



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – FISILOGIA**

IZABEL SYLVANIA SILVA BARRETO

**Avaliação do perfil metabólico e da função renal em ratos
adultos submetidos à má nutrição intra-uterina e
tratamento com fenofibrato**

RECIFE

2007

IZABEL SYLVANIA SILVA BARRETO

**Avaliação do perfil metabólico e da função renal em ratos
adultos submetidos à má nutrição intra-uterina e
tratamento com fenofibrato**

Dissertação apresentada para conclusão do curso de Mestrado em Ciências Biológicas - Fisiologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Durce Oliveira da Paixão

RECIFE

2007

Izabel Sylvania Silva Barreto

“Avaliação do perfil metabólico e da função renal em ratos adultos submetidos à má nutrição intra-uterina e tratamento com fenofibrato”



Dra. Ana Durce Oliveira da Paixão
ORIENTADORA



Dr. Rubem Carlos Araújo Guedes



Dra. Helena Serra Azul Monteiro



Dra. Lucienne da Silva Lara Morcillo

Recife
2007

Ao meu soberano Deus por permitir a realização de muitos dos meus sonhos, sendo este trabalho um deles, e por seu imenso amor e cuidado que tem demonstrado em todos os momentos da minha vida.

Com muito amor ao meu filho, Daniel Filype, e a Marcus Lucena, bênçãos de Deus na minha vida, pela compreensão e pelo grande incentivo dado aos meus projetos. À minha família: minha mãe, meu pai, meus irmãos, minha avó, meus tios, meu cunhado e a todos que participaram direta ou indiretamente desta jornada. Com muito carinho, agora e sempre, em especial para minha irmãzinha e meu amigo e grande colaborador Leucio Duarte.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Drª. Ana Durce Oliveira da Paixão por sua competente orientação, pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos científicos e pela grande oportunidade de aprendizado que me foi concedida.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, em especial para Profª. Drª. Glória Isolina B. Duarte e para Profª. Maria do Carmo C. Fraga.

Aos colegas do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Renal pela cooperação, pois de uma forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho. Meus agradecimentos, também, para Ralfo Cavalcanti de Medeiros e Valéria C. R. Dantas.

“Posso todas as coisas naquele que me fortalece”. Filipenses 4.13

*“Seja bendito o nome de Deus para todo o sempre,
porque dele é a sabedoria e a força”.*
Daniel 2.20

A má nutrição intra-uterina pode alterar o perfil metabólico e a função renal da prole na vida adulta. Neste trabalho, foram avaliados a homeostase da glicose, o metabolismo lipídico, o estresse oxidativo e a função renal em ratos machos Wistar, adultos, submetidos à má nutrição intra-uterina através de uma dieta multicarenciada. Adicionalmente, foi investigado se uma sobrecarga dietética de glicose e/ou tratamento com fenofibrato, na vida adulta, influenciam estes parâmetros. Após o nascimento, os animais foram mantidos com dieta controle (DC). Aos 120 dias de idade, continuaram com DC ou passaram a ser mantidos com dieta rica em glicose (DRG), e foram tratados com fenofibrato (50mg/kg/dia, via oral) ou veículo, durante 30 dias. Glicose, triglicerídeos (TG) e colesterol foram mensurados por ensaio enzimático e a insulina foi quantificada por quimioluminescência. O estresse oxidativo renal (EOR) foi avaliado pela mensuração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Para avaliação da hemodinâmica renal, a pressão arterial média e o fluxo sanguíneo renal foram avaliados utilizando-se um transdutor de pressão arterial e um flow probe, respectivamente, ambos conectados a um fluxômetro. A filtração glomerular (FG) foi avaliada pelo clearance de inulina. A proteinúria foi medida pelo método de precipitação em ácido sulfossalicílico 3%, e a contagem do número de néfrons (NN) foi realizada em suspensão ácida do rim, através de microscopia óptica. A análise estatística foi realizada através dos testes “t” de Student para dados pareados e não pareados e do teste Student-Newman-Keuls para múltiplas comparações. Os animais malnutridos na vida intra-uterina, quando comparados aos controles, apresentaram menor peso corpóreo ($p < 0,01$), menor tolerância à glicose ($p < 0,05$) e menor NN ($p < 0,01$). Todos os grupos mantidos com DRG, comparados àqueles mantidos com DC, apresentaram valor aumentado de TG ($p < 0,05$) e TBARS no rim ($p < 0,01$). O grupo malnutrido mantido com DRG, comparado àquele mantido com DC, apresentou menor resistência vascular renal ($p < 0,01$). Os animais mantidos com DRG e tratados com fenofibrato, comparados aos tratados com veículo, apresentaram TG ($p < 0,01$) e proteinúria ($p < 0,05$) mais elevados e menor tolerância à glicose ($p < 0,01$). O grupo controle tratado com fenofibrato, comparado ao tratado com veículo, apresentou menor FG ($p < 0,05$) e maior proteinúria ($p < 0,01$). Os resultados indicam que os animais submetidos à má nutrição intra-uterina apresentaram menor tolerância à glicose e oligonefrenia. A DRG prejudicou o metabolismo lipídico e induziu elevação do EOR em animais controles e malnutridos. O grupo malnutrido mantido com DRG apresentou vasodilatação renal semelhante àquela observada nos estágios iniciais do diabetes tipo 1. O fenofibrato comprometeu a tolerância à glicose e elevou TG e proteinúria em animais mantidos com DRG. Além disso, em animais controles mantidos com DC, o fenofibrato elevou a proteinúria e diminuiu a FG.

Palavras-chave: ratos adultos; perfil metabólico; má nutrição intra-uterina; função renal; diabetes.

Intrauterine malnutrition may alter metabolic profile and renal function in the offspring during adult life. In this work, glucose homeostasis, lipidic metabolism, oxidative stress and renal function were evaluated in adult male Wistar rats, submitted to intrauterine malnutrition throughout a multideficient diet. Additionally, it was investigated whether consuming excess glucose and/or fenofibrate treatment, in adult life, influence these parameters. After birth, all rats were maintained on control diet. From age of 120 to 150 days, the animals continued with control diet or were maintained with glucose diet, and were treated with either fenofibrate (50mg/kg/day, po) or vehicle. Glucose, triglycerides (TG) and cholesterol were measured by enzymatic assays. Serum insulin levels were analyzed by quimioluminescence. Renal oxidative stress was evaluated using thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method. For renal hemodynamic study, mean arterial pressure and renal blood flow (RBF) were evaluated using a blood pressure transducer and a flow probe, respectively, both connected to a flowmeter. Glomerular filtration rate (GFR) was evaluated using inulin clearance. Urinary protein excretion was determined by precipitation with 3% sulphosalicylic acid, and the number of nephrons (NN) was evaluated in kidney acid suspension by optic microscopy. Statistical analysis was performed using paired and unpaired Student “t” test and the Student-Newman-Keuls test for multiple comparisons. Prenatally malnourished rats showed lower body weight ($p < 0.01$), higher area under curve of glucose ($p < 0.05$), and lower NN ($p < 0.01$) than control rats. All groups maintained with glucose diet showed higher levels of TG ($p < 0.05$) and TBARS ($p < 0.01$) compared to groups maintained with control diet. The malnourished group maintained with glucose diet showed lower renal vascular resistance ($p < 0.01$) than the group maintained with control diet. The animals maintained with glucose diet and treated with fenofibrate showed higher TG ($p < 0.01$) and proteinuria ($p < 0.05$), and lower glucose tolerance ($p < 0.01$) compared to animals treated with vehicle. The control group treated with fenofibrate showed lower GFR ($p < 0.05$) and higher proteinuria ($p < 0.01$) than the vehicle group. These results demonstrate that prenatally malnourished rats showed reduced glucose tolerance and oligonephronia. The glucose diet impaired the lipidic metabolism and induced increasing renal oxidative stress in control and malnourished rats. As in early stage of the type 1 diabetes, the malnourished group maintained with glucose diet showed renal vasodilatation. The fenofibrate jeopardized glucose tolerance and increased the levels of TG and proteinuria in the rats maintained with glucose diet. Moreover, in control rats maintained with control diet, the fenofibrate increased proteinuria and decreased GFR.

Key words: adult rats; metabolic profile; intrauterine malnutrition; renal function; diabetes.

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Composição das dietas (g/g%)	34
Tabela 2	Ganho de peso materno, ingesta dietética e capacidade reprodutiva	35
Tabela 3	Peso corpóreo da prole	35
Tabela 4	Peso corpóreo da prole aos 120 e 150 dias de idade, com grupos separados	36
Tabela 5	Mudanças no peso corpóreo após tratamento com veículo ou fenofibrato	37
Tabela 6	Consumo diário de ração durante o tratamento com veículo ou fenofibrato	38
Tabela 7	Ingesta hídrica e fluxo urinário mensurados em gaiola metabólica após tratamento com veículo ou fenofibrato	39
Tabela 8	Valores basais de glicose e insulina pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato	40
Tabela 9	Áreas sob as curvas de glicose e insulina a partir do teste de tolerância à glicose oral pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato	41
Tabela 10	Área sob a curva de glicose de jejum semanal durante o tratamento com veículo ou fenofibrato	42
Tabela 11	Perfil lipídico pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato	43
Tabela 12	Estresse oxidativo renal após tratamento com veículo ou fenofibrato	44
Tabela 13	Proteinúria pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato	45
Tabela 14	Peso renal (PR) após tratamento com veículo ou fenofibrato	46
Tabela 15	Número de néfrons (NN)	47
Tabela 16	Valores de pressão arterial média e hematócrito pré-cirúrgicos	48
Tabela 17	Hemodinâmica renal	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ASC_g – Área sob a curva de glicose
ASC_{gjs} – Área sob a curva de glicose de jejum semanal
ASC_i – Área sob a curva de insulina
C – Controle
CF – Controle-Fenofibrato
CFG – Controle-Fenofibrato-Glicose
CV – Controle-Veículo
CVG – Controle-Veículo-Glicose
DBR – Dieta básica regional
DC – Dieta controle
DMID – Diabetes *mellitus* dependente de insulina
DMNID – Diabetes *mellitus* não-dependente de insulina
DRG – Dieta rica em glicose
EOR – Estresse oxidativo renal
EPM – Erro padrão médio
FC – Frequência cardíaca
FF – Fração de filtração
FG – Filtração glomerular
FPR – Fluxo plasmático renal
FSR – Fluxo sanguíneo renal
FU – Fluxo urinário mensurado durante hemodinâmica renal
FU_{gm} – Fluxo urinário em gaiola metabólica
GFR - Glomerular filtration rate
h - Horas
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HETE – Hidroxieicosatetraenóico
Htc – Hematócrito de coleta (durante a avaliação da hemodinâmica renal)
Htc₀ – Hematócrito inicial (pré-cirúrgico)
ip - Intraperitoneal
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LEAAL – Laboratório de Experimentação e Análise de Alimentos
M – Malnutrido

