

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Cíntia Reis

**Efeitos do Adoçante Dietético (Aspartame) e da Sacarose
no Peso Corporal e na Ingestão Calórica
de Ratos Wistar**

Porto Alegre

2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Efeitos do Adoçante Dietético (Aspartame) e da Sacarose
no Peso Corporal e na Ingestão Calórica
de Ratos Wistar

Cíntia Reis

Orientador: Prof. Dr. Marcello Casaccia Bertoluci

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2010

Este projeto recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Aos meus pais, Nair e Gilberto,
ao “paidrasto” Voltaire,
por acreditarem nas minhas escolhas; e,
ao Marcus pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcello Casaccia Bertoluci, pela consideração de ter aceitado a orientação, por depositar sua confiança em mim, e, fazer possível a realização desse projeto.

A Prof^a. Dr^a. Maria Flávia Marques Ribeiro, pela dedicação e por contribuir para o meu crescimento profissional.

Às colegas e amigas, Fernanda Feijó e Kelly Foletto, pelo companheirismo durante toda a jornada.

Às bolsistas de iniciação científica, Alice e Bruna, pelo auxílio e empenho demonstrado nesses dois anos.

A toda equipe do Laboratório de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial Marta, Fabíola e Eduardo, pela colaboração do início ao fim da pesquisa.

A todos os colegas e professores da Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo convívio e aprendizado.

Aos meus amigos, amigas e familiares, pelo carinho, paciência e incentivo.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização dessa dissertação de mestrado.

“Faci quod potui, faciant meliora potents”

Aforismo Latino

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
RESUMO.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 OBESIDADE.....	5
2.1.1 Definição e Epidemiologia.....	5
2.1.2 O balanço energético, sua regulação e a relação com a obesidade.....	6
2.2A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL.....	9
2.2.1 Controle central e periférico da ingestão alimentar.....	9
2.2.2 A composição da dieta no controle da ingestão alimentar.....	12
2.3A SACAROSE, A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL.....	16
2.3.1 A Sacarose.....	16
2.3.1.1 Definição, estrutura química e recomendação de ingestão.....	16
2.3.1.2 A relação da sacarose com a ingestão alimentar e o IMC.....	17
2.4O ASPARTAME, A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL.....	20
2.4.1 Os Edulcorantes.....	20
2.4.2 O Aspartame.....	22
2.4.2.1 Definição, estrutura química e recomendação de ingestão.....	22
2.4.2.2 A relação do aspartame com a ingestão alimentar e o peso corporal.....	24

3. OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo Geral.....	30
3.2 Objetivos Específicos.....	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
5. ARTIGO (ARTICLE).....	44
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ad libitum: À vontade

ADA: Associação Americana do Diabetes

ADs: Adoçantes artificiais

AgRP: Peptídeo relacionado ao Agouti

AHA: American Heart Association (Associação Americana de Cardiologia)

ANOVA one way: Análise de variância de uma via

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARC: núcleo arqueado

BE: Balanço Energético

BAS: Bebidas Adoçadas com Sacarose

CART: Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina

CC: Calorias Consumidas

CG: Calorias Gastas

CCK: Colecistoquinina

CRH: Hormônio Liberador da Corticotropina

DE: Densidade Energética

DM II: Diabetes Mellitus tipo 2

EDs: Edulcorantes

FDA: Food and Drug Administration (Agência americana reguladora de alimentos e drogas)

GLP-1: Peptídeo Semelhante ao Glucagon -1

IA: Ingestão Alimentar

IDA: Ingestão Diária Aceitável

IFC: Insulina da Fase-Cefálica

IMC: Índice de Massa Corporal

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Junta de Peritos em Aditivos Alimentares)

LHA: Hipotálamo Lateral

MCH: Hormônio Concentrador da Melanina

NPY: Neuropeptídeo Y

OMS: Organização Mundial da Saúde

OXA: Orexina-A

PFA: Área Perifornical

PNAD: Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios

POF: Pesquisa de Orçamentos Familiares

POMC: Pró-opiomelanocortina

PVN: Núcleo Paraventricular

PYY: Peptídeo YY

SEC: Sistema Endocanabinóide

SNC: Sistema Nervoso Central

TRH: Hormônio Liberador de Tirotropina

UCP-1: Proteína desacopladora 1

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Principais mecanismos e fatores que determinam o balanço energético.	7
Figura 2. Resumo dos diferentes níveis de controle da homeostase energética.....	10
Figura 3. Representação esquemática das principais vias do encéfalo envolvidas na regulação do comportamento alimentar.....	11
Figura 4. Estrutura química da sacarose.....	16
Figura 5. Estrutura química do aspartame.....	22

FIGURAS DO ARTIGO (ARTICLE FIGURES)

Figure 1. Cumulative Weight Gain in 21 weeks.....	56
Figure 2. Mixed Model Analysis of 12 Weeks (for the intervention groups).....	57
Figure 3. Total Caloric Intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks.....	58
Figure 4. Chow Caloric intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks.....	59
Figure 5. Cumulative Weight Gain in 12 Weeks.....	60
Figure 6. Cumulative Caloric Intake Corrected by Rat Weight in 12 Weeks.....	61
Figure 7. Cumulative Chow Intake Corrected by Rat Weight in 12 Weeks.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO (ARTICLE TABLES)

Table 1. Protocol management of the diets.....	63
Table 2. Summary of measures and cumulative total caloric intake, cumulative total chow and yogurt or corrected by weight or final weight.....	64

RESUMO

A substituição da sacarose por adoçantes artificiais (ADs) com o objetivo de controle do peso corporal não é consenso entre os pesquisadores. Nos últimos anos, o uso de ADs, como o aspartame, tem sido associado ao aumento da sensação de fome e/ou da ingestão alimentar. Para determinar se o uso do aspartame ou da sacarose pode ter efeito sobre o peso corporal e a ingestão calórica foram realizados dois experimentos. No primeiro, ratos adultos machos Wistar (n=16) com peso inicial médio de 200-300g foram distribuídos em quatro grupos (n=4/grupo) e receberam ração e água *ad libitum* além das seguintes dietas: C1 (controle - ração e água *ad libitum*); C2 (controle iogurte – 30mL/dia de iogurte natural puro); Sacarose (30mL/dia de iogurte com sacarose 20%) e Aspartame (30mL/dia de iogurte com aspartame 0,4%). Os animais foram acompanhados durante 12 semanas na fase de intervenção e mais 9 semanas a fim de estudar possível reversibilidade do ganho de peso. O controle semanal do peso; e, o controle diário da ingestão da dieta e da ração realizou-se através de balança de precisão. O aspartame promoveu maior ganho de peso que a sacarose (9^a e 10^a semana) ($p < .05$) e que C1 (1^a-10^a semana) ($p < .05$). A sacarose teve menor consumo de ração que C1 e C2 ($p < .05$) e menor velocidade de ganho de peso ($p = .03$) comparado a C2. A fim de aumentar o poder do estudo foi realizado um segundo experimento (n=40) com exposição às dietas durante 12 semanas. O aspartame promoveu maior ganho de peso, consumo calórico total, de ração comparado à sacarose, e foi semelhante a C2. O grupo sacarose consumiu menos ração que o grupo aspartame, C1 e C2 ($p < .05$). Os animais que não consumiram 70% da dieta foram excluídos. Para a análise dos dados foi utilizada ANOVA one way e o teste complementar de Fisher ($p < .05$). Os resultados indicam que há efeitos significativos da sacarose e do aspartame sobre o peso corporal e a ingestão calórica. Enquanto que o aspartame se comportou de maneira semelhante a C2, a sacarose pareceu fornecer maior saciedade, levando a menor consumo calórico e menor ganho de peso corporal. Outros estudos são necessários para esclarecer os mecanismos metabólicos e/ou hipotalâmicos envolvidos no efeito da sacarose.

1. INTRODUÇÃO

Os adoçantes dietéticos são constituídos por edulcorantes (EDs), os responsáveis pelo sabor adocicado⁽¹⁾. Os EDs, os quais possuem capacidade adoçante superior à da sacarose, podem ser naturais ou sintéticos, e de baixo ou inexistente valor calórico. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permite a utilização de 15 EDs no Brasil⁽²⁾, sendo que os mais comercializados são o aspartame, a sacarina e o ciclamato.

Presentes em mais de 6000 produtos, como refrigerantes, sucos de frutas, gelatinas, iogurtes e geléias; os EDs foram usados inicialmente por portadores de diabetes mellito para proporcionar o sabor doce sem a adição de calorias. Recentemente, passaram a fazer parte da dieta de muitas pessoas, como substituto da sacarose, com o objetivo de restrição calórica para a manutenção de um peso saudável. Contudo, os EDs têm o seu consumo aumentado em todo mundo coincidindo com a alta incidência e prevalência de sobrepeso e obesidade⁽³⁻⁵⁾.

Esta associação pode ser coincidente ou causal, de modo que qualquer direção é plausível, pois existem controvérsias em relação ao uso de EDs e o seu papel no balanço energético. Enquanto alguns estudos sugerem que a exposição a EDs possa auxiliar no controle do peso corporal⁽⁶⁻¹¹⁾, ou não encontram ação sobre a saciedade^{a(12-19)}, outros têm demonstrado aumento da sensação de fome^b ou da ingestão alimentar⁽²⁰⁻²⁶⁾.

O primeiro relato da associação dos EDs ao apetite^c foi em 1986, quando Hill e Blundell⁽²⁰⁾ observaram que soluções com aspartame promoviam aumento da sensação de fome, e, ao mesmo tempo, diminuía a motivação pelo consumo

^a Saciedade é o processo que leva à inibição “do comer mais”, a adiar a refeição seguinte.

^b Fome é a sensação consciente do desejo mental para comer.

^c Apetite - será utilizado o significado de apetite abrangendo todo o campo da ingestão, seleção, motivação e preferências alimentares.

do sabor doce. Wurtman⁽²⁶⁾ sugeriu que o aspartame poderia diminuir as concentrações de serotonina promovendo aumento na ingestão alimentar. No entanto, em 1991, Rogers et al. afirmaram que o aspartame induziria à saciedade por potencializar a liberação de colecistoquinina retardando o esvaziamento gástrico⁽⁹⁾.

A segurança do aspartame como aditivo alimentar é estudada há mais de 20 anos não havendo indícios concretos da relação entre seu consumo e problemas de saúde ^(27,28). Porém, seus efeitos sobre a fome, a saciedade e o impacto no peso corporal permanecem contraditórios e não conclusivos.

A sacarose, carboidrato simples presente em grande variedade dos alimentos, tem seu consumo associado ao aumento de peso⁽²⁹⁾, a ponto da American Heart Association (AHA – Associação Americana de Cardiologia) lançar uma declaração recomendando a sua redução na alimentação dos americanos⁽³⁰⁾; entretanto, vários estudos epidemiológicos têm encontrado relação inversa entre o índice de massa corporal (IMC)^d e a ingestão de carboidratos⁽³¹⁻³⁴⁾.

Diante dos resultados controversos publicados até o momento, são necessários mais estudos sobre o papel do aspartame e da sacarose no peso corporal e na ingestão alimentar, a fim de esclarecer suas possíveis ações nos mecanismos de fome, saciação^e e saciedade.

^d IMC= Peso(kg)/Altura(m)² - A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece o IMC como padrão internacional em estudos epidemiológicos de avaliação nutricional.

^e Saciação é o processo que leva à cessação da alimentação.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A OBESIDADE

2.1.1 Definição e Epidemiologia

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal com prejuízo à saúde⁽³⁵⁾. Na maioria das vezes, o diagnóstico é expresso através do IMC^f, por ser um método de fácil mensuração, baixo custo e ter relação com a morbi-mortalidade⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Nos últimos 30 anos, observa-se um aumento significativo nas doenças associadas à obesidade, como diabetes mellitus tipo II (DM2)^(39,40), doenças cardiovasculares^(41,42), hipertensão^(43,44) e alguns tipos de câncer⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Estima-se que em todo mundo existam mais de 300 milhões de adultos obesos⁽⁴⁸⁾. Nos Estados Unidos, entre 1980 e 2002, duplicou o número de obesos com mais de 20 anos⁽⁴⁹⁾. No Brasil cerca de 40% da população encontra-se com excesso de peso; e destes, a obesidade atinge 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres adultas⁽⁵⁰⁾.

Esse aumento da obesidade não é restrito aos adultos. A obesidade cresce em todos os grupos de idade e raciais, bem como em ambos os sexos. Em 2010, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁵¹⁾, 43 milhões de crianças menores de 5 anos estarão com excesso de peso. Entre os idosos observa-se um aumento expressivo no número de obesos⁽⁵²⁾.

^f IMC \geq 30Kg/m² = obesidade em adultos; possui pontos de corte diferenciados para crianças e idosos (OMS, 1998).

A epidemia da obesidade, tanto nos países desenvolvidos como nas chamadas economias em transição^(53,54), tem implicações sociais e econômicas⁽⁵⁵⁾ e representa um grave problema de saúde pública. Recentemente, a má alimentação e o sedentarismo levando ao sobrepeso foram nomeados como a segunda causa mais comum de morte nos Estados Unidos, atrás apenas do uso do tabaco⁽⁵⁶⁾.

Haja vista a elevada incidência e prevalência, o desenvolvimento de tratamento e prevenção é urgente. No entanto, a ingestão de alimentos, o gasto energético e o armazenamento de gordura são regulados por um complexo sistema neuroendócrino representando um desafio para a compreensão da etiologia da obesidade⁽⁵⁷⁾.

2.1.2 O balanço energético, sua regulação e a relação com a obesidade

O balanço energético (BE) é definido como a relação entre a quantidade de calorias consumidas (CC) e gastas (CG), durante um determinado período, simplificado na equação:

$$\text{BE} = \text{CC} - \text{CG}$$

Em condições normais, as calorias consumidas (CC) são metabolizadas para manter a taxa metabólica basal, a termogênese, a função muscular e de todos os órgãos⁽⁵⁸⁾. As calorias em excesso serão armazenadas no tecido adiposo em forma de gordura⁽⁵⁹⁾ (Figura1).

O excesso de peso corporal e conseqüente acúmulo de tecido adiposo visceral é resultado do desequilíbrio no BE. Embora os fatores genéticos estejam relacionados com a suscetibilidade para o ganho de peso, os fatores ambientais e o estilo de vida, geralmente são os maiores responsáveis pelo surgimento da obesidade⁽⁶⁰⁾.

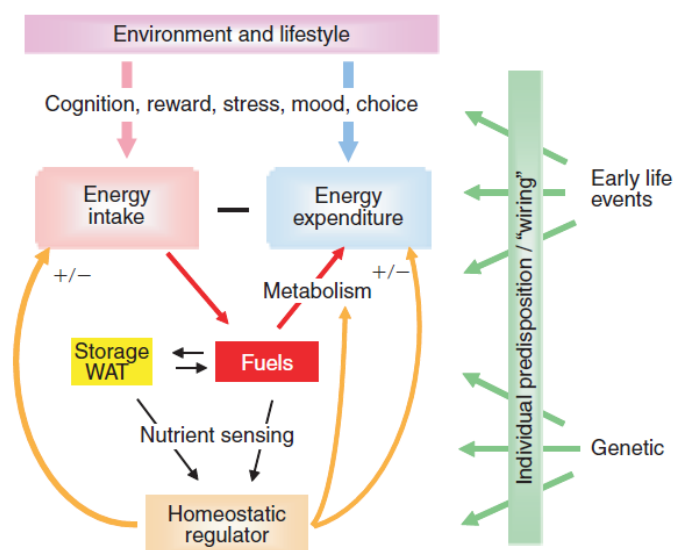


Figura 1. Principais mecanismos e fatores que determinam o balanço energético (Lenard and Berthoud, 2008). Environment and lifestyle= Ambiente e estilo de vida; Cognition, reward, stress, mood, choice=Cognição, recompensa, estresse, humor, escolha; Energy intake= Consumo de energia; Energy expenditure=Gasto energético; Metabolism=Metabolismo; Fuels=Combustíveis (Nutrientes); Storage WAT= Estoque de gordura (tecido adiposo); Nutrient sensing=sensores dos nutrientes; Homeostatic regulator=Regulador Homeostático; Individual predisposition/"wiring"=Predisposição individual ; Early life events=Eventos do início da vida ; Genetic=Genética

Atualmente, o ambiente em que vivemos é considerado obesogênico, pois induz, por vários meios, a adoção de comportamentos não saudáveis, como a ingestão de alimentos altamente calóricos e o sedentarismo.

