

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Faculdade de Medicina

Graduação em Nutrição

Pablo Ribeiro Gonçalves Couto

**SACARINA: DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE E EFEITOS SOBRE
A GESTAÇÃO**

Porto Alegre

2016

Pablo Ribeiro Gonçalves Couto

**SACARINA: DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE E EFEITOS SOBRE
A GESTAÇÃO**

Orientadora: Prof^a Dr^a Cristiane Matté

Co-orientadora: MSc. Caroline Peres Klein

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Couto, Pablo Ribeiro Gonçalves

SACARINA: DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE E
EFEITOS SOBRE A GESTAÇÃO / Pablo Ribeiro Gonçalves
Couto. -- 2016.

55 f.

Orientadora: Cristiane Matté.

Co-orientadora: Caroline Peres Klein.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2016.

1. Sacarina. 2. Glicemia. 3. Gestação. I. Matté,
Cristiane, orient. II. Klein, Caroline Peres,
coorient. III. Título.

SACARINA: DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE E EFEITOS SOBRE A GESTAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 13 de novembro de 2016

A comissão Examinadora, abaixo assina, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso, elaborado por Pablo Ribeiro Gonçalves Couto, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora

Profª Drª Carolina Guerini de Souza

MSc. Danusa Mar Arcego

Profª Drª Cristiane Matte, orientadora, UFRGS

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha família por todo apoio e em especial a minha mãe, Lunalva Ribeiro Gonçalves, avó, Valquires Ribeiro Gonçalves, a memória do meu avô, George Pires Gonçalves, e a minha irmã, Deluane Gonçalves Porto, que desempenharam papéis importantíssimos na minha educação formal e cidadã. Ademais, agradeço a Patrícia Pereira Lopes, minha companheira e as minhas amigas e amigos, que durante toda essa jornada, auxiliaram no meu desenvolvimento reflexivo e (des)construíram saberes, contribuindo em diferentes áreas pessoais e profissionais.

Em segundo, notoriamente fundamental, agradeço a toda a equipe do Laboratório de Programação Metabólica, em especial a minha orientadora, Prof^a Dr^a Cristiane Matté, por ser uma incrível e inspiradora cientista, professora e por conduzir a orientação com grande atenção e sensibilidade. A minha co-orientadora, MSc. Caroline Peres Klein, por fazer-se presente e oferecer apoio crítico do início ao fim do projeto, que em companhia do mestrando Bernardo Gindri, ofereceram perspectivas construtivas em pontos fundamentais do desenvolvimento do manuscrito.

Por último, gostaria de agradecer a todas as professoras e servidores, em especial do curso de Nutrição, pelo empenho e apoio no amadurecimento crítico, científico e político de todas as alunas, e em especial na minha trajetória de descoberta de perspectivas e possibilidades de atuação no campo da Nutrição.

EPÍGRAFE

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas. ”

Carl Sagan

"Quando compro algo, ou você compra, não pagamos com dinheiro. Pagamos com o tempo de vida que tivemos de gastar para ter aquele dinheiro. Mas tem um detalhe: tudo se compra, menos a vida. A vida se gasta. E é lamentável desperdiçar a vida para perder a liberdade. "

José Alberto Mujica Cordano

RESUMO

O consumo em excesso de carboidratos simples e lipídios saturados é o alicerce da dieta ocidental. A sua prática leva ao sobrepeso e à obesidade, os quais estão associados com a resistência insulínica e o diabetes mellitus tipo 2. Dados da OMS apontam que, em 2015, 29,6% das mulheres das Américas, acima de 18 anos, apresentam índices de obesidade. Associado a esse dado, estima-se que 75 a 90% dos casos de glicemia aumentada na gestação, correspondem a diabetes gestacional. Ademais, a exposição materna a condições estressoras ou protetoras tem um grande impacto no desenvolvimento metabólico fetal, com consequências na vida adulta. Dentro desse cenário, os adoçantes artificiais não calóricos são utilizados como uma ferramenta para emagrecimento, e/ou um produto para controle glicêmico com o sabor doce preservado. Um dos mais antigos adoçantes artificiais não calóricos empregados nessa tarefa é a sacarina. Entretanto, ainda existem trabalhos investigando seus efeitos na homeostase glicêmica e o impacto do consumo em indivíduos com distúrbios do metabolismo da glicose. Sendo assim, o objetivo foi revisar evidências científicas publicadas em bases de dados relacionadas aos efeitos dos adoçantes artificiais não calóricos, em especial a sacarina, sobre alterações no metabolismo da glicose e possíveis efeitos sobre a gestação. Foram realizadas buscas em dois eixos na base de dados PubMed/NCBI, visando artigos envolvendo o consumo de sacarina e glicemia em indivíduos normais, e durante a gestação. Na busca realizada, foram encontrados 3 artigos, relacionando o consumo de sacarina em adultos com efeitos hipoglicêmicos, 3 estudos apontando para a ausência de resultados significativos na alteração da glicemia e 2 trabalhos demonstrando efeitos hiperglicêmicos da ingestão de sacarina. Contudo, o resultado da busca para ingestão de sacarina durante a gestação foi de 1 trabalho onde não foi observado alterações na glicemia dos fetos. Os estudos demonstraram que ainda é pouco claro o efeito do consumo de sacarina no metabolismo da glicose em indivíduos normais e na gestação. Ademais, os adoçantes ainda são uma estratégia importante no auxílio à perda de peso e, portanto, seu consumo deve ser orientado por um profissional nutricionista e/ou médico.

Palavras chave: sacarina. adoçante artificial não calórico. glicemia. gestação.

ABSTRACT

Simple carbohydrates and saturated lipids excess consumption is the Western diet basis. Its practice leads to overweight and obesity, which are associated with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. World Health Organization data indicated that 29.6% of adult women living in Americas in 2015 were obese. Besides associated with this data, it is estimated that 75 to 90% of the cases of increased glycemia during gestation correspond to gestational diabetes. In addition, maternal exposure to stressful or protective conditions has a major impact on fetal metabolic development, with consequences in adult life. Within this scenario, artificial non-caloric sweeteners are used for weight loss and glycemic control with sweet taste preserved. Despite saccharin have been widely used with these purposes, its effects on glycemic homeostasis and the impact of consumption on individuals with glucose metabolism disorders are under debate. However, there are still studies investigating its effects on glycemic homeostasis and the impact of consumption on individuals with disorders of glucose metabolism. Thus, the objective of this study was to review published scientific evidence related to the effects of non-caloric artificial sweeteners, especially saccharin, on changes in glucose metabolism and possible effects on pregnancy. Two axes were searched in the PubMed/NCBI database, aiming at articles involving the consumption of saccharin and glycemia in humans, as well as during pregnancy. The search yielded 9 studies in total, being 8 of them with normal individuals and just 1 involving pregnant women. Three articles related the saccharin consumption with hypoglycemic effects in adults, of saccharin in adults with hypoglycemic effects, 3 studies pointed to the absence of significant results in glycemia alteration and 2 studies demonstrated hyperglycemic effects of saccharin intake. The only article that have observed saccharine intake during pregnancy found no changes in fetal blood glucose. Studies have shown that the effect of saccharin consumption on glucose metabolism in normal subjects and in gestation is unclear. In addition, sweeteners are still an important strategy in aiding weight loss, and therefore, their consumption should be guided by a professional nutritionist or a physician.

Keywords: saccharin. non-caloric artificial sweetener. glycemia. gestation.

ABREVIATURAS

ADA: Associação Americana de Diabetes

AgRP: Peptídeo relacionado ao gene agouti (do inglês *Agouti-related peptide*)

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

AANC: Adoçante artificial não calórico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP: Trifosfato de adenosina (do inglês *Adenosine triphosphate*)

CART: Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (do inglês *cocaine amphetamine-regulated transcript*)

CCK: Colecistoquinina (do inglês *cholecystokinin*)

DL50: Dose letal mediana

DM: Diabetes Mellitus

DMR: Doçura molecular relativa

Dpm/ml: Desintegrações por unidade de tempo por mililitro (do inglês *disintegrations per unit time per milliliter*)

FAD: Dinucleotídeo de flavina e adenina (do inglês *flavin adenine dinucleotide*)

FADH₂: Dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido (do inglês *Adenosine triphosphate, reduced*)

FDA: Administração de Alimentos e Drogas (do inglês *Food and Drug Administration*)

GDP: Guanosina difosfato

GLP-1: Peptídeo semelhante a glucagon 1 (do inglês *glucagon-like peptide 1*)

GLUT: Transportador de glicose (do inglês *Glucose transporter*)

GPCRs: Receptores acoplados à proteína G

GTP: Guanosina trifosfato

IDA: Ingestão diária aceitável

JECFA: *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*

MCP-1: Proteína-1 de quimiotaxia de monócitos (do inglês *Monocyte chemoattractant protein-1*)

MeSH: *Medical Subject Headings*

NAD: Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (do inglês *Nicotinamide-adenine dinucleotide*)

NADH: Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (do inglês *Nicotinamide-adenine dinucleotide, reduced*)

NPY: Neuropeptídeo Y

PKA: Proteína-cinase dependente de AMPc

POMC: Pro-opiomelanocortina

PubMed/NCBI: *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*

PYY: Peptídeo YY

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

SGLT: Canal de cotransporte de D-glicose dependentes de sódio (do inglês *sodium-dependent D-glucose transporter*)

SNC: Sistema Nervoso Central

T1R: Receptor de sabor tipo 1 (do inglês *Taste type 1 receptor*)

T1R2: Membro 2, receptor de sabor tipo 1 (do inglês *Taste type 1 receptor, member 2*)

T1R3: Membro 3, receptor de sabor tipo 1 (do inglês *Taste type 1 receptor, member 3*)

T2R: Receptor de sabor tipo 2 (do inglês *Taste type 2 receptor*)

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa (do inglês *Tumour necrosis fator- α*)

TOTG: Teste oral de tolerância à glicose

TR: Receptor de sabor (do inglês *Taste receptors*)

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês *Very Low Density Lipoprotein*)

WHO: World Health Organization

α -MSH: Hormônio estimulante de alfa-melanócitos (do inglês *α -melanocyte-stimulating hormone*)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ANATOMIA GUSTATÓRIA	14
FIGURA 2: SINAL GUSTATÓRIO E ESTÍMULO NERVOSO AO SNC.	15
FIGURA 3: INTERAÇÃO DE RECEPTOR GUSTATÓRIO COM MOLÉCULA COM SABOR DOCE.	16
FIGURA 4: CLASSIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS CARBOIDRATOS	17
FIGURA 5: ESTRUTURA DO AMIDO, COM LIGAÇÕES ENTRE UNIDADES DE D-GLICOSE	18
FIGURA 6: TRANSPORTE DE GLICOSE DO EPITÉLIO INTESTINAL PARA O SANGUE.....	20
FIGURA 7: MECANISMO DE TRANSPORTE ATIVO DE HEXOSE, COTRANSPORTADOR DE D-GLICOSE DEPENDENTE DE SÓDIO.	20
FIGURA 8: ESQUEMA DAS REAÇÕES QUE OCORREM NA GLICÓLISE.....	25
FIGURA 9: CONTROLE DO APETITE, REGULAÇÃO HORMONAL.	28
FIGURA 10 ESTRUTURA QUÍMICA DA SACARINA.	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ISOFORMAS DE TRANSPORTADORES DE GLICOSE, CLASSES E FUNÇÕES.	21
TABELA 2: CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE PRÉ-DIABETES E DIABETES	29
TABELA 3: CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA.....	30
TABELA 4: PODER ADOÇANTE DA SACARINA.	31
TABELA 5: DMR DE ADOÇANTES PARA RECEPTORES T1R2 E T1R3.....	32
TABELA 6: DL 50 EM DIFERENTES MODELOS EXPERIMENTAIS.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO.....	11
3. MÉTODOS.....	12
3.1. DELINEAMENTO DE PESQUISA.....	12
3.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
4. PERCEPÇÃO DO SABOR.....	13
5. METABOLISMO DE CARBOIDRATOS.....	17
5.1. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE SACARÍDEOS.....	19
5.2. CATABOLISMO DA GLICOSE	22
6. REGULAÇÃO CENTRAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS.....	26
6.1. REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO	27
7. SACARINA.....	30
7.1. LEGISLAÇÃO E TOXICIDADE	32
7.2. SACARINA E O METABOLISMO DA GLICOSE.....	33
7.3. SACARINA E EFEITOS SOBRE O METABOLISMO DA GLICOSE NA GESTAÇÃO	36
8. CONCLUSÃO.....	39
9. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

