic and histopathological effects of fructose intake during Pregestation, gestation and lactation in rats and their offspring. *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **7**, 19–26 (2015).
8. Rodríguez, L. *et al.* Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia, and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny. *Eur. J. Nutr.* **55**, 665–674 (2016).
9. Gray, C., Gardiner, S. M., Elmes, M. & Gardner, D. S. Excess maternal salt or fructose intake programmes sex-specific, stress- and fructose-sensitive hypertension in the offspring. *Br. J. Nutr.* **115**, 594–604 (2015).
10. Sloboda, D. M. *et al.* Early life exposure to fructose and offspring phenotype: Implications for long term metabolic homeostasis. *J. Obes.* **2014**, (2014).
11. Kisioglu, B. & Nergiz-Unal, R. Potential effect of maternal dietary sucrose or fructose syrup on CD36, leptin, and ghrelin-mediated fetal programming of obesity. *Nutr. Neurosci.* **0**, 1–11 (2018).
12. Tain, Y. L., Chan, J. Y. H. & Hsu, C. N. Maternal fructose intake affects transcriptome changes and programmed hypertension in offspring in later life. *Nutrients* **8**, (2016).
13. Mukai, Y., Ozaki, H., Serita, Y. & Sato, S. Maternal fructose intake during pregnancy modulates hepatic and hypothalamic AMP-activated protein kinase signalling in a sex-specific manner in offspring. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **41**, 331–337 (2014).
14. Ribeiro, A., Igual-Perez, M.-J., Santos Silva, E. & Sokal, E. M. Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease. *Hepatol. Commun.* **3**, 44–51 (2018).
15. Carapeto, P. V., Ornellas, F., Mandarim-De-Lacerda, C. A. & Aguila, M. B. Liver metabolism in adult male mice offspring: Consequences of a maternal, paternal or both maternal and paternal high-fructose diet. *J. Dev. Orig. Health Dis.* **9**, 450–459 (2018).
16. Saad, A. F. *et al.* High-fructose diet in pregnancy leads to fetal programming of hypertension, insulin resistance, and obesity in adult offspring. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, 378.e1-378.e6 (2016).
17. Yuruk, A. A. & Nergiz-Unal, R. Maternal dietary free or bound fructose diversely influence developmental programming of lipogenesis. *Lipids Health Dis.* **16**, 1–12 (2017).
18. Clayton, Z. E., Vickers, M. H., Bernal, A., Yap, C. & Sloboda, D. M. Early life exposure to fructose alters maternal, fetal and neonatal hepatic gene expression and leads to sex-dependent changes in lipid metabolism in rat offspring. *PLoS One* **10**, 1–28 (2015).
19. Fall, C. H. Fetal Programming and the Risk of Non-communicable Disease. *Indian J.*