MDA – Malonildialdeído
MF – Malnutrido-Fenofibrato
MFG – Malnutrido-Fenofibrato-Glicose
min - Minuto
MV – Malnutrido-Veículo
MVG – Malnutrido-Veículo-Glicose
n° - Número
NM – Não mensurado
NN – Número de néfrons
OLETF - Otsuka Long Evans Tokushima Fatty
Pág. - Página
PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogênio - 1
PAM – Pressão arterial média de coleta (durante a avaliação da hemodinâmica renal)
PAM₀ – Pressão arterial média inicial
PC – Peso corpóreo
po – Via oral
PPAR- α – Receptor ativado por proliferação peroxisômica - alfa
PR – Peso renal
RBF - Renal blood flow
RNA – Ácido ribonucléico
RVR – Resistência vascular renal
SRAA – Sistema renina – angiotensina – aldosterona
TBARS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF- α – Fator de necrose tumoral - alfa
TTGO – Teste de tolerância à glicose oral
UFPE – Universidade Federal de Pernambuco
VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

	Pág.	
1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	19
2.1	Gerais	19
2.2	Específicos	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	Protocolo Experimental	20
3.2	Dieta controle	21
3.3	Dieta multicarenciada	21
3.4	Dieta rica em glicose	21
3.5	Ingesta dietética	21
3.6	Coleta e processamento do sangue	22
3.7	Teste de tolerância à glicose oral (TTGO)	22
3.8	Dosagem de glicose	22
3.9	Dosagem de insulina	22
3.10	Área sob a curva de glicose	22
3.11	Área sob a curva de insulina	23
3.12	Área sob a curva de glicose de jejum semanal	23
3.13	Dosagem de triglicerídeos e colesterol total	23
3.14	Estresse oxidativo renal	23
3.15	Balanço hídrico e proteinúria	24
3.16	Hemodinâmica renal	24
3.17	Contagem de néfrons	26
3.18	Análise Estatística	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Parâmetros gerais das mães controles e malnutridas	27
4.2	Peso corpóreo da prole	27
4.3	Consumo de ração durante o tratamento	28
4.4	Ingesta hídrica e fluxo urinário mensurados em gaiola metabólica	28
4.5	Homeostase da glicose	28
4.5.1	Glicemia de jejum	28

	13	
4.5.2	Valores de insulina de jejum	29
4.5.3	Área sob a curva de glicose (ASC_g)	29
4.5.4	Área sob a curva de insulina (ASC_i)	30
4.5.5	Área sob a curva de glicose de jejum semanal (ASC_{gis})	30
4.6	Triglicérides	30
4.7	Colesterol total	31
4.8	Estresse oxidativo renal	31
4.9	Proteinúria	31
4.10	Peso renal	32
4.11	Número de néfrons	32
4.12	Dados gerais de função cardiovascular e hemodinâmica renal	32
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

A má nutrição constitui um problema universal de saúde pública, com repercussões que perduram durante toda a vida do indivíduo (Becker, 1983; Okitolonda *et al.*, 1987). Em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil (Saraiva *et al.*, 1992), a desnutrição calórico-protéica materna e em crianças é um grande problema de saúde pública (Olubodun, 1992), sendo responsável por uma alta taxa de mortalidade pós-natal e infantil (Wharton, 1991).

Vários estudos demonstram que a restrição nutricional materna causa baixo peso no nascimento (Barker e Clark, 1997; Falkner, 2002; Lackland *et al.*, 2003; Holemans *et al.*, 2003), com desenvolvimento inadequado de órgãos como o pâncreas (Garofano *et al.*, 1998) e o rim (Lucas *et al.*, 1997), ao contrário do cérebro e pulmões que são relativamente protegidos (Desai e Hales, 1997). Estas alterações na organogênese predisõem a prole, na vida adulta, ao desenvolvimento de hipertensão (Falkner, 2002), doenças cardiovasculares (Barker *et al.*, 1993), alterações na homeostase da glicose (Saturnino *et al.*, 2003) e na nefrogênese (Paixão *et al.*, 2001).

O baixo peso no nascimento tem sido associado ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* não-dependente de insulina (DMNID, diabetes tipo 2) e à síndrome X, caracterizada por indivíduos que apresentam baixo peso no nascimento e, na vida adulta, sobrepeso corpóreo, distúrbios no metabolismo dos lipídeos e da glicose, e hipertensão (De Fronzo e Ferrannini, 1991; Hales *et al.*, 1991; Barker *et al.*, 1993). Além disso, a má nutrição intra-uterina pode ser determinante do número de células β pancreáticas (Hales e Barker, 1992), causando comprometimento da secreção de insulina e intolerância à glicose na vida adulta (Langley *et al.*, 1994; Saturnino *et al.*, 2003).

A “Thrifty Phenotype Hypothesis”, proposta por Hales e Barker em 1992, postula que o diabetes tipo 2 e outras anormalidades metabólicas, como a síndrome X, possuem uma forte influência ambiental. A programação da organogênese é influenciada pelo ambiente nutricional fetal e pós-natal e pode determinar, como já foi relatada, a susceptibilidade do indivíduo ao desenvolvimento de alterações metabólicas e doenças cardiovasculares na vida adulta.

Populações humanas que vivenciaram uma transição de nutrição materna carenciada para um ambiente de nutrição abundante apresentam pouca habilidade em responder à insulina. Há evidências de que os índios Pima (Bennet *et al.*, 1976 *apud* Desai e Hales, 1997) e os Nauruans das Ilhas Pacíficas (Zimmet *et al.*, 1984 *apud* Desai e Hales, 1997) exibem, na

vida adulta, anormalidades funcionais na secreção de insulina e intolerância à glicose, correlacionadas com a má nutrição calórico-protéica na vida intra-uterina.

A má nutrição pré-natal também induz diminuição do número de néfrons (oligonefrenia) (Langley-Evans *et al.*, 1999b; Paixão *et al.*, 2001), além de alterações na morfometria glomerular e na hemodinâmica renal (Paixão *et al.*, 2001). Tais modificações na função renal podem determinar o desenvolvimento de doença renal crônica, já observada com alta incidência nas populações que apresentam baixo peso no nascimento, como os índios (Lemley, 2003) e negros (Falkner, 2003) americanos e aborígenes australianos (Hoy *et al.*, 1999). O sistema renina - angiotensina desempenha um papel importante no desenvolvimento renal. Woods *et al.* (2001) observaram que a restrição protéica materna diminui a expressão do RNA mensageiro da renina e a atividade da angiotensina II no rim de ratos neonatos, comprometendo a nefrogênese e programando hipertensão na vida adulta. Rins com número de néfrons reduzido acabam por sofrer diminuição da área de filtração glomerular, o que pode comprometer a capacidade de excretar sódio e água, além de gerar hipertrofia compensatória e alterações na hemodinâmica renal (Paixão *et al.*, 2001).

Os componentes do sistema renina - angiotensina - aldosterona (SRAA) são elementos importantes no controle da pressão arterial, em parte pela ação vasoconstritora da angiotensina II que aumenta a resistência vascular periférica. Foi observado aumento da sensibilidade vascular pós-natal à angiotensina II em ratos submetidos à má nutrição pré-natal (Gardner e Jackson, 1997), através de elevação do número de receptores para angiotensina II, fato que amplia os efeitos de uma concentração sangüínea de angiotensina II normal ou mesmo baixa. Além disso, já foi verificado aumento na atividade da enzima conversora de angiotensina em fetos, neonatos e ratos adultos (Langley-Evans *et al.*, 1999a), indicando que as modificações geradas pelo funcionamento alterado do SRAA são perenes e podem desencadear aumento de pressão sangüínea. Corroborando com estes dados, Langley-Evans e Jackson (1995) observaram que a hipertensão induzida por restrição protéica intra-uterina pode ser normalizada pela utilização do captopril, um inibidor clássico da enzima conversora de angiotensina.

Alterações na homeostase da glicose são responsáveis por elevação do estresse oxidativo, um responsável parcial pelo processo degenerativo que afeta as membranas celulares e outras estruturas que contêm lipídeos (Koo e Vaziri, 2003). O estresse oxidativo é um importante componente envolvido no desenvolvimento de aterosclerose e hipertensão e apresenta-se aumentado em ratos submetidos à restrição dietética materna (Franco *et al.*, 2002, 2003). Estudos mostram evidências do papel do estresse oxidativo nas complicações da

patogênese do diabetes, marcada por hiperglicemia e elevação de ácidos graxos circulantes (Koo e Vaziri, 2003). O aumento na produção de radicais livres e diminuição dos níveis de moléculas antioxidantes têm aumentado o estresse oxidativo em pacientes com diabetes (Seghrouchni *et al.*, 2002)

A peroxidação lipídica compreende um processo induzido por radicais livres (Zwart *et al.*, 1999). É caracterizada pela oxidação de ácidos graxos poliinsaturados e de outros lipídeos por radicais portadores de um ou mais elétrons desemparelhados com alta reatividade, levando à formação de conjugados dienos, hidroperóxidos de lipídeos e malonildialdeído (MDA), entre outros produtos (Buege e Aust, 1978; Zwart *et al.*, 1999). Os radicais livres derivados do oxigênio também reagem com glicose produzindo compostos carbonila altamente reativos que, por sua vez, podem reagir com a porção amino-terminal da lisina, levando à formação de proteínas glicosiladas (Horie *et al.*, 1997; Singh *et al.*, 2000 *apud* Koo e Vaziri, 2003). Sob condições de estresse oxidativo, a propagação da peroxidação lipídica, como já foi mencionada, é um processo que afeta as membranas celulares e outras estruturas lipídicas (Halliwell e Gutteridge, 1990).

Em 2025, estima-se que, no mundo, existirá mais de 300 milhões de indivíduos com diabetes tipo 2. Esta doença não é caracterizada apenas por níveis elevados de glicose, mas também por uma série de alterações cardiovasculares e renais. Um importante fator de risco cardiovascular no diabetes tipo 2 é a dislipidemia, que é caracterizada pela diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de baixa densidade (LDL) (Taskinen, 2001). A presença de hipertrigliceridemia está associada com resistência à insulina e diminuição no metabolismo da glicose (Olefsky *et al.*, 1974; Steiner e Vranic, 1982).