O padrão de dieta da sociedade ocidental é baseado em grandes quantidades de carboidrato e lipídios, especialmente açúcar simples e gordura saturada. Ademais, o acesso aos alimentos com grande densidade calórica é facilitado para indivíduos em situação de estabilidade econômica, e mesmo para os que possuem baixa renda (Levitsky e Pacanowski, 2012; Malik *et al.*, 2013; Crino *et al.*, 2015). Entretanto, apesar dos efeitos adversos que a dieta ocidental causa, o consumo de carboidratos é de suma importância para a manutenção do metabolismo energético do nosso organismo. Tanto que, as recomendações diárias de ingestão mínima de carboidratos são de 130 g, o que representa 45 a 65% de energia da dieta de indivíduos adultos (Trumbo *et al.*, 2002; Padovani *et al.*, 2006). Essa energia é obtida a partir do processo de digestão de carboidratos no trato gastrointestinal, até unidades de monossacarídeos, que servem de matéria prima para a síntese de trifosfato de adenosina (ATP) e outras moléculas energéticas em vias catabólicas nas nossas células (Guyton *et al.*, 2011; Lehninger *et al.*, 2014). A ingestão alimentar é uma fonte essencial de substratos para a síntese de moléculas que representam nossa reserva energética, como o glicogênio e, em especial os triacilgliceróis. Nesse sentido, quando há o balanço energético positivo, devido ao consumo alimentar demasiado ou gasto energético insuficiente, ocorre o ganho de peso e, conseqüente, sobrepeso e obesidade (Malik *et al.*, 2013). Em 2014, atingiu-se a estimativa mundial de 39% de adultos com sobrepeso e 13% obesos (WHO, 2015). A obesidade por sua vez, é um problema de saúde pública, uma doença complexa de origem multifatorial, associada muitas vezes à síndrome metabólica (Schlaich *et al.*, 2015) e, em conjunto com a resistência insulínica podem evoluir para o *diabetes mellitus* tipo 2 (Ye, 2013; Castro *et al.*, 2014). Além disso, dados da OMS (2015), indicam que 59,8% das mulheres - acima de 18 anos nas Américas - tem sobrepeso, enquanto que 29,6% tem obesidade. Estimativas apontam que 75 a 90% dos casos de glicemia aumentada durante a gestação, sejam correspondentes ao diabetes gestacional (Guariguata *et al.*, 2014; WHO, 2016). Ademais, estudos sobre o consumo alimentar materno, demonstram um alto risco de parto prematuro relacionado à ingestão de bebidas contendo adoçantes artificiais não calóricos (AANCs) (Halldorsson *et al.*, 2010; Petherick *et al.*, 2014). Nesse contexto, a

exposição materna a condições estressoras ou protetoras tem um grande impacto no desenvolvimento metabólico fetal (Hales e Barker, 2013).

Dentro desse panorama, o uso de adoçantes se tornou uma prática frequentemente utilizada por pessoas tentando emagrecer, e/ou em busca de um produto para controle glicêmico com o sabor doce preservado (Guyton *et al.*, 2011; Gardner *et al.*, 2012). Contudo, a associação do uso de adoçantes permeia outros padrões que vão além do controle da glicemia e do peso, existe uma proposta subliminar que rotula os adoçantes artificiais não calóricos como “alimento saudável”, em contrapartida ao açúcar de mesa. Essa percepção vive no contexto popular e se encaixa mediante as necessidades apresentadas, como mudança no estilo de vida durante a gestação ou não. A ingestão de AANCs, até determinados limites, é considerada segura e respaldada por instituições como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Organização mundial da Saúde (OMS) e a Administração de Alimentos e Drogas (FDA) (Jecfa, 1993; Anvisa, 2008; Food Drug Administration, 2015). Porém, existem muitos estudos controversos sobre os efeitos dos AANCs. A sacarina, por exemplo, é um dos mais antigos adoçantes artificiais (Kauffman e Priebe, 2013), e até hoje, existem trabalhos investigando seus efeitos na homeostase glicêmica e o impacto do consumo em indivíduos com distúrbios do metabolismo da glicose. Esse é o objetivo principal do presente trabalho, revisar e avaliar as controversas interpretações dos estudos com suplementação de sacarina sobre o impacto no metabolismo da glicose e gestação.

2. OBJETIVO

O objetivo do trabalho foi revisar evidências científicas publicadas em bases de dados relacionadas aos efeitos de adoçantes artificiais não calóricos, em especial a sacarina, sobre alterações no metabolismo da glicose e possíveis efeitos sobre a gestação de humanos e roedores.

3. MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DE PESQUISA

Revisão de literatura narrativa.

3.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por artigos científicos foi realizada por meio da base de dados *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine* (PubMed/NCBI). Os termos usados para a pesquisa foram aqueles relacionados com o consumo de adoçantes artificiais durante a gravidez e alterações no metabolismo da glicose, os quais incluem os seguintes *Medical Subject Headings* (MeSH) *terms*, ou palavras-chave:

- ("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields])
- ("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])

Como critério de inclusão foram selecionados artigos com intervenção experimental em roedores e estudos clínicos em humanos no período gestacional ou não, até novembro de 2016, com intervenção ou observação sobre o consumo de sacarina e alterações glicêmicas.

Foram excluídos estudos não originais (revisões, editoriais e cartas ao editor), resumos de congressos ou trabalhos sem as características citadas nos critérios de inclusão e não relacionados ao tema.

A triagem foi realizada a partir da análise dos títulos, seguida dos resumos e por fim com a leitura completa dos estudos e avaliação dos critérios de elegibilidade.

4. PERCEPÇÃO DO SABOR

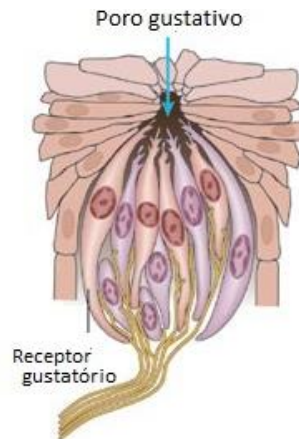
O ato de alimentar-se é um comportamento decorrente de estímulos fisiológicos, a fim de estocar substratos energéticos para momentos de necessidade (Rogers e Brunstrom, 2016). O consumo de alimentos pode ser associado ao peso corporal e, quando exagerado, pode promover alterações metabólicas (Rogers e Brunstrom, 2016). Os principais componentes da dieta que contribuem para o desenvolvimento dessas alterações e conseqüentes desordens metabólicas como a obesidade, o diabetes e a síndrome metabólica, são os carboidratos e os lipídios (Rinaldi *et al.*, 2016).

Os carboidratos são a fonte primária de energia, e, muitas vezes, o sabor doce é atribuído a eles (Ventura e Mennella, 2011), sendo que a alta palatabilidade por alimentos doces estimula o seu consumo (Martin *et al.*, 2016). Além do sabor doce, o paladar humano é capaz de distinguir outros quatro sabores: azedo, salgado, amargo e umami (Calvo e Egan, 2015). A distinção entre sabores é importante, pois pode prevenir a ingestão de substâncias tóxicas (Chandrashekar *et al.*, 2006). O sabor doce evoca a sensação de que aquele alimento é seguro e pode ser ingerido, ao contrário do sabor amargo, que também está presente em algumas toxinas. Por meio dessa sensibilidade do paladar e capacidade de associação é que a memória de reconhecimento gustatório é estabelecida (Bermúdez-Rattoni, 2004). O padrão humano de preferência pelo sabor doce entre as diferentes dietas ofertadas é também observado em outros mamíferos (Martin *et al.*, 2016). E, acredita-se que o padrão palatal apresenta origens evolutivas, uma vez que primatas não humanos reconhecem as mesmas substâncias doces que humanos (Fischer *et al.*, 2005).

A capacidade de perceber diferentes sabores permite uma interação com o ambiente, o que ocorre por meio de mecanismos bioquímicos-sensoriais (Calvo e Egan, 2015). O processo de percepção do sabor na língua é realizado por células especializadas, as células receptoras de sabor, também chamadas de células gustativas (Chandrashekar *et al.*, 2006), as quais são células epiteliais que se agregam para formar as papilas gustativas. Ao longo das papilas da língua (Chandrashekar *et al.*, 2006), elas projetam microvilosidades para a superfície apical da papila gustativa, formando o poro gustativo, o qual permite a interação com as

diversas substâncias (Figura 1) (Chandrashekar *et al.*, 2006). Existem quatro tipos de células receptoras de sabor, tipos I – IV, presentes nas papilas gustativas, independente da localização anatômica da papila (Calvo e Egan, 2015).

Figura 1: Anatomia gustatória



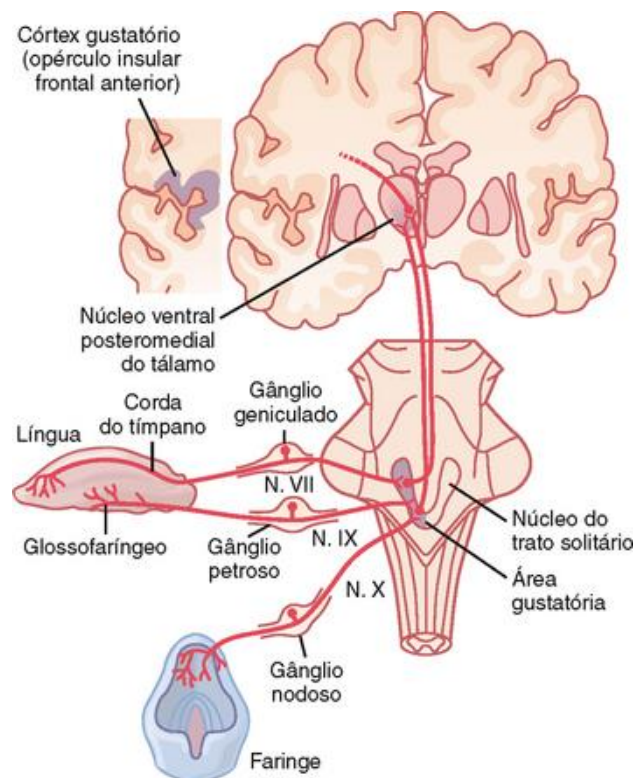
Fonte: Chandrashekar *et al.* (2006).

A modulação do sabor é mediada por receptores gustativos. Os receptores são membros das classes de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), chamados de receptor de sabor (TR), e, pertencentes a duas famílias, T1R e T2R (receptor de sabor tipo 1 e receptor de sabor tipo 2, respectivamente) (Nelson *et al.*, 2001; Sainz *et al.*, 2007). Os receptores T1 detectam o sabor doce em carboidratos e alguns aminoácidos, enquanto que os receptores T2 detectam o sabor amargo (Sainz *et al.*, 2007). O sabor doce pode ser propiciado por diversas substâncias como glicóis, álcoois, aldeídos, cetonas, amidos, ésteres, aminoácidos, ácidos sulfônicos, halogenados e inorgânicos (Guyton *et al.*, 2011). Os receptores para o sabor doce ocorrem em heterodímeros T1R2 (membro 2, receptor de sabor tipo 1) e T1R3 (membro 3, receptor de sabor tipo 1) (Nelson *et al.*, 2001). Interessantemente, T1R2/T1R3 detectam diversas moléculas químicas, as quais incluem os carboidratos naturais bem como adoçantes naturais e artificiais (Nelson *et al.*, 2001). A interação entre uma substância e o receptor de sabor doce, promove modificações conformacionais do mesmo, onde ocorre a dissociação da guanosina difosfato (GDP) ligado à subunidade α da proteína G seguido da ligação da guanosina trifosfato (GTP). A subunidade α -GTP é deslocada para ativar a proteína-alvo adenilil-ciclase; a ligação da subunidade α -GTP à adenilil-ciclase promove sua

ativação, e, conseqüente, formação da adenosina monofosfato cíclico (AMPc). O AMPc é a molécula responsável pela transdução do sinal gerado pela interação substância-receptor. O aumento de AMPc ativa a proteína-quinase dependente de AMPc (PKA) causando alteração no potencial de membrana da célula gustatória e sinalizando ao cérebro para a interpretação do sabor doce (Zhao *et al.*, 2003; Lehninger *et al.*, 2014).