Gerritor et al⁽⁶¹⁾ observaram, nos últimos 40 anos, um aumento de 3.100 kcal/dia para 3.900 kcal/dia na dieta dos americanos e níveis estáveis de atividade física. O National Health and Nutrition Examination⁽⁶²⁾ (Exame Nacional de Saúde e Nutrição) encontrou um aumento diário no consumo de energia entre

1971 e 2000, de 168 kcal em homens e de 335 em mulheres, às custas da ingestão de carboidratos que subiu de 60 a 70 g/dia.

No Brasil, os dados sobre o padrão alimentar são escassos. A Pesquisa de Orçamentos Familiares⁽⁵⁰⁾ (POF 2002-2003) identificou que a participação de macronutrientes na dieta é de 59,6% de carboidratos, 12,8% de proteínas e 27,6% de lipídios. O único nutriente acima do valor estabelecido pelas recomendações nutricionais foi a fração sacarose dos carboidratos, representada por 13,7% das calorias. Os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios⁽⁶³⁾ (PNAD 2008) mostraram que apenas 10,2% dos brasileiros praticam atividade física regularmente.

O resultado do aumento de CC e da estabilização ou diminuição de CG é o estabelecimento de um BE positivo, conseqüentemente ocorrerá aumento do peso e dos estoques de gordura corporais; e, caso isso ocorra por um período longo de tempo, instala-se a obesidade.

O número de fatores que regulam o BE em seres humanos é grande e deriva da complexa integração de muitos fatores intrínsecos e extrínsecos. Envolve os mecanismos da sensação de fome, que levam à procura de alimentos e a ingeri-los; a sensação de prazer na ingestão de alimentos, que leva a continuar com uma refeição; a sensação de saciação, que leva a interromper uma refeição; e, a sensação de saciedade que, leva a adiar a refeição seguinte.

Com relação ao controle da ingestão, o hipotálamo integrará os sinais relacionados ao trato gastrintestinal, os sinais com origem no metabolismo de macronutrientes e os sinais químicos do sistema nervoso central e do periférico, que são anabólicos ou catabólicos. Além disso, esses sinais são associados a fatores psicossociais, culturais e comportamentais.

2.2A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL

2.2.1 Controle central e periférico da ingestão alimentar

O peso corporal está sob controle homeostático mediado pela regulação da ingestão alimentar (IA) e do gasto energético. A regulação periférica da IA inclui sinais de saciedade e sinais de adiposidade, enquanto que o controle central é realizado por vários efetores, incluindo neuropeptídeos, neurotransmissores monoaminérgicos e o sistema endocanabinóide⁽⁶⁴⁾.

Os sinais de saciedade e os de adiposidade interagem com outros fatores no hipotálamo e em outras partes do sistema nervoso central (SNC) para controlar o apetite. De um modo geral, quando uma refeição é consumida, a mistura de macronutrientes⁹ estimula a secreção de peptídeos da saciedade⁽⁶⁵⁾ pelo trato gastrointestinal. Estes peptídeos incluem a colecistoquinina (CCK), o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY) que através do nervo vago, atingem o núcleo do trato solitário (NTS), no tronco encefálico caudal. Do NTS fibras aferentes são projetadas para o núcleo arqueado (ARC), onde ocorre a integração dos sinais de saciedade com os sinais de adiposidade (Figura 2).

Os sinais de adiposidade⁽⁶⁶⁾, que compreendem à leptina e à insulina, provocam mudanças na sensibilidade do encéfalo aos sinais de saciedade de acordo com a proporção de gordura corporal. No estado alimentado, por exemplo,

⁹ Macronutrientes – carboidratos, lipídios (ou gorduras) e proteínas.

ocorre o aumento da insulina/leptina sinalizando para os neurônios da região do ARC a necessidade de sintetizar peptídeos anorexígenos, tais como a pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) elaborando uma resposta de saciação (Figura 2). Em contrapartida, durante a privação da alimentação há o processo inverso, representado pela diminuição da insulina/leptina, onde os circuitos neurais ficarão menos sensíveis aos sinais de saciedade sinalizando a necessidade de síntese de peptídeos orexígenos; tais como, neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP), estimulando a IA (Figura 2).

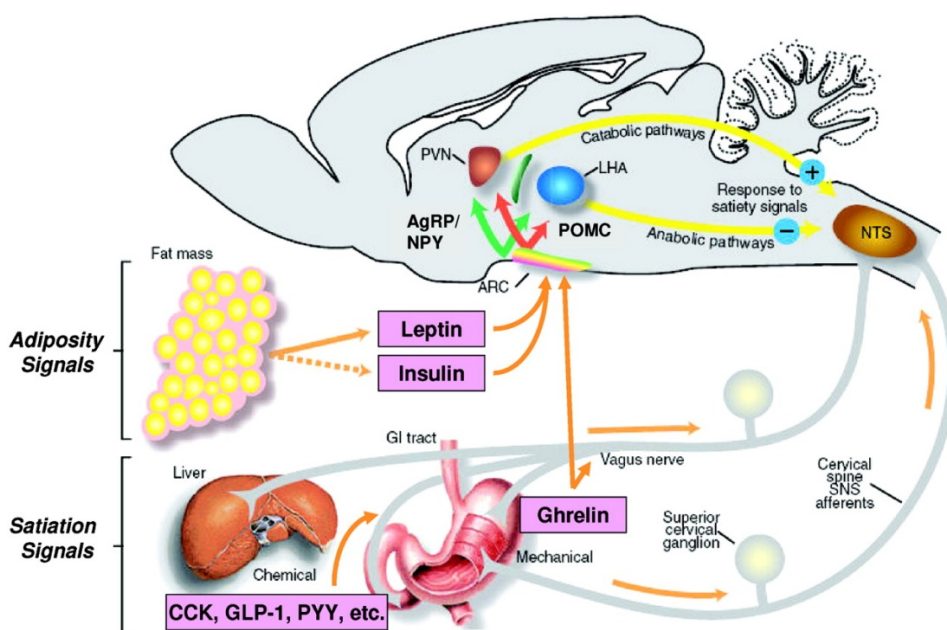


Figura 2. Resumo dos diferentes níveis de controle da homeostase energética (Woods and Alessio, 2008). Adiposity Signals=sinais de adiposidade, Satiating Signals=Sinais de Saciação, Fat mass=massa de gordura, Liver=fígado, CCK =colecistoquinina, GLP-1=peptídeo semelhante ao glucagon 1, PYY=peptídeo YY, GI tract=Trato gastrointestinal, Ghrelin=Grelina, Leptin=Leptina, Insulin=Insulina, ARC=núcleo arqueado, AgRP=peptídeo relacionado ao Agouti, NPY=neuropeptídeo Y, POMC=pró-opiomelanocortina, PVN=núcleo paraventricular, LHA=hipotálamo lateral, NTS=Núcleo do trato solitário.

Outras áreas do encéfalo estão envolvidas no controle da IA; o núcleo paraventricular (PVN), que produz peptídeos anorexígenos como o hormônio

liberador de tiotropina (TRH), o hormônio liberador da corticotropina (CRH) e ocitocina; e o hipotálamo lateral (LHA) e área perifornical (PFA), que secretam os orexígenos, hormônio concentrador de melanina (MCH) e a orexina-A (OXA)⁽⁶⁷⁾ (Figuras 2 e 3).

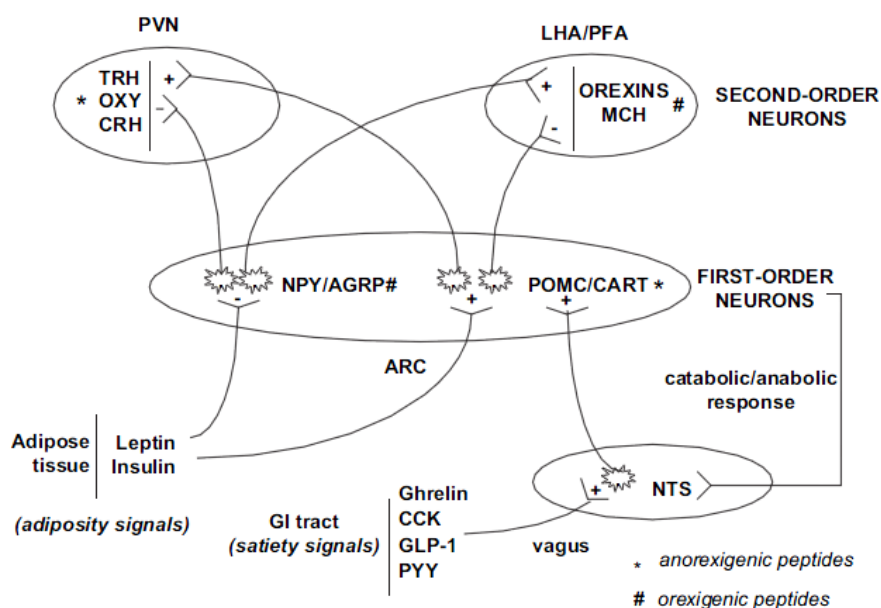


Figura 3. Representação esquemática das principais vias do encéfalo envolvidas na regulação do comportamento alimentar (E. Valassi et al, 2008). ARC=núcleo arqueado, NTS=núcleo do trato solitário, CCK=colecistoquinina, GLP-1=peptídeo semelhante ao glucagon 1 peptídeo, PYY= peptídeo YY, Ghrelin=Grelina, PVN=núcleo paraventricular, LHA=hipotálamo lateral, PFA=área perifornical, NPY=neuropeptídeo Y, AGRP=peptídeo relacionado ao Agouti, POMC=pró-opiomelanocortina, CART= transcrito regulado pela cocaína e anfetamina, CRH=hormônio liberador da corticotropina, TRH=hormônio liberador de tireotrofina, OX=oxitocina, MCH=hormônio concentrador de melanina. Adiposity Signals=sinais de adiposidade, Satiety Signals=Sinais de Saciedade, GI tract=Trato gastrointestinal. *anorexigenic peptides=peptídeos anorexígenos #orexigenic peptides=peptídeos orexígenos

Os neurotransmissores monoaminérgicos têm ações diferentes no controle da IA. Agentes análogos à serotonina são desenvolvidos pela indústria farmacêutica como adjuvantes no tratamento para perda de peso, a partir das observações da forte relação inversa entre seus níveis e o consumo de alimentos⁽⁶⁸⁾. Os efeitos da dopamina sobre a ingestão alimentar dependerão da região do SNC em estudo; na região mesolímbica, contribui para o aumento da IA⁽⁶⁹⁾, enquanto que a sinalização via ARC dorsomedial parece inibir a IA⁽⁷⁰⁾. A

noradrenalina poderá aumentar ou diminuir a IA dependendo do tipo de receptor adrenérgico envolvido⁽⁷¹⁾.

O interesse no sistema endocanabinóide (SEC) na regulação da IA se desenvolveu recentemente. A hiperativação do SEC, central ou periféricamente, favorece processos metabólicos que podem levar ao ganho de peso, lipogênese e a distúrbios na homeostase da glicemia⁽⁷²⁾, além de processos neurosensoriais que regulam a fome e a saciedade mediadas por peptídeos de ação central como NPY, a melanocortina, o GLP-1 e a grelina⁽⁷³⁾.

2.2.2 A composição da dieta no controle da ingestão alimentar

A composição de macronutrientes, o tamanho das refeições, a densidade de energia^h, as propriedades físicasⁱ e as qualidades sensoriais dos alimentos^j, também contribuem na modulação da saciação e da saciedade⁽⁷⁴⁾. Indivíduos obesos apresentam uma tendência a consumir maior quantidade de alimentos de alta densidade energética⁽⁷⁵⁾. Além disso, desde a década 70, se presencia o aumento do tamanho das porções dos alimentos⁽⁷⁶⁾, em sua maioria ricos em gordura e carboidratos simples.

Rolls et al.⁽⁷⁷⁾ realizaram um estudo aumentando o tamanho da porção de todos os alimentos servidos em 2 dias. O consumo de energia em ambos os dias

^h Densidade de energia é a quantidade de energia (calorias ou joules) em um determinado alimento. É geralmente apresentada como o número de calorias por grama de alimento (kcal / g).

ⁱ Propriedades Físicas dos alimentos – exemplo: textura e viscosidade

^j Qualidades sensoriais são características dos alimentos e materiais percebidas pelos sentidos da visão, olfato, gosto, tato e audição.

teve um aumento significativo de 26% para homens e mulheres. Os participantes relataram maior saciação, porém não houve compensação do excesso de energia consumida ao longo do primeiro dia reduzindo o consumo no segundo dia. Estes dados mostram que os efeitos do tamanho das porções podem persistir durante vários dias, resultando em substanciais aumentos de consumo de alimentos e energia.

Um inquérito de base populacional foi realizado em 2003 na cidade de São Paulo⁽⁷⁸⁾, a fim de identificar o tamanho das porções dos alimentos consumidos e comparar com as informações contidas no Guia Alimentar para a População Brasileira^{k(79)}. Foi encontrado que as porções dos grupos de verduras e legumes, e leite e derivados são menores que o proposto pelo guia; enquanto que alimentos pobres em valor nutritivo, mas com alto valor energético apresentaram porções maiores que o recomendado.

A densidade energética (DE) depende da composição de macronutrientes e do teor de umidade de alimentos e/ou bebidas. A gordura (9 kcal/g) é o mais energético dos macronutrientes, seguido por carboidratos e proteínas (4kcal/g). A umidade reduz a densidade energética dos alimentos, pois contribui para o peso, mas não em energia, mesmo naqueles alimentos ricos em gorduras⁽⁸⁰⁾. A DE tem influência importante sobre o consumo alimentar, porém o entendimento de como afeta a saciação e a saciedade é limitado.

Em um experimento⁽⁸¹⁾, os indivíduos foram servidos em todas as suas refeições, a DE foi manipulada (3 dietas com DE diferentes) e o tamanho da porção foi mantido constante. Houve consumo de quantidade semelhante de

^k Guia Alimentar para a População Brasileira - é um instrumento oficial que define as diretrizes alimentares a serem utilizadas na orientação de escolhas mais saudáveis de alimentos pela população brasileira a partir de 2 anos de idade (fonte – Ministério da saúde 2004).

alimento independente da variação na DE. O consumo do grupo com baixa DE foi 30% menor, apesar da redução de energia e os indivíduos se classificaram satisfeitos. Quando se consome refeições com menor DE, a ingestão energética diária tende a ser menor.

Flood-Obbagy et al.⁽⁸²⁾ compararam dietas com a mesma DE, mas com diferentes propriedades físicas. Testaram como diferentes formas de consumo de maçã antes do almoço (maçã inteira, compota de maçã, suco de maçã, com ou sem fibras adicionadas) poderiam influenciar na refeição posterior. O resultado foi que comer a maçã inteira reduziu a ingestão no almoço até 15%, e houve aumento na saciedade em comparação com compota de maçã e com ambos os sucos. Esse estudo mostra que outras propriedades, como as físicas, devem ser consideradas.

