

EFEITOS DO MOROSIL® (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) SOBRE O CATABOLISMO DO GLICOGÊNIO E GLICONEOGÊNESE NO FÍGADO DE RATOS

Rafael Hideki Furuyama (PIBIC/FA)¹, Nairana Mithieli de Queiroz Eskuarek Melo (Coorientadora)¹, Jurandir Fernando Comar (Orientador)¹. E-mail: jfcomar@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Maringá/PR.¹

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/Bioquímica

Palavras-chave: morosil; gliconeogênese; metabolismo hepático.

RESUMO

O Morosil® é o extrato liofilizado do suco de laranja Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), rico em antocianinas, associado à perda de peso e ao tratamento da resistência insulínica. Entretanto, não está claro se o metabolismo hepático participa desses efeitos, e episódios de dano hepático agudo têm sido atribuídos ao seu uso. Este estudo investigou a ação do Morosil sobre a gliconeogênese e o catabolismo do glicogênio hepático em fígado de rato perfundido. O lactato foi utilizado como precursor gliconeogênico e o Morosil adicionado ao líquido de perfusão (1, 2 e 4 mg/mL). Os resultados mostraram que o Morosil: (1) aumenta o catabolismo do glicogênio sem alterar o consumo de oxigênio em fígados de ratos alimentados; (2) inibe a gliconeogênese a partir do lactato (IC₅₀ = 2,50 mg/mL) sem reduzir o consumo de oxigênio em jejum, indicando que o suprimento de ATP não é limitante; e (3) inibe fortemente *in vitro* (IC₅₀ < 1 mg/mL) as enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase (G6Pase), responsáveis pela redução na gliconeogênese. Essa inibição pode ser contrária ao efeito esperado no tratamento da resistência insulínica, pois a administração de Morosil pode reduzir agudamente a gliconeogênese e causar hipoglicemia em diabéticos. A perda de peso pode ainda relacionar-se ao dano hepático. Assim, o Morosil deve ser recomendado com cautela e requer estudos adicionais para confirmar sua segurança e benefícios.

INTRODUÇÃO

Os efeitos emagrecedores das laranjas amargas têm sido observados em roedores e humanos, e são atribuídos à ação lipolítica da *p*-sinefrina, um alcaloide cujo conteúdo é aumentado neste tipo de laranja, devido à sua similaridade estrutural com as catecolaminas (OLIVEIRA *et al.*, 2014). Entretanto, ainda não se sabe se os efeitos emagrecedores atribuídos aos extratos de laranjas doces estão também associados com modificações no metabolismo energético corporal.

A Laranja Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) é cultivada na Sicília, Itália, e é rica em flavonoides como as antocianinas, a naringenina e a hesperetina. Seu suco liofilizado, comercializado como Morosil[®], tem sido utilizado para perda de peso e aumento da sensibilidade à insulina. Acredita-se que seus efeitos estejam relacionados aos flavonoides presentes na fruta. No entanto, há relatos de dano hepático agudo associado ao seu alto teor de antocianinas (FERNANDES *et al.*, 2023). Diante do exposto, este estudo investigou a ação do Morosil infundido no fígado, o primeiro órgão a receber o composto após a absorção intestinal, sobre a gliconeogênese e o catabolismo do glicogênio hepático. O modelo do fígado de rato em perfusão (*ex vivo*) foi utilizado como ferramenta experimental.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados ratos machos Wistar (200-250 g, 50-60 dias) obtidos do Biotério Central da UEM. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da UEM (CEUA 9682180723). Para o procedimento cirúrgico, os animais foram anestesiados por injeção intraperitoneal de cetamina (70 mg/kg) + xilazina (7 mg/kg) + fentanil (0,06 mg/kg). Após abrir a cavidade abdominal as veias porta e cava hepática foram canuladas, o fígado removido e colocado em um sistema de perfusão isolada. O líquido de perfusão foi o tampão Krebs-Henseleit, saturado com O₂/CO₂, a 37 °C. O consumo hepático de oxigênio foi monitorado por polarografia e os metabólitos glicose, lactato e piruvato foram determinados por métodos enzimáticos em amostras do perfusado efluente coletado em intervalos regulares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fígados de ratos alimentados, quando perfundidos com um meio livre de substratos, liberam glicose, lactato e piruvato como resultado do catabolismo do glicogênio. Nesse sentido, o painel esquerdo da Figura 1 mostra o decurso temporal dos efeitos do Morosil 1, 2 e 4 mg/mL sobre o consumo de oxigênio, e liberação destes metabólitos no fígado de ratos alimentados, em perfusão. Os valores mostrados nos painéis à direita da Figura 1 são os efeitos concentração-dependentes aos 36 min de perfusão, após a estabilização das alterações causadas pela infusão do extrato. Assim, é possível notar que a liberação de glicose foi inibida apenas na concentração de 1 mg/mL (~17%), enquanto a produção de lactato e piruvato aumentaram discretamente para todas as concentrações de Morosil (~30%). Este último é o resultado de um aumento na glicólise (Figura 1F), mas parece não ser proveniente do glicogênio e sim da glicose presente no Morosil – isso porque a glicogenólise não aumentou. Além disso, a inibição da glicogenólise causada pelo Morosil 1 mg/mL pode ser um artefato, já que não foi observada em concentrações maiores.