A percepção do sabor doce ou sabor compatível a ele é gerada pela interação substância-receptor na superfície das células gustativas, as quais estimulam o nervo lingual para que a informação seja conduzida até o núcleo do trato solitário do Sistema Nervoso Central (SNC) localizado no tronco encefálico. Projeções nervosas partem dessa região até o tálamo, de onde o estímulo é conduzido até o córtex gustativo, no giro pós-central do córtex parietal (Figura 2) (Guyton *et al.*, 2011). A intensidade da percepção do sabor doce dependerá da força de ligação da substância ao receptor gustatório (Lehninger *et al.*, 2014).

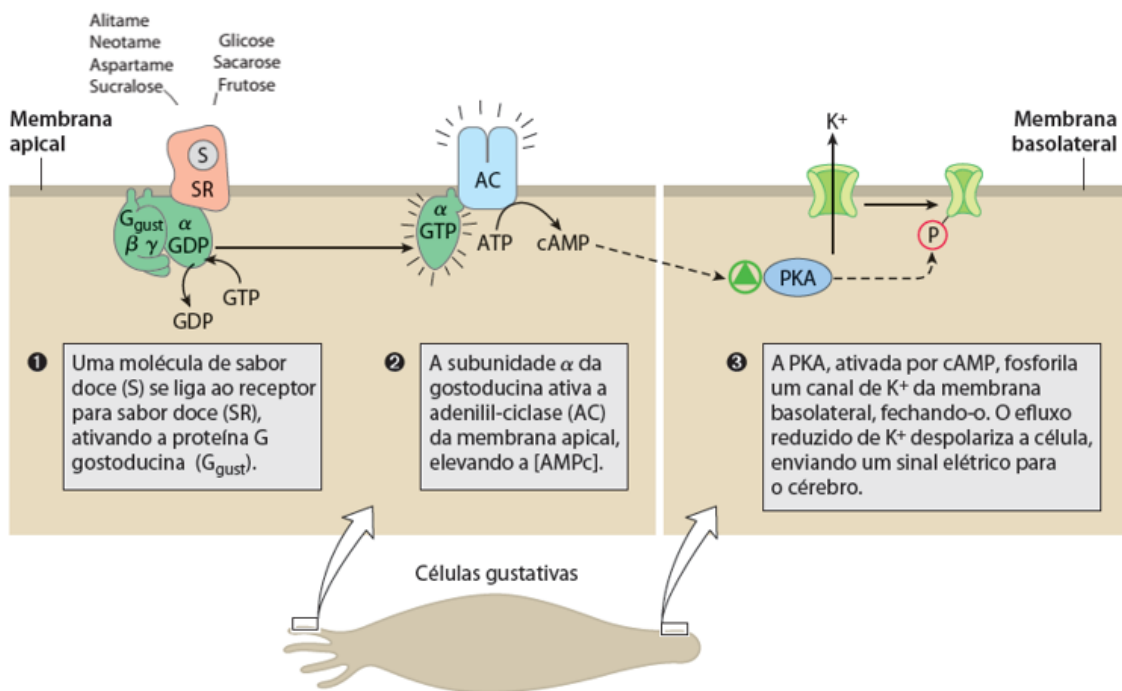
Figura 2: Sinal gustatório e estímulo nervoso ao SNC.



Fonte: Guyton *et al.* (2011).

Em adição aos carboidratos e aminoácidos, algumas substâncias que comumente são utilizadas como aditivos na indústria de alimentos também podem se ligar aos receptores T1R2/T13. Esses aditivos, não sacarídeos, que interagem com os receptores gustativos propiciam o sabor doce com a vantagem de que são associados à pouca ou nenhuma caloria por grama (Renwick, 2006). Essas substâncias são comumente chamadas de adoçantes. Segundo a classificação nacional, essas são substâncias enquadradas pela Portaria nº 540 de 1997 (Ministério Da Saúde, 1997), que dispõe que aditivos são qualquer ingrediente adicionados intencionalmente aos alimentos, sem propósito de nutrir e com o objetivo de modificar as características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais. Sinônimos como: adoçantes não nutritivos, adoçantes de muito baixa caloria, adoçantes intensos e adoçantes artificiais não calóricos também podem ser encontrados para descrever a característica de adoçante. No entanto, a interação das moléculas aos receptores é diferente para diversas substâncias (Figura 3); os sacarídeos ligam-se a duas subunidades dos receptores, enquanto os adoçantes a apenas uma, o que reflete a especificidade dos receptores a diferentes moléculas.

Figura 3: Interação de receptor gustatório com molécula com sabor doce.

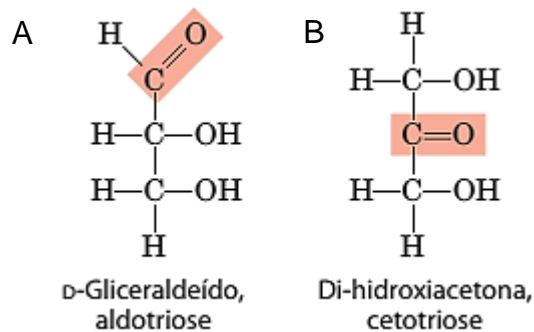


Fonte: Lehninger *et al.* (2014)

5. METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

A palavra sacarídeo deriva do grego *sakcharon* (que significa “açúcar”), enquanto que a designação de carboidrato significa exatamente “hidrato de carbono”, que resulta da sua composição química $(C H_2O)_n$ (Voet *et al.*, 2013). São classificados de acordo com a posição de seu grupo carbonila, podendo ser poli-hidroxialdeídos (aldoses) (Figura 4A) ou poli-hidroxicetonas (cetoses) (Figura 4B). Os carboidratos também são classificados em monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos, quanto ao número de monômeros na cadeia. Os monossacarídeos são constituídos por apenas uma unidade de poli-hidroxialdeídos ou poli-hidroxicetonas, variando de acordo com o número de átomos de carbono: trioses são compostas por 3 carbonos, tetroses por 4, pentoses por 5, hexoses por 6, e assim por diante (Voet *et al.*, 2013; Lehninger *et al.*, 2014). Alguns exemplos de monossacarídeos são: glicose, frutose, galactose e desoxirribose.

Figura 4: Classificação estrutural dos carboidratos



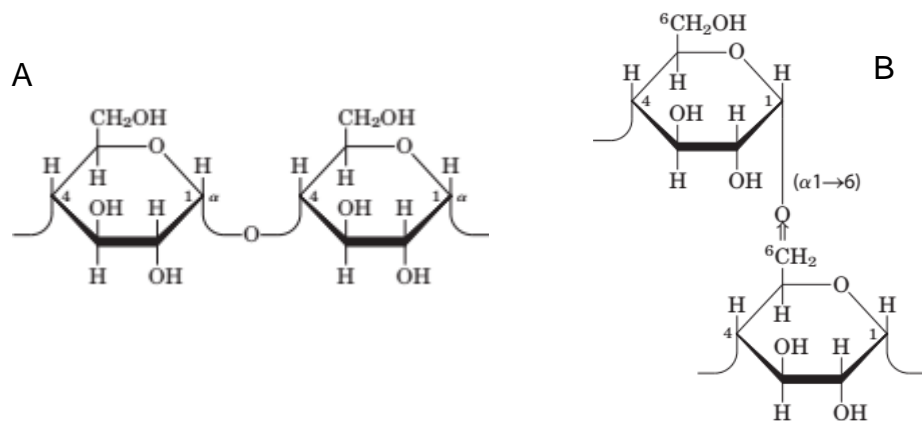
A) Grupo carbonila aldeído; B) Grupo carbonila cetona. Fonte: Voet *et al.* (2013)

Entretanto, cadeias curtas de monossacarídeos são classificadas como oligossacarídeos. Os mais abundantes são os dissacarídeos, que contém duas unidades de monossacarídeos, por exemplo, a sacarose e lactose. Além disso, as estruturas com mais de 20 a centenas ou milhares de unidades de monossacarídeos são chamadas de polissacarídeos (Lehninger *et al.*, 2014). Essas longas cadeias de sacarídeos, fazem parte dos organismos biológicos dos animais e plantas, como o glicogênio e o amido, respectivamente. Essas duas estruturas são formadas por

várias unidades de glicose, todavia, o glicogênio atua como polissacarídeo de reserva nos animais e o amido como fonte de reserva das plantas (Voet *et al.*, 2013).

O amido é o polissacarídeo de reserva de maior abundância na natureza, as plantas o sintetizam como reserva para momentos de escassez, sendo estocado no citoplasma como grânulos insolúveis formados por dois glicanos, a α -amilose e a amilopectina (Voet *et al.*, 2013; Vamadevan e Bertoft, 2015). A α -amilose (Figura 5A) está presente em menor quantidade, compreendendo de 15 a 35% do amido, sua estrutura é um polímero linear de inúmeras unidades de D-glicose, ligadas por ligações $\alpha(1\rightarrow4)$ (Voet *et al.*, 2013). Enquanto que a amilopectina (Figura 5B), apresenta uma estrutura formada por ligações $\alpha(1\rightarrow4)$ e ramificações $\alpha(1\rightarrow6)$ a cada 24 a 30 unidades de D-glicose (Voet *et al.*, 2013). Alimentos como o arroz, batata, mandioca (aipim, macaxeira), milho e trigo, apresentam quantidades expressivas de amido e são utilizados para cocção ou aplicações comerciais (Vamadevan e Bertoft, 2015).

Figura 5: Estrutura do amido, com ligações entre unidades de D-glicose



A) α -amilose com ligação linear $\alpha(1\rightarrow4)$; B) amilopectina com ligação ramificada $\alpha(1\rightarrow6)$. Fonte: Lehninger *et al.* (2014).

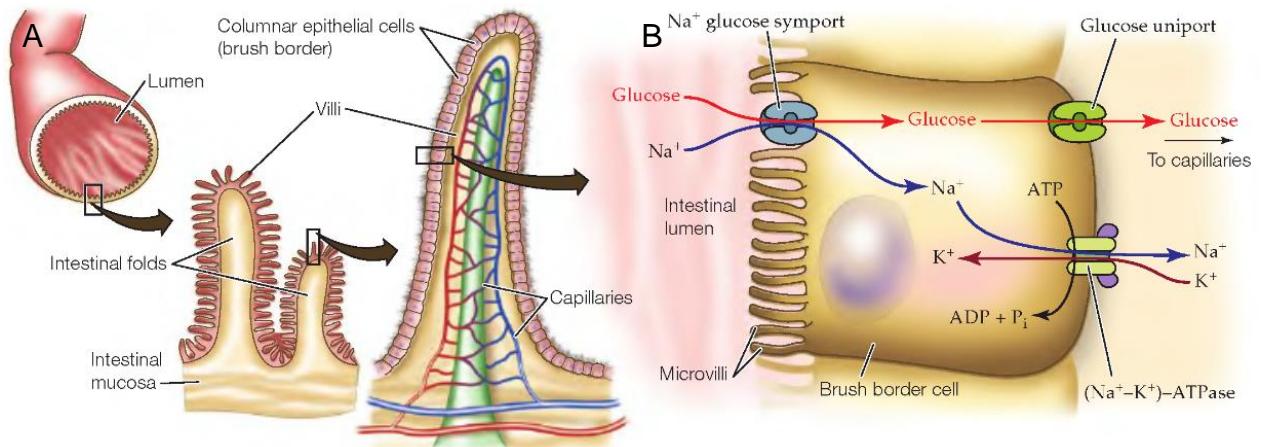
O glicogênio por sua vez, é o polissacarídeo de reserva dos animais, ele é um polímero composto de unidades de D-glicose, sendo muito similar à amilopectina, por ter uma estrutura linear com ligações $\alpha(1\rightarrow4)$ e ramificações $\alpha(1\rightarrow6)$. Entretanto, o mesmo apresenta ligações ramificadas a cada 8 a 12 unidades de D-glicose (Voet *et al.*, 2013). Essas ramificações do amido, e, especialmente do glicogênio, causam

a compactação da estrutura como um todo, evitando que a osmolaridade citosólica seja afetada (Lehninger *et al.*, 2014).