A nefropatia diabética é uma patologia que se desenvolve, em média, após 10 anos de estabelecimento do diabetes tipo 1 (diabetes *mellitus* dependente de insulina – DM1D), enquanto cerca de 3% dos pacientes com diabetes tipo 2 recém-estabelecido podem apresentar esta patologia (Gall *et al.*, 1991). A glomerulopatia diabética é caracterizada histopatologicamente pelo processo de glomerulosclerose difusa ou focal (doença de Kimmestiel – Wilson), associado à expansão do mesângio e ao espessamento da membrana basal. Caracteriza-se, cronologicamente, pelas seguintes fases: 1) hipertrofia e hiperfiltração glomerular com aumento do tamanho renal e hiperfunção do órgão (Mogensen e Andersen, 1973; Hostetter *et al.*, 1981); 2) espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial; 3) microalbuminúria; 4) nefropatia manifesta, caracterizada pela proteinúria franca; 5) insuficiência renal progressiva; 6) rins em fase terminal – síndrome urêmica.

Baseando-se em tais fatos, recomenda-se o início da terapêutica na fase mais precoce do diabetes, uma vez que o tratamento é bem menos eficaz quando há proteinúria significativa ou insuficiência renal já instaladas.

Os fibratos (fenofibrato, clofibrato e genfibrozila) têm sido usados para tratar a hiperlipidemia (Watts e Dimmitt, 1999) e o fenofibrato é um dos agentes mais usados mundialmente (Brown, 1988). A base molecular de ação dos fibratos envolve a ativação do fator de transcrição conhecido como receptor ativado por proliferação peroxisômica - alfa (PPAR- α), que está envolvido no metabolismo lipídico (Bocos *et al.*, 1995; Schoonjans *et al.*, 1996; Lefebvre *et al.*, 1997; Motojima *et al.*, 1998). O fenofibrato é capaz de reduzir, no plasma, os níveis de colesterol total, LDL, apolipoproteína B, triglicerídeos e VLDL (Edgar, 1990), e também aumentar os níveis de HDL, apolipoproteína A-I e apolipoproteína A-II (Knopp *et al.*, 1987; Knopp, 1999). De maneira geral, os fibratos aumentam a oxidação de ácidos graxos no fígado e músculos e promovem diminuição da produção da apolipoproteína C-III, aumentando a atividade da lipoproteína lipase e do clearance de triglicerídeos. O aumento da oxidação de ácidos graxos está associado com a diminuição da secreção hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (Brown, 1987; Schwandt, 1991; Tikkanen, 1992; Knopp, 1999). Também já foi mostrado que o fenofibrato eleva a excreção de colesterol na bile, contribuindo para diminuição dos níveis de colesterol intracelular e promoção de estímulos adicionais para receptores de LDL no fígado (Brown, 1988).

Além da diminuição dos triglicerídeos plasmáticos, alguns trabalhos mostraram que os fibratos reduzem a resistência à insulina em ratos (Matsui *et al.*, 1997), em camundongos (Guerre-Millo *et al.*, 2000) e em humanos (Idzior-Walus *et al.*, 2000). É sugerido que esse efeito anti-resistência à insulina pode estar ligado aos seguintes mecanismos (Lee *et al.*, 2002): 1) a ativação do PPAR- α aumenta o catabolismo de ácidos graxos no fígado, o que resulta numa diminuição dos níveis locais e sistêmicos de ácido graxo livre. O agonista PPAR- α diminui a inibição, mediada por ácidos graxos, da disponibilidade não-oxidativa e oxidativa da glicose na musculatura esquelética estimulada pela insulina (Martin *et al.*, 1997); 2) o agonista PPAR- α reduz o conteúdo de triglicerídeos no músculo esquelético, diminuindo a resistência à insulina (Chalkley *et al.*, 1998); 3) o agonista PPAR- α diminui a produção de citocinas que causam resistência à insulina, como o fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α) (Hotamisligil, 1995).

Hottelart *et al.* (1999) realizaram um estudo com pacientes hiperlipidêmicos com função renal normal ou portadores de insuficiência renal leve e observaram que o tratamento com fenofibrato, por 2 semanas (200 mg, diariamente), não alterou a hemodinâmica renal

nem a filtração glomerular, mas causou elevação da creatininemia. Pesquisas posteriores confirmaram que este aumento de creatinina estava relacionado à maior produção deste metabólito, induzida pelo tratamento com o fenofibrato, e não a uma piora da função renal (Ritter e Nabulsi, 2001; Hottelart *et al.*, 2002). Ansquer *et al.* (2005) verificaram que o tratamento com fenofibrato reduziu a progressão da albuminúria em pacientes com diabetes tipo 2. Chen *et al.* (2006) observaram um efeito renoprotetor do fenofibrato em ratos diabéticos, retardando a progressão da nefropatia diabética pela menor deposição de matriz extracelular.

Muitos estudos abordaram diferentes modelos de má nutrição através da imposição de restrição alimentar (Okoshi *et al.*, 2001; Okoshi *et al.*, 2002; Klebanov *et al.*, 2002), ou utilização de dietas com caseína em quantidades restritas (Ferreira *et al.*, 2003), ou ainda restrição calórico-protéica (Gut *et al.*, 2003). No presente trabalho, a má nutrição intra-uterina foi induzida através da utilização de uma dieta multicarenciada, deficiente em proteínas, lipídeos, minerais e vitaminas, denominada de dieta básica regional (DBR). Esta dieta foi desenvolvida pelo Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (Teodósio *et al.*, 1990), baseada nos hábitos alimentares das populações que vivem na região rural de cultivo de cana, na Zona da Mata do Estado de Pernambuco. Este modelo de má nutrição intra-uterina tem se mostrado útil no conhecimento de vários aspectos, programados durante o desenvolvimento fetal, relacionados ao aparecimento de doenças na vida adulta (Monteiro *et al.*, 2001; Paixão *et al.*, 2001; Paixão *et al.*, 2003; Paixão *et al.*, 2005; Magalhães *et al.*, 2006). Além disso, o estudo de medicamentos que possam melhorar ou retardar o estabelecimento das patologias anteriormente citadas justifica a realização do presente trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais:

- Avaliar o perfil metabólico e a função renal em ratos machos Wistar, adultos, submetidos à má nutrição intra-uterina.
- Investigar se uma sobrecarga dietética de glicose, durante 30 dias na vida adulta, influencia estes parâmetros.
- Avaliar como o tratamento com fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral, durante estes 30 dias) influencia o perfil metabólico e a função renal dos animais mantidos com dieta controle ou dieta rica em glicose durante o tratamento.

2.2 Específicos:

Perfil metabólico

- Homeostase da glicose
- Triglicerídeos e colesterol séricos
- Estresse oxidativo renal

Função renal

- Hemodinâmica renal:
 - Fluxo sanguíneo renal (FSR)
- Fluxo plasmático renal (FPR)
- Filtração glomerular (FG)
- Fração de filtração (FF)
- Resistência vascular renal (RVR)
- Proteinúria

Função cardiovascular

- Pressão arterial média (PAM)
- Frequência cardíaca (FC)

Hematócrito (Htc)

Número de néfrons

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Protocolo Experimental

Todos os procedimentos experimentais envolvendo os animais descritos neste estudo foram previamente aprovados pela Comissão para Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pernambuco. Foram utilizados ratos machos, da linhagem Wistar, com 120 ± 5 dias de idade, mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, a uma temperatura de $23^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, ciclo claro-escuro de 12 horas, com ração e água *ad libitum*.

Os animais controles (C) e malnutridos intra-uterinamente (M) foram obtidos, respectivamente: a) de fêmeas mantidas durante o acasalamento e prenhez com dieta controle balanceada – ração labina ($n = 16$); b) de fêmeas mantidas durante o mesmo período com uma dieta multicarenciada denominada de dieta básica regional (DBR, $n = 16$). Após o parto, permaneceram apenas 8 filhotes por ninhada e todas as mães foram mantidas com dieta controle. A prole nascida foi de 105 animais do sexo masculino originados das mães controles e 86 originados das mães malnutridas. Aos 25 dias de idade, os animais foram desmamados e colocados em gaiolas coletivas, com um número máximo de 4 animais por gaiola, mantidos com dieta controle. No momento do desmame, havia 103 animais controles e 81 submetidos à má nutrição intra-uterina. A partir deste contingente, foram utilizados efetivamente para experimentos 86 animais do grupo Controle e 72 do grupo Malnutrido. Consideradas as perdas durante o procedimento cirúrgico, foram incluídos nos resultados finais 66 ratos controles e 62 submetidos à má nutrição intra-uterina.

Aos 120 ± 5 dias de idade, os animais controles e malnutridos foram submetidos, durante 30 dias, ao tratamento com fenofibrato (50mg/kg/dia, Sigma-Aldrich) ou veículo (tween 80 a 2%), via oral por gavagem, e mantidos com dieta controle ou dieta rica em glicose, constituindo os oito grupos de estudo: Controle-Veículo (CV, $n = 17$), Controle-Fenofibrato (CF, $n = 16$), Controle-Veículo-Glicose (CVG, $n = 16$), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG, $n = 17$), Malnutrido-Veículo (MV, $n = 14$), Malnutrido-Fenofibrato (MF, $n = 17$), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG, $n = 15$) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG, $n = 16$). Uma parte dos animais de cada grupo foi submetida à avaliação do perfil metabólico antes e após o tratamento (teste de tolerância à glicose oral, glicemia semanal, insulina, triglicerídeos, colesterol) e do estresse oxidativo renal (pós-tratamento). A outra parte foi

utilizada para avaliação da proteinúria (antes e após o tratamento), além da hemodinâmica renal e contagem do número de néfrons (pós-tratamento).

3.2 Dieta controle

O conteúdo dos principais nutrientes da dieta controle (labina) foi especificado pelo fabricante (Purina, Agribands do Brasil, Paulínia, SP, Brasil) e está exposto na Tabela 1.

3.3 Dieta multicarenciada

Também denominada dieta básica regional (DBR) (Teodósio *et al.*, 1990), a dieta multicarenciada foi preparada com os seguintes ingredientes (g/g%): 18,34 feijão, 64,81 farinha de mandioca, 3,74 carne curada e 12,76 batata doce. Estes ingredientes foram cozidos, desidratados a 60°C e pulverizados. Todos os componentes foram misturados com água e a gordura da carne (0,35 g/g%) foi adicionada. Em seguida, os *pellets* formados a partir desta mistura foram desidratados a 60°C por 24h. A análise da composição nutricional da dieta DBR foi determinada pelo Laboratório de Experimentação e Análise de Alimentos (LEAAL), Departamento de Nutrição /UFPE, Recife (Tabela 1).

3.4 Dieta rica em glicose

Esta dieta foi preparada a partir de 67% de glicose mais 33% de dieta controle, obtendo uma dieta isocalórica (Chvojková *et al.*, 2001). Para formação de *pellets*, a dieta controle pulverizada foi misturada à glicose, hidratada e, na seqüência, desidratada a 60°C/24h.