A Figura 2 mostra os efeitos do Morosil sobre a gliconeogênese hepática utilizando como precursor o lactato (2 mM). Diante disso, a Figura 2A mostra o decurso temporal das modificações causadas pela infusão do Morosil no fígado

perfundido de rato em jejum. A infusão conjunta de lactato produziu um aumento na produção de glicose e do consumo de oxigênio, o qual tendeu a se estabilizar aos 36 minutos de perfusão. Consequente à infusão do Morosil, nesse tempo, observou-se que: o estímulo causado pelo lactato na produção de glicose foi fortemente inibido, de forma concentração-dependente – sendo 4 mg/mL a maior inibição (88%) –, enquanto o consumo de oxigênio não foi modificado. Dessa forma, o Morosil inibe a gliconeogênese a partir do lactato ($IC_{50} = 2,50$ mg/mL), sem alteração significativa no consumo de oxigênio. Isso mostra que o fornecimento de ATP pela fosforilação oxidativa mitocondrial não está limitando a custosa gliconeogênese. Por outro lado, experimentos adicionais (resultados não apresentados) mostraram que o Morosil inibe fortemente *in vitro* as enzimas PEPCK ($IC_{50} = 0,81$ mg/mL) e G6Pase ($IC_{50} = 0,94$ mg/mL), as quais são enzimas-chave da gliconeogênese.

Conforme observado, a pouca contribuição de um aporte energético deficitário, pelas mitocôndrias, na redução da gliconeogênese a partir do lactato (evidenciado pela consumo inerte de oxigênio, nas três concentrações testadas), indica que o extrato não está causando dano hepático (FERNANDES *et al.*, 2023) e, de fato, está inibindo a via através de seus compostos. Apesar das antocianinas terem sido reportadas como inibitórias via gliconeogênica, seu mecanismo de ação envolve a supressão da expressão gênica das enzimas PEPCK e G6Pase testadas, o que não foi observado, pois apenas os efeitos diretos foram analisados. Por conseguinte, os efeitos antiobesidade do Morosil não podem ser explicados apenas pelo seu conteúdo de antocianinas, e tem sido sugerido um sinergismo entre múltiplos de seus componentes na redução do acúmulo de gordura (TITTA *et al.*, 2010). Assim, abordagens adicionais devem avaliar o efeitos de cada composto isoladamente.