Os fatores sensoriais têm efeito sobre a IA. Alimentos com melhor palatabilidade têm o consumo aumentado⁽⁸³⁾, tanto em estudos experimentais controlados⁽⁸⁴⁾, como em observacionais⁽⁸⁵⁾, embora haja diferença na magnitude do efeito⁽⁸⁶⁾ entre eles, r (0.5 a 0.9) e r (0.26 a 0.48), respectivamente.

Wansink et al.⁽⁸⁷⁾ mostraram que o consumo *ad libitum* de sopa foi fortemente influenciado pelos estímulos visuais. Os indivíduos, convidados a experimentar uma sopa *ad libitum*, foram divididos em dois grupos: um em que a taça de sopa era normalmente servida, e o outro em que a quantidade de sopa era auto-preenchida de acordo com o consumo sem o conhecimento do participante. Vinte minutos após a refeição, foi dado um questionário solicitando-lhes que estimassem a taxa de sopa que acreditavam ter ingerido (em gramas e calorias). Os participantes do auto-preenchimento comeram cerca de 73% a mais, representando um aumento de 113 kcal. As percepções sobre a quantidade de

ingestão foi semelhante entre os grupos. Esses resultados apontam que a indicação visual pode influenciar o quanto se espera consumir e quanto realmente se consome, pois aqueles que tinham a taça normal de sopa acabavam monitorando seu consumo.

Yeomans et al.⁽⁸⁸⁾ encontraram que uma simples manipulação de palatabilidade conseguida através da adição de uma pequena quantidade de orégano resultou em maior ingestão de alimentos.

A atratividade do alimento depende, em grande parte, da estimulação dos receptores oro-sensoriais que o alimento fornece com o seu sabor. Um dos elementos mais potentes é o sabor doce. O sabor doce pode ser obtido através da ingestão de alimentos e/ou bebidas que contenham carboidratos ou naqueles que há utilização de adoçantes dietéticos, porém o poder de saciação dos carboidratos e dos adoçantes dietéticos ainda é controverso⁽⁸⁹⁾.

A sacarose é um dos carboidratos mais estudados, tanto pela quantidade e frequência com que é encontrada na natureza, como pela sua importância na alimentação humana. Os adoçantes dietéticos contêm edulcorantes (EDs) com poder de doçura superior à sacarose fornecendo nenhuma ou pouca energia. O aspartame é um dos EDs mais comercializados.

Nesse sentido, observa-se um grande interesse sobre o papel no controle da ingestão alimentar e do peso corporal da adição de sacarose e de aspartame na dieta. Ambos fornecem doçura podendo diferir ou não em suas ações no apetite, na saciação e/ou na saciedade.

2.3A SACAROSE, A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL

2.3.1 A Sacarose

2.3.1.1 Definição, estrutura química e recomendação de ingestão

A sacarose ($C_{12}H_{22}O_{11}$), popularmente conhecida como açúcar de mesa, é um carboidrato do tipo dissacarídeo^l composto pelos monossacarídeos^m glicose e frutose unidos por ligações glicosídicas α 1,2 (Figura 4). Possui 4 kcal/g e é encontrada em todas as plantas que sofrem o processo de fotossíntese, e sua maior extração para uso comercial se dá através da cana de açúcar e da beterraba⁽⁹⁰⁾.

A recomendação dietética⁽⁹¹⁾ para o consumo de sacarose adicionada aos alimentos é de até 25% da energia total diária. Entende-se por "adição" de sacarose a que é acrescentada para adoçar preparações, além das intrínsecas nos alimentos industrializados, como refrigerantes, sobremesas (bolos, sorvetes).

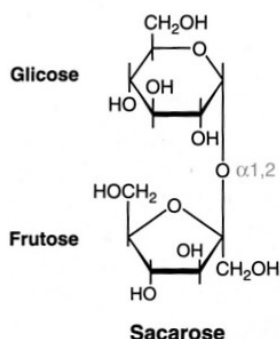


Figura 4. Estrutura química da sacarose

^l Dissacarídeo - união de 2 monossacarídeos ligados covalentemente por ligação O-glicosídica.

^m Monossacarídeos – são os açúcares simples, p ex. glicose, frutose.

A glicose e a frutose são incolores, solúveis em meio aquoso, formam sólidos cristalinos e possuem sabor adocicado. A glicose ($C_6H_{12}O_6$) é o principal monossacarídeo do sangue, o mais distribuído na natureza e desempenha um papel central no metabolismo. É o substrato energético universal para as células humanas e fonte de carbono para a síntese de outros compostos, que pertencem ou não à classe dos carboidratos, como por exemplo, pode ser convertida em lipídeos, aminoácidos e ácidos nucleicos. Após a glicose ser transportada para dentro das células, ela sofre fosforilação e assim participará em várias rotas metabólicas: glicóliseⁿ, via pentose-fosfato^o e síntese de glicogênio^p. A regulação do metabolismo da glicose está sob controle da insulina e do glucagon^(90,92).

A frutose ($C_6H_{12}O_6$), conhecida como o açúcar das frutas, é o mais doce de todos os monossacarídeos e o segundo mais comum na dieta. A primeira etapa do seu metabolismo, assim como o da glicose, é a fosforilação e os produtos serão intermediários da rota glicolítica^(90,92).

2.3.1.2 A relação da sacarose com a ingestão alimentar e o IMC

A ingestão de carboidratos facilmente digeríveis, como a sacarose, promove glicemia pós-prandial e concentrações de insulina maiores do que os carboidratos complexos. O resultado é a oxidação pós-prandial de carboidratos em detrimento da oxidação de gorduras, contribuindo para o aumento da gordura

ⁿ Glicólise – uma das principais rotas para a produção de ATP.

^o Via pentose-fosfato – um desvio da primeira etapa da glicólise.

^p Glicogênio – forma de armazenamento da glicose, fígado e músculo possuem as maiores reservas.

corporal. As rápidas mudanças na concentração de glicose no sangue são associadas com menor eficiência na saciedade⁽⁹³⁾. Existem estudos em ratos em que a sacarose estimulou o apetite e levou ao consumo extra de energia da dieta, além de resultar em hiperinsulinemia, dislipidemia e excesso de gordura abdominal^(94,95).

Giraud et al.⁽⁹⁶⁾ comparando ratos que ingeriram uma dieta rica em gordura, com os que ingeriram dieta rica em carboidratos, os últimos tiveram maior expressão do gene NPY no núcleo arqueado. Esta mudança na expressão do gene NPY foi acompanhada por uma supressão acentuada da expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1), indicando capacidade diminuída para a termogênese e conseqüente acúmulo de gordura corporal.

Vários relatos^(29,97-99) sugerem que dietas com alto índice glicêmico^q ou ricas em carboidratos aumentam o risco para a obesidade também em seres humanos, porém estudos epidemiológicos mostram relação inversa entre o consumo de carboidratos e o IMC^(31-34,100). Embora haja limitações nessas observações para se estabelecer causa-efeito, no Estudo Longitudinal sobre o Envelhecimento, o Baltimore Longitudinal Study of Aging^r, um maior consumo de carboidratos esteve relacionado com menor ganho anual de IMC e circunferência da cintura^{s(101)}.

Na literatura científica são escassos os estudos de intervenção sobre o tipo de carboidrato e a influência no peso corporal. No entanto, um grande número de pesquisas mostra que a carga glicêmica^t não tem relação⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ ou é inversa ao

^q Índice Glicêmico - uma escala de resposta glicêmica a uma quantidade fixa de carboidrato (50 g) quando comparado à resposta glicêmica de um alimento padrão, geralmente glicose ou pães.

^r Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) - é um estudo de coorte multidisciplinar realizado no Gerontology Research Center (GRC), em Baltimore, Maryland (EUA).

^s Circunferência da cintura - medida antropométrica preconizada pela OMS na avaliação de risco metabólico.

^t Carga Glicêmica - é o produto do índice glicêmico pela quantidade de carboidratos

IMC⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾, mesmo quando ajustada para o consumo total de energia. Como a carga glicêmica reflete a qualidade e a quantidade dos carboidratos consumidos, se supõem que a alta carga glicêmica possa ser obtida à custa de alimentos ricos em sacarose.

Raben et al⁽¹⁰⁸⁾ compararam os efeitos de dietas ricas em sacarose, amido, e gorduras, durante 14 dias em mulheres obesas e em mulheres com peso normal. O consumo de energia foi de 13% e 12% menores nas dietas de amido e de sacarose, respectivamente. O gasto de energia em 24hs foi significativamente maior no grupo da dieta com sacarose. O maior consumo de energia da dieta com sacarose foi explicado pela quantidade de sacarose oferecida através de líquidos. Em geral, líquidos são menos eficientes no aumento da saciedade e na supressão da ingestão alimentar que os sólidos.

Esta diferença entre alimentos sólidos e líquidos na capacidade de saciação e o reflexo no peso corporal é bem discutida. A ingestão de bebidas adoçadas com sacarose/frutose (BAS) está sendo considerada um importante contribuinte no ganho de peso e no aumento do risco de DM2 e doenças cardiovasculares⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

Schulze et al.⁽¹¹²⁾ acompanharam 50.000 enfermeiros por dois períodos de 4 anos (1991-1995 e 1995-1999) e o maior consumo de BAS foi associado com maior ganho de peso. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, as mulheres que aumentaram o consumo de BAS no primeiro período e o mantiveram em níveis elevados tiveram um ganho de 8 kg durante os dois períodos; enquanto que as mulheres que diminuíram o consumo de BAS no primeiro período e mantiveram baixos os níveis de ingestão aumentaram em média 2,8 kg durante os dois períodos.

Palmer et al.⁽¹¹³⁾ acompanharam 40.000 mulheres afro-americanas por seis anos. O aumento no consumo de 1 porção de BAS por semana produziu menor ganho de peso (4,1kg) comparado às que ingeriram 1 porção ao dia (6,8kg). Esses estudos indicam que a forma como o carboidrato é oferecido, isto é, líquido ou sólido, pode levar ao consumo de energia extra.

Estudos de intervenção em longo prazo, randomizados, controlados sobre a relação de diferentes tipos de carboidratos no controle do peso corporal e na ingestão alimentar são necessários; e, especial atenção deve ser dada aos possíveis efeitos de confusão provenientes de outras alterações de macronutrientes, bem como da forma com que são oferecidos.

2.4O ASPARTAME, A INGESTÃO ALIMENTAR E O PESO CORPORAL

2.4.1 Os Edulcorantes

Os edulcorantes (EDs) são aditivos alimentares naturais ou sintéticos de baixo ou inexistente valor energético, com poder adoçante superior ao da sacarose⁽¹⁾. Os EDs são utilizados não só em alimentos, mas também na indústria farmacêutica, mascarando características organolépticas dos fármacos, e, em produtos para a higiene bucal⁽¹¹⁴⁾.

Recentemente, a ANVISA, agência regulamentadora, revisou os limites máximos de uso dos EDs⁽²⁾ para alimentos seguindo normas internacionais e

avaliações toxicológicas de comitês científicos que assessoram o Codex Alimentarius^u e a União Européia, bem como referências do Food and Drug Administration (FDA)^v. A ingestão diária aceitável (IDA) dos EDs, expressa em mg da substância/kg de massa corporal, segue a estabelecida pelo Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)^w.

No Brasil, são 15 os EDs para uso: sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartame, acessulfame K, sucralose, maltitol, lactitol, isomaltitol e neotame (sintéticos); manitol, sorbitol, stévia, taumatina, eritritol e xilitol (naturais). Entre os EDs mais comercializados estão o aspartame, a sacarina e o ciclamato, comumente utilizados, por exemplo, em adoçantes dietéticos, refrigerantes e gomas de mascar.

Os adoçantes dietéticos foram pesquisados e desenvolvidos para atender às necessidades de portadores de diabetes para proporcionar o sabor doce sem a adição de calorias; porém, nos últimos 30 anos, observa-se aumento na procura por adoçantes com o objetivo da manutenção de um peso saudável.

Desse modo, os adoçantes dietéticos são considerados desde a Portaria nº 29 de 13 de janeiro de 1998, Alimentos para Fins Especiais⁽¹¹⁵⁾, seja para controle do peso, para dietas com ingestão controlada de açúcares ou para dietas com restrição de açúcares.

^u Codex Alimentarius - fórum internacional de normalização sobre alimentos têm como finalidade proteger a saúde da população.

^v Food and Drug Administration (FDA) - órgão governamental americano que faz o controle dos alimentos, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

^w Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) - comitê científico, vinculado à Organização para Alimentos e Agricultura das Nações Unidas e à Organização Mundial da Saúde, que faz a análise da segurança de uso de aditivos para alimentos.

2.4.2 O Aspartame

2.4.2.1 Definição, estrutura química e recomendação de ingestão

O aspartame ($C_{14}H_{18}N_2O_5$) ou éster metílico do dipeptídeo fenilalanina e ácido aspártico, é um edulcorante não-nutritivo que possui poder adoçante cerca de 160-220 vezes maior que a sacarose e fornece 4 kcal/kg, valor que se torna desprezível devido à baixa quantidade ingerida (Figura 5). O aspartame foi descoberto por acaso em 1965 nos Estados Unidos, por J. M Schlatter, quando este tentava desenvolver um fármaco para o tratamento de úlceras⁽¹¹⁶⁾.

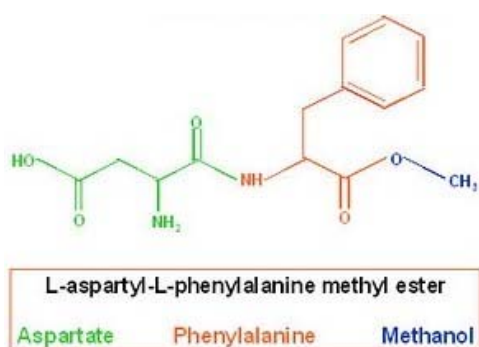


Figura 5. Estrutura química do aspartame

A utilização do aspartame em alimentos foi possível só em 1981 e ele pode vir a ser o aditivo alimentar mais estudado já aprovado pela FDA em termos de números totais de estudos realizados antes da aprovação. Pesquisas sobre a segurança⁽¹¹⁷⁾ no uso dos EDs, não só do aspartame, foram iniciados no final da década de 60, e, continuam até os dias atuais. Alguns cientistas apontam

relações entre os EDs e linfomas, leucemias, câncer da bexiga, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, autismo e lúpus eritematoso sistêmico⁽¹¹⁸⁾. A ADA (Associação Americana do Diabetes) afirma que os consumidores podem desfrutar com segurança dos EDs nutritivos e não nutritivos quando dentro das ingestões de referência⁽¹¹⁹⁾.

Diversas questões científicas continuaram a ser levantadas após a aprovação do aspartame, em grande parte preocupadas com a toxicidade de seus componentes - os aminoácidos, aspartato e fenilalanina, e o metanol - embora a exposição alimentar a estes componentes seja muito maior que ao aspartame. Uma porção de leite desnatado fornece cerca de 6 vezes mais fenilalanina e 13 vezes mais ácido aspártico, enquanto uma porção de suco de tomate tem cerca de 6 vezes mais metanol que uma bebida de volume igual adoçada com aspartame⁽¹¹⁹⁾. Ainda há metanol em sucos de frutas, em diferentes concentrações: 64mg/L no suco de laranja; 83mg/L no suco de maçã; 183mg/L no suco de pomelo.