3.5 Ingesta dietética

O consumo diário de ração, corrigido por 100g de peso corpóreo do animal, foi mensurado em gaiola coletiva durante os 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato. Posteriormente, o resultado obtido em gaiola coletiva foi confirmado com uma mensuração realizada em gaiola metabólica individual após o tratamento.

3.6 Coleta e processamento do sangue

O animal foi anestesiado por inalação com éter e o sangue foi coletado através do plexo orbital. Em seguida, o sangue foi centrifugado (5.000 rpm/10 min) e o soro utilizado para dosagem de glicose, insulina, triglicerídeos e colesterol total.

3.7 Teste de tolerância à glicose oral (TTGO)

O animal foi submetido a uma coleta de sangue para dosagem de glicose e insulina basais, após um jejum de 12 horas. Em seguida, foi administrada uma sobrecarga oral de glicose (1,5g/kg) e realizadas coletas sangüíneas às 1, 2 e 4 horas posteriores à sobrecarga. Foi dosada a glicose das coletas de 1, 2 e 4 horas, enquanto a insulina foi mensurada nas coletas de 1 e 4 horas. Este procedimento foi realizado antes (120 ± 5 dias de idade) e após (150 ± 5 dias de idade) o tratamento com fenofibrato ou veículo. Também foram realizadas coletas sangüíneas semanais, durante o tratamento, para a dosagem de glicose de jejum.

3.8 Dosagem de glicose

A glicose sérica foi mensurada através de método enzimático (glicose-oxidase, kit GLICOSE PAP Liquiform, Labtest®).

3.9 Dosagem de insulina

A insulina sérica foi dosada através de quimioluminescência (kit Access® Ultrasensitive Insulin, Beckman Coulter™).

3.10 Área sob a curva de glicose

Com os valores de concentração de glicose sérica obtidos durante o TTGO, foi calculada a área localizada sob a curva de glicose para cada grupo experimental (software Graphpad Prism®, versão 4,02).

3.11 Área sob a curva de insulina

Com os valores de concentração de insulina sérica obtidos durante o TTGO, foi calculada a área sob a curva de insulina para cada grupo experimental (software Graphpad Prism®, versão 4,02).

3.12 Área sob a curva de glicose de jejum semanal

A partir dos valores basais de glicose mensurados semanalmente, durante os 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato, foi calculada a área sob a curva de glicose de jejum semanal para cada grupo experimental (software Graphpad Prism®, versão 4,02).

3.13 Dosagem de triglicerídeos e colesterol total

Os triglicerídeos e o colesterol total séricos foram dosados através de métodos enzimáticos (TRIGLICÉRIDES Liquiform e COLESTEROL Liquiform, Labtest®) a partir da mesma amostra basal coletada antes do TTGO pré e pós-tratamento.

3.14 Estresse oxidativo renal

Foi analisado após o TTGO pós-tratamento com fenofibrato ou veículo (animais com 150 ± 5 dias de idade), através da mensuração do nível de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) presentes no tecido renal. O animal foi anestesiado por inalação com éter e o rim direito foi retirado e macerado em KCl, 1,15%, numa proporção de 10 mL:1g, em banho de gelo, até completa homogeneização do material coletado. O homogenato foi transferido para um tubo de ensaio, ao qual foi adicionado 1 mL do reagente, 0,375% ácido tiobarbitúrico (Sigma) e 15% ácido tricloroacético (Vetec Química Fina Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), para cada 0,5 mL do homogenato. Os tubos em duplicata foram lacrados e aquecidos em banho-maria (100°C) durante 15 minutos. Após o resfriamento, a amostra foi centrifugada e a leitura da absorbância do sobrenadante foi realizada espectrofotometricamente (Spectrophotometer UV-VIS RS 0223, Labomed, Culver City, CA, USA) em um comprimento de onda de 535 nm (Buege e Aust, 1978).

3.15 Balanço hídrico e proteinúria

Antes e após o tratamento com fenofibrato ou veículo, os animais destinados para avaliação da hemodinâmica renal foram colocados individualmente em gaiolas metabólicas (Tecniplast Gazzada Sarl, Buguggiate, Itália), com água e ração *ad libitum*, para coleta de urina durante 24 h e avaliação das ingestas dietética e hídrica. Foi mensurado o fluxo urinário em gaiola metabólica (FU_{gm}) durante 24 horas (corrigido por 100g de peso corpóreo do animal). As ingestas dietética e hídrica também foram corrigidas por 100g de peso corpóreo do animal. A dosagem de proteína na urina foi mensurada por precipitação com ácido sulfossalicílico 3% (Bradley *et al.*, 1979). A turbidez foi determinada pela leitura da absorvância em espectrofotômetro (600 nm).

3.16 Hemodinâmica renal

A hemodinâmica renal foi realizada de acordo com trabalhos prévios do Laboratório (Paixão *et al.*, 2001; Magalhães *et al.*, 2006). Após 30 dias de tratamento com fenofibrato ou veículo e 48 h depois de retirado da gaiola metabólica, o animal (150 ± 5 dias de idade) foi anestesiado com pentobarbital sódico (60mg/kg, ip) e colocado em mesa cirúrgica aquecida, de forma a manter a temperatura corpórea entre $36,5^\circ$ e $37,0^\circ$ C, medida por um termômetro digital inserido no reto do animal. Foi realizada traqueostomia utilizando catéter de polietileno (PE 240), seguida de cateterização da artéria femoral esquerda com cânula de polietileno (PE 50). Através desta artéria, a pressão arterial média (PAM) foi monitorizada e amostras de sangue de aproximadamente 60 μ L foram coletadas em capilares heparinizados, ao longo do experimento. A pressão arterial média inicial (PAM_0) foi medida imediatamente após a cateterização da artéria femoral, procedimento que foi seguido pela coleta de uma amostra de sangue para avaliação do hematócrito (Htc_0) pré-cirúrgico (Ichikawa *et al.*, 1978). As medidas de PAM foram realizadas através de um transdutor (modelo Abbot, compatível com Fluxômetro Transonic System) conectado a um computador IBM.

As veias jugulares direita e esquerda foram cateterizadas com cânulas de polietileno (PE 50). Através da veia jugular direita, foi infundida inulina 10% (diluída em salina 0,9%) na velocidade de 1,2 mL/h com uma bomba de infusão contínua (Harvard – Apparatus, 11 Plus, USA). Na veia jugular esquerda, através de bomba de infusão contínua (Modelo 901, Havard Co., South Natick, Mass., USA), foi infundido soro homólogo de rato na velocidade de 6 mL/kg/h nos 75 minutos iniciais, seguida por infusão na velocidade de 1,5 mL/kg/h durante o

restante do experimento. A reposição inicial visou restabelecer o volume plasmático perdido durante a cirurgia, cerca de 20% (Maddox *et al.*, 1977). O controle e ajuste da volemia foram realizados por medidas periódicas do hematócrito.

Depois de cateterizadas as jugulares, foram procedidas laparotomia e incisão transversal abdominal à esquerda para localização do rim homolateral. O ureter deste rim foi isolado e cateterizado com cânula de polietileno (PE 10) para coletas de amostras de urina em tubos graduados contendo óleo mineral. Em seguida, a artéria renal do mesmo rim foi cuidadosamente dissecada para posicionamento de um “flow probe” (1.0 V Transonic Systems Inc.) para medida do fluxo sanguíneo renal (FSR). Concluído o posicionamento do “flow probe”, um tempo de equilíbrio de 1h foi aguardado para estabilização do animal. Após este período, foi iniciada a avaliação da hemodinâmica renal.

A coleta de urina foi realizada durante dois períodos de 20 minutos. Amostras de sangue foram coletadas em capilares heparinizados no início e fim de cada coleta de urina. Os capilares foram centrifugados durante 4 minutos (Centribio, modelo H-240) para medir o hematócrito e usar o plasma para determinar a concentração de inulina. Os valores de PAM, frequência cardíaca (FC) e FSR foram continuamente registrados através do software de aquisição (WINDAQ) durante os períodos de coleta de urina. As medidas de PAM foram realizadas através de um transdutor (Transpac, Abbott Lab., North Chicago, Illinois, USA), conectado a um fluxômetro (Modelo 106XM, Transonic System Inc.), o qual dispõe de canais para medida de PAM e de FSR simultaneamente, que por sua vez foi conectado a um computador padrão PC-IBM. Os registros realizados no WINDAQ foram analisados por médias através de um programa de reprodução do Calc Package in Windaq e transformados em planilha de EXCEL, de forma que todos parâmetros avaliados foram representados pela média de duas medidas de 20 minutos.

A filtração glomerular (FG) foi avaliada pelo clearance de inulina e o FSR através do “flow probe” conectado ao fluxômetro. A concentração de inulina no plasma e urina foi medida pelo método da antrona (Fuhr *et al.*, 1955). Os demais parâmetros de hemodinâmica foram calculados. O fluxo plasmático renal (FPR) foi calculado a partir da relação: $FPR = FSR \times (1 - H_{tc})$. A fração de filtração (FF) foi determinada através da relação $FF = FG / FPR$, e a resistência vascular renal (RVR) a partir da seguinte relação: $RVR = PAM / FSR$. Estes dados foram corrigidos pelo peso (grama) do rim correspondente.

Quando terminada a hemodinâmica, foi feita ligadura da artéria renal esquerda e o rim correspondente retirado, acondicionado em solução tampão fosfato e congelado a -20°C para posterior contagem do número de néfrons.

3.17 Contagem de néfrons

Os rins foram picados e imersos em 4 mL de ácido clorídrico a 50%, durante 2 horas. Em seguida, foram macerados, homogeneizados e suspensos em água destilada até o volume de 10 mL. Três alíquotas de 30 μ L foram utilizadas para contagem de glomérulos em microscópio óptico (Larsson *et al.*, 1980).

3.18 Análise Estatística

Os testes foram realizados através de um software de análise estatística (Statmost 2.5, Datamost Co., Salt Lake City, USA). Foi utilizada análise de variância (ANOVA), seguida do teste Student-Newman-Keuls, para realizar comparações múltiplas. Também foram usados os testes “*t*” de Student pareado para comparação de dados num mesmo grupo e o “*t*” de Student não pareado para dados entre dois grupos. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão médio (EPM). As diferenças foram consideradas significantes para níveis de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Parâmetros gerais das mães controles e malnutridas

As mães submetidas à dieta multicarencida, durante o acasalamento e prenhez, apresentaram uma menor ingestão dietética (24%, $p < 0,01$) e um menor ganho de peso (31%, $p < 0,01$) quando comparadas às mães mantidas com dieta controle durante o mesmo período. Contudo, a capacidade reprodutiva foi a mesma nos dois grupos (Tabela 2).