5.1. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE SACARÍDEOS

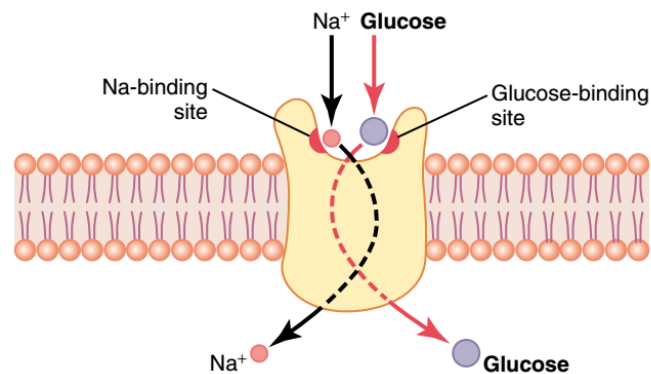
Quando carboidratos são ingeridos, o processo de digestão inicia no momento em que o alimento interage com a saliva, e contínua no intestino e suas células epiteliais. As enzimas amilase salivar e pancreática atuam em conjunto sobre as ligações $\alpha(1\rightarrow4)$, hidrolisando o amido em dissacarídeos (maltose e isomaltose), trissacarídeos (maltotriose) e oligossacarídeos (dextrinas-limite) (Guyton *et al.*, 2011). Os dissacarídeos (maltose, lactose e sacarose) e trissacarídeos presentes no íleo e jejuno, são hidrolisados pelas enzimas α -glicosidase, maltase, α -dextrinase, lactase, e sacarase (Guyton *et al.*, 2011). Essas enzimas ficam localizadas nas microvilosidades dos enterócitos (Figura 6A), e sua ação finaliza a digestão dos carboidratos, liberando frutose, galactose e glicose. Frutose é transportada via transportador de glicose (GLUT 5), um facilitador; enquanto glicose e galactose são transportadas via transporte ativo em um mecanismo de cotransporte de glicose dependentes de sódio (SGLT) (Figura 7), tendo a enzima Na^+, K^+ -ATPase como mantenedora do gradiente iônico (Stringer *et al.*, 2015). No citoplasma dos enterócitos, os monossacarídeos são transportados para os capilares por facilitadores e passam para a corrente sanguínea (Figura 6B) (Voet *et al.*, 2013; Stringer *et al.*, 2015).

Figura 6: Transporte de glicose do epitélio intestinal para o sangue.



A) Microvilosidades da borda em escova no intestino; B) Transporte de glicose e outros monossacarídeos para os capilares. Fonte: Voet *et al.* (2013).

Figura 7: Mecanismo de transporte ativo de hexose, cotransportador de D-glicose dependente de sódio.



Fonte: Guyton *et al.* (2011).

A glicose disponível no sangue entra no citoplasma de diversas células por transporte facilitado, mediado pelo GLUT (Guyton *et al.*, 2011). Atualmente, temos identificadas 14 isoformas de GLUT, divididas em classes por similaridade: classe I (GLUT1, 2, 3, 4 e 14), classe II (GLUT 5, 7, 9 e 11), e classe III (GLUT 6, 8, 10, 12 e 13) (Tabela 1) (Mueckler e Thorens, 2013; Stringer *et al.*, 2015). Essas isoformas apresentam diferentes respostas frente às variações que ocorrem na concentração plasmática de glicose entre o estado alimentado e o jejum (Lehninger *et al.*, 2014;

Roder *et al.*, 2016). Por exemplo, a glicose circulante ingressa nas células β -pancreáticas através do GLUT2, estimulando a liberação de insulina. A sinalização via insulina promove a translocação de GLUT4 para a membrana celular, nos músculos (esquelético e cardíaco) e tecido adiposo (Mueckler e Thorens, 2013; Roder *et al.*, 2016).

Tabela 1: Isoformas de transportadores de glicose, classes e funções.

Transportador	Classe	Tecido	Substrato predominante	Função
GLUT1	I	Eritrócitos, cérebro, barreira hemato encefálica, tecido fetal	Glicose, galactose e manose	Captação basal de glicose
GLUT2	I	Fígado, ilhotas pancreáticas, intestino	Glicose, galactose, frutose, manose	No fígado e rim, remoção do excesso de glicose do sangue; no pâncreas, regula pela insulina
GLUT3	I	Cérebro (neuronal), testículo (esperma)	Glicose, galactose e manose	Captação basal de glicose
GLUT4	I	Músculos (esquelético e cardíaco), tecido adiposo	Glicose	Captação de glicose aumentada pela insulina
GLUT5	II	Intestino, rins	Frutose	Transporte basal de frutose
GLUT6	III	Baço, leucócitos, cérebro	Glicose	Transporte
GLUT7	II	Intestino delgado, colo, testículo e próstata	Glicose, frutose	_____ *
GLUT8	III	Testículo, cérebro, glândula adrenal, fígado, baço, tecido adiposo (marrom), pulmões (intracelular)	Glicose, frutose, galactose	_____
GLUT9	II	Fígado, rim, Pâncreas (células β), placenta,	Glicose, frutose	_____
GLUT10	III	Coração, pulmão, cérebro, fígado, músculo, pâncreas, rim e placenta	Glicose e galactose	_____

GLUT11	II	Músculo esquelético e cardíaco	Glicose e frutose	_____
GLUT12	III	Músculo esquelético, coração, próstata, intestino delgado e placenta	Glicose	_____
GLUT13	III	Cérebro, tecido adiposo	Mio-inositol	_____
GLUT14	I	Testículos	_____	_____

Fonte: (Mueckler e Thorens, 2013; Lehninger et al., 2014; Stringer et al., 2015). * O traço indica uma função incerta

5.2. CATABOLISMO DA GLICOSE

Os carboidratos da dieta ocupam uma posição central no metabolismo, em especial a glicose, por ser o substrato primário para a geração de ATP (Lehninger et al., 2014). A oxidação da glicose para a síntese de ATP ocorre na glicólise (Lehninger et al., 2014).

O termo glicólise, tem origem do grego (*glykys*, doce, e *lysis*, quebra) sendo uma das vias mais bem estabelecidas cientificamente. A conversão da glicose em duas moléculas de piruvato ocorre em duas fases e 10 etapas enzimáticas (Voet et al., 2013). As 5 primeiras etapas constituem a fase preparatória (Figura 8A), que contempla a fosforilação da glicose até a sua conversão a gliceraldeído-3-fosfato. As moléculas de glicose circulantes no citoplasma da célula são fosforiladas no carbono 6, pela enzima hexocinase, produzindo glicose-6-fosfato. A mesma é convertida à frutose-6-fosfato pela enzima fosfohexose-isomerase. Por sua vez, a frutose-6-fosfato é fosforilada no carbono 1, pela enzima fosfofrutocinase-1, formando a frutose-1,6-bifosfato, que é clivada em duas moléculas pela aldolase, denominadas di-hidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato. Por fim, a enzima triosefosfato-isomerase, isomeriza a di-hidroxiacetona-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato (Lehninger et al., 2014). Até essa etapa foram investidas duas moléculas de ATP, no entanto, esse gasto é revertido nas próximas etapas da glicólise, na chamada fase de pagamento (Figura 8B). As duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato, são oxidadas e fosforiladas pela gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase, a 1,3-bifosfoglicerato, essa reação gera um dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

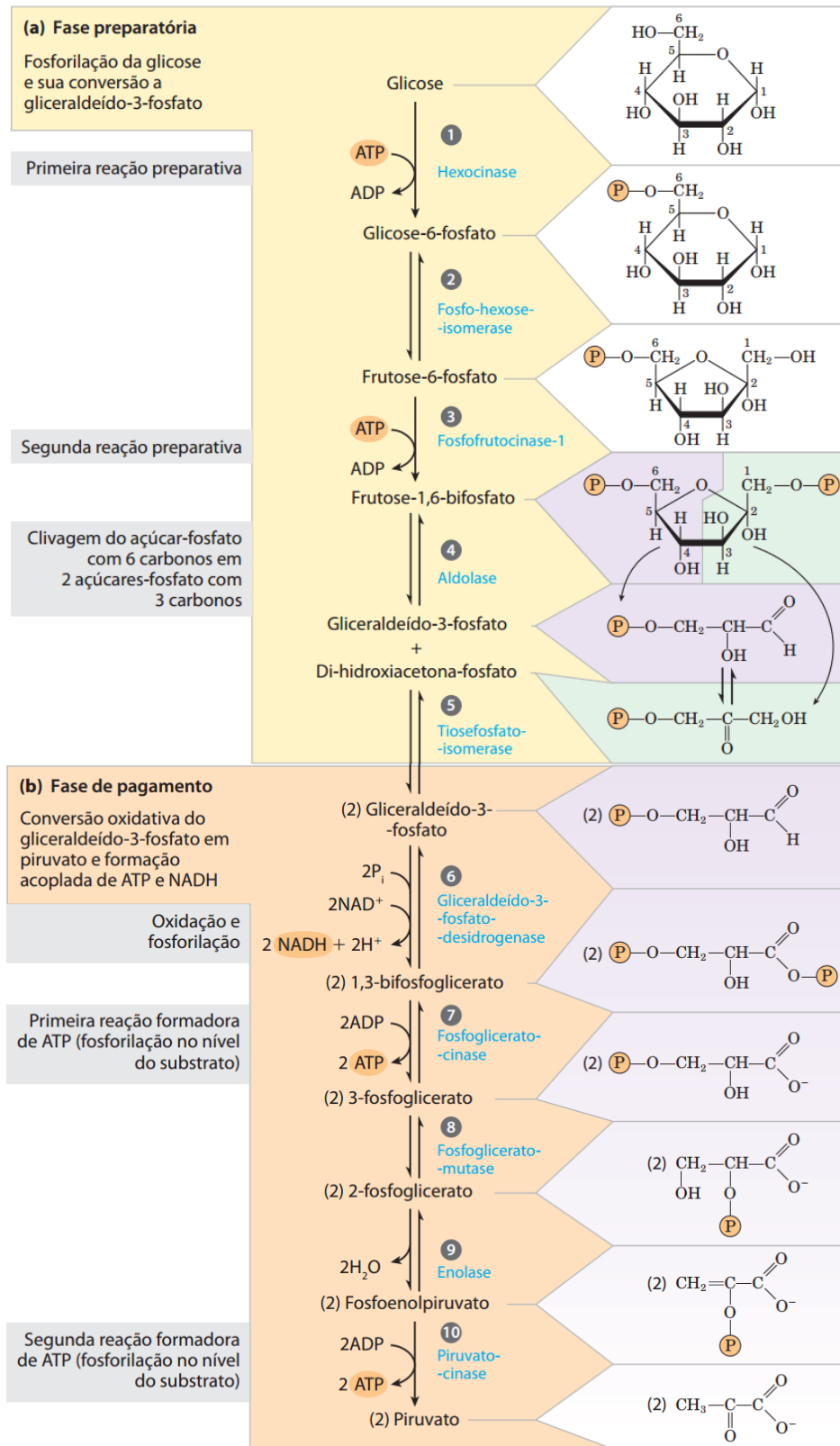
reduzido (NADH) + H⁺. Na próxima etapa, a enzima fosfoglicerato-cinase converte as duas moléculas de 1,3-bifosfoglicerato em duas de 3-fosfoglicerato, a energia livre da reação forma duas moléculas ATP, numa reação de fosforilação em nível de substrato. O 3-fosfoglicerato, por sua vez, é convertido a 2-fosfoglicerato pela fosfoglicerato-mutase. A enzima enolase, converte as moléculas de 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato. Na etapa seguinte, a enzima piruvato-cinase, converte o fosfoenolpiruvato em piruvato e a energia livre da reação é utilizada na síntese de duas moléculas de ATP (Voet *et al.*, 2013; Lehninger *et al.*, 2014).