Apenas pessoas com Fenilcetonúria - um erro inato do metabolismo, causado pela ausência ou deficiência de fenilalanina hidroxilase, que converte a fenilalanina em tirosina - devem evitar alimentos com aspartame, pois não conseguem metabolizar a fenilalanina⁽¹²⁰⁾. O FDA exige que os alimentos que contenham aspartame exibam a seguinte informação no rótulo: "fenilcetonúricos: contém fenilalanina"⁽¹²¹⁾.

O aspartame possui estrutura cristalina, solubilidade em água e álcool, embora seja insolúvel em lipídeos oleosos e gordurosos. Não deve ser utilizado em altas temperaturas, uma vez que se decompõe acima de 130 graus. Quando

adicionado a alimentos ou bebidas, a estabilidade do aspartame está sujeita à influência do pH, da temperatura e da intensidade de luz.

A ingestão diária aceitável estabelecida pelo JECFA é de 40mg/kg de peso corporal. Atualmente, o aspartame é encontrado em mais de 6000 produtos, tais como adoçantes dietéticos, refrigerantes, sucos de frutas, gelatinas, iogurtes e geléias.

2.4.2.2 A relação do aspartame com a ingestão alimentar e o peso corporal

O uso de aspartame como um substituto da sacarose, potencialmente, oferece uma maneira de ajudar as pessoas a reduzir a densidade energética, e assim, possibilitar a manutenção ou perda de peso sem modificar a palatabilidade. No entanto, os relatos da eficácia do uso de adoçantes para o controle do peso corporal e ingestão alimentar são contraditórios.

A controvérsia começou em 1986 quando, Hill e Blundell⁽²⁰⁾ relataram que o consumo de solução com aspartame resultou em aumento do apetite, em comparação com a condição de controle. Especificamente, eles compararam os efeitos da glicose (188 kcal), soluções de aspartame (3 kcal) e água pura em avaliações sobre o apetite várias horas após o consumo em um grupo de estudantes. Embora a sensação de fome não necessariamente resulte em ingestão alimentar esses resultados não podem ser ignorados.

Tordoff et al.⁽²¹⁾ observaram que concentrações diferentes de aspartame em uma goma de mascar aumentaram a sensação de fome, mas não proporcionalmente às concentrações. Foi sugerido que o sabor doce aumentou a fome através de reflexos cefálico-hepáticos.

A fase cefálica da alimentação refere-se às respostas autonômicas e endócrinas à estimulação dos sistemas sensoriais localizada principalmente na cavidade orofaríngea⁽¹²²⁾. A exposição oral a alimentos saborosos, especialmente os doces, é seguida por liberação de insulina da fase-cefálica (IFC) e por uma queda correspondente na concentração de glicose no plasma⁽¹²³⁾. Essa queda na glicose plasmática que segue à IFC pode estar associada a sensações de fome e aumento da ingestão alimentar em curto prazo. Alguns autores não conseguiram demonstrar a secreção de insulina após a ingestão de substâncias com EDs⁽¹²⁴⁾; ou não encontraram efeito significativo⁽¹²⁵⁾.

Appleton et al.⁽¹²⁶⁾ investigaram os efeitos de gosto doce e de energia sobre o apetite em curto prazo em 20 mulheres que consumiam habitualmente ou não bebidas adoçadas com aspartame. O estudo foi baseado na proposta que os efeitos do sabor doce no apetite podem variar como resultado da experiência de doçura. As consumidoras que não consumiam habitualmente bebidas adoçadas com aspartame mostraram um aumento na sensação de fome. Efeitos sobre a ingestão de energia não diferiram entre os grupos. A falta de resposta ao sabor doce nas consumidoras habituais de bebidas adoçadas artificialmente pode ser explicada pela experiência repetida de doçura sem energia sugerindo uma adaptação ao gosto doce.

Blundel et al.⁽⁸⁾ relataram que a ingestão de 235 ou 470 mg de aspartame em cápsulas, portanto, ignorando o sabor doce, causou uma redução pequena,

mas significativa na ingestão de alimentos em uma refeição-teste posterior, quando comparados com um placebo. A redução não foi relacionada à dose de aspartame. Em outro estudo, o aspartame administrado em cápsulas 1 h antes de uma refeição reduziu significativamente a quantidade de comida na refeição posterior em 36 jovens. Estes resultados mostram uma possível ação inibitória do aspartame sobre o apetite⁽⁹⁾.

Rogers et al.⁽¹⁰⁾ sugeriram que o aspartame poderia diminuir o apetite por estimular a liberação de colecistoquinina (CCK) e retardar o esvaziamento gástrico. O efeito seria mediado pela fenilalanina presente no aspartame, no entanto, isso não foi confirmado com a administração de fenilalanina em humanos⁽¹²⁷⁾.

Hall et al.⁽¹²⁸⁾, em busca dos mecanismos fisiológicos que poderiam mediar a saciedade pelo aspartame, não encontraram efeito da CCK ou do GLP-1 em 6 indivíduos que consumiram cápsulas contendo aspartame (400mg), ácido aspártico (176mg) + fenilalanina (224mg) ou farinha de milho (400mg -controle), com 1,5 g de paracetamol dissolvidos em 450 mL de água para medir o esvaziamento gástrico. Houve uma correlação ($r=0.97$, $P=.004$) entre o aumento de fenilalanina no plasma e a diminuição da sensação de fome com as cápsulas contendo os aminoácidos; no entanto, o esvaziamento gástrico e os níveis de CCK e GLP-1 permaneceram inalterados.

Wurtman⁽²⁶⁾ mostrou em ratos que altas doses de aspartame suprimiram o aumento nas concentrações de serotonina, que normalmente seguem a ingestão de glicose. Como a serotonina promove saciedade, a sua supressão poderia, teoricamente, estimular o apetite. No entanto, em um estudo duplo-cego, o consumo de cápsulas contendo grandes quantidades de aspartame ou

fenilalanina não alterou o consumo médio de energia nem peso corporal em homens adultos⁽¹²⁹⁾.

Lavin et al.⁽²³⁾ compararam os efeitos de limonadas adoçadas com aspartame, sacarose e água mineral em 14 mulheres que faziam dieta restritiva. Durante o primeiro dia do estudo, o consumo de energia foi inferior ao beber a limonada adoçada com sacarose embora não tenham diferido significativamente dos que bebiam água. No segundo dia o consumo de energia foi significativamente maior no grupo da limonada adoçada com aspartame. Esses resultados sugerem que em mulheres com restrição alimentar, substituir as bebidas adoçadas com sacarose por bebidas dietéticas não reduz a ingestão total de energia e pode até resultar em um maior consumo durante o dia subsequente.

Blackburn et al.⁽⁶⁾ investigaram se a adição do aspartame poderia melhorar a perda de peso, e em longo prazo o controle do peso corporal num programa multidisciplinar; 163 mulheres obesas foram distribuídas aleatoriamente para consumir ou se abster de alimentos e bebidas com aspartame durante 16 semanas (para redução de peso), 19 semanas (perda de peso ativo), um programa de manutenção de 1 ano, e um período de 2 anos de acompanhamento. Em ambos os tratamentos, houve perda de 10% do peso corporal inicial. Entre as mulheres que recebiam aspartame, o consumo foi positivamente correlacionado com o percentual de perda de peso durante a perda de peso ativo ($r = 0.32$, $P < .01$). Durante a manutenção e o acompanhamento, os participantes do grupo aspartame experimentaram uma taxa de recuperação do peso inicial em 7 semanas de 2,6% (2,6 kg) a 4,6% (4,6 kg), enquanto que o grupo sem aspartame e ganhou uma média de 5,4% (5,4 kg) e 9,4% (9,4 kg),

respectivamente. Esses resultados sugerem que num programa multidisciplinar o aspartame pode ser um adjuvante no controle do peso corporal em longo prazo.

Alleva e Tordof⁽⁷⁾ compararam os efeitos de soda com aspartame ou xarope de milho por 3 semanas em adultos com peso normal. Beber soda com xarope de milho aumentou significativamente a ingestão de calorias e peso. Ingerir qualquer tipo de soda reduziu o consumo de açúcar da dieta sem afetar a ingestão de outros nutrientes.

A substituição da sacarose por adoçantes artificiais visando o controle de peso corporal não é consenso entre os pesquisadores. É necessário confirmar a relação do aspartame com o aumento da sensação de fome, ingestão alimentar e peso corporal, além de elucidar os mecanismos fisiológicos envolvidos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem o propósito de avaliar os efeitos do aspartame e da sacarose sobre a capacidade de ratos machos Wistar regular seu peso corporal e a sua ingestão calórica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar

Experimento 1:

- Ganho cumulativo de peso semanal ao longo de 21 semanas (g);
- Consumo calórico total cumulativo corrigido pelo peso semanal ao longo de 21 semanas (kcal/g);
- Consumo de ração total cumulativo corrigido pelo peso semanal ao longo de 21 semanas (kcal/g);

Experimento 2:

- Diferença de ganho de peso final-inicial (g);
- Ganho cumulativo de peso semanal ao longo de 12 semanas (g);
- Evolução do ganho de peso ao longo de 12 semanas (g);
- Consumo calórico total (kcal);
- Consumo calórico total cumulativo corrigido pelo peso médio (kcal/g);

- Consumo calórico total cumulativo corrigido pelo peso final (kcal/g);
- Consumo calórico total cumulativo corrigido pelo peso semanal ao longo de 12 semanas (kcal/g);
- Consumo de ração total cumulativo (kcal);
- Consumo de ração total cumulativo corrigido pelo peso médio (Kcal/g);
- Consumo de ração total cumulativo corrigido pelo peso final (kcal/g);
- Consumo de ração total cumulativo corrigido pelo peso semanal ao longo de 12 semanas (kcal/g).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SVS/MS – Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares–Definições, Classificação e Emprego. Portaria nº540, de 27 de Outubro de 1997. Acessado em 22/04/2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
2. SVS/MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária: Resolução- RDC nº18, de 24 de março de 2008. Acessado em 22/04/2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
3. Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world's diet. *Obes Res* (11):1325–32; 2003.
4. Bakker DJ. Consumer behaviour and attitudes towards low-calorie products in Europe. *World Rev Nutr* 85:146–58; 1999.
5. Fowler SP, Williams K, Resendez RG *et al*. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity* (Silver Spring) 16:1897–1900; 2008.
6. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT *et al*. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 65: 409–18; 1997.
7. Tordoff MG & Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 51: 963–9; 1990.
8. Rogers PJ, Burley VJ, Alikhanizadeh LA, Blundell JE. Postingestive inhibition of food intake by aspartame: importance of interval between aspartame administration and subsequent eating. *Physiol Behav* 57:489–93; 1995.
9. Rogers PJ, Keedwell P, Blundell JE. Further analysis of the short-term inhibition of food intake in humans by the dipeptide L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (aspartame). *Physiol Behav* 49(4): 739– 43; 1991.
10. De la Hunty A, Gibson S, Ashwell M. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *Nutrition Bulletin* (31):115–128; 2006.
11. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*. 76:721–9; 2002.
12. Porikos KP, Hesser MF & van Itallie TB. Caloric regulation in normal-weight men maintained on a palatable diet of conventional foods. *Physiology and Behavior* 29: 293–300; 1982.

13. Rogers PJ, Fleming HC, Blundell JE. Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiol Behav* 47(6): 1239–43; 1990.
14. Drewnowski A, Massien C, Louis-Sylvestre J, Fricker J, Chapelot D, Apfelbaum M. Comparing the effects of aspartame and sucrose on motivational ratings, taste preferences, and energy intakes in humans. *Am J Clin Nutr* 59:338–45; 1994.
15. Mattes R. Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans. *Physiology and Behavior* 47: 1037–44; 1990.
16. Van Wymelbeke V, Beridot-Therond ME, La Gueronniere V et al. Influence of repeated consumption of beverages containing sucrose or intense sweeteners on food intake. *European Journal of Clinical Nutrition* 58: 154–61; 2004.
17. Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight: a review. *Am J Clin Nutr* 53:872-8; 1991.
18. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson AD. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*; 2010 (article in press).
19. Cauty DJ, Chan MM. Effects of consumption of caloric vs noncaloric sweet drinks on indices of hunger and food consumption in normal adults. *Am J Clin Nutr* 53:1159–64; 1991.
20. Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet* 1:1092–3; 1986.
21. Tordoff MG, Alleva AM. Oral stimulation with aspartame increases hunger. *Physiol Behav* 47:555–9; 1990.
22. Blundell, JE, Green, SM. Effects of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(2S): 12-17, 1996.
23. Lavin JH, French SJ, Read NW. The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 21: 37–42; 1997.
24. Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: Calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral Neuroscience*, 122(1):161-173, 2008.

25. Swithers SE, Baker CR, Davidson TL. General and Persistent Effects of High-Intensity Sweeteners on BodyWeight Gain and Caloric Compensation in Rats. *Behavioral Neuroscience*, 123(4):772-780, 2009.
26. Wurtman RJ. Neurochemical changes following high-dose aspartame with dietary carbohydrates. *New Engl J Med*; 1983.
27. Butchko HH. Aspartame: Review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 35:S1-S93; 2002.
28. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food: Update on the Safety of Aspartame. Brussels: European Commission; SCF/CS/ADD/EDUL/ 222 Final; 2002.
29. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 76:721–729; 2002.
30. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J, for the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 120: 1011–1020; 2009.
31. Malik VS, Popkin BM. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 121(11): 1356-64; 2010.
32. Gaesser GA. Carbohydrate quantity and quality in relation to body mass index. *J Am Diet Assoc* 107: 1768–1780; 2007.
33. Saris WH. Sugars, energy metabolism, and body weight control. *Am J Clin Nutr* 78: 850S–857S; 2003.
34. Hill JO, Prentice AM. Sugar and body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 62: 264S–273S; 1995.
35. Willett W. *Nutritional epidemiology*. 2th edition. Oxford:Oxford University Press, 1998.
36. WHO, World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.
37. Anjos LA. Índice de massa corporal (massa corporal x estatura²) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. *Rev Saúde Publica* 26:431-6; 1992.

38. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight. Geneva. [cited 2010 Abr10]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
39. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1266–1272; 1999.
40. Felber J, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(2):39–45; 2002.
41. Lotufo PA. Increasing obesity in Brazil: predicting a new peak of cardiovascular mortality. *São Paulo Med J* 118:161-2; 2000.
42. Kenchaiah S, Gaziano JM e Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am* 88:1273–1294; 2004.
43. Guimarães AC. Hypertension in Brazil. *J Hum Hypertens*; 16(1):7-10; 2002.
44. Wolf HK, Tuomilehto J, Kuulasmaa K et al. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA project. *J Hum Hypertens* 11:733–742; 1997.
45. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Weight Control and Physical Activity. Lyon, France: IARC Press; 2002.
46. Dietz AT, Newcomb PA, Marcus PM, Storer BE. The association of body size and large bowel cancer risk in Wisconsin (United States) women. *Cancer Causes Control* 6:30–36; 1995.
47. Kaaks R, Lukanova A & Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1531–1543; 2002.
48. WHO/FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva, World Health Organization, 2003.
49. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*.295:1549-1555; 2006.
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiar (POF), 2002/2003. Rio de Janeiro. Acessado em 02/04/2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

51. WHO/FAO. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17 December 2009. [cited 2010 Abr15]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/child-obesity-eng.pdf>.
52. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, Fantin F, Bissoli L, Bosello O. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *International Journal of Obesity* (29):1011–1029; 2005.
53. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*. 299:853–855; 2003.
54. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev*. 56(4): 106-14, 1998.
55. Thompson D, Brown JB, Nichols GA, Elmer PJ, Oster G. Body mass index and future healthcare costs: a retrospective cohort study. *Obes Res* 9: 210–218; 2001.
56. Mokdad AH, Marks JS. Actual causes of death in the United States, 2000. *Journal of the American Medical Association*. 291 (10): 1238–1245; 2004.
57. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev*. 27:750–761, 2006.
58. Lenard NR, Berthoud HR. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. *Obesity*. 16(3): 11-22; 2008.
59. Hausman DB, Digirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The Biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Reviews* (2) 239-254; 2001.
60. Lopes IM, Marti A, Aliaga MJM, Martinez A. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev. Nutr., Campinas* 17(3):327-338; 2004.
61. Gerrior S, Bente L, Hiza H. *Nutrient Content of the US Food Supply. 1909-2000*. Washington, DC: US Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion; November. Home Economics Research Report No. 56; 2004.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in intake of energy and macronutrients—United States, 1971-2000. *MMWR*. 53:80-82; 2004.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 2008. Rio de Janeiro. Acessado em 07/04/2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

64. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 443(7109):289-95; 2006.
65. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 128:175–191; 2005.
66. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and Leptin as Adiposity Signals. *Recent Prog Horm Res*. 59:267-85; 2004.
67. Woods SC, D'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S37–S50, 2008.
68. Heisler LK et al. Serotonin Reciprocally Regulates Melanocortin Neurons to Modulate Food Intake. *Neuron* 51:239–249; 2006.
69. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience* 13:635–641; 2010.
70. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671; 2000.
71. Wellman PJ. Norepinephrine and the Control of Food Intake. *Nutrition* 16:837– 842, 2000.
72. Matias I, Gonthier MP, Orlando P. Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and β -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(8):3171-3180, 2006.
73. Cani PC, Montoya ML, Neyrinck AM, Delzenne NM, Lambert DM. Short communication – Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. *Br J Nutr* 92:757-61; 2004.
74. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite* 47: 10–17; 2006.
75. Rumpler WV, Kramer M, Rhodes DG, Paul DR. The impact of the covert manipulation of macronutrient intake on energy intake and the variability in daily food intake in nonobese men. *Int J Obes (Lond)*. 30(5):774-81; 2006.
76. Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health* 92:246 –9; 2002.

77. Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. Larger portion sizes lead to a sustained increase in energy intake over two days. *Journal of the American Dietetic Association* 106:(4)543-549; 2006.
78. Carlos JV, Rolim S, Bueno MB, Fisber RM. Porcionamento dos principais alimentos e preparações consumidos por adultos e idosos residentes no município de São Paulo. *Rev. Nutr., Campinas*, 21(4):383-391; 2008.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Acessado em 20/04/2010. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/alimentação>.
80. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology & Behavior* 97:609–615; 2009.
81. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 67:412–20; 1998.
82. Flood-Obbagy JE, Rolls BJ. The effect of fruit in different forms on energy intake and satiety at a meal. *Appetite* 52:416–22; 2009.
83. Sorensen LB, Moller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *International Journal of Obesity* 27, 1152–1166; 2003.
84. De Graaf C, Cardello AV, Kramer M, Leshner LL, Meiselman HL, Schutz HG. A comparison between liking ratings obtained under laboratory and field conditions: the role of choice. *Appetite* 44: 15–22; 2005.
85. De Graaf C, De Jong LS, Lambers AC. Palatability affects satiation but not satiety. *Physiol Behav* 66: 681–688; 1999.
86. De Graaf C, Kramer FM, Meiselman HL, Leshner LL, Baker-Fulco C, Hirsch ES, Warber J. Food acceptability in field studies with US army men and women: relationship with food intake and food choice after repeated exposures. *Appetite*. 44:23–31; 2005.
87. Wansink B, Painter J, North J. Bottomless bowls: why visual cues of portion size may influence intake. *Obesity Res* 13: 93–100; 2005.
88. Yeomans MR. Palatability and the Micro-structure of Feeding in Humans: the Appetizer Effect. *Appetite*. 27, 119–133; 1996.
89. Hermsdorff HH, Volp AC, Bressan J. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Archivos latinoamericanos de nutrición*. 57(1): 33-42; 2007.

90. Marks AD, Smith C, Lieberman M. *Bioquímica Médica: Uma Abordagem Clínica*. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
91. National Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington, DC: National Academy Press, 2002. Acessado em 23/04/2010. Disponível em: <http://www.nap.edu/books/0309085373/html>.
92. Lehninger AL. *Princípios de bioquímica*. 4 ed. São Paulo: Sarvier; 2007
93. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM, et al. Blood glucose patterns and appetite in time blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol* 227:337–45; 1999.
94. Storlien LH, Kraegen EW, Jenkins AB, Chisholm DJ. Effects of sucrose vs starch diets on in vivo insulin action, thermogenesis, and obesity in rats. *Am J Clin Nutr* 47:420–7; 1988.
95. Toida S, Takahashi M, Shimizu H, Sato N, Shimomura Y, Kobayashi I. Effect of high sucrose feeding on fat accumulation in the male Wistar rat. *Obes Res* 4:561–8; 1996.
96. Giraud SQ, Kotz CM, Grace MK, Levine AS, Billington CJ. Rat hypothalamic NPY mRNA and brown fat uncoupling protein mRNA after high-carbohydrate or high-fat diets. *Am J Physiol* 266:1578–83; 1994.
97. Ludwig DS. The glycemic index. Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 287: 2414-2423; 2002.
98. Brand-Miller JC. Glycemic load and chronic disease. *Nutr Rev*. 61:S49-S55; 2003.
99. Liu S. Lowering dietary glycemic load for weight control and cardiovascular health. *Arch Intern Med*. 166:1438-1439; 2006.
100. Bowman SA, Spence JT. A comparison of low-carbohydrate vs highcarbohydrate diets: Energy restriction, nutrient quality and correlation to body mass index. *J Am Coll Nutr*. 21:268-274; 2002.
101. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr*. 77:1417-1425; 2003.
102. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Dietary glycemic index and load in relation to

- metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr.* 83:1161-1169; 2006.
103. Ma Y, Olendzki B, Chiriboga D, Hebert JR, Li Y, Lie W, Campbell M, Gendreau K, Ockene IS. Association between dietary carbohydrates and body weight. *Am J Epidemiol.* 161:359-367; 2005.
 104. Mayer-Davis EJ, Dhawan A, Liese AD, Teff K, Schulz M. Towards understanding of glycaemic index and glycaemic load in habitual diet: Associations with measures of glycaemia in the Insulin. Resistance Atherosclerosis Study. *Brit J Nutr.*;95:397-405; 2006.
 105. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 80:348-356; 2004.
 106. Schaumberg DA, Liu S, Seddon JM, Willett WC, Hankinson SE. Dietary glycemic load and risk of age-related cataract. *Am J Clin Nutr.* 80:489-495; 2004.
 107. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, Hankinson SE, Ma J, Rifai N, Rimm EB. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentration in US women. *Am J Clin Nutr.*80:1043-1049; 2004.
 108. Raben A, Macdonald I, Astrup A. Replacement of dietary fat by sucrose or starch: effect of 14 d ad libitum energy intake, energy expenditure and body weight in formerly obese and never obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:846–59; 1997.
 109. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despre's JP, Hu FB. Sugar - Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* March 121:1356-1364; 2010.
 110. Palmer JR, Boogs DA. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med.* 168(14):1487-92; 2008.
 111. Schulze MB, Mason JE. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 292(8): 927-34; 2004.
 112. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 292: 927–934; 2004.

113. Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med.* 168:1487–1492; 2008.
114. Fatibello-Filho O, Vieira IC, Gouveia ST, Calafatti SA. Adoçantes Artificiais. *Química Nova.* 19(3):248-60; 1996.
115. SVS/MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Alimentos para fins especiais. Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998. Acessado em 02/05/2010. <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php>.
116. Mazur RH. Discovery of Aspartame. In: Stegink LD, Filer U Jr, eds. *Aspartame: physiology and biochemistry.* New York: Marcel Dekker, Inc. 3-9;1984
117. Stegink LD. The aspartame story: a model for the clinical testing of a food additive. *Am J Clin Nutr* 46:204-15; 1984.
118. Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J.* 56(6):251-9; 2008.
119. Duffy VB, Sigman-Grant M. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *Journal of the American Dietetic Association,* 104: 255-275; 2004.
120. Van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* ;99(1):S90-5; 2010.
121. Werutsky CA. Mitos e verdades sobre o aspartame. n: Simpósio Educação Nutricional em Diabetes, 2006, Porto Alegre. Acessado em 12/05/2010. Disponível em: www.abiad.org.br/pdf/novos/anad2006.pdf.
122. Zafra MA, Molina F, Puerto A. The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 30:1032–1044; 2006.
123. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DI. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 36(72): 1-5; 1987.
124. Teff KL, Devin J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav* 57:1089-95; 1995.
125. Anderson GH, Leiter LA. Effects of aspartame on meal-time food intake of humans. *Appetite* 1:48-53; 1988.

126. Appleton KM, Blundell JE. Habitual high and low consumers of artificially-sweetened beverages: Effects of sweet taste and energy on short-term appetite. *Physiology & Behavior* 92:479–486; 2007.
127. Ryan-Harshman M, Leiter LA, Anderson GH. Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behavior, mood and arousal in men. *Physiol Behav* 39:247-53; 1987.
128. Hall WL, Millwarda DJ, Rogersb PJ, Morgana LM. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiology & Behavior* 78:557– 562; 2003.
129. Anderson GH, Leiter LA. Effects of aspartame on meal-time food intake of humans. *Appetite*.1:48-53; 1988.

5. ARTIGO (ARTICLE)

Effects of Aspartame and Sucrose on Body Weight and Caloric Intake in Wistar Rats

¹Cíntia Reis, ¹Fernanda de Matos Feijó, ¹Kelly Carraro Foletto, ²Bruna Aparecida Melo Batista, ²Alice Magagnin Neves, ²Maria Flávia Marques Ribeiro, ^{1 3}Marcello Casaccia Bertoluci

¹ Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS,
² Department of Physiology, UFRGS, ³ Internal Medicine Service of HCPA-
UFRGS.

Support: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Abstract

Background: The replacement of sucrose by intense sweeteners (IS) in order to control weight is not a consensus among researchers. In recent years, the use of IS, such as aspartame, has been associated with increased feelings of hunger and/or food intake. To determine whether the use of aspartame or sucrose may have an effect on body weight and food intake were performed two experiments.

Methods: Exp1 - Adult male Wistar rats (n = 16) weighing 200-300g g at the start of testing, were divided into four groups (n = 4/group) received chow and water *ad libitum* and the following diets: C1 (control - chow and water *ad libitum*), C2 (control yogurt - 30mL/day of plain yogurt), Sucrose (30mL/day yogurt with 20% sucrose) and Aspartame (30mL/day yogurt with 0.4% aspartame). The intervention last for 12 weeks. The animals were then followed without intervention for until 21 weeks in order to study the reversibility of the effect in weight gain. Weekly weight control, daily control of yogurt and chow intake were carried out. Exp2 - Forty animals with the same characteristics groups of exp 1 (n = 10/group) were followed for 12 weeks through the same protocol, except that there was no observational phase. We used ANOVA and Fisher's complement for all analysis and mixed model analysis was used in the weight evolution analysis ($p < .05$).

Results: Exp1 - Aspartame promoted greater weight gain than sucrose (9th and 10th week) ($p < .05$) and C1 (1st to 10th week) ($p < .05$). The sucrose group had the lowest chow intake than C1 and C2 ($p < .05$) and slower weight gain ($p = .03$) compared to C2. Exp2 - Aspartame promoted greater weight gain, total cumulative caloric and chow intakes compared with sucrose ($p < .05$) and was similar to C2. Sucrose group consumed less chow than aspartame group, C1 and C2 ($p < .05$).

Conclusions: The results indicate that there are significant effects of sucrose and aspartame on body weight and caloric intake. While aspartame has behaved in a similar manner than C2, having a neutral effect in weight gain, sucrose appeared to provide greater satiety, leading to lower calorie intake and reduced body weight gain. Further studies are needed to elucidate the metabolic and/or hypothalamic mechanisms involved in sucrose effect.

Keywords: Aspartame, sucrose, food intake, body weight.

INTRODUCTION

The obesity epidemic in both developed countries and economies in transition^(1,2) represents a serious public health problem. It is known that reducing body weight lowers blood pressure, glucose, blood lipids and probably cardiovascular risk⁽³⁾. Several approaches are described in the literature for the treatment of obese patients including low-calorie diet, low-fat or low-carbohydrates diets⁽⁴⁾.

The replacement of sucrose by intense sweeteners (IS) has become a strategy for calorie restriction in the diet approach to allow for maintenance or weight loss without altering the flavor. However, this practice is no consensus among researchers.

In recent years, the use of IS, such as aspartame, is associated with an increased feeling of hunger and / or food intake⁽⁵⁻¹¹⁾. Hill and Blundell⁽⁵⁾ observed that consumption of aspartame (ASP) resulted in increased appetite. Tordoff and Alleva⁽⁶⁾ suggested that the sweet taste of ASP could increase hunger through liver-cephalic reflexes. Lavin et al.⁽⁸⁾ comparing the effects of soft drinks sweetened with sucrose in ASP and women who were restricted diet found greater total caloric compensation by the users of diet drinks. These studies implied that the use of ASP may lead to a loss of control over appetite contributes to weight gain^(9,10).

Other researches, however, show that exposure to IS helps control body weight⁽¹²⁻¹⁷⁾, or find no action on satiety⁽¹⁸⁻²⁴⁾. A study of 163 obese women showed that a multidisciplinary program ASP was an adjunct to control body weight⁽¹²⁾. The

discussion about the effect of ASP in appetite continues, in large part by differences in experimental designs, and long-term data are limited.

The aim of this study was to determine the effects of consumption of aspartame and sucrose as a supplement for yoghurt on weight gain and caloric intake of adult male Wistar rats.

Experiment 1

Materials and Methods

Protocol 1: We studied adult male Wistar rats (n = 16) initially weighing 200-300g were divided into four groups (n = 4/group) who received chow and water *ad libitum* and the following diets:

- C1 (control) - chow and water *ad libitum*;
- C2 (control yogurt) - 30mL/day plain yogurt *
- Sucrose - 30mL/day plain yogurt sweetened with 20% sucrose *
- Aspartame - 30mL/day plain yogurt sweetened with 0.4% aspartame *

* (Yogurt 20mL +10 mL water)

Yogurt with supplement (sucrose or aspartame) was offered in bottles adapted for 4 days/week from 18pm to 8am following day, and 1 day/week, chosen randomly, the animals received plain yogurt in only two days remaining chow and water *ad libitum* (Table 1).

We used plain yogurt Piá® (Cooperativa Agropecuaria Ltda Petropolis Food Industry), and diet Nuvilab CR-1®. Rats were housed individually in transparent

acrylic boxes kept at room colonization light-dark cycle of 12:12 hours with temperatures between 21-23 ° C.

The daily control of dietary and chow intakes, and weekly animal weight was conducted through electronic precision scale. The researchers assessed the dietary intake were blind with respect to measurement of weight. The animals did not consume 70% of the diet were excluded.

In order to observe changes in body weight or food intake in the short term, the animals were followed for 12 weeks (first period). To investigate possible residual effect of the supplements, the animals were followed up for 9 weeks (second period) with only chow and water ad libitum, totaling 21 weeks of experiment. Each week of testing, the groups received the diets by approximately: 111 kcal sucrose, 48 kcal aspartame and 47 kcal yogurt.

All experiments were performed according to specific resolutions under the Brazilian Bioethics in Experiments on Animals (Law No. 6638 of May 8, 1979 and Act No. 24 645 of July 10, 1934).