4.2 Peso corpóreo da prole

Ao nascimento, o peso corpóreo do grupo Malnutrido (M) foi 20% menor ($p < 0,01$) do que aquele observado no grupo Controle (C). No desmame e aos 120 dias de idade, o grupo M ainda apresentava peso corpóreo mais baixo do que o grupo C (9% e 8%, respectivamente, $p < 0,01$) (Tabela 3). Contudo, aos 120 dias, houve diferença de peso entre os quatro grupos controles, considerados separadamente, e entre os quatro grupos malnutridos, também separadamente. O peso corpóreo dos animais CF, CVG e CFG foi menor (10%, $p < 0,05$; 12% e 11%, $p < 0,01$, respectivamente) do que o apresentado pelos animais CV. O grupo MVG apresentou maior peso corpóreo (13%, $p < 0,05$ e 16%, $p < 0,01$) quando comparado aos grupos MF e MFG, respectivamente. Após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (150 dias de idade), os grupos CV, CF, MV e MF apresentaram valores de peso corpóreo 3%, 4%, 6% e 3% maiores ($p < 0,05$), respectivamente, do que seus respectivos valores antes do tratamento. Os grupos CVG, CFG e MVG apresentaram peso corpóreo 5% menor ($p < 0,05$) do que seus respectivos valores antes do tratamento. O grupo MFG não apresentou alteração de peso corpóreo após o tratamento (Tabela 4). Os grupos mantidos com dieta glicose (CVG, CFG, MVG) apresentaram perda de peso corpóreo significativa ($p < 0,01$), quando comparados ao ganho de peso corpóreo exibido pelos seus respectivos grupos mantidos com dieta controle (CV, CF, MV). Embora não tenha ocorrido perda de peso corpóreo no grupo MFG, houve significativo ($p < 0,01$) ganho de peso apresentado pelo grupo MF comparado ao MFG. Além disso, os grupos CFG e MVG apresentaram perda de peso significativa ($p < 0,01$) em comparação ao grupo MFG (Tabela 5).

4.3 Consumo de ração durante o tratamento

O consumo de ração foi 6% maior ($p < 0,01$) no grupo MV e 15% maior ($p < 0,01$) em MFG quando comparados aos grupos CV e CFG, respectivamente. O grupo CFG apresentou consumo de ração 13% ($p < 0,01$) e 10% ($p < 0,05$) menor do que os grupos CF e CVG, respectivamente (Tabela 6).

4.4 Ingesta hídrica e fluxo urinário mensurados em gaiola metabólica

Após o tratamento, o grupo CF exibiu ingestá hídrica 30% maior ($p < 0,01$) do que o grupo CV, enquanto o grupo MFG apresentou-se 25% maior ($p < 0,01$) do que CFG e MVG. A ingestá hídrica foi menor ($p < 0,01$) nos grupos CVG (20%), CFG (38%), MVG (20%) e MFG (17%) do que nos seus respectivos grupos mantidos com dieta controle. O fluxo urinário mensurado em gaiola metabólica (FU_{gm}) após os 30 dias de tratamento apresentou-se maior nos grupos CF (82%, $p < 0,01$), MF (43%, $p < 0,01$) e CFG (73%, $p < 0,05$) do que nos seus respectivos grupos tratados com veículo. O FU_{gm} foi menor nos grupos CVG (35%, $p < 0,01$), CFG (39%, $p < 0,05$) e MFG (26%, $p < 0,05$) do que nos seus respectivos grupos mantidos com dieta controle (Tabela 7).

4.5 Homeostase da glicose

Os dados sobre homeostase da glicose estão presentes nas Tabelas 8, 9 e 10.

4.5.1 Glicemia de jejum

Antes do tratamento com veículo ou fenofibrato, houve diferença na glicemia de jejum entre os grupos controles e entre os grupos malnutridos. O grupo CFG apresentou menor glicemia de jejum (12%, $p < 0,05$; 31%, $p < 0,01$; 12%, $p < 0,05$) do que os grupos CV, CF e CVG, respectivamente. Além disso, os animais CF apresentaram glicemia de jejum 21% maior ($p < 0,01$) do que os animais CV e CVG. Entre os grupos malnutridos, esse parâmetro foi menor no grupo MFG (35%, 33%, $p < 0,01$; 28%, $p < 0,05$) do que em MV, MF e MVG, respectivamente. Contudo, considerando, no pré-tratamento, todos os animais controles num único grupo (C) e todos os animais malnutridos em outro grupo (M), não houve diferença na glicemia de jejum entre os grupos C e M. Após o tratamento, o grupo MV apresentou

glicemia de jejum 20% maior ($p < 0,05$) do que o CV, enquanto que o grupo MF foi 28% menor ($p < 0,01$) comparado ao CF. A glicemia de jejum pós-tratamento foi 50% maior ($p < 0,01$) no grupo CF em comparação ao CV, e 30% menor ($p < 0,01$) no grupo CFG em comparação ao CF. Os valores pós-tratamento dos grupos CV, CF e MF foram significativamente menores do que seus relativos valores pré-tratamento (23%, 9% e 26%, respectivamente, $p < 0,01$).

4.5.2 Valores de insulina de jejum

Não houve diferença significativa nos valores basais de insulina entre os quatro grupos controles e entre os quatro grupos malnutridos antes do tratamento. Além disso, considerando, no pré-tratamento, todos os animais controles num único grupo (C) e todos os animais malnutridos em outro grupo (M), também não houve diferença nos valores de insulina de jejum entre C e M. Após o tratamento, apenas o grupo MVG apresentou-se 64% menor ($p < 0,05$) do que MV. A insulina de jejum pós-tratamento aumentou 178% ($p < 0,05$) em MV comparada ao valor pré-tratamento.

4.5.3 Área sob a curva de glicose (ASC_g)

Antes do tratamento, o valor da ASC_g foi 13% ($p < 0,01$) e 9% ($p < 0,05$) maior em CF e CVG, respectivamente, do que no grupo CV, e 16% e 13% menor ($p < 0,01$) em CFG comparado aos grupos CF e CVG, respectivamente. O grupo MFG apresentou-se 22%, 17% e 25% menor ($p < 0,01$) do que MV, MF e MVG, respectivamente, sendo que MVG foi 10% maior ($p < 0,05$) que MF. No pré-tratamento, considerando todos os animais controles e todos os malnutridos em conjunto, a ASC_g do grupo M foi 7% maior ($p < 0,05$) do que a do grupo C. Após o tratamento, a ASC_g foi 23% ($p < 0,01$) e 10% ($p < 0,05$) maior em MV e MVG, respectivamente, e 5% menor ($p < 0,05$) em MFG do que nos seus relativos grupos controles. Os valores da ASC_g de CF e CFG foram 30% e 23%, respectivamente, maiores ($p < 0,01$) do que os apresentados pelos grupos CV e CVG, sendo que CVG foi 11% maior ($p < 0,05$) do que CV. Os resultados pós-tratamento dos grupos CFG e MFG foram significativamente maiores do que seus relativos resultados pré-tratamento (36% e 33%, respectivamente, $p < 0,01$).

4.5.4 Área sob a curva de insulina (ASC_i)

O resultado da ASC_i apresentado pelo grupo MFG, antes do tratamento, mostrou-se 2,8 ($p < 0,05$), 5,1 ($p < 0,01$) e 3,2 ($p < 0,05$) vezes maior, respectivamente, comparado àqueles apresentados pelos grupos MV, MF e MFG, enquanto o grupo CVG apresentou-se 3 vezes maior ($p < 0,05$) do que CF. Não houve diferença entre os grupos C e M. Após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato, os animais MFG apresentaram ASC_i 39% menor ($p < 0,05$) do que os animais MV e o grupo MFG mostrou-se 66% menor ($p < 0,05$) quando comparado ao seu resultado antes do tratamento.

4.5.5 Área sob a curva de glicose de jejum semanal (ASC_{gjs})

O valor de ASC_{gjs} foi menor ($p < 0,01$) nos grupos MV (21%) e MF (34%) do que em CV e CF, respectivamente. O grupo CF apresentou ASC_{gjs} 18% maior ($p < 0,01$) que o grupo CV, enquanto que o valor foi menor nos grupos CFG (21%) e MFG (16%) do que nos grupos CVG e MFG, respectivamente. Os grupos CVG e CFG exibiram menor ($p < 0,01$) ASC_{gjs} (11%, 41%, respectivamente) do que seus relativos grupos mantidos com dieta controle durante o tratamento, enquanto que o valor foi 13% maior ($p < 0,01$) em MFG do que em MV.

4.6 Triglicerídeos

No pré-tratamento, o grupo MFG exibiu valor de triglicerídeos 41% maior ($p < 0,01$) do que o apresentado pelo MFG. Todos os outros grupos malnutridos, entre si, e controles, entre si, tiveram os mesmos valores de triglicerídeos. O mesmo ocorreu entre todos os animais controles comparados a todos os malnutridos. Após o tratamento, o grupo MF apresentou-se 30% menor ($p < 0,01$) do que CF, enquanto que MFG foi 17% maior ($p < 0,01$) do que CFG. O valor de triglicerídeos também foi maior em CFG (64%,) e MFG (119%,) quando comparados aos grupos CVG e MFG, respectivamente, ($p < 0,01$). Os grupos mantidos com glicose (CVG, CFG, MFG, MFG) apresentaram aumento de triglicerídeos (18%, $p < 0,05$; 66%, $p < 0,01$; 35%, $p < 0,05$; 178%, $p < 0,01$, respectivamente) comparados aos seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Além disso, após o tratamento, os grupos CV, CF, CVG, CFG, MFG, MFG tiveram aumento de triglicerídeos (35%, 23%, $p <$

0,05; 48%, 154%, $p < 0,01$; 62%, $p < 0,05$; 152%, $p < 0,01$) em comparação aos valores observados antes do tratamento (Tabela 11).

4.7 Colesterol total

O nível de colesterol total do grupo CVG, antes do tratamento, foi 36% e 22% menor ($p < 0,01$) do que o observado nos grupos CV e CF, respectivamente. O grupo MVG apresentou-se 18% menor ($p < 0,05$) do que MF, sendo que no grupo MFG, o colesterol foi 30% mais elevado ($p < 0,01$) que no MVG. Não houve diferença entre todos os animais controles comparados a todos os malnutridos. Após o tratamento, o valor do colesterol foi 34% menor ($p < 0,01$) em MV quando comparado ao grupo CV, e 35% ($p < 0,01$), 12% ($p < 0,05$) e 23% ($p < 0,01$) menor em CF, CFG e MFG, respectivamente, do que em seus relativos grupos tratados com veículo. O grupo CVG apresentou diminuição (25%, $p < 0,01$), enquanto o grupo MVG apresentou aumento (26%, $p < 0,05$) de colesterol em comparação aos seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Além do mais, após o tratamento, CVG e MVG apresentaram valores maiores de colesterol (36% e 54%, respectivamente, $p < 0,01$) em comparação aos seus valores observados antes do tratamento (Tabela 11).