A glicólise consome dois ATPs na fase preparatória, e produz quatro ATPs e dois NADH + H⁺ na fase de pagamento. O que resulta no rendimento de dois ATPs por molécula de glicose convertida a duas moléculas de piruvato (Lehninger *et al.*, 2014). O piruvato, por sua vez contém a maior parte da energia potencial da glicose, e será extraída no ciclo do ácido cítrico e na fosforilação oxidativa. Na fase preparatória do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs), o piruvato é convertido à Acetil-Coa, o qual será oxidado por um conjunto de enzimas, cujo produto será três moléculas de NADH + H⁺, uma de dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido (FADH₂) e uma de GTP (Lehninger *et al.*, 2014). Os nucleotídeos reduzidos produzidos na glicólise, NADH + H⁺, são transportados para a matriz mitocondrial, por lançadeiras de elétrons. Na membrana mitocondrial interna, os elétrons passam por quatro complexos enzimáticos, componentes do sistema transportador de elétrons. A transferência sequencial dos elétrons gera um gradiente eletroquímico mitocondrial, via transferência de prótons, mediado pelos complexos I, III e IV, da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas. Essa energia motriz é utilizada pela enzima ATP-sintase, que acopla o retorno dos prótons à matriz mitocondrial à síntese de ATP (Lehninger *et al.*, 2014).

A síntese de ATP, tem um importante papel regulatório na via glicolítica. Essa relação dá-se, a partir da interação do ATP com a enzima fosfofrutocinase-1. Em altas concentrações de ATP, o mesmo atua como um inibidor alostérico na fosfofrutocinase-1, reduzindo a afinidade da enzima à frutose-6-fosfato, conseqüentemente diminuindo a conversão de glicose a piruvato, e conseqüentemente a síntese de ATP. Porém, esse estado inibitório pode ser revertido por AMP, ADP e outras moléculas que atuam como ativadores da fosfofrutocinase-1 (Voet *et al.*, 2013). Entretanto, com o aumento de ATP e contínuo

ingresso de glicose na célula, ocorre o desvio da glicose para outras vias, nesse caso, à síntese de reservas. Em um primeiro momento a glicose “excedente” é armazenada especialmente no fígado e no músculo na forma de glicogênio, pelo estímulo alostérico causado na enzima glicogênio-sintase ao aumento de ATP e glicose-6-fosfato. Nesse contexto a função biológica do glicogênio é armazenar unidades de glicose, para rápida oferta em momentos de escassez (Roach *et al.*, 2012; Voet *et al.*, 2013). Entretanto, a contínua oferta de carboidratos da dieta, mantém o influxo de glicose e outros monossacarídeos para a célula além das capacidades de produção e armazenamento na forma de glicogênio. Esse excedente é fonte para a síntese de triglicerídeos e acúmulo no tecido adiposo (Lehninger *et al.*, 2014). O acetil-CoA excedente do ciclo de Krebs hepático é transportado para o citosol, onde por ação da acetil-CoA-carboxilase é carboxilado a malonil-CoA, o precursor de ácidos graxos, sintetizados pela ácido-graxo-sintase. A di-hidroxiacetona-fosfato é o precursor do ácido fosfatídico, utilizado na síntese de triacilgliceróis. O ácido fosfatídico é então hidrolisado, formando o 1,2-diacilglicerol, que por fim é convertido em triglicerídeo em uma transesterificação com um grupo acil-CoA-graxo (Voet *et al.*, 2013). Nesse ponto, os triglicerídeos são transportados do fígado pela lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e armazenados nos adipócitos. Posteriormente, quando o organismo estiver em um estado de jejum prolongado, os triglicerídeos serão mobilizados do tecido adiposo e utilizados para a síntese de ATP pela via da beta-oxidação em diversos tecidos, bem como para a síntese de corpos cetônicos pelo fígado (Guyton *et al.*, 2011).

Figura 8: Esquema das reações que ocorrem na glicólise.

A) Fase de preparatória. B) Fase de pagamento. Fonte: Lehninger *et al.* (2014).

6. REGULAÇÃO CENTRAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS

A ingestão alimentar tem uma profunda relação com fatores associados às condições ambientais, socioculturais (Van Strien *et al.*, 2013; Cruwys *et al.*, 2015; Schrieks *et al.*, 2015) e controles fisiológicos, que remetem a áreas específicas do cérebro, em especial, o hipotálamo (Guyton *et al.*, 2011; Morton *et al.*, 2014; Roh *et al.*, 2016). O hipotálamo ocupa uma posição estratégica no encéfalo, sendo rodeado por estruturas subcorticais do sistema límbico, como a área paraolfatória, o núcleo anterior do tálamo, o hipocampo, as amígdalas, os núcleos da base e a área do septo (Guyton *et al.*, 2011). Além disso, metade do comprimento do hipotálamo é formado pelo núcleo arqueado, que é constituído por dois tipos de neurônios, os orexigênicos, produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao gene agouti (AgRP), e os anorexigênicos, que sintetizam a pro-opiomelanocortina (POMC) e o hormônio estimulante de melanócitos alfa (α -MSH), além do transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) (Morton *et al.*, 2014; Roh *et al.*, 2016). A integração de metabólitos periféricos com o hipotálamo mantém a homeostase do apetite e saciedade em indivíduos saudáveis. Na condição alimentada, o grupo de neurônios anorexigênicos são estimulados pela leptina, insulina e glicose a sintetizarem os neuropeptídeos α -MSH e CART, ao mesmo tempo que inibem a produção dos neuropeptídeos orexigênicos, NPY e AgRP, levando à sensação de saciedade. Porém, quando há um esvaziamento gástrico, as células do estômago liberam o hormônio grelina, que estimula os neurônios orexigênicos a sintetizarem seus neuropeptídeos, NPY e AgRP, aumentando o apetite e, conseqüente, a necessidade de ingestão de alimentar (Barsh e Schwartz, 2002; Voet *et al.*, 2013; Morton *et al.*, 2014) (Figura 9). Além disso, outras moléculas periféricas atuam no controle do apetite, o peptídeo YY (PYY), o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e a colecistoquinina (CCK). A CCK, o PYY e o GLP-1 são secretados no trato gastrointestinal em resposta a ingestão alimentar e estimulam neurônios do núcleo do trato solitário, que por sua vez estimulam neurônios de segunda ordem no núcleo paraventricular a emitirem sinais de saciedade (Barsh e Schwartz, 2002; Voet *et al.*, 2013; Morton *et al.*, 2014).

6.1. REGULAÇÃO HORMONAL DO METABOLISMO

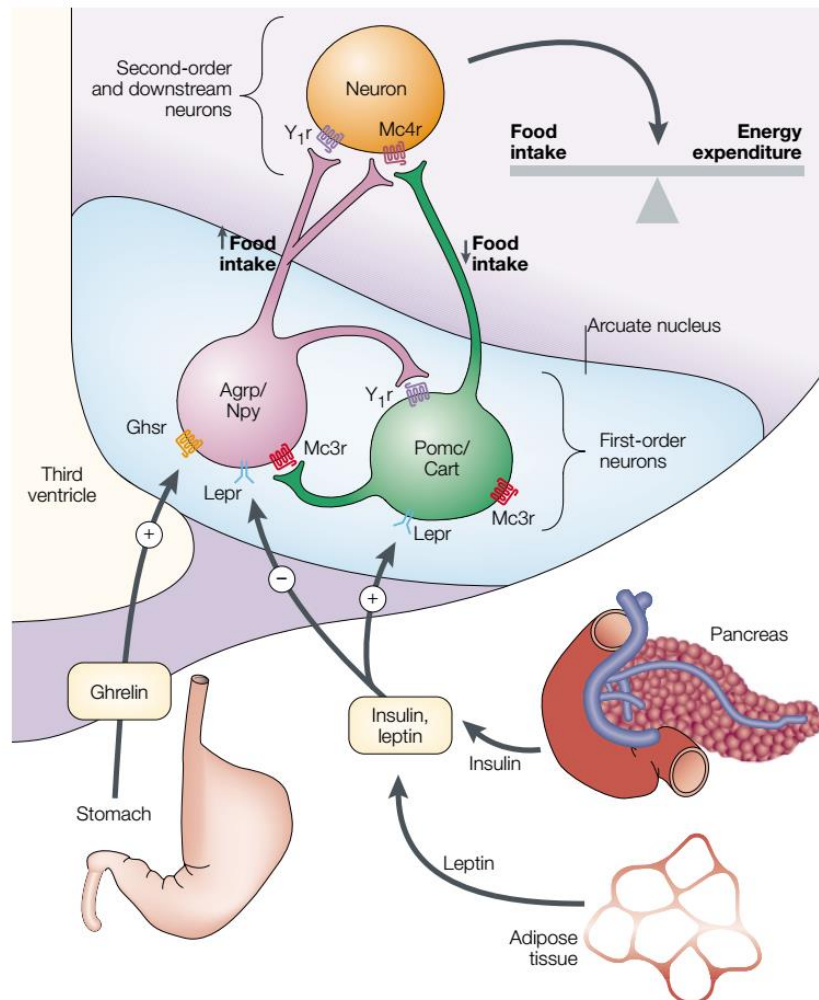
O metabolismo é regulado por hormônios, por isso, é fundamental revisar alguns aspectos relacionados aos seguintes: leptina, glucagon e insulina. A leptina, é um hormônio endócrino produzido no tecido adiposo em níveis proporcionais à gordura corporal. Além de sinalizar saciedade, ela também estimula o gasto energético (Voet *et al.*, 2013). Foi descoberto que o gene mutante, conhecido como obeso (*ob*) em camundongos, causa obesidade comparado com o gene selvagem (*OB*). Esse gene “normal” *OB*, é responsável pela codificação da leptina (Friedman e Halaas, 1998). Camundongos *ob* e indivíduos obesos podem apresentar resistência a leptina, que pode ser caracterizada como relativa ou absoluta (Friedman e Halaas, 1998). Essa alteração ocorre devido a inabilidade da leptina em cruzar a barreira hematoencefálica e consequente incapacidade de interagir com os neurônios alvo. Porém, outra hipótese disserta sobre a regulação negativa dos receptores de leptina em neurônios alvo (Crujeiras *et al.*, 2015).

O glucagon, por sua vez, é um hormônio secretado pelas células α pancreáticas. Sua liberação estimula a manutenção da glicemia por meio da degradação do glicogênio hepático (Campbell e Drucker, 2015). Além disso, o glucagon é um importante hormônio para o cérebro, uma vez que a sua ação evita a neuroglicopenia (Morton *et al.*, 2014).

A insulina é produzida pelas células β pancreáticas, e secretada quando os níveis de glicose sanguínea estão aumentados (Guyton *et al.*, 2011; Lehninger *et al.*, 2014). Ela assume algumas funções biológicas, tais como o estímulo à captação de glicose nos tecidos, síntese de glicogênio no fígado, síntese de lipídios e inibição do apetite (Guyton *et al.*, 2011). Além disso, alguns indivíduos apresentam alterações na ação normal da insulina, como, resistência ao hormônio nos tecidos e/ou a incapacidade de produzir insulina em quantidade suficiente para as funções fisiológicas, podendo resultar em diabetes (Artunc *et al.*, 2016). A Associação Americana de Diabetes (ADA) estabelece os critérios bioquímicos para o diagnóstico da pré-diabetes mellitus e diabetes mellitus (DM) (Tabela 2) (ADA, 2015). A DM pode ser classificada em DM tipo 1, caracterizada pela ausência ou perda das células β pancreáticas, levando à deficiência na produção de insulina; DM tipo 2,

progressiva redução na secreção de insulina, com um quadro de resistência à mesma; e DM gestacional, ocorrendo o diagnóstico de DM no segundo ou terceiro trimestre da gestação (ADA, 2015; WHO, 2016) .

Figura 9: Controle do apetite, regulação hormonal.



A leptina e insulina estimulam POMC/CART e inibem AgRP/NPY levando à sensação de saciedade. Quando os neurônios AgRP e NPY são estimulados por grelina ocorre o aumento do apetite.
Fonte: Barsh e Schwartz (2002).