- Pediatr.* **80**, 1–14 (2013).
20. Andersen, S. L., Olsen, J. & Laurberg, P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **83**, 751–758 (2015).
 21. Marciniak, A. *et al.* Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **56**, 133–138 (2017).
 22. Kwon, E. J. & Kim, Y. J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet. Gynecol. Sci.* **60**, 506 (2017).
 23. Palinski, W. Effect of Maternal Cardiovascular Conditions and Risk Factors on Offspring Cardiovascular Disease. *Circulation* **129**, 2066–2077 (2014).
 24. Scherrer, U., Rimoldi, S. F., Sartori, C., Messerli, F. H. & Rexhaj, E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.* **30**, 393–397 (2015).
 25. Andersen, S. L., Carlé, A., Karmisholt, J., Pedersen, I. B. & Andersen, S. Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: Evidence of fetal programming? *Eur. J. Endocrinol.* **177**, R27–R36 (2017).
 26. Lineker, C. *et al.* High fructose consumption in pregnancy alters the perinatal environment without increasing metabolic disease in the offspring. *Reprod. Fertil. Dev.* **28**, 2007–2015 (2016).
 27. Astbury, S., Mostyn, A., Symonds, M. E. & Bell, R. C. Nutrient availability, the microbiome, and intestinal transport during pregnancy. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **40**, 1100–1106 (2015).
 28. Vaughan, O. R., Davies, K. L., Ward, J. W., de Blasio, M. J. & Fowden, A. L. A physiological increase in maternal cortisol alters uteroplacental metabolism in the pregnant ewe. *J. Physiol.* **594**, 6407–6418 (2016).
 29. Steinhäuser, C. B. *et al.* Fructose Synthesis and Transport at the Uterine-Placental Interface of Pigs: Cell-Specific Localization of SLC2A5, SLC2A8, and Components of the Polyol Pathway. *Biol. Reprod.* **95**, 108–108 (2016).
 30. Mathers, J. C. Nutrigenomics in the modern era. *Proc. Nutr. Soc.* **76**, 265–275 (2017).
 31. Ramos-Lopez, O. *et al.* Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics* **10**, 43–62 (2017).
 32. Matthieu, L. G., Lozy, F. & Bell, D. W. Next-Generation Sequencing. in *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Advances in Experimental Medicine and Biology* (ed. Ellenson, L. H.) **943**, 119–148 (Springer International Publishing, 2017).
 33. Wozniak, J. R., Riley, E. P. & Charness, M. E. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *Lancet Neurol.* (2019). doi:10.1016/S1474-4422(19)30150-4
 34. Valenzuela-Melgarejo, F. J., Caro-Díaz, C. & Cabello-Guzmán, G. Potential Crosstalk between Fructose and Melatonin: A New Role of Melatonin—Inhibiting the Metabolic Effects of Fructose. *Int. J. Endocrinol.* 1–11 (2018). doi:10.1155/2018/7515767
 35. Li, M., Reynolds, C. M., Sloboda, D. M., Gray, C. & Vickers, M. H. Maternal taurine supplementation attenuates maternal fructose-induced metabolic and inflammatory dysregulation and partially reverses adverse metabolic programming in offspring. *J. Nutr. Biochem.* **26**, 267–276 (2015).
 36. Hsu, C. N. *et al.* Aliskiren administration during early postnatal life sex-specifically alleviates hypertension programmed by maternal high fructose consumption. *Front. Physiol.* **7**, (2016).
 37. Tain, Y. L., Wu, K. L. H., Lee, W. C., Leu, S. & Chan, J. Y. H. Prenatal metformin therapy attenuates hypertension of developmental origin in male adult offspring exposed to maternal high-fructose and post-weaning high-fat diets. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, (2018).