Statistical Analysis: Variables were expressed as mean and standard deviation. The main outcomes were the change in weight and calorie intake. Calorie intake was analyzed as cumulative total caloric intake, cumulative chow intake, all corrected by the weekly rat weight (kcal / g). The total caloric intake comprised the calories of yogurt and chow intake. Data on weight and caloric intake were calculated for each period of the experiment with one-way ANOVA test and Fisher's complement ($p < .05$) using the software Statview 4.5. For the mixed model analysis was used R software version 2.7.2.

Results

Body Weight

The baseline weight did not differ at the beginning of the experiment. between groups: C1 (214.79±20.72g), C2 (189.19±25.90g), Sucrose (204.43 ± 12.54g) and Aspartame (218.88±13.09g). Cumulative weight gain (CWG) corrected by week rat weight was greater in aspartame group than in sucrose and C1 groups ($p<.05$). CWG were similar between aspartame and C2 (Figure 1). In the mixed model analysis of the first 12 weeks (intervention phase) sucrose group presented significant 3 times slower weight gain compared to C2 ($p=.03$) (Figure 2).

Reversibility of the effect in weight gain

The residual effect was not found, possibly due to sample size (Figure 1).

Calorie intake

Aspartame had increased total caloric intake than C1 ($p<.05$) but was similar to C2 (Figure 3). Sucrose had lower cumulative total caloric intake, corrected by weekly weight in comparison to group C2 ($p<.05$). As expected C2 had higher caloric intake compared to C1 ($p<.05$).

Cumulative chow intake corrected by weight of weekly group C1 was higher than groups C2 and aspartame in the 2nd and 9th weeks ($p<.05$) and that the sucrose in the 1st, 2nd, 4th to 6th, 8th to 12th weeks ($p<.05$). Sucrose promoted lower consumption of chow that aspartame in the 8th and 11th weeks ($p<.05$), and that C2 in the 1st, 5th, 8th, 12th and 19th weeks ($p<.05$). There were no significant

differences between the aspartame group and C2 (Figure 4). All animals consumed over 70% of diets.

Experiment 2

Materials and Methods

Protocol 2: We studied adult male Wistar rats (n = 40) initially weighing 200-300g were divided into four groups (n = 10/group) who received chow and water *ad libitum* and the following diets:

- C1 (control) - chow and water *ad libitum*;
- C2 (control yogurt) - 30mL/day plain yogurt *
- Sucrose - 30mL/day plain yogurt sweetened with 20% sucrose *
- Aspartame - 30mL/day plain yogurt sweetened with 0.4% aspartame *

* (Yogurt 20mL +10 mL water)

Yogurt with supplement (sucrose or aspartame) was offered in bottles adapted for 4 days/week from 18pm to 8am following day, and 1 day/week, chosen randomly, the animals received plain yogurt in only two days remaining chow and water *ad libitum* (Table 1).

We used plain yogurt Piá® (Cooperativa Agropecuaria Ltda Petropolis Food Industry), and diet Nuvilab CR-1®. Rats were housed individually in transparent acrylic boxes kept at room colonization light-dark cycle of 12:12 hours with temperatures between 21-23 ° C.

The daily control of dietary and chow intakes, and weekly animal weight was conducted through electronic precision scale. The researchers assessed the

dietary intake were blind with respect to measurement of weight. The animals did not consume 70% of the diet were excluded.

The animals were followed for 12 weeks. Each week of testing, the groups received the diets by approximately: 111kcal sucrose, 48kcal aspartame and 47kcal yogurt.

Statistical Analysis: Variables were expressed as mean and standard deviation. The main outcomes were the change in weight and food intake. Calorie intake was analyzed as cumulative total caloric intake, cumulative chow intake, all corrected by the weekly rat weight (kcal/g). Was also analyzed the caloric intake or corrected by the final weight, or weight to determine the total variations and fluctuations in intake during the twelve weeks. The total caloric intake comprised the calories of yogurt and chow intake. Data on weight and caloric intake were calculated by one way ANOVA test and Fisher's complement ($p < .05$) using the software Statview 4.5.

Results

Body Weight

The baseline weight of groups C1, C2, sucrose and aspartame did not differ at baseline (Table 2). Considering cumulative weight gain, aspartame group was higher than that of sucrose group in the last three weeks of the experiment ($p < .05$) (Figure 5). At the end of 12 weeks, aspartame obtained an increase of 164.28g (± 31.96 g) in body weight, while sucrose 137.37g (± 17.43 g) ($p = .03$) (Table 2). Weight gain was similar between C1, C2 and aspartame groups.

Calorie intake

In the aspartame group cumulative total caloric intake adjusted for mean weight was greater than that of sucrose (Table 2), mainly due to significant increases from the 6th to 12th week ($p < .05$). However, aspartame group did not differ from group C2 ($p = .24$). Sucrose group had lower total calorie intake corrected by mean rat weight than C2 ($p < .05$) (Table 2) and was similar to C1 ($p < .05$) (Figure 6).

Regarding cumulative total chow intake corrected by rat weight, aspartame group had increased intake compared to C1 from the 5th to 12th week ($p < .05$), and vs. sucrose throughout the experiment ($p < .05$) and was similar to C2 ($p = .16$). Sucrose consumed less chow than C2 in the 1st, 4th to 12th weeks ($p < .05$) (Figure 7).

For the consumption of yoghurt was set the cutoff point of 70% remained after exclusions. The rats in the sucrose group consumed more energy from yogurt, a result already expected and confirmed by Table 2.

Discussion

This study demonstrated through two experiments that, in adult male Wistar rats, aspartame increased body weight gain and total energy intake when compared with the ingestion of sucrose. However, as the weight gain was similar between C2 group (plain yogurt) and aspartame supplemented yoghurt group we can conclude that the excess of weight gain in relation to C1 (chow-only control) was due to yogurt intake and the effect of aspartame in weight gain is otherwise neutral. In contrast, sucrose promotes less total caloric intake due to less chow

intake compared to C2 and aspartame group indicating a possible down regulation of energy intake induced by sucrose.

Our findings run counter to those of Drewnowski et al.⁽¹⁹⁾, in which there was no appetite stimulation in subjects with normal weight who consumed a preload with aspartame before a meal. Van Wymelbek et al.⁽²¹⁾, investigating the influence of artificial sweeteners intense intake, also found no changes in rates of hunger or appetite stimulation.

Aspartame groups and C2 had higher cumulative total caloric intake and chow corrected by the weekly weight of the animals in comparison with sucrose. At the end of twelve weeks the total calorie intake (without correction by weight) was similar in all groups. This result suggests that the aspartame groups and C2 offset the calories of yogurt sweetened with sucrose through increased chow intake, but was not greater than C1. The caloric compensation has been observed in previous studies. Birch et al.⁽²⁵⁾, found that eating a test meal was reduced after consumption of beverages containing sucrose compared with a beverage sweetened with aspartame or pure water.

The sucrose group also gets less weight, cumulative total caloric, and chow intakes than aspartame and C2 groups, also showed slower speed weight gain compared with controls (C2). These data suggest that sucrose may induce satiety. The macronutrient composition, size of meals, the energy density (ED), the physical properties and sensory qualities of foods, also contribute in the modulation of satiation and satiety^(26,27). The diets tested in the experiments had similar results in macronutrients, in portion, in the sweet flavor and texture; differed in DE, as a function of calories from sucrose. Understanding how ED affects the processes of satiation and satiety is limited⁽²⁸⁻³⁰⁾.

In scientific literature there are few studies about the type of intervention and the influence of carbohydrate on food intake and body weight. Some evidence indicates a weak association between high concentrations of glucose in the blood, part of sucrose, with less appetite⁽³¹⁻³⁴⁾. Epidemiological studies show an inverse relationship between carbohydrate intake and BMI (Body mass index-kg/m²)⁽³⁵⁻³⁹⁾, others that the glycemic load is not related⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ or is inversely related to BMI⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, even when adjusted for total consumption energy. How the glycemic load reflects the quality and quantity of carbohydrates consumed if they assume that high glycemic load is achieved at the expense of foods high in sucrose.

There are limitations to this study. Water intake was not quantified, however, in another experiment (in progress) the same group of researchers, there were no significant differences in water consumption between the groups. Residual effect was not observed in the first experiment, perhaps because it really does not exist or because they require larger sample size.

In summary, this study, aspartame promoted greater energy consumption and increased body weight compared with sucrose, but its effects were similar to the control yogurt (C2). The caloric value of sucrose may have induced satiety making this group remained at lower values of cumulative weight gain and total calorie intake. Further studies are needed to elucidate the metabolic and/or hypothalamic mechanisms involved in sucrose effect.

ARTICLE FIGURES

Experiment 1

Figure 1 – Cumulative Weight Gain across 21 weeks

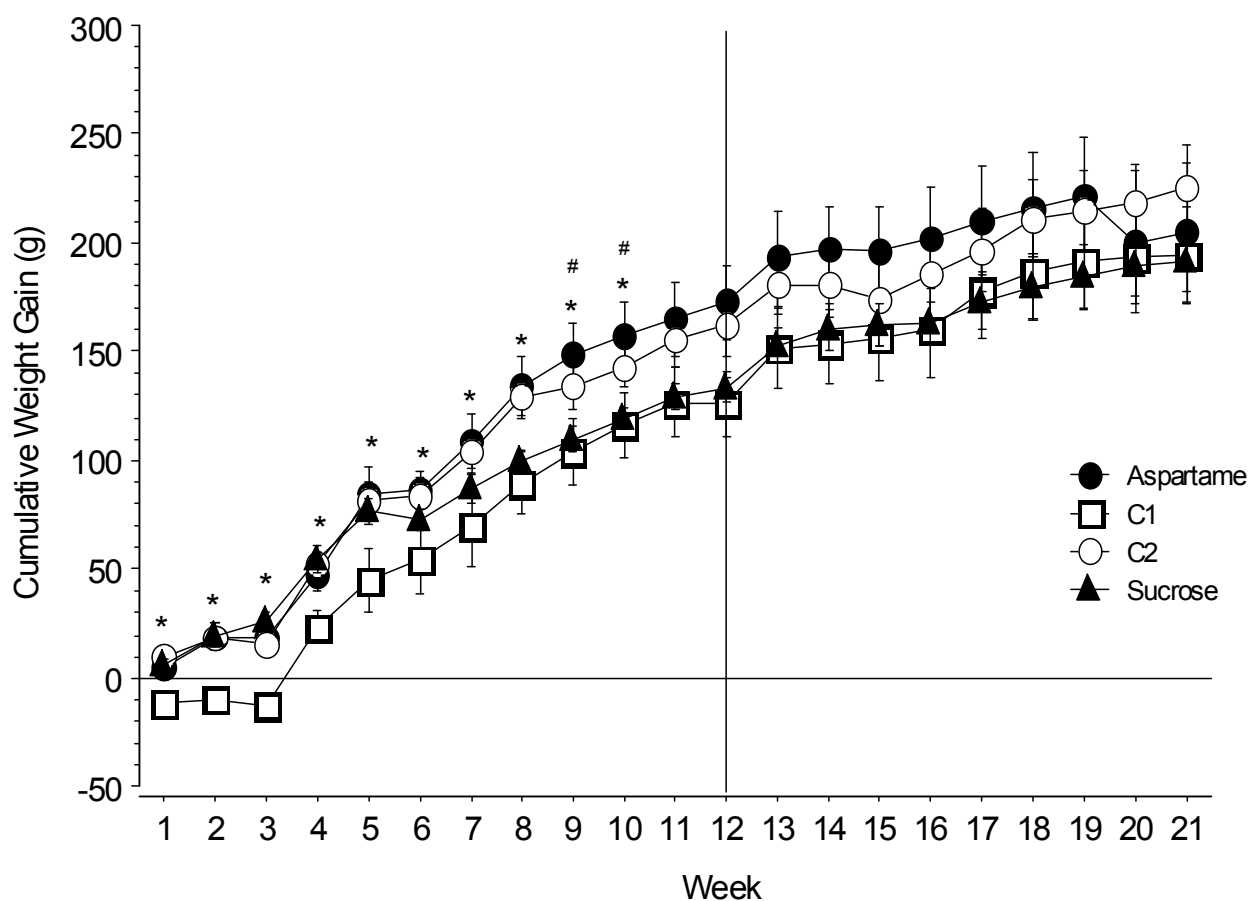


Figure 1. Cumulative body weight gain in 21 weeks exposure to C1, C2, sucrose or aspartame diets. Aspartame and C2 had similar effects. Unable to show the residual effect of the supplements on weight gain after 12 weeks Error bars represent standard error. *(Aspartame x C1); #(Aspartame x sucrose), $p < .05$.

Figure 2 - Mixed Model Analysis of 12 Weeks (for the intervention groups)

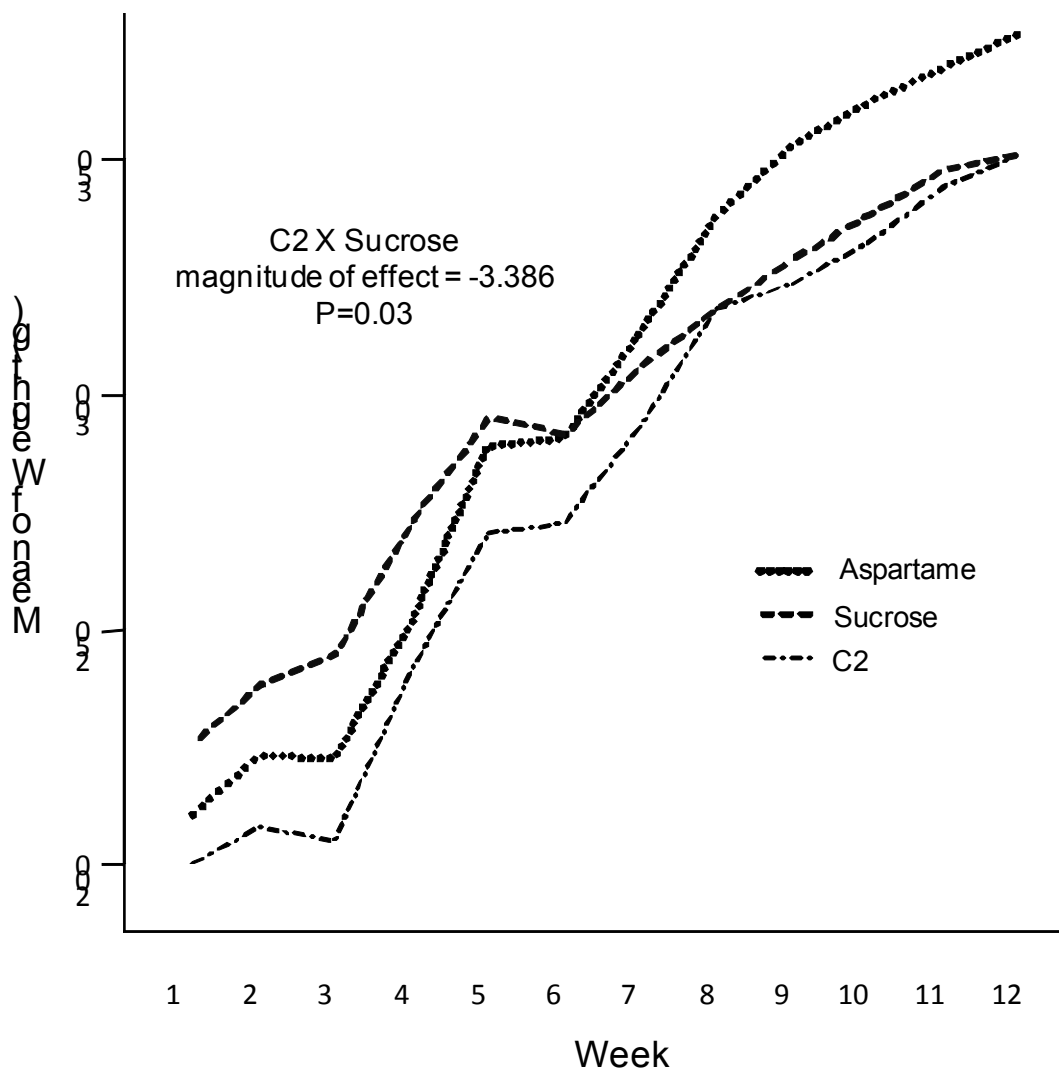


Figure 2. Mixed Model Analysis of 12 Weeks. The curves represent the speed of weight gain of groups sucrose and aspartame as control using C2. The sucrose group obtained a speed of weight gain three times smaller than C2.