Tabela 2: Critérios para diagnóstico de pré-diabetes e diabetes

	Pré-diabetes	Diabetes
A1C ¹	5,7 – 6,5%	>6,5%
Glicemia de jejum	100 – 125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
TOTG ²	140 – 199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
TAGP ³	-----	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

1 - Hemoglobina Glicada; 2 - Teste Oral de Tolerância à Glicose; 3 - Teste Aleatório de Glicose Plasmática.
 Fonte: ADA (2015)

No DM tipo 1, os indivíduos fazem uso vitalício de insulino terapia para controle das funções metabólicas, a fim de evitar o desenvolvimento das seguintes complicações: poliúria, polidipsia e glicosúria (Lehninger *et al.*, 2014). No entanto, no DM tipo 2, o desenvolvimento da doença é lento e os sintomas são mais brandos no início, sendo acompanhados do excessivo ganho de peso e obesidade (Artunc *et al.*, 2016). Esses dois fatores estão relacionados com o desenvolvimento de resistência insulínica, causada pela inflamação do tecido adiposo e deposição ectópica de lipídios (Castro *et al.*, 2014; Lehninger *et al.*, 2014). Essa relação é construída pela hipertrofia excessiva dos adipócitos, tornando-os disfuncionais devido ao aumento da secreção da proteína-1 de quimiotaxia de monócitos (MCP-1), que atrai macrófagos, os quais se infiltram e produzem fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Nesse estágio, ácidos graxos são transportados para a circulação e os tecidos, onde são armazenados em gotículas lipídicas ou metabolizados em derivados tóxicos. Tais derivados tóxicos causam a resistência à insulina (Ye, 2013; Castro *et al.*, 2014; Lehninger *et al.*, 2014). Nesse contexto, o desenvolvimento do DM tipo 2 está profundamente relacionado com o desenvolvimento da síndrome metabólica. Ao ponto que a resistência à insulina é um dos principais causadores de hiperglicemia e tem uma íntima relação com a obesidade (Schlaich *et al.*, 2015). Estas duas alterações fazem parte dos critérios de diagnóstico da síndrome metabólica (Tabela 3).

Tabela 3: Critérios para diagnóstico de síndrome metabólica

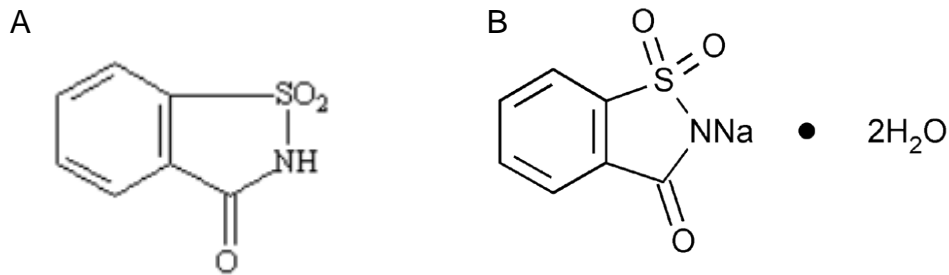
Circunferência da cintura aumentada	
Triglicerídeos	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Colesterol HDL	<40 mg/dL (1,0 mmol/L) para homens <50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres
Pressão sistólica	≥130 mm Hg
Pressão diastólica	≥85 mm Hg
Glicose de jejum	≥100 mg/dL

Fonte: Schlaich *et al.* (2015)

7. SACARINA

Em 1878, Constantine Fahlberg e Ira Remsen descobriram a primeira substância com potencial de adoçar, a sacarina, que, em 1884, já era produzida e distribuída comercialmente (Kauffman e Priebe, 2013). Além de ser usada como adoçante de mesa, também é extensamente aplicada em bebidas gaseificadas e em sobremesas ou produtos alimentícios doces em geral. Além disso, seu poder adoçante também é usado pela indústria de produtos de higiene oral para mascarar o sabor de outros ingredientes (Von Rymon Lipinski, 2000). A estrutura química da sacarina consiste em uma imida *o*-sulfobenzoica, com fórmula química $C_7H_5NO_3S$ (Figura 10A), com coloração branca em estado sólido cristalino, sendo inodora, e possuindo uma solubilidade em água de 2 g/L à 20°C podendo chegar a 40 g/L à 100°C (Von Rymon Lipinski, 2000). No entanto a forma de maior importância é a sacarina sódica, com fórmula química $C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$ (Figura 10B), pois é mais solúvel em água que a sacarina, sendo sua solubilidade de 1000 g/L à 20°C e 3000 g/L à 100°C (Von Rymon Lipinski, 2000).

Figura 10 Estrutura química da Sacarina.



A) sacarina e da B) sacarina sódica. Fonte: Von Rymon Lipinski (2000).

O consumo elevado de sacarina sódica é associado com um sabor residual que tange o amargo e metálico (Von Rymon Lipinski, 2000), sendo esse efeito residual é mascarado com a adição de ciclamato de sódio, formando uma combinação (*blend*) entre os adoçantes (Vincent *et al.*, 1955). A sacarina, assim como outros adoçantes, apresenta uma capacidade adoçante muito superior à sacarose (açúcar branco refinado de mesa), podendo adoçar de duzentas a setecentas vezes mais quando comparado à sacarose de acordo com os critérios legais (Tabela 4) (FDA, 2015). Morini *et al.* (2005) desenvolveram um modelo de aferição para o sabor doce chamado doçura molecular relativa (DMR ou MRS), cuja substância padrão é a sacarose e seu valor de referência é 1. O DMR é uma representação da afinidade ligante-receptor (T1R2/T1R3) e, no caso da sacarina, o DMR é 161, ficando acima do ciclamato (62 DMR), abaixo do aspartame (172 DMR), neotame (1.1057 DMR) e outras substâncias (Tabela 5) (Morini *et al.*, 2005).

Tabela 4: Poder adoçante da sacarina.

Adoçante	Multiplicador de intensidade adoçante comparada com o açúcar de mesa (sacarose)
Sacarina	200 a 700 x
Aspartame	200 x
Sucralose	600 x

Fonte: FDA (2015).

Tabela 5: DMR de adoçantes para receptores T1R2 e T1R3.

Adoçante	DMR
D-glucose	0,26
Sacarose	1
Ciclamato	26
Sacarina	161
Aspartame	172
Neotame	11057

Fonte: Morini *et al.* (2005).

7.1. LEGISLAÇÃO E TOXICIDADE

A legislação brasileira estabelece critérios para classificação, dosagem e consumo diário de adoçantes. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 18/2008 (Anvisa, 2008) legisla sobre o limite máximo de uso de aditivos edulcorantes em alimentos e produtos alimentícios, estabelecendo o limite máximo de 0,015 g (g/100 g ou g/100 mL) para a adição de sacarina e de seus sais (sódico, cálcico e potássico) em alimentos e bebidas, para controle de peso, ingestão controlada e restrição de açúcares. Está estabelecido 0,010 g (g/100 g ou g/100 mL) com substituição total ou parcial de açúcares. Além disso, a RDC 18/2008 (Anvisa, 2008) também salienta a necessidade de rotular os alimentos de acordo com seus atributos, como, “não contém açúcares”, “sem adição de açúcares”, “baixo em açúcares” ou “reduzido em açúcares” ou, ainda, referente aos atributos “baixo em valor energético” ou “reduzido em valor energético”, quando é feita a substituição parcial ou total do açúcar.

A Ingestão Diária Aceitável (IDA), definida pelo Comitê Conjunto FAO/WHO de Peritos em Aditivos Alimentares (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA*) representa uma medida referente à quantidade de aditivo (miligramas) nos alimentos por peso corpóreo (Kg), que pode ser ingerida sem risco à saúde ou à vida. A IDA estabelecida e aceita no Brasil e Mercosul para a sacarina e seus sais é de 0 - 5 mg/kg (JECFA, 1993; ISA, 2016).

É importante que a concentração ingerida de uma substância exógena seja controlada, pois quando ingerida em excesso pode ser danosa ou letal ao organismo. Essa medida é chamada de Dose Letal mediana (DL50, LD50), a qual

pode ser interpretada como a quantidade de uma substância necessária para matar 50% da população. A toxicologia utiliza essa medida para mensurar e garantir a segurança de inúmeras substâncias (Bjeldanes e Shibamoto, 2014). No caso da sacarina, foram estabelecidos valores de DL 50 de 17,5 g/kg para camundongos e 17 g/kg para ratos Wistar, via ingestão oral; e 6,3 g/kg para camundongos e 7,1 g/kg para ratos Wistar via injeção intraperitoneal (Tabela 6) (IARC,1999).

Tabela 6: DL 50 em diferentes modelos experimentais.

Animal	Método	DL 50 g/kg
Camundongo	Oral	17,5
Rato Wistar	Oral	17,0
Camundongo	Intraperitoneal	6,30
Rato Wistar	Intraperitoneal	7,10

Fonte: IARC (1999).

7.2. SACARINA E O METABOLISMO DA GLICOSE

Os distúrbios do metabolismo da glicose envolvem alterações na regulação da glicemia, tais como a tolerância diminuída à glicose e alterações na glicemia de jejum (EXPERT, 1997). Os AANCs são considerados uma alternativa terapêutica antiga para indivíduos com algum distúrbio do metabolismo da glicose, especialmente a DM. Essa perspectiva foi testada por Thompson e Mayer (1959), por meio de um experimento com dois eixos: no primeiro, avaliaram o efeito crônico da adição de sacarina (0,5 a 25 g/Kg de dieta) à dieta padrão e/ou hiperglicídica (65% sacarose) em camundongos obesos hiperglicêmicos e controles; no segundo, avaliaram o efeito agudo com injeções intraperitoneais (10 mg/Kg) e gavagem (100 mg/Kg) em camundongos e ratos Wistar. Os resultados do consumo crônico de sacarina (25 g/Kg) apresentaram redução na glicemia dos camundongos obesos hiperglicêmicos com dieta hiperglicídica no 18º e no 25º dia; nos camundongos magros que receberam a mesma concentração de sacarina, também demonstraram redução na glicemia no 25º dia. Nos testes de ingestão aguda, os camundongos controle, camundongos obesos hiperglicêmicos e ratos Wistar apresentaram

resultados significativos na redução da glicemia com ingestão de sacarina. Outro estudo (Bailey *et al.*, 1997) corrobora com o efeito hipoglicêmico da sacarina, no modelo de consumo crônico de sacarina (5% peso/volume) em camundongos obesos (*ob/ob*) comparado com camundongos magros. Os resultados demonstraram que o consumo de sacarina levou a uma redução na glicemia pelo período de 7 semanas nos camundongos magros, bem como uma redução no TOTG. Os resultados dos camundongos *ob/ob* que consumiram sacarina demonstraram uma redução no peso entre a 4^a e a 7^a semanas, uma ingestão de fluidos maior, uma redução na glicemia e insulina até a 7^a semana de tratamento, e redução no TOTG. Um estudo mais recente, elaborado por Abdelaziz e Ashour Ael (2011), também apresenta resultados hipoglicêmicos em um modelo de consumo de sacarina em ratos *Rattus norvegicus* albinos. Os ratos foram separados em quatro grupos: controle, suplementação sacarina (35 mg/kg de peso corporal), sacarina e vitamina C (150 mg/kg de peso corporal), e sacarina mais vitamina E (35 mg/kg de peso corporal). Os resultados mostraram uma igual redução na glicemia dos três grupos suplementados com sacarina, assim como menores concentrações de triglicerídeos e colesterol nos mesmo grupos comparados com o controle.

Em 2016 (Foletto *et al.*), um estudo realizado com ratos Wistar divididos em dois grupos, grupo controle que recebeu iogurte natural sem aditivos e grupo experimento com iogurte natural e adição de sacarina (0,3%), administrado em 5 dias na semana, pelo período de 14 semanas. Os pesquisadores não encontraram diferença entre os grupos em relação ao ganho de peso, ingestão de calorias e glicemia. Tanto quanto, não houve diferença na concentração de PYY, leptina e insulina no soro.