4.8 Estresse oxidativo renal

Após o tratamento com veículo ou fenofibrato, o grupo MF apresentou estresse oxidativo renal 25% e 50% mais baixo ($p < 0,01$) do que o observado nos grupos CF e MV, respectivamente. No grupo MVG, o valor foi 22% menor do que no CVG. O estresse oxidativo renal também foi 27% e 21% menor ($p < 0,01$) em MFG quando comparado com os grupos CFG e MVG, respectivamente. Contudo, os grupos CVG, CFG, MVG e MFG apresentaram maior estresse oxidativo renal (131%, 129%, 42% e 122%, respectivamente, $p < 0,01$) do que seus relativos grupos mantidos com dieta controle (Tabela 12).

4.9 Proteinúria

Antes do tratamento, os quatro grupos controles, entre si, e os quatro grupos malnutridos, entre si, não mostraram diferenças estatisticamente significantes para os valores de proteinúria. Também não houve diferença entre todos os animais controles comparados a todos os malnutridos. Após o tratamento, a proteinúria apresentou-se 32% menor no grupo

MV do que no CV, e 46% maior no grupo MVG do que no CVG ($p < 0,01$). Os grupos CF, MF, CFG e MFG apresentaram valores aumentados (29%, 64%, 165%, $p < 0,01$; 53%, $p < 0,05$, respectivamente) quando comparados com seus relativos grupos tratados com veículo. Todos os grupos mantidos com glicose, CVG, CFG, MVG e MFG, exibiram menor proteinúria (80%, 60%, 58%, 61%, respectivamente, $p < 0,01$) do que seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Depois do tratamento, os grupos CV, CF e MF apresentaram aumento (23%, 84%, 38%, respectivamente, $p < 0,01$), enquanto que os grupos CVG, MVG e MFG apresentaram diminuição (77%, 62%, $p < 0,01$; 46%, $p < 0,05$) da proteinúria em comparação aos seus valores pré-tratamento (Tabela 13).

4.10 Peso renal

Os dados referentes ao peso renal e à razão peso renal / peso corpóreo (PR/PC) estão listados na Tabela 14. Apesar dos grupos CV e MV apresentarem pesos renais semelhantes ($1,37g \pm 0,05$ e $1,33g \pm 0,03$, respectivamente), houve uma tendência a uma menor relação PR/PC (6%, $p = 0,054$) no grupo MV. Os grupos CF e CFG apresentaram peso renal 12% ($p < 0,05$) e 14% ($p < 0,01$) maior do que os grupos CV e CVG, respectivamente. Contudo, a relação PR/PC só estava elevada entre CFG e CVG (10%, $p < 0,01$). Embora o grupo MFG tenha apresentado menor peso renal (12%, $p < 0,01$) do que CFG, a relação PR/PC foi a mesma entre eles. Os grupos CVG, CFG, MVG e MFG apresentaram peso renal menor (16%, 15%, 16% e 17%, respectivamente, $p < 0,01$) quando comparados aos seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Porém, a relação PR/PC apresentou-se diminuída apenas entre CVG e CV (12%, $p < 0,01$).

4.11 Número de néfrons

O grupo Malnutrido apresentou número de néfrons 35% menor ($p < 0,01$) do que o grupo Controle (Tabela 15).

4.12 Dados gerais de função cardiovascular e hemodinâmica renal

Os dados referentes aos parâmetros acima estão presentes nas Tabelas 16 e 17. A pressão arterial média inicial (PAM_0) foi 9% mais elevada ($p < 0,05$) no grupo MFG do que no CFG, enquanto a pressão arterial média de coleta (PAM) foi 7% ($p < 0,05$) maior em MF

quando comparado ao grupo MV. Os outros grupos apresentaram níveis pressóricos semelhantes. A frequência cardíaca (FC) foi mais elevada ($p < 0,01$) nos grupos CVG (11%) e MVG (8%) do que nos grupos CV e MV, respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa para os valores de hematócrito inicial (Htc_0) e para os valores de hematócrito de coleta (Htc) entre os grupos mantidos com dieta controle durante o tratamento. O grupo MFG apresentou valores de Htc_0 e Htc 4,5% ($p < 0,05$) mais baixos que MVG. Além disso, CFG, MVG e MFG exibiram menor valor de Htc_0 (6% , $p < 0,05$; 6% e 10%, $p < 0,01$, respectivamente) e de Htc (8%, 6% e 10%, respectivamente, $p < 0,01$) quando comparados aos seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Os valores do Htc foram semelhantes aos do Htc_0 em todos os grupos. Isto indica uma manutenção adequada da euvolemia durante avaliação da hemodinâmica renal.

O grupo MF apresentou diminuição da resistência vascular renal (RVR; 29%, $p < 0,01$), acompanhada pelo aumento do fluxo sanguíneo renal (FSR; 39%, $p < 0,01$), fluxo plasmático renal (FPR; 35%, $p < 0,01$) e filtração glomerular (FG; 45%, $p < 0,01$), e sem alteração da fração de filtração (FF), quando comparado ao grupo CF. Por outro lado, o grupo MVG demonstrou FSR e FPR elevados (15%, 17%, respectivamente, $p < 0,05$) e nenhuma alteração na FG, FF ou RVR, em comparação ao grupo CVG. A RVR apresentou-se 37% maior ($p < 0,01$) no grupo CF, seguida pela diminuição do FSR (24%, $p < 0,01$), FPR (24%, $p < 0,01$) e FG (31%, $p < 0,05$), e sem diferença da FF, em comparação ao grupo CV. Ao contrário, os grupos CFG e MVG apresentaram RVR menor (31%, 20%, respectivamente, $p < 0,01$), FSR (30%, $p < 0,05$; 28%, $p < 0,01$, respectivamente) e FPR (38%, 36%, respectivamente, $p < 0,01$) mais elevados e a mesma FF que seus relativos grupos mantidos com dieta controle. Contudo, a FG mostrou-se aumentada (37%, $p < 0,05$) apenas no grupo CFG comparado ao CF.

O fluxo urinário mensurado durante a hemodinâmica renal (FU) foi maior em MF (73%, $p < 0,01$) e MVG (59%, $p < 0,05$) do que nos grupos CF e CVG, respectivamente. Além disso, o grupo MF apresentou-se 32% maior ($p < 0,01$) do que seu respectivo grupo tratado com veículo. O FU também foi mais elevado nos grupos CVG (70%, $p < 0,05$), CFG (131%, $p < 0,01$) e MVG (170%, $p < 0,01$) do que nos seus relativos grupos mantidos com dieta controle.

Tabela 1. Composição das dietas (g/g%)

	Dieta Controle ¹	Dieta Multicarenciada ²	Dieta Multicarenciada ³	Dieta Multicarenciada ⁴
Proteína	23	7,76	8,42	7,54
Carboidratos	41	81,48	82,12	84,16
Extrato etéreo	2,5	1,13	1,8	1,83
Suplemento vitamínico	Sim	Não	Não	Não
Sódio	0,2	0,149	0,249	0,192
Potássio	0,9	0,166	NM	0,216
Cálcio	1,8	0,116	0,122	0,09
Ferro	0,018	0,009	0,0012	0,018
Umidade	13	8	5	4
Kcalorias/100 g	278	367	378	383

¹ Conforme indicado pelo fabricante (Purina, Agribands do Brasil, Paulínia, SP, Brasil).

^{2 3 4} Dietas multicarenciadas elaboradas em momentos distintos. Composição determinada pelo Laboratório de Experimentação e Análise de Alimentos (LEAAL), Departamento de Nutrição/UFPE, Recife. NM = não mensurado.

Tabela 2. Ganho de peso materno, ingesta dietética e capacidade reprodutiva

	Ingesta dietética diária (g)	Ganho de peso total (g)	Tamanho da prole (nº de filhotes)
Controle (n = 16)	21 ± 1	118 ± 6	9 ± 1
Malnutrido (n = 16)	16 ± 1 ^a	81 ± 5 ^a	10 ± 1

Grupo Controle e grupo Malnutrido formados por fêmeas mantidas, durante acasalamento e prenhez, com dieta controle e dieta multicarenciada, respectivamente. Ingesta dietética diária e ganho de peso total avaliados durante a prenhez. Valores expressos como média ± E.P.M. ^a vs. Grupo Controle, p < 0,01 (Teste “t” de Student não pareado).

Tabela 3. Peso corpóreo da prole

	Peso (g) nascimento	Peso (g) desmame 25 dias	Peso (g) 120 dias
Controle	5,8 ± 0,1 (n = 105)	71 ± 1 (n = 103)	387 ± 4 (n = 86)
Malnutrido	4,6 ± 0,1 (n = 86) ^a	65 ± 1 (n = 81) ^a	354 ± 5 (n = 72) ^a

Peso corpóreo da prole em grama (g). Grupo Controle e grupo Malnutrido mantidos, durante a vida pré-natal, com dieta controle e dieta multicarenciada, respectivamente. Valores expressos como média ± E.P.M. ^a vs. Grupo Controle, p < 0,01 (Teste “t” de Student não pareado).

Tabela 4. Peso corpóreo da prole aos 120 e 150 dias de idade, com grupos separados

	Peso (g) 120 dias de idade (Pré-tratamento)	Peso (g) 150 dias de idade (Pós-tratamento)
Grupos Controles		
CV (n = 6)	423 ± 10	436 ± 11*
CF (n = 6)	381 ± 10 ^b	397 ± 10*
CVG (n = 7)	373 ± 11 ^b	354 ± 12*
CFG (n = 9)	377 ± 5 ^b	358 ± 6*
Grupos Malnutridos		
MV (n = 6)	321 ± 16	339 ± 16*
MF (n = 7)	313 ± 13	324 ± 14*
MVG (n = 7)	358 ± 10 ^e	341 ± 8*
MFG (n = 8)	300 ± 5 ^h	300 ± 12

Grupos Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Peso corpóreo em grama (g). Grupos controles e malnutridos pré-natalmente, considerados separadamente, antes (120 dias de idade) e após (150 dias de idade) o tratamento com veículo (tween 80) ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; * vs. Pré-tratamento; p < 0,05 (Testes “t” de Student pareado e não pareado).