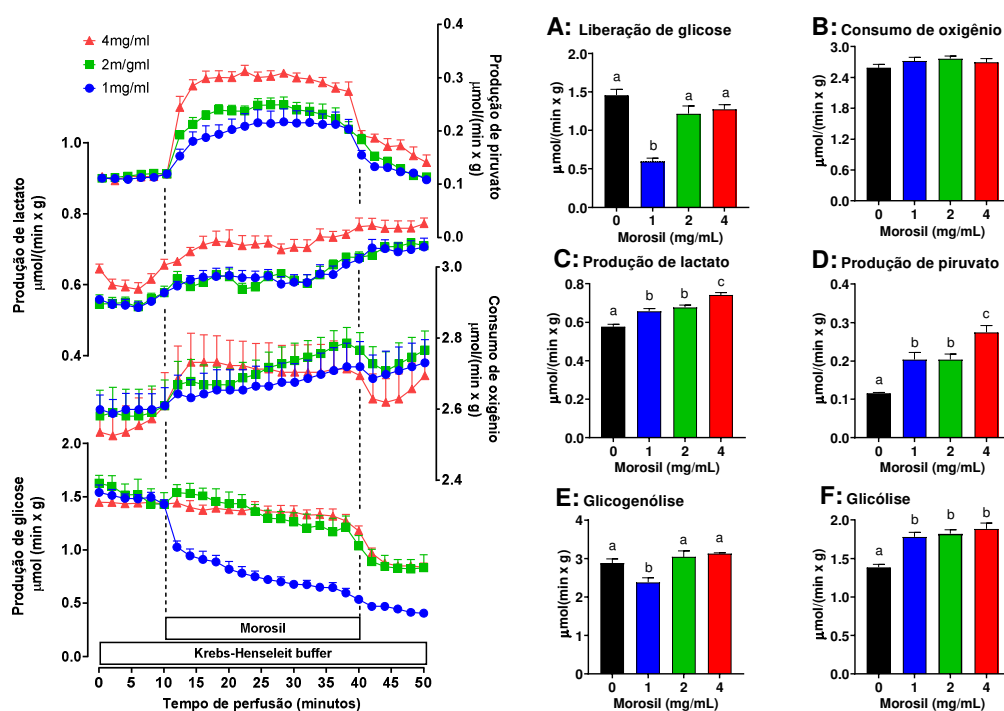


Figura 1 – Decurso temporal do catabolismo de glicogênio, no fígado perfundido de ratos alimentados (esquerda), e efeitos concentração dependentes do Morosil à direita. Os valores nos Painéis A-F são aqueles no tempo 36 min de perfusão do Pannel esquerdo. Os valores são a média $\pm$ SEM (n = 5). Letras sobrescritas diferentes correspondem a valores diferentes ($p < 0.05$; ANOVA one-

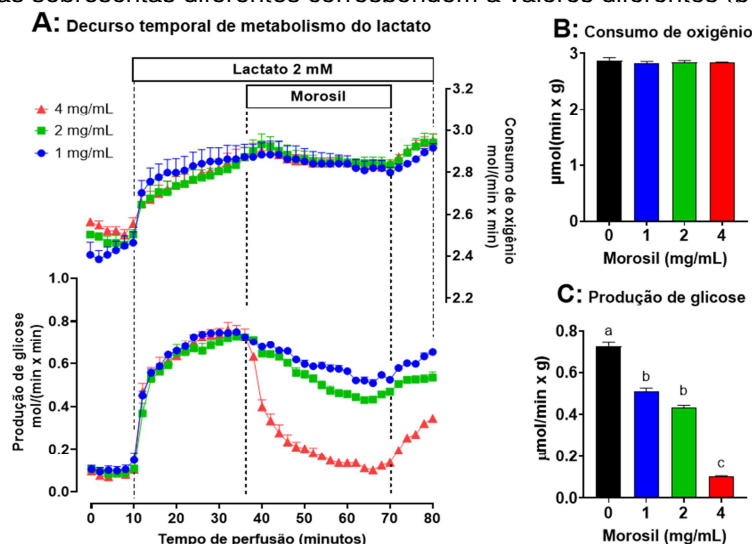


Figura 2 – Decurso temporal dos efeitos do Morosil sobre a gliconeogênese a partir de lactato no fígado perfundido de ratos em jejum. Média $\pm$ SEM (n = 4). Letras sobrescritas diferentes são diferentes.

CONCLUSÕES

O Morosil inibe a gliconeogênese hepática e esse efeito pode não ser benigno na resistência insulínica, pois poderia causar hipoglicemia em diabéticos. É possível, ainda, a perda de peso estar relacionada a dano hepático, embora apenas a inibição de intermediários foi observada. Diante disso, o Morosil deve ser recomendado com cautela e requer estudos adicionais para confirmar sua segurança e benefícios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq e à Fundação Araucária pelo incentivo dado a este projeto.

REFERÊNCIAS

FERNANDES, D. P.; ATAIDE, E. C.; PERALES, S. R.; FORATTO, A.; SERVIAN, D. C. M.; BOIN, I. F. S. F. Acute liver failure secondary to anthocyanidin use-a case report. **Transplant Proc.**, v. 55, p. 1454-1456, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.04.014>. Acesso em: 25 ago. 2025.

OLIVEIRA, A. L.; COMAR, J. F.; SÁ-NAKANISHI, A. B.; PERALTA, R. M.; BRACHT, A. The action of p-synephrine on hepatic carbohydrate metabolism and respiration

occurs via both Ca^{2+} -mobilization and cAMP production. **Mol Cell Biochem**, v. 388, n. 1, p. 135-147, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1905-2>.

TITTA, L.; TRINEI, M.; STENDARDO, M. *et al.* Blood orange juice inhibits fat accumulation in mice. **International Journal of Obesity**, v. 34, p. 578-588, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.266>. Acesso em: 25 ago. 2025.