Na última década, surgiram evidências que questionam os AANCs, em especial a sacarina, quanto ao seu uso terapêutico nos distúrbios do metabolismo da glicose. Como observado no trabalho de Swithers *et al.* (2012), que realizaram experimentos com ratos Sprague-Dawley que receberam 30g de iogurte suplementado (20% de glicose ou 0,3% de sacarina). O grupo suplementado com sacarina, apresentou um aumento no peso entre o 7^o e 14^o dia, também houve um aumento da área sob a curva (ASC) glicêmica nos tempos 0, 4 e 48 min do TOTG. No entanto, quando os ratos foram expostos ao sabor doce e em seguida submetidos à administração de sacarina via gavagem, foi observado um aumento na

glicemia, comparado ao grupo não exposto ao sabor doce. Com base nos mesmos grupos experimentais, não foi observada diferença nos níveis de insulina entre os grupos. Nos animais que receberam dieta hiperlipídica e hipercalórica (35%/kcal de lipídios e 50%/kcal de açúcares), o grupo suplementado com sacarina apresentou um aumento no peso entre o 20^o e o 24^o dias, além do aumento na ASC do TOTG entre os tempos 8 e 16 min, o mesmo grupo apresentou uma redução significativa nos níveis de GLP-1. Os autores justificam o efeito hiperglicêmico causado pelo consumo de sacarina, devido à ativação dos receptores de sabor T1R2 e T1R3 pela sacarina e estímulo para translocação dos transportadores SGLT e GLUT2 intestinais, assim, aumentando a absorção de glicose (Mace *et al.*, 2007; Margolskee *et al.*, 2007).

Esses resultados apontam para uma interação mais complexa do AANCs com a homeostase da glicose. Bem como, observado no estudo elaborado por Suez *et al.* (2014), onde foi investigada a associação entre a ingestão de AANCs e a modulação da composição e função da microbiota intestinal, como um causador de distúrbio do metabolismo da glicose. Essa associação foi sugerida devido à incapacidade que animais de laboratório apresentaram de metabolizar totalmente a sacarina ingerida (Byard e Goldberg, 1973), deixando-a disponível para interação com a microbiota intestinal. Essa hipótese foi investigada utilizando camundongos (C57Bl/6) com suplementação de 10% de adoçantes comerciais nos seguintes grupos: sacarina (5% sacarina, 95% glicose), sucralose (5% sucralose) e aspartame (4% aspartame). Na análise dos resultados, os 3 grupos submetidos à suplementação com adoçantes desenvolveram distúrbio do metabolismo da glicose, demonstrando um aumento na ASC nos tempos 15, 30, 60 e 90 min para o TOTG comparados aos grupos água, glicose e sacarose. Quando os camundongos foram alimentados com uma dieta hiperlipídica (60%/Kcal de lipídios), o resultado foi similar, demonstrando aumento na ASC em todos os tempos (15 a 120 min) no TOTG no grupo que foi suplementado com sacarina comercial comparado aos controles. Para descartar qualquer erro provindo da sacarina comercial, os pesquisadores repetiram o experimento com sacarina pura (0.1 mg mL⁻¹) e foi observado um aumento na ASC em 30, 60 e 90 min do TOTG similar ao teste com sacarina comercial. Com relação aos níveis de insulina de jejum, nenhum dos grupos apresentou alteração após 11 semanas de suplementação com adoçantes. Entretanto, não foi observado um

aumento ASC do TOTG quando os grupos suplementados com adoçantes foram tratados com antibiótico de amplo espectro, gram-negativo (Ciprofloxacina e Metronidazol) e gram-positivo (Vancomicina). Em uma última análise, os pesquisadores submeteram camundongos livres de germes a um transplante de fezes, cujos doadores foram os camundongos suplementados com sacarina comercial e sacarina pura. O resultado foi um aumento em alguns pontos do TOTG, no grupo transplantado sacarina comercial e no grupo transplantado sacarina pura. Os autores apontam que os resultados observados devido ao consumo de sacarina causam alteração da microbiota intestinal, levando ao aumento seletivo de determinados gêneros bacterianos (bacteroides e sub-representação dos clostrídeos) e ocasionando o distúrbio do metabolismo da glicose (Suez *et al.*, 2015).

Por outro lado, estudo clínicos em humanos apontam resultados distintos. Em 1988 (Horwitz *et al.*), os pesquisadores compararam 12 indivíduos não diabéticos e 10 diabéticos tipo 2 com consumo de uma solução não adoçada, adoçada com aspartame (400 mg) e outra adoçada com sacarina (134 mg), em relação à glicemia, níveis de glucagon e insulina no soro, pelo período de uma semana. Os resultados demonstraram que para a glicemia e níveis de glucagon, não houve diferença entre os grupos. Ainda, realizou-se experimento com 10 indivíduos saudáveis (Bryant *et al.*, 2014), com suplementação de glicose (45 g), glicose e aspartame (45 g+150 mg), glicose e sacarina (45 g+20 mg) e glicose e acessulfame-K (45 g+85 mg) randomizados em 4 dias distintos. Os resultados demonstraram que não houve diferença entre a glicemia dos indivíduos estudados.

7.3. SACARINA E EFEITOS SOBRE O METABOLISMO DA GLICOSE NA GESTAÇÃO

O desenvolvimento de diversas doenças na vida adulta, entre elas, aquelas relacionadas aos distúrbios do metabolismo da glicose, estão, ao menos parcialmente, associadas ao estilo de vida do indivíduo. Nesse sentido, diversos estudos têm demonstrado que o estilo de vida materno [alimentação, (in)atividade física, tabagismo, entre outros] exerce efeitos sobre o desenvolvimento metabólico fetal (Hales e Barker, 2013; Marcelino *et al.*, 2013; Stone *et al.*, 2016). Em

contrapartida, o uso de AANCs é uma das estratégias, junto com a mudança no estilo de vida (atividade física e alimentação equilibrada) que pode exercer um efeito sobre a regulação da homeostase da glicose no diabetes gestacional. A sacarina, em especial, foi um dos primeiro AANCs a ser utilizada como substituto do açúcar de mesa e logo teve uma larga comercialização em meados de 1884 (Kauffman e Priebe, 2013). Dessa forma, surgiram diversos estudos sobre seu impacto na saúde.

Nesse contexto, um dos primeiros estudos correlacionando gestação e sacarina foi realizado por Pitkin *et al.* (1971), utilizando primatas da espécie *Rhesus* no último trimestre de gestação, onde a sacarina (4 µg/Kg; marcada com composto radioativo no ¹⁴C) foi infundida na veia dos animais. Os resultados revelaram que a sacarina foi capaz de atravessar a placenta alcançando diversos tecidos fetais, com exceção do SNC. Embora os resultados não tenham apontado efeitos adversos nos tecidos fetais decorrente da infusão aguda de sacarina, eles não descartam que um consumo em longo prazo de sacarina durante a gestação pudesse levar a um acúmulo significativo de sacarina no feto. Posteriormente, os britânicos, Sweatman e Renwick (1982), conduziram um estudo para avaliar os níveis de dose única de [³H]-sacarina e o consumo crônico de sacarina não marcada (5% na dieta) por ratas e filhotes ratos Sprague-Dawley. Os resultados demonstraram que os níveis de [³H]-sacarina fetal tiveram uma redução mais lenta comparado com as mães, similar a estudos anteriores (Pitkin *et al.*, 1971). Além disto, a concentração de sacarina na bexiga e líquido amniótico foi maior durante 24 horas, reduzindo nas 48 horas consecutivas para fetos machos e fêmeas. Contudo, os fetos do modelo de consumo crônico materno não apresentaram uma concentração excessiva na bexiga e em outros tecidos quando comparados com ratos adultos. No estudo de *Droptin et al.* (1985), o grupo de pesquisadores avaliou o possível efeito teratogênico causado pelo consumo de sacarina. Para isso eles utilizaram camundongos albinos fêmeas, divididas no total de 9 grupos, descritos a seguir: 3 grupos que receberam injeção intraperitoneal de sacarina (500, 1.000, e 2.000 mg/kg) no décimo dia de gestação, 3 grupos que receberam sacarina via gavagem diariamente (5, 10, e 25 mg/kg) do quinto ao décimo quinto dia de gestação, e mais 3 grupos que receberam sacarina em infusão na água na proporção de 5, 10 e 20% do 0 ao 17º dia de gestação. Os pesquisadores não encontraram resultados significativos em nenhum dos grupos com relação à teratogênese e mutagenicidade causado pelo consumo de sacarina.

No experimento realizado por Garland *et al.* (1991), os pesquisadores utilizaram um protocolo de suplementação alimentar materna com sacarina (7,5%), para avaliar o impacto fisiológico nos fetos expostos à dieta materna. Os resultados apresentaram uma excreção urinária aumentada de sódio, magnésio, fosfato e amônia; e reduzida de potássio, creatinina, cálcio, ureia e dióxido de carbono, assim como uma diminuição na concentração de vitamina A e folato e aumento de vitamina E no sangue. Com relação aos parâmetros lipêmicos, os filhotes do grupo sacarina apresentaram um aumento nos níveis de colesterol, triglicerídeos e uma redução no HDL.

Von Poser Toigo *et al.* (2015) avaliaram o efeito da exposição materna a suplementação com aspartame (2 g/L) e sacarina (1,35 g/L) em alterações metabólicas e comportamentais na prole de ratas Wistar. O modelo experimental manteve os filhotes com as ratas mães até o desmame, aos 21 dias de vida, quando foram separados até completarem 112 dias. Os resultados apontam para um aumento da glicemia dos filhotes de mães expostas a dieta com aspartame comparado a todos os outros grupos. O grupo suplementado com sacarina não apresentou alterações no perfil lipêmico (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos) e na glicemia.

8. CONCLUSÃO

Os estudos abordados na presente revisão apontam para resultados discordantes com relação à interação do consumo de sacarina e a homeostase da glicose. Ademais, observou-se uma escassez de evidências a respeito do efeito da ingestão de sacarina na gestação, mais especificamente, na glicemia de filhotes. Apesar de alguns estudos demonstrarem que a sacarina exerceu efeitos hipoglicêmicos (Thompson e Mayer, 1959; Bailey *et al.*, 1997; Abdelaziz e Ashour Ael, 2011), indicando a eficácia da substância quanto a sua proposta de mercado no resultado sobre a redução e/ou manutenção do peso e glicemia (Wiebe *et al.*, 2011). Entretanto, uma fração dos estudos apontam para outra direção, onde os resultados da suplementação com sacarina não alteraram a glicemia nos modelos avaliados (Horwitz *et al.*, 1988; Bryant *et al.*, 2014; Foletto *et al.*, 2016). Porém, o mais controverso, são os estudos que demonstraram o efeito inverso da suplementação de AANCs, em especial da sacarina (Swithers *et al.*, 2012; Suez *et al.*, 2014), onde os resultados apresentaram o aumento nos níveis de glicose no sangue.

Com relação à ingestão de sacarina materna, percebeu-se que existe uma interação da com muitos tecidos fetais, capaz de atravessar a placenta (Pitkin *et al.*, 1971; Sweatman e Renwick, 1982; Cohen-Addad *et al.*, 1986). No entanto, nossa busca sobre estudos relacionados ao consumo materno e alterações na homeostase da glicose dos fetos demonstrou uma grande escassez de trabalhos científicos a respeito do tema. Foi encontrado apenas um estudo de Von Poser Toigo *et al.* (2015) e seus resultados demonstraram que a ingestão de sacarina materna, não alterou a glicemia dos fetos.

Mediante esses achados, fica pouco claro o efeito do consumo de sacarina no metabolismo da glicose em indivíduos normais e na gestação, indicando a necessidade de mais estudos científicos. Ademais, os adoçantes ainda são uma estratégia importante no auxílio, entretanto, seu consumo deve ser orientado por um profissional nutricionista e/ou médico.

9. REFERÊNCIAS

ABDELAZIZ, I.; ASHOUR AEL, R. Effect of saccharin on albino rats' blood indices and the therapeutic action of vitamins C and E. **Hum Exp Toxicol**, v. 30, n. 2, p. 129-37, Feb 2011. ISSN 0960-3271.

ADA, A. D. A. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. **Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association**, v. 33, n. 2, p. 97, 2015. ISSN 0891-8929.

ANVISA, A. N. D. V. S. **Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008**. ANVISA, A. N. D. V. S. Brasil 2008.

ARTUNC, F. et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. **Nat Rev Nephrol**, v. advance online publication, 10/17/online 2016. ISSN 1759-507X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.145> >.

BAILEY, C. et al. Antihyperglycaemic effect of saccharin in diabetic ob/ob mice. **Br J Pharmacol**, v. 120, n. 1, p. 74-8, Jan 1997. ISSN 0007-1188 (Print) 0007-1188.

BARSH, G. S.; SCHWARTZ, M. W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. **Nat Rev Genet**, v. 3, n. 8, p. 589-600, 08//print 2002. ISSN 1471-0056. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrg862> >.