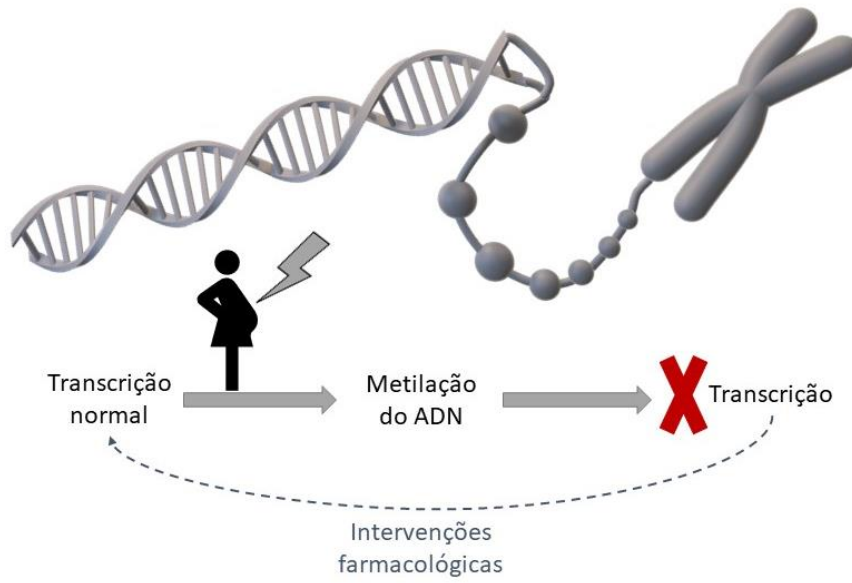
Anexos

Figura 1 – Metabolismo da frutose no fígado



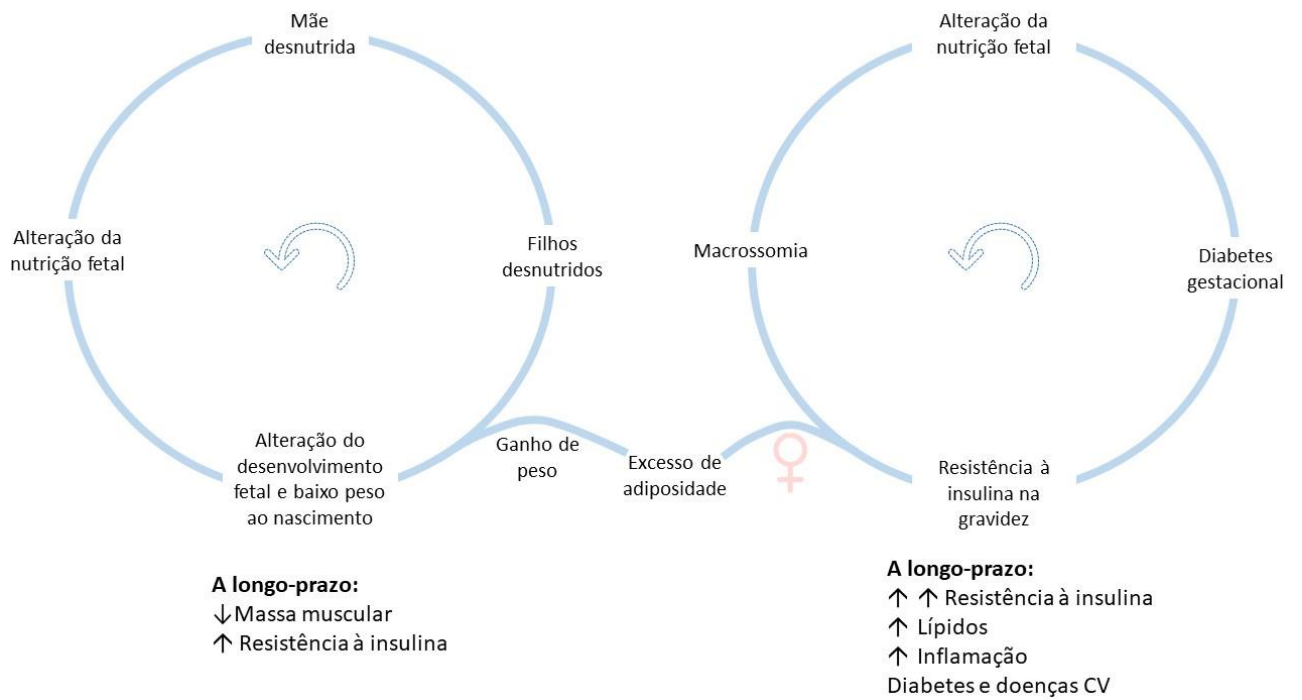
Adaptado de Ribeiro et al 2019, *Hepatology Communications*

Figura 2 – Mecanismos epigenéticos



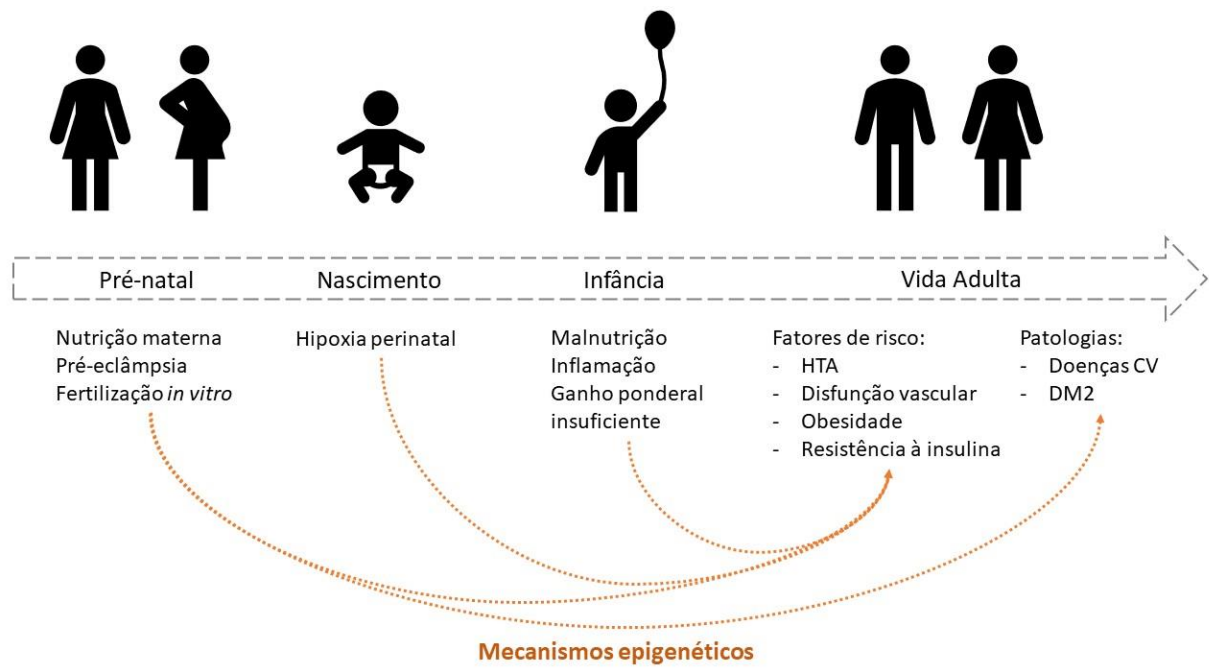
Adaptado de Scherrer et al. 2015, *Current Opinion in Cardiology*