Figure 3 - Total Caloric Intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks

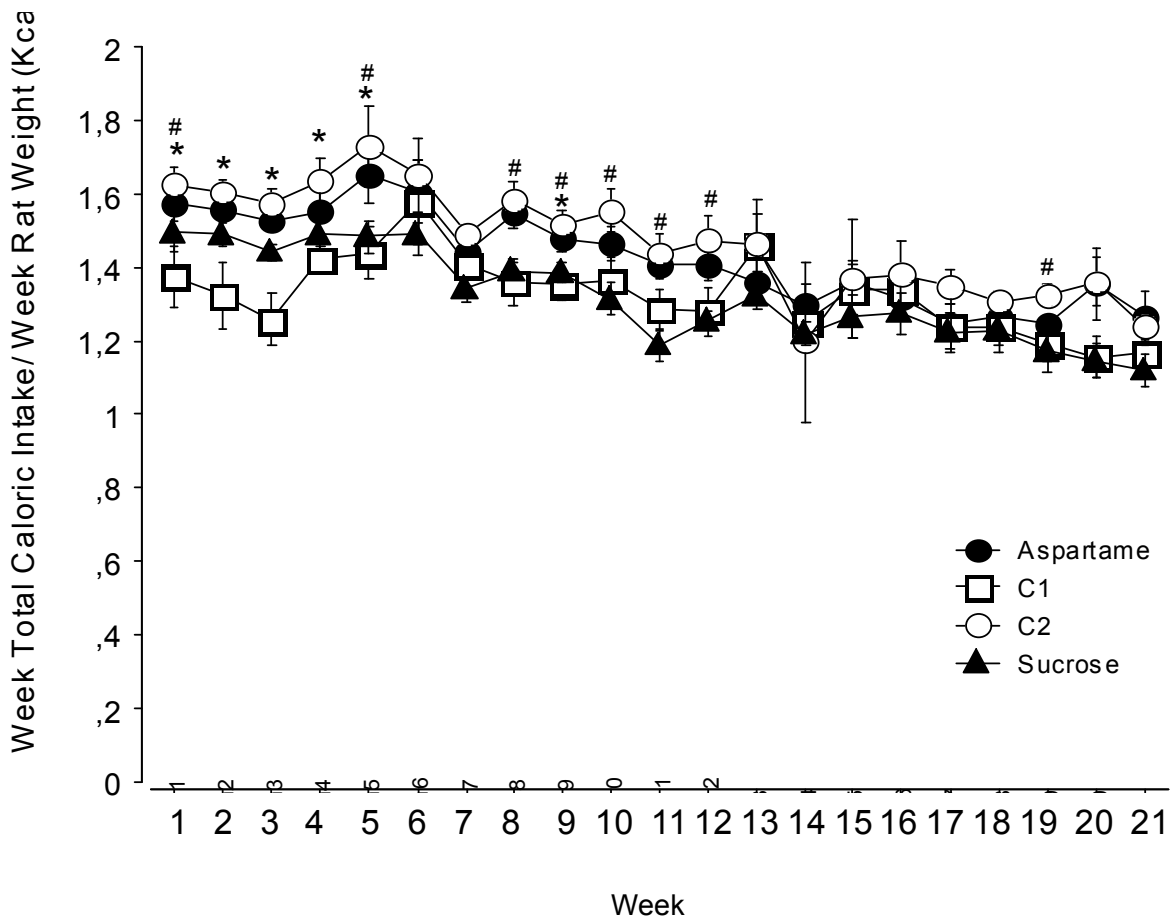


Figure 3. Total Caloric Intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks. Error bars represent standard error. Aspartame and C2 had similar effects. *(C2 x C1); #(C2 x sucrose), p<.05.

Figure 4. Chow Caloric intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks

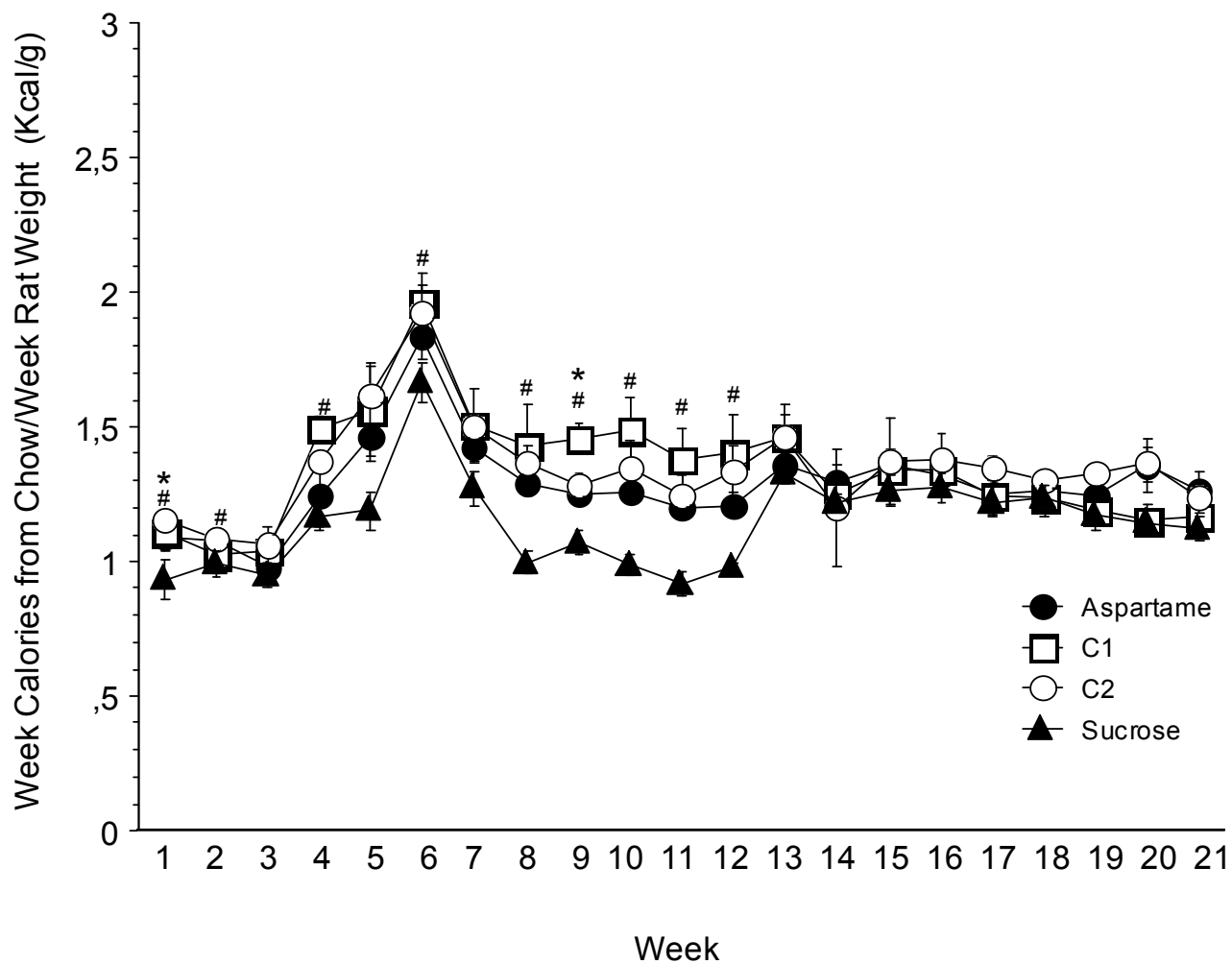


Figure 4. Chow Caloric intake corrected by Rat Weight in 21 Weeks. Error bars represent standard error. Aspartame and C2 had similar effects. *(C1 x C2, C1 x Aspartame); #(C1 x sucrose), $p < .05$.

Experiment 2

Figure 5. Cumulative Weight Gain in 12 Weeks

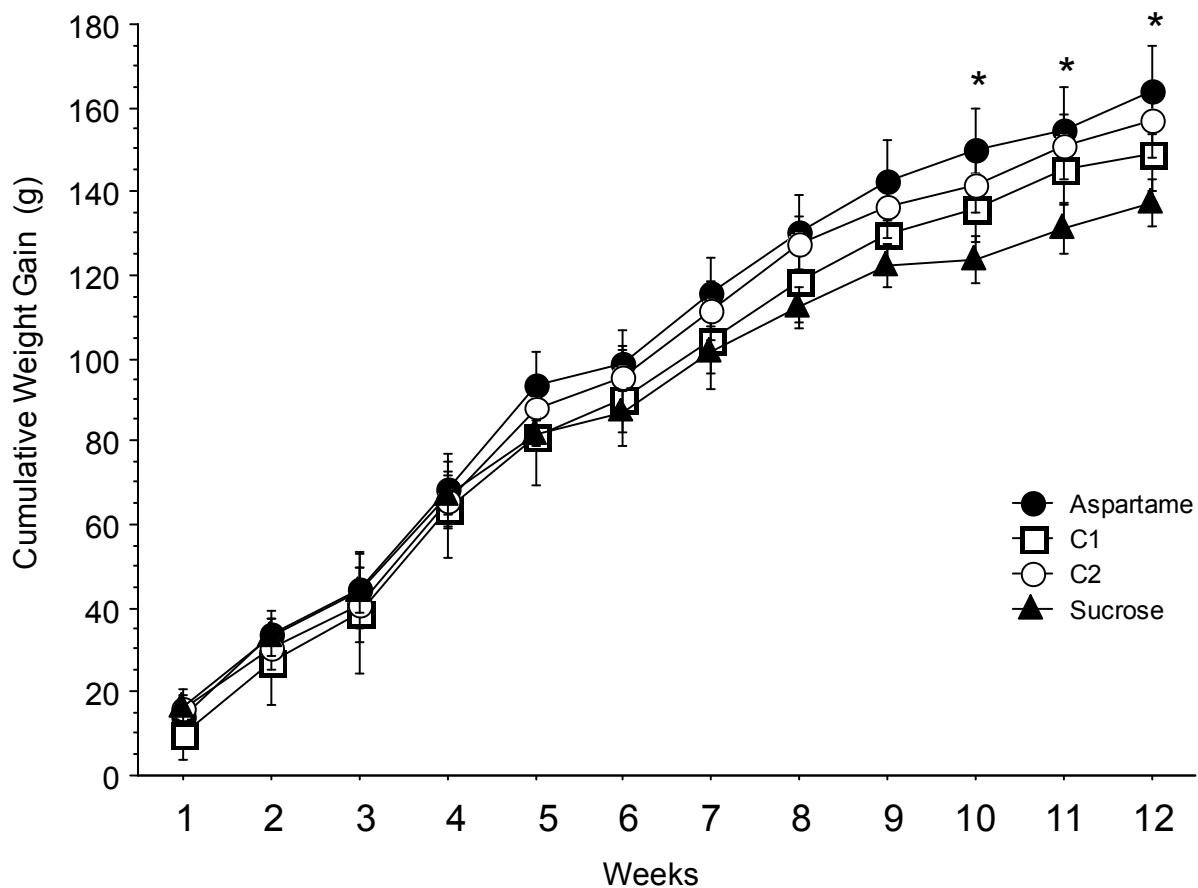


Figure 5. Cumulative body weight gain in 12 weeks exposure to C1, C2, sucrose or aspartame diets. Error bars represent standard error. *(Aspartame x sucrose, $p < .05$)

Figure 6. Cumulative Caloric Intake Corrected by Rat Weight in 12 Weeks

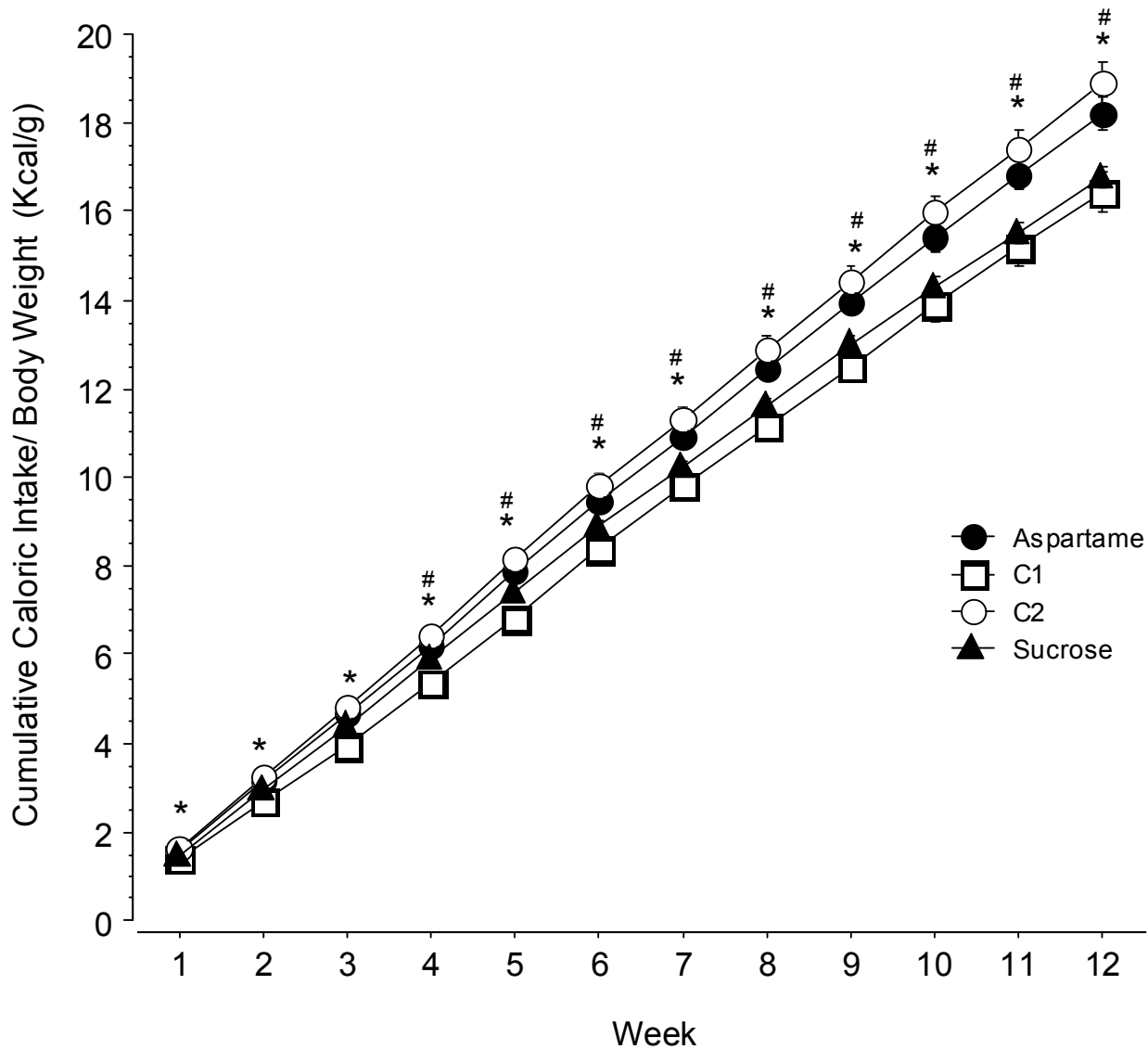


Figure 6. Cumulative Caloric Intake corrected by Rat Weight in 12 Weeks. Error bars represent standard error. Aspartame and C2 had similar effects. *(C2 x C1); #(C2 x sucrose), $p < .05$