BERMÚDEZ-RATTONI, F. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 209-217, 2004. ISSN 1471-003X.

BJELDANES, L. F.; SHIBAMOTO, T. **Introdução à Toxicologia de Alimentos**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2014. ISBN 978-85-352-7118-8.

BRYANT, C. E. et al. Non-nutritive sweeteners: no class effect on the glycaemic or appetite responses to ingested glucose. **Eur J Clin Nutr**, v. 68, n. 5, p. 629-31, May 2014. ISSN 0954-3007.

BYARD, J. L.; GOLDBERG, L. The metabolism of saccharin in laboratory animals. **Food Cosmet Toxicol**, v. 11, n. 3, p. 391-402, Jun 1973. ISSN 0015-6264 (Print) 0015-6264 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199497> >.

CALVO, S. S.-C.; EGAN, J. M. The endocrinology of taste receptors. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 4, p. 213-227, 2015. ISSN 1759-5029.

CAMPBELL, J. E.; DRUCKER, D. J. Islet [alpha] cells and glucagon[mdash]critical regulators of energy homeostasis. **Nat Rev Endocrinol**, v. 11, n. 6, p. 329-338, 06//print 2015. ISSN 1759-5029. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.51> >.

CASTRO, A. V. et al. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, n. 6, p. 600-9, Aug 2014. ISSN 0004-2730.

CHANDRASHEKAR, J. et al. The receptors and cells for mammalian taste. **Nature**, v. 444, n. 7117, p. 288-294, 2006. ISSN 1476-4687 (Electronic)

0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108952> >.

COHEN-ADDAD, N. et al. In utero-exposure to saccharin: a threat? **Cancer Lett**, v. 32, n. 2, p. 151-4, Aug 1986. ISSN 0304-3835 (Print)

0304-3835. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3756841> >.

CRINO, M. et al. The Influence on Population Weight Gain and Obesity of the Macronutrient Composition and Energy Density of the Food Supply. **Curr Obes Rep**, v. 4, n. 1, p. 1-10, Mar 2015. ISSN 2162-4968.

CRUJEIRAS, A. B. et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. **Life Sciences**, v. 140, p. 57-63, 11/1/ 2015. ISSN 0024-3205. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515002593> >.

CRUWYS, T.; BEVELANDER, K. E.; HERMANS, R. C. J. Social modeling of eating: A review of when and why social influence affects food intake and choice. **Appetite**, v. 86, p. 3-18, 3/1/ 2015. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666314004383> >.

DROPKIN, R. H. et al. Effects on mouse embryos of in utero exposure to saccharin: teratogenic and chromosome effects. **Arch Toxicol**, v. 56, n. 4, p. 283-7, Feb 1985. ISSN 0340-5761 (Print)

0340-5761.

EXPERT, C. O. T. D. A. C. O. D. M. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, n. 7, p.

1183-1197, 1997. Disponível em: <
<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/20/7/1183.full.pdf>>.

FISCHER, A. et al. Evolution of bitter taste receptors in humans and apes. **Molecular biology and evolution**, v. 22, n. 3, p. 432-436, 2005. ISSN 0737-4038.

FOLETTTO, K. C. et al. Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. **Appetite**, v. 96, p. 604-10, Jan 1 2016. ISSN 0195-6663.

FOOD DRUG ADMINISTRATION, F. **Additional information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the United States** 2015.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763-770, 10/22/print 1998. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/27376> >.

GARDNER, C. et al. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives. **A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association**, v. 35, n. 8, p. 1798-1808, 2012. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/35/8/1798.full.pdf> >.

GARLAND, E. M. et al. Effects of in utero and postnatal sodium saccharin exposure on the nutritional status of the young rat. I. Effects at 30 days post-birth. **Food Chem Toxicol**, v. 29, n. 10, p. 657-67, Oct 1991. ISSN 0278-6915 (Print)
0278-6915.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. **Diabetes research and clinical practice**, v. 103, n. 2, p. 176-185, 2014. ISSN 0168-8227.

GUYTON, A. C. et al. **Guyton and Hall textbook of medical physiology / John Hall. – 12th ed.** 12ED. Elsevier, 2011. ISBN 8480868198.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. **Int J Epidemiol**, v. 42, n. 5, p. 1215-22, Oct 2013. ISSN 0300-5771.

HALLDORSSON, T. I. et al. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 3, p. 626-33, Sep 2010. ISSN 0002-9165.

HORWITZ, D.; MCLANE, M.; KOBE, P. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. **Diabetes Care**, v. 11, n. 3, p. 230-4, Mar 1988. ISSN 0149-5992 (Print)

0149-5992.

IARC, I. A. F. R. O. C. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. FRANCE, v. 73, p. 683, 1999. ISSN 1017-1606.

ISA, I. S. A. Low calorie sweeteners: Role and benefits. 2016.

JECFA, J. F. W. E. C. O. F. A. **Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants**. ORGANIZATION, W. H. 1993.

KAUFFMAN, G. B.; PRIEBE, P. M. The discovery of saccharin: a centennial retrospect. **Ambix**, 2013.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger principles of biochemistry, 6th edition**. 6th. New York: W.H. Freeman, 2014. ISBN 9781429234146.

LEVITSKY, D. A.; PACANOWSKI, C. R. Free will and the obesity epidemic. **Public Health Nutr**, v. 15, n. 1, p. 126-41, Jan 2012. ISSN 1368-9800.

MACE, O. J. et al. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. **J Physiol**, v. 582, n. Pt 1, p. 379-92, Jul 1 2007. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nat Rev Endocrinol**, v. 9, n. 1, p. 13-27, Jan 2013. ISSN 1759-5029.

MARCELINO, T. et al. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. **Neuroscience**, v. 246, p. 28-39, 2013. ISSN 0306-4522.

MARGOLSKEE, R. F. et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 38, p. 15075-15080, 2007. ISSN 0027-8424.

MARTIN, A. A. et al. Modulation of sweet preference by the actual and anticipated consequences of eating. **Appetite**, v. 107, p. 575-584, Sep 8 2016. ISSN 0195-6663.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. D. V. S. Brasil 1997.

MORINI, G.; BASSOLI, A.; TEMUSSI, P. A. From small sweeteners to sweet proteins: anatomy of the binding sites of the human T1R2_T1R3 receptor. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 17, p. 5520-5529, 2005. ISSN 0022-2623.

MORTON, G. J.; MEEK, T. H.; SCHWARTZ, M. W. Neurobiology of food intake in health and disease. **Nat Rev Neurosci**, v. 15, n. 6, p. 367-378, 06//print 2014. ISSN 1471-003X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3745> >.

MUECKLER, M.; THORENS, B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n. 2–3, p. 121-138, 4// 2013. ISSN 0098-2997. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299712000842> >. Acesso em: 2013/6//.

NELSON, G. et al. Mammalian sweet taste receptors. **Cell**, v. 106, n. 3, p. 381-390, 2001. ISSN 0092-8674.

PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Rev. nutr**, v. 19, n. 6, p. 741-760, 2006. ISSN 1415-5273.

PETHERICK, E. S.; GORAN, M. I.; WRIGHT, J. Relationship between artificially sweetened and sugar-sweetened cola beverage consumption during pregnancy and preterm delivery in a multi-ethnic cohort: analysis of the Born in Bradford cohort study. **Eur J Clin Nutr**, v. 68, n. 3, p. 404-7, Mar 2014. ISSN 0954-3007.

PITKIN, R. M. et al. Placental transmission and fetal distribution of saccharin. **Am J Obstet Gynecol**, v. 111, n. 2, p. 280-6, Sep 15 1971. ISSN 0002-9378 (Print)
0002-9378.

RENWICK, A. G. The intake of intense sweeteners—an update review. **Food additives and contaminants**, v. 23, n. 4, p. 327-338, 2006. ISSN 0265-203X.

RINALDI, A. E. M. et al. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, p. 58, 2016. ISSN 1758-5996.

ROACH, P. J. et al. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. **Biochem J**, v. 441, n. 3, p. 763-87, Feb 1 2012. ISSN 0264-6021.

RODER, P. V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. **Exp Mol Med**, v. 48, p. e219, 03/11/online 2016. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1038/emm.2016.6>>.

ROGERS, P. J.; BRUNSTROM, J. M. Appetite and energy balancing. **Physiology & behavior**, v. 164, n. Pt B, p. 465-71, Oct 1 2016. ISSN 1873-507X (Electronic)

0031-9384 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059321> >.

ROH, E.; SONG, D. K.; KIM, M.-S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. **Exp Mol Med**, v. 48, p. e216, 03/11/online 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2016.4> >.

SAINZ, E. et al. The G-protein coupling properties of the human sweet and amino acid taste receptors. **Developmental neurobiology**, v. 67, n. 7, p. 948-959, 2007. ISSN 1932-846X.

SCHLAICH, M. et al. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 2, p. 148-157, 2015. ISSN 2213-8587. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70033-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70033-6) >. Acesso em: 2016/11/03.

SCHRIEKS, I. C. et al. Moderate alcohol consumption stimulates food intake and food reward of savoury foods. **Appetite**, v. 89, p. 77-83, 6/1/ 2015. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666315000306> >.

STONE, V. et al. Food restriction during pregnancy alters brain's antioxidant network in dams and their offspring. **Free radical research**, v. 50, n. 5, p. 530-541, 2016. ISSN 1071-5762.

STRINGER, D. M.; ZAHRAKKA, P.; TAYLOR, C. G. Glucose transporters: cellular links to hyperglycemia in insulin resistance and diabetes. **Nutr Rev**, v. 73, n. 3, p. 140-54, Mar 2015. ISSN 0029-6643.

SUEZ, J. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**, v. 514, n. 7521, p. 181-6, Oct 9 2014. ISSN 0028-0836.

SUEZ, J. et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. **Gut Microbes**, v. 6, n. 2, p. 149-55, 2015. ISSN 1949-0976.

SWEATMAN, T. W.; RENWICK, A. G. Tissue levels of saccharin in the rat during two-generation feeding studies. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 62, n. 3, p. 465-73, Mar 15 1982. ISSN 0041-008X (Print)

0041-008x.

SWITHERS, S. E. et al. Experience with the high-intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. **Behavioural brain research**, v. 233, n. 1, p. 1-14, 2012. ISSN 0166-4328.

THOMPSON, M.; MAYER, J. Hypoglycemic effects of saccharin in experimental animals. **Am J Clin Nutr**, v. 7, n. 1, p. 80-5, Jan-Feb 1959. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165.

TRUMBO, P. et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. **J Am Diet Assoc**, v. 102, n. 11, p. 1621-30, Nov 2002. ISSN 0002-8223 (Print)

0002-8223.

VAMADEVAN, V.; BERTOFT, E. Structure-function relationships of starch components. **Starch-Stärke**, v. 67, n. 1-2, p. 55-68, 2015. ISSN 1521-379X.

VAN STRIEN, T. et al. Emotional eating and food intake after sadness and joy. **Appetite**, v. 66, p. 20-25, 7/1/ 2013. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666313000743> >.

VENTURA, A. K.; MENNELLA, J. A. Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 14, n. 4, p. 379-84, Jul 2011. ISSN 1363-1950.

VINCENT, H. C. et al. A Taste Panel Study of Cyclamate-Saccharin Mixture and of Its Components. **Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)**, v. 44, n. 7, p. 442-446, 1955. ISSN 0095-9553.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level**: John Wiley and Sons New York: 2013.

VON POSER TOIGO, E. et al. Metabolic and feeding behavior alterations provoked by prenatal exposure to aspartame. **Appetite**, v. 87, p. 168-174, Apr 2015. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25543075> >.

VON RYMON LIPINSKI, G.-W. Sweeteners. In: (Ed.). **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000. ISBN 9783527306732.

WHO. **Global health observatory data repository**: World Health Organization Geneva 2015.

_____. Global report on diabetes. **World**, 2016.

WIEBE, N. et al. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 123, 2011. ISSN 1741-7015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-123> >.

YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of medicine**, v. 7, n. 1, p. 14-24, 03/09 2013. ISSN 2095-0217
2095-0225. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936017/> >.

ZHAO, G. Q. et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. **Cell**, v. 115, n. 3, p. 255-266, 2003. ISSN 0092-8674.