Tabela 5. Mudanças no peso corpóreo após tratamento com veículo ou fenofibrato

	Varição de peso corpóreo (g) entre 120 e 150 dias de idade
Controle-Veículo (n = 6)	13 ± 5
Controle-Fenofibrato (n = 6)	16 ± 4
Malnutrido-Veículo (n = 6)	18 ± 4
Malnutrido-Fenofibrato (n = 7)	11 ± 3
Controle-Veículo-Glicose (n = 7)	-19 ± 3 ^b
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 9)	-19 ± 3 ^c
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 7)	-17 ± 4 ^d
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	-0,3 ± 2 ^{e g h}

Ganho (valores positivos) ou perda (valores negativos) de peso (em grama) após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,01 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 6. Consumo diário de ração durante o tratamento com veículo ou fenofibrato

	Ingesta dietética (g/100g)
Controle-Veículo (n = 6)	6,3 ± 0,1
Controle-Fenofibrato (n = 6)	6,1 ± 0,2
Malnutrido-Veículo (n = 6)	6,7 ± 0,1 ^b
Malnutrido-Fenofibrato (n = 7)	6,4 ± 0,2
Controle-Veículo-Glicose (n = 7)	5,9 ± 0,2
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 9)	5,3 ± 0,2 ^{c f}
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 7)	6,3 ± 0,3
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	6,1 ± 0,2 ^g

Ingesta diária de ração, corrigida por 100g de peso corpóreo do animal, durante 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; p < 0,05 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 7. Ingesta hídrica e fluxo urinário mensurados em gaiola metabólica após tratamento com veículo ou fenofibrato

	Ingesta hídrica (mL/100g)	FU _{gm} (mL/24h/100g)
CV (n = 11)	10 ± 0,5	3,4 ± 0,1
CF (n = 10)	13 ± 1,0 ^b	6,2 ± 1,0 ^b
MV (n = 8)	10 ± 1,1	3,7 ± 0,3
MF (n = 10)	12 ± 0,8	5,3 ± 0,6 ^d
CVG (n = 7)	8 ± 0,6 ^b	2,2 ± 0,3 ^b
CFG (n = 8)	8 ± 0,8 ^c	3,8 ± 0,8 ^{cf}
MVG (n = 8)	8 ± 0,6 ^d	3,0 ± 0,6
MFG (n = 7)	10 ± 0,9 ^{egh}	3,9 ± 0,5 ^e

Grupos Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). FU_{gm} (fluxo urinário em gaiola metabólica). Ingesta hídrica e fluxo urinário diários, medidos em gaiola metabólica individual e corrigidos por 100g de peso corpóreo do animal, após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,05 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 8. Valores basais de glicose e insulina pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato

	Glicose jejum (mg/dL)	Insulina jejum (μ U/mL)
	Pré-tratamento	Pré-tratamento
C (n = 28)	90 \pm 3	0,32 \pm 0,05
M (n = 28)	89 \pm 4	0,26 \pm 0,03
	Pré e pós-tratamento	Pré e pós-tratamento
CV (n = 6)	88 \pm 3 / 68 \pm 7 [*]	0,27 \pm 0,08 / 0,57 \pm 0,39
CF (n = 6)	112 \pm 5 ^b / 102 \pm 3 ^{b*}	0,23 \pm 0,04 / 0,26 \pm 0,08
MV (n = 6)	102 \pm 9 / 82 \pm 4 ^b	0,14 \pm 0,04 / 0,39 \pm 0,12 [*]
MF (n = 7)	99 \pm 7 / 73 \pm 6 ^{c*}	0,24 \pm 0,05 / 0,30 \pm 0,11
CVG (n = 7)	88 \pm 2 ^c / 79 \pm 5	0,47 \pm 0,13 / 0,13 \pm 0,03
CFG (n = 9)	77 \pm 3 ^{b^cf} / 71 \pm 6 ^c	0,30 \pm 0,08 / 0,17 \pm 0,04
MVG (n = 7)	92 \pm 7 / 84 \pm 9	0,35 \pm 0,09 / 0,14 \pm 0,03 ^d
MFG (n = 8)	66 \pm 4 ^{d^eh} / 71 \pm 4	0,27 \pm 0,05 / 0,16 \pm 0,06

Grupos Controle (C, todos os animais controles antes do tratamento), Malnutrido (M, todos os animais malnutridos antes do tratamento), Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Glicose e insulina de jejum antes (valores pré) e depois (valores pós) do tratamento por 30 dias com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média \pm E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; ^{*} vs. Pré-tratamento; p < 0,05 (Testes “t” de Student pareado, não pareado e Student-Newman-Keuls).

Tabela 9. Áreas sob as curvas de glicose e insulina a partir do teste de tolerância à glicose oral pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato

	ASC _g (mg h dL ⁻¹)	ASC _i (μU h mL ⁻¹)
	Pré-tratamento	Pré-tratamento
C (n = 28)	448 ± 8	3,0 ± 0,7
M (n = 28)	478 ± 12 ^a	3,8 ± 0,7
	Pré e pós-tratamento	Pré e pós-tratamento
CV (n = 6)	433 ± 7 / 409 ± 20	2,6 ± 1,2 / 1,3 ± 0,5
CF (n = 6)	490 ± 13 ^b / 534 ± 25 ^b	0,9 ± 0,2 / 1,9 ± 1,1
MV (n = 6)	514 ± 15 / 505 ± 12 ^b	2,7 ± 0,7 / 2,3 ± 0,4
MF (n = 7)	483 ± 11 / 537 ± 20	1,5 ± 0,2 / 2,4 ± 0,6
CVG (n = 7)	471 ± 13 ^b / 456 ± 19 ^b	2,7 ± 0,5 ^c / 1,6 ± 0,5
CFG (n = 9)	412 ± 12 ^{cf} / 562 ± 8 ^{f*}	5,0 ± 2,0 / 2,5 ± 0,7
MVG (n = 7)	530 ± 13 ^e / 504 ± 12 ^f	2,4 ± 0,7 / 1,4 ± 0,3 ^d
MFG (n = 8)	400 ± 10 ^{deh} / 534 ± 17 ^{g*}	7,7 ± 1,7 ^{deh} / 2,6 ± 0,9 [*]

Grupos Controle (C, todos os animais controles antes do tratamento), Malnutrido (M, todos os animais malnutridos antes do tratamento), Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Área sob a curva de glicose (ASC_g) e área sob a curva de insulina (ASC_i) antes (valores pré) e depois (valores pós) do tratamento por 30 dias com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^a vs. Grupo Controle, ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; * vs. Pré-tratamento; p < 0,05 (Testes “t” de Student pareado, não pareado e Student-Newman-Keuls).

Tabela 10. Área sob a curva de glicose de jejum semanal durante o tratamento com veículo ou fenofibrato

	ASC _{gjs} (mg h dL ⁻¹)
Controle-Veículo (n = 6)	402 ± 15
Controle-Fenofibrato (n = 6)	473 ± 7 ^b
Malnutrido-Veículo (n = 6)	318 ± 17 ^b
Malnutrido-Fenofibrato (n = 7)	310 ± 11 ^c
Controle-Veículo-Glicose (n = 7)	357 ± 12 ^b
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 9)	281 ± 12 ^{cf}
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 7)	359 ± 7 ^d
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	302 ± 18 ^h

Área sob a curva de glicose de jejum semanal (ASC_{gjs}), calculada a partir dos valores basais de glicose, mensurados semanalmente, durante os 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,01 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 11. Perfil lipídico pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato

	Triglicerídeos jejum (mg/dL)	Colesterol total jejum (mg/dL)
	Pré-tratamento	Pré-tratamento
C (n = 28)	96 ± 6	69 ± 3
M (n = 28)	96 ± 4	64 ± 3
	Pré e pós-tratamento	Pré e pós-tratamento
CV (n = 6)	88 ± 19 / 119 ± 14 [*]	86 ± 7 / 100 ± 9
CF (n = 6)	113 ± 18 / 139 ± 15 [*]	70 ± 3 / 65 ± 5 ^b
MV (n = 6)	95 ± 7 / 91 ± 14	67 ± 9 / 66 ± 6 ^b
MF (n = 7)	104 ± 11 / 97 ± 10 ^c	66 ± 4 / 57 ± 4
CVG (n = 7)	95 ± 7 / 141 ± 4 ^{b*}	55 ± 3 ^{bc} / 75 ± 3 ^{b*}
CFG (n = 9)	91 ± 5 / 231 ± 12 ^{cf*}	67 ± 5 / 66 ± 4 ^f
MVG (n = 7)	76 ± 6 / 123 ± 12 ^{d*}	54 ± 2 ^e / 83 ± 6 ^{d*}
MFG (n = 8)	107 ± 7 ^h / 270 ± 11 ^{egh*}	70 ± 4 ^h / 64 ± 4 ^h

Grupos Controle (C, todos os animais controles antes do tratamento), Malnutrido (M, todos os animais malnutridos antes do tratamento), Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Valores basais de triglicerídeos e colesterol total antes (valores pré) e depois (valores pós) do tratamento por 30 dias com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; ^{*} vs. Pré-tratamento; p < 0,05 (Testes “t” de Student pareado, não pareado e Student-Newman-Keuls).

Tabela 12. Estresse oxidativo renal após tratamento com veículo ou fenofibrato

	TBARS (mmol MDA / g peso renal)
Controle-Veículo (n = 6)	7,6 ± 1,4
Controle-Fenofibrato (n = 6)	6,5 ± 0,4
Malnutrido-Veículo (n = 6)	9,7 ± 1,3
Malnutrido-Fenofibrato (n = 7)	4,9 ± 0,3 ^{cd}
Controle-Veículo-Glicose (n = 7)	17,6 ± 1,4 ^b
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 9)	14,9 ± 0,9 ^c
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 7)	13,8 ± 0,3 ^{df}
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	10,9 ± 0,4 ^{egh}

Níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), expressas como mmol de malonildialdeído (MDA), presentes no rim após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,01 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 13. Proteinúria pré e pós-tratamento com veículo ou fenofibrato

	Proteinúria (mg/24 h)
	Pré-tratamento
C (n = 36)	10,2 ± 5
M (n = 33)	10,7 ± 4
	Pré e pós-tratamento
Controle-Veículo (n = 11)	10,7 ± 0,7 / 13,2 ± 0,5 [*]
Controle-Fenofibrato (n = 10)	9,3 ± 0,4 / 17,1 ± 1,1 ^{b*}
Malnutrido-Veículo (n = 8)	11,5 ± 0,8 / 9,0 ± 1,1 ^b
Malnutrido-Fenofibrato (n = 10)	10,7 ± 0,5 / 14,8 ± 1,4 ^{d*}
Controle-Veículo-Glicose (n = 7)	11,1 ± 1,7 / 2,6 ± 0,3 ^{b*}
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	9,9 ± 1,3 / 6,9 ± 1,1 ^{cf}
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 8)	9,9 ± 0,7 / 3,8 ± 0,4 ^{df*}
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 7)	10,8 ± 1,2 / 5,8 ± 1,1 ^{eh*}

Grupos Controle (C, todos os animais controles antes do tratamento), Malnutrido (M, todos os animais malnutridos antes do tratamento). Avaliação da proteinúria antes (valores pré) e depois (valores pós) do tratamento por 30 dias com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; ^{*} vs. Pré-tratamento; p < 0,05 (Testes “t” de Student pareado, não pareado e Student-Newman-Keuls).