Figura 3 – Vias transgeracionais da programação fetal



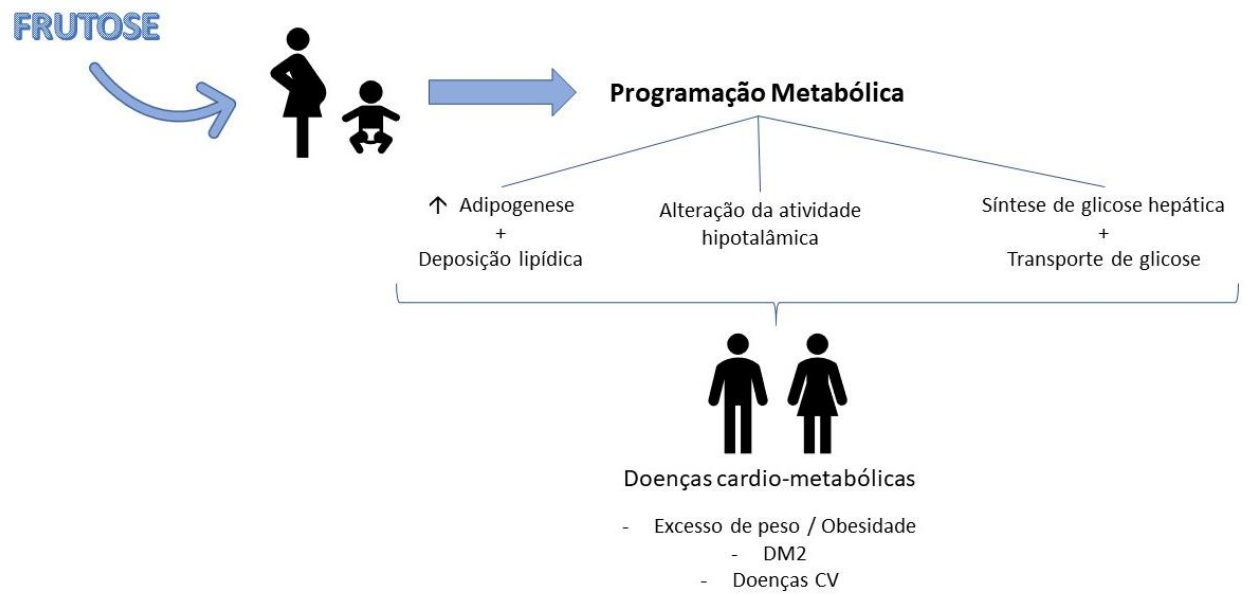
Adaptado de Fall 2013, *Indian journal of Pediatrics*

Figura 4 – Programação fetal



Adaptado de Scherrer et al. 2015, *Current Opinion in Cardiology*

Figura 5 – Exposição precoce à frutose



Adaptado de Zheng et al.2016, *Nutrients*