Figure 7. Cumulative Chow Intake Corrected by Rat Weight in 12 Weeks

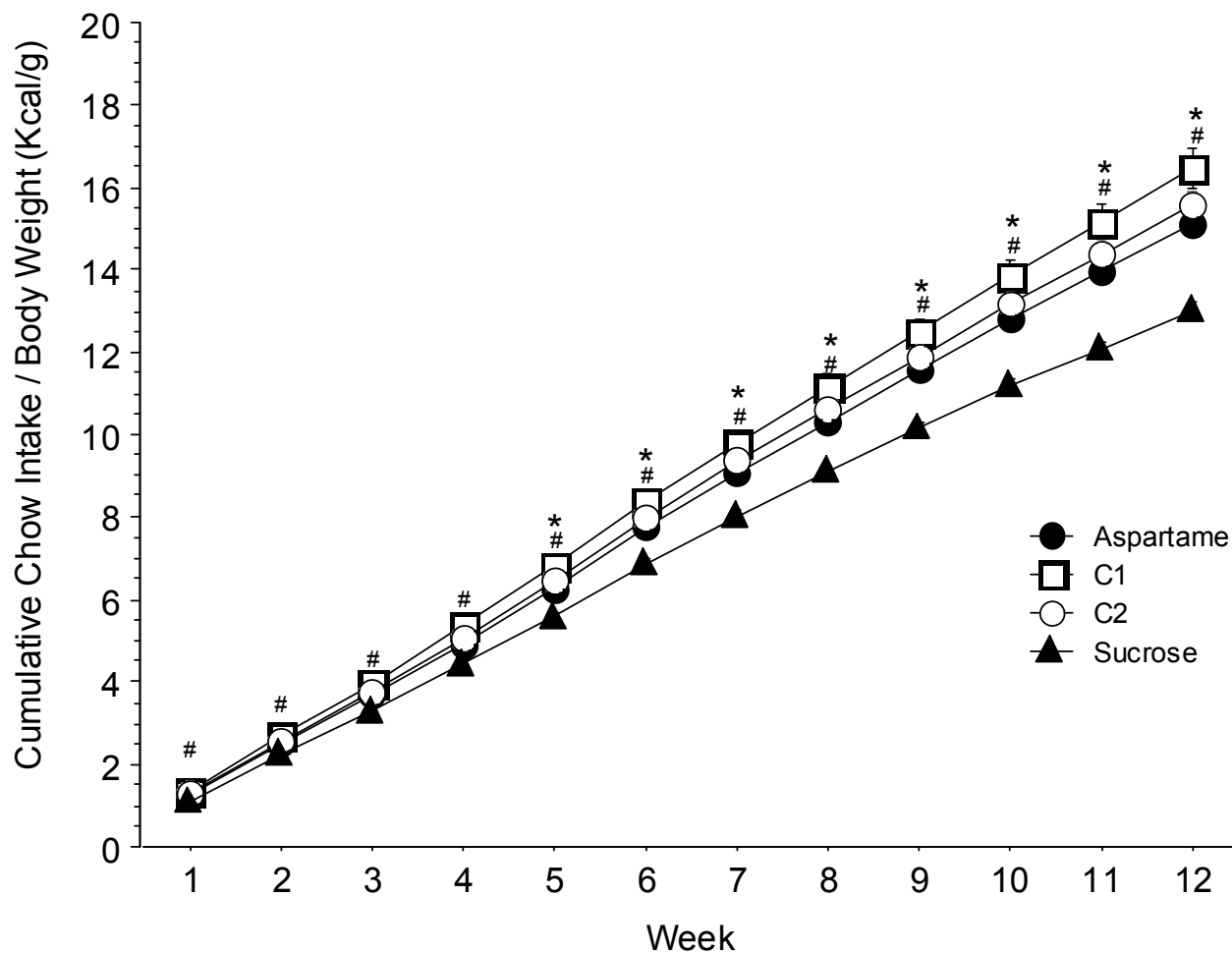


Figure 7. Cumulative Chow Intake Corrected by Rat Weight in 12 Weeks. Error bars represent standard error. C1 and C2 had similar effects. *(C1 x Aspartame, Aspartame x sucrose, C2 x sucrose); #(C1 x sucrose), $p < .05$.

ARTICLE TABLES

Table 1. Protocol management of the diets.

DAYS GROUPS	MON.	TUES.	WED.	THURS.	FRI.	SAT.	SUN.
C1	Chow Water	Chow Water	Chow Water	Chow Water	Chow Water	Chow Water	Chow Water
C2	Yogurt + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Chow Water	Chow Water
Sucrose	Yogurt Sucrose + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Yogurt Sucrose + Chow Water	Yogurt Sucrose + Chow Water	Yogurt Sucrose + Chow Water	Chow Water	Chow Water
Aspartame	Yogurt Aspartame + Chow Water	Yogurt + Chow Water	Yogurt Aspartame + Chow Water	Yogurt Aspartame + Chow Water	Yogurt Aspartame + Chow Water	Chow Water	Chow Water

Table 2. Summary of measures and cumulative total caloric intake, cumulative total chow and yogurt or corrected by weight or final weight.

	C1* n=10	C2 n=9	Aspartame n=9	Sucrose n=10	P1**	P2	P3	P4	P5	P6
Initial Weight (g)	266.79±49.91	249.73±65.03	259.41±56.43	269.82±49.15	.77	.71	.68	.90	.43	.50
Final Weight 12 weeks (g)	415.96 ±69.73	406.65±9.21	423.69±53.22	407.18±55.75	.78	.55	.55	.74	.98	.73
Total Weight Gain (g)	149.17±28.09	156.92±26.79	164.28±31.96	137.37±17.43	.22	.55	.03	.32	.11	.52
Total Energy Intake 12 weeks (kcal)	5850±1092	6424±833	6481±797	5940±820	.13	.89	.19	.82	.24	.17
Energy Intake /Final Rat Weight (kcal/g)	14.06±1.29	15.85±0.97	15.32±0.80	14.59±0.53	<.01	.23	.10	.21	<.01	<.0001
Energy Intake/Mean Rat Weight (kcal/g)	23.40±4.41	25.30±3.78	23.64±2.39	18.63±1.70	.87	.28	<.01	<.01	<.0001	.21
Total Chow Energy Intake (kcal)	5850±092	5344±801	5431±828	4647±743	.30	.83	.06	<.01	.09	.21
Chow Energy Intake/Final Rat Weight (kcal/g)	14.06±1.29	13.15±0.81	12.79±0.71	11.38±0.547	<.01	.39	<.01	<.0001	.0001	.03
Chow Energy Intake/Mean Rat Weight (kcal/g)	23.40±4.41	20.96±2.85	19.71±1.69	14.53±1.39	<.01	.36	<.001	<.0001	<.0001	.07
Total Yogurt Energy intake (kcal)	0	1079±118	1051±126	1293±88	-	-	<.0001	<.0001	<.0001	-
Yogurt Energy Intake /Mean Rat Weight (kcal/g)	0	2.70±0.43	2.53±0.49	3.21±0.28	-	-	.11	.15	.91	-
Yogurt Energy Intake/Final rat Weight (kcal/g)	0	0.72±0.10	0.66±0.11	0.72±0.07	-	-	<.001	<.01	<.01	-

* Data are Mean ± Standard deviation.

** P1= Aspartame vs. C1; P2=Aspartame vs. C2; P3=Sucrose vs. Aspartame; P4=Sucrose vs. C1; P5=Sucrose vs. C2; P6=C1 vs. C2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev.* 56(4): 106-14, 1998.
2. Thompson D, Brown JB, Nichols GA, Elmer PJ, Oster G. Body mass index and future healthcare costs: a retrospective cohort study. *Obes Res* 9: 210–218; 2001.
3. Institute of Medicine. *Weighing the Options: Criteria for Evaluating Weight-Management Programs.* Washington DC: National Academies Press; 1995.
4. National Heart, Lung and Blood Institute (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Accessed May 2010 from www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf
5. Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet* 1:1092–3; 1986.
6. Tordoff MG, Alleva AM. Oral stimulation with aspartame increases hunger. *Physiol Behav* 47:555–9; 1990.
7. Blundell, JE, Green, SM. Effects of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(2S): 12-17, 1996.
8. Lavin JH, French SJ, Read NW. The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 21: 37–42; 1997.
9. Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: Calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral Neuroscience*, 122(1):161-173, 2008.
10. Swithers SE, Baker CR, Davidson TL. General and Persistent Effects of High-Intensity Sweeteners on BodyWeight Gain and Caloric Compensation in Rats. *Behavioral Neuroscience*, 123(4):772-780, 2009.
11. Wurtman RJ. Neurochemical changes following high-dose aspartame with dietary carbohydrates. *New Engl J Med*; 1983.
12. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT et al. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 65: 409–18; 1997.

13. Tordoff MG & Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 51: 963–9; 1990.
14. Rogers PJ, Burley VJ, Alikhanizadeh LA, Blundell JE. Postingestive inhibition of food intake by aspartame: importance of interval between aspartame administration and subsequent eating. *Physiol Behav* 57:489–93; 1995.
15. Rogers PJ, Keedwell P, Blundell JE. Further analysis of the short-term inhibition of food intake in humans by the dipeptide L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (aspartame). *Physiol Behav* 49(4): 739–43; 1991.
16. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*. 76:721–9; 2002.
17. Porikos KP, Hesser MF & van Itallie TB. Caloric regulation in normal-weight men maintained on a palatable diet of conventional foods. *Physiology and Behavior* 29: 293–300; 1982.
18. Rogers PJ, Fleming HC, Blundell JE. Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiol Behav* 47(6): 1239–43; 1990.
19. Drewnowski A, Massien C, Louis-Sylvestre J, Fricker J, Chapelot D, Apfelbaum M. Comparing the effects of aspartame and sucrose on motivational ratings, taste preferences, and energy intakes in humans. *Am J Clin Nutr* 59:338–45; 1994.
20. Mattes R. Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans. *Physiology and Behavior* 47: 1037–44; 1990.
21. Van Wymelbeke V, Beridot-Therond ME, La Gueronniere V et al. Influence of repeated consumption of beverages containing sucrose or intense sweeteners on food intake. *European Journal of Clinical Nutrition* 58: 154–61; 2004.
22. Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight: a review. *Am J Clin Nutr* 53:872-8; 1991.
23. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson AD. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*; 2010 (article in press).

24. Cauty DJ, Chan MM. Effects of consumption of caloric vs noncaloric sweet drinks on indices of hunger and food consumption in normal adults. *Am J Clin Nutr* 53:1159–64; 1991.
25. Birch LL, McPhee L, Sullivan S. Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav*; 45: 387-395; 1989.
26. Rosado EL, Monteiro JB. Obesidade e a substituição de macronutrientes da dieta. *Rev. Nutr.* 14(2): 145-152; 2001.
27. Hermsdorff HH, Volp AC, Bressan J. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Archivos latinoamericanos de nutricion.* 57(1): 33-42; 2007.
28. Gielkens HA, Verkijk M, Lam WF, Lamers CB, Masclee AA. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on satiety in humans. *Metabolism.* 47:321–4; 1998.
29. Andrews JM, Rayner CK, Doran S, Hebbard GS, Horowitz M. Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during intraduodenal lipid infusion. *Am J Physiol.* 275:797–804; 1998.
30. Lavin JH, Wittert G, Sun WM, Horowitz M, Morley JE, Read NW. Appetite regulation by carbohydrate: role of blood glucose and gastrointestinal hormones. *Am J Physiol.* 271:209–214; 1996.
31. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite* 47: 10–17; 2006.
32. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology & Behavior* 97:609–615; 2009.
33. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 67:412–20; 1998.
34. Flood-Obbagy JE, Rolls BJ. The effect of fruit in different forms on energy intake and satiety at a meal. *Appetite* 52:416–22; 2009.
35. Malik VS, Popkin BM. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 121(11): 1356-64; 2010.
36. Gaesser GA. Carbohydrate quantity and quality in relation to body mass index. *J Am Diet Assoc* 107: 1768–1780; 2007.

37. Saris WH. Sugars, energy metabolism, and body weight control. *Am J Clin Nutr* 78: 850S–857S; 2003.
38. Hill JO, Prentice AM. Sugar and body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 62: 264S–273S; 1995.
39. Bowman SA, Spence JT. A comparison of low-carbohydrate vs highcarbohydrate diets: Energy restriction, nutrient quality and correlation to body mass index. *J Am Coll Nutr*. 21:268-274; 2002.
40. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr*. 83:1161-1169; 2006.
41. Ma Y, Olendzki B, Chiriboga D, Hebert JR, Li Y, Lie W, Campbell M, Gendreau K, Ockene IS. Association between dietary carbohydrates and body weight. *Am J Epidemiol*. 161:359-367; 2005.
42. Mayer-Davis EJ, Dhawan A, Liese AD, Teff K, Schulz M. Towards understanding of glycaemic index and glycaemic load in habitual diet: Associations with measures of glycaemia in the Insulin. Resistance Atherosclerosis Study. *Brit J Nutr.*;95:397-405; 2006.
43. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 80:348-356; 2004.
44. Schaumberg DA, Liu S, Seddon JM, Willett WC, Hankinson SE. Dietary glycemic load and risk of age-related cataract. *Am J Clin Nutr*. 80:489-495; 2004.
45. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, Hankinson SE, Ma J, Rifai N, Rimm EB. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentration in US women. *Am J Clin Nutr*.80:1043-1049; 2004.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os resultados deste estudo indicam que há efeitos significativos da sacarose e do aspartame sobre o peso corporal e a ingestão calórica. Demonstramos através de dois experimentos que, em ratos adultos machos Wistar, beber iogurte adoçado com aspartame aumentou o consumo de energia total e o peso corporal em comparação com a ingestão de iogurte adoçado com sacarose; e, o peso corporal em relação a C1 (controle – somente ração e água *ad libitum*).

No entanto, como o ganho de peso foi semelhante entre os grupos aspartame e C2 (controle iogurte – somente iogurte natural), não há como afirmar estimulação do apetite pelo uso do adoçante dietético. E, o excesso de ganho de peso do grupo aspartame em relação a C1 pode ser explicado pelo consumo das calorias do iogurte.

A sacarose, por sua vez, promoveu menor ingestão calórica total, devido ao menor consumo de ração em relação aos grupos aspartame, C1 e C2 indicando uma possível *down regulation* do seu valor energético. Ainda foi possível medir o efeito da suplementação da sacarose na velocidade do ganho de peso através da análise de modelo misto, onde a sacarose obteve uma velocidade três vezes menor no ganho de peso que C2.

A composição de macronutrientes, o tamanho das refeições, a densidade de energia (DE), as propriedades físicas e as qualidades sensoriais dos alimentos, também contribuem na modulação do controle da ingestão alimentar.

As dietas testadas nos experimentos apresentavam semelhança nos macronutrientes, na porção, no sabor adocicado e na textura; diferiam em DE, em função das calorias da sacarose. Os dados dos experimentos sugerem que a sacarose pode induzir à saciação e/ou saciedade. Outros estudos são necessários para esclarecer os mecanismos metabólicos e/ou hipotalâmicos envolvidos no efeito da sacarose.