Tabela 14. Peso renal (PR) após tratamento com veículo ou fenofibrato

	PR aos 150 dias de idade (g)	PR / PC aos 150 dias de idade
CV (n = 9)	1,37 ± 0,05	0,34 ± 0,01
CF (n = 7)	1,52 ± 0,07 ^b	0,35 ± 0,01
MV (n = 7)	1,33 ± 0,03	0,32 ± 0,01
MF (n = 8)	1,38 ± 0,07	0,34 ± 0,01
CVG (n = 9)	1,14 ± 0,04 ^b	0,30 ± 0,01 ^b
CFG (n = 7)	1,30 ± 0,05 ^{cf}	0,33 ± 0,01 ^f
MVG (n = 8)	1,13 ± 0,03 ^d	0,31 ± 0,01
MFG (n = 8)	1,15 ± 0,05 ^{eg}	0,33 ± 0,01

Grupos Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Peso renal (PR) e relação peso renal / peso corpóreo (PR/PC) após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; p < 0,05 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 15. Número de néfrons (NN)

	NN / Rim (idade adulta)
Controle (n = 10)	22.085 ± 859
Malnutrido (n = 8)	14.306 ± 591 ^a

Número de néfrons (por rim) apresentado pelos grupos Controle e Malnutrido, mantidos durante a vida pré-natal com dieta controle e dieta multicarenciada, respectivamente. Valores expressos como média ± E.P.M. ^a vs. Grupo Controle, $p < 0,01$ (Teste “*t*” de Student não pareado).

Tabela 16. Valores de pressão arterial média e hematócrito pré-cirúrgicos

	PAM ₀ (mmHg)	Htc ₀
Controle-Veículo (n = 9)	134 ± 6	0,47 ± 0,009
Controle-Fenofibrato (n = 7)	130 ± 6	0,48 ± 0,009
Malnutrido-Veículo (n = 7)	137 ± 5	0,48 ± 0,004
Malnutrido-Fenofibrato (n = 8)	133 ± 9	0,48 ± 0,008
Controle-Veículo-Glicose (n = 9)	139 ± 5	0,46 ± 0,005
Controle-Fenofibrato-Glicose (n = 7)	133 ± 5	0,45 ± 0,014 ^c
Malnutrido-Veículo-Glicose (n = 8)	139 ± 4	0,45 ± 0,008 ^d
Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (n = 8)	145 ± 5 ^g	0,43 ± 0,007 ^{eh}

Pressão arterial média inicial (PAM₀) e hematócrito inicial (Htc₀). Valores pré-cirúrgicos após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Valores expressos como média ± E.P.M. ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^g vs. Controle-Fenofibrato-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,05 (Teste Student-Newman-Keuls).

Tabela 17. Hemodinâmica renal

	CV (n = 9)	CF (n = 7)	MV (n = 7)	MF (n = 8)	CVG (n = 9)	CFG (n = 7)	MVG (n = 8)	MFG (n = 8)
PAM	122 ± 3	125 ± 4	118 ± 3	126 ^d ± 3	120 ± 2	116 ± 7	123 ± 5	122 ± 2
FC	371 ± 6	377 ± 9	366 ± 12	377 ± 15	414 ^b ± 16	393 ± 13	396 ^d ± 7	403 ± 13
Htc	0,47 ±0,009	0,49 ±0,007	0,48 ±0,005	0,48 ±0,010	0,46 ±0,006	0,45 ^c ±0,010	0,45 ^d ±0,008	0,43 ^{eh} ±0,004
RVR	25,10 ± 1,79	34,36 ^b ± 3,05	25,19 ± 1,97	24,43 ^c ± 1,48	23,50 ± 2,13	23,59 ^c ± 1,38	20,09 ^d ± 1,11	22,84 ± 1,87
FSR	5,00 ± 0,25	3,83 ^b ± 0,40	4,85 ± 0,41	5,30 ^c ± 0,38	5,36 ± 0,37	4,97 ^c ± 0,35	6,21 ^{df} ± 0,38	5,57 ± 0,45
FPR	2,63 ± 0,15	1,96 ^b ± 0,21	2,52 ± 0,22	2,75 ^c ± 0,19	2,89 ± 0,21	2,70 ^c ± 0,17	3,44 ^{df} ± 0,21	3,16 ± 0,26
FG	0,92 ± 0,13	0,64 ^b ± 0,09	0,79 ± 0,12	0,93 ^c ± 0,05	0,93 ± 0,13	0,88 ^c ± 0,10	0,92 ± 0,12	1,06 ± 0,15
FF	0,35 ± 0,04	0,33 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,35 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,05	0,27 ± 0,03	0,33 ± 0,04
FU	3,4 ± 0,7	2,6 ± 0,4	3,4 ± 0,3	4,5 ^{cd} ± 0,4	5,8 ^b ± 1,1	6,0 ^c ± 0,8	9,2 ^{df} ± 1,9	5,9 ± 1,0

Grupos Controle-Veículo (CV), Controle-Fenofibrato (CF), Malnutrido-Veículo (MV), Malnutrido-Fenofibrato (MF), Controle-Veículo-Glicose (CVG), Controle-Fenofibrato-Glicose (CFG), Malnutrido-Veículo-Glicose (MVG) e Malnutrido-Fenofibrato-Glicose (MFG). Parâmetros de hemodinâmica renal avaliados após 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral). Pressão arterial média (PAM, mmHg), frequência cardíaca (FC, batimentos por minuto), hematócrito de coleta (Htc), resistência vascular renal (RVR, mmHg/mL/min), fluxo sanguíneo renal (FSR, mL/min/g), fluxo plasmático renal (FPR, mL/min/g), filtração glomerular (FG, mL/min/g), fração de filtração (FF) e fluxo urinário (FU, µL/min/g). Valores de FSR, FPR, FG e FU foram corrigidos por grama de peso renal. Valores expressos como média ± E.P.M. ^b vs. Controle-Veículo; ^c vs. Controle-Fenofibrato; ^d vs. Malnutrido-Veículo; ^e vs. Malnutrido-Fenofibrato; ^f vs. Controle-Veículo-Glicose; ^h vs. Malnutrido-Veículo-Glicose; p < 0,05 (Teste Student-Newman-Keuls)

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, o modelo experimental de má nutrição intra-uterina foi induzido na prole de fêmeas submetidas, durante a prenhez, a uma dieta multicarenciada (Tabela 1), com deficiência em proteínas, lipídeos, minerais e vitaminas (Teodósio *et al.*, 1990; Paixão *et al.*, 2001, 2003, 2005), diferente de outros modelos mais comuns que consistem de uma deficiência isolada de proteína (Langley e Jackson, 1994; Langley *et al.*, 1994; Langley-Evans *et al.*, 1999b). Embora os termos “má nutrição” ou “grupo malnutrido” venham a ser citados desacompanhados da palavra “intra-uterina”, que fique claro que a má nutrição induzida e analisada pela presente investigação se refere à vida pré-natal.

Como visto na Tabela 2, as mães mantidas com a dieta multicarenciada apresentaram ingesta dietética e ganho de peso mais baixos que as mães submetidas à dieta controle. Apesar de exibirem menor ingesta dietética (24%), as mães submetidas à dieta multicarenciada não apresentaram menor ingesta calórica, visto que esta dieta mostrou-se, em média, 35% mais calórica que a dieta controle. Assim, o baixo peso no nascimento (Tabela 3) apresentado pelos animais submetidos à má nutrição intra-uterina não se explica por uma menor ingesta calórica materna, antes sim por uma deficiência de nutrientes importantes para o desenvolvimento fetal. Este efeito na diminuição do peso corpóreo também foi observado no desmame (25 dias de idade) e na vida adulta (120 dias de idade), conforme já foi demonstrado anteriormente por pesquisas do Laboratório (Paixão *et al.*, 2003; Magalhães *et al.*, 2006). Entretanto, em outros estudos prévios do Laboratório, alguns animais submetidos à má nutrição intra-uterina alcançaram o peso corpóreo do grupo controle na vida adulta (Paixão *et al.*, 2001, 2005). Uma explicação para essa divergência pode ser a variação apresentada pela concentração de sódio (0,15% a 0,25%) nos diversos lotes de dieta multicarenciada, preparados para manutenção de diferentes grupos experimentais. Sabe-se que a baixa ingesta de sódio pode afetar a atividade do sistema renina-angiotensina nas mães e, conseqüentemente, o crescimento da prole (Ray *et al.*, 1992; Roy-Clavel *et al.*, 1999).

Antes do tratamento com veículo ou fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral), aos 120 dias de idade, houve diferença de peso entre os quatro grupos controles, considerados separadamente, e entre os quatro grupos malnutridos, também separadamente. Apesar de se tratar de animais pertencentes ao mesmo grupo experimental (controles entre si e malnutridos entre si), haja vista que ainda não sofreram nenhum tratamento diferenciado, os acasalamentos e prenhez para obtenção dos diversos grupos experimentais, além do crescimento da prole, aconteceram em momentos distintos, o que pode sugerir a ocorrência de

diferentes fatores ambientais e/ou nutricionais que poderiam influenciar no crescimento dos animais (Tabela 4).

Durante os 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato, os grupos controles e malnutridos mantidos com dieta controle (CV, CF, MV, MF) apresentaram ganho de peso. Entretanto, em estudos com ratos Zucker e ratos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF), modelos de obesidade e diabetes, foi demonstrado que o fenofibrato (100 mg/kg/dia, via oral, durante 4 e 7 semanas, respectivamente) diminuiu ou preveniu o ganho de peso corpóreo, em parte pela redução da adiposidade (Chaput *et al.*, 2000; Mancini *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2002). No presente trabalho, não houve diminuição da ingesta dietética nos grupos mantidos com dieta controle durante o tratamento com fenofibrato, diferente do que foi observado por Lee *et al.* (2002) em ratos OLETF. No entanto, em um outro estudo foi demonstrado que ratos mantidos por 28 semanas com dieta suplementada com fenofibrato (0,5 g/g%) não apresentaram redução da ingesta dietética (Koh *et al.*, 2003). Por outro lado, com exceção do grupo MFG, os demais grupos mantidos com dieta isocalórica rica em glicose apresentaram perda de peso. Corroborando com este achado, ratos Sprague-Dawley também apresentaram perda de peso quando mantidos por 4 semanas com uma dieta de elevado teor em glicose (Roysommuti *et al.*, 2002). No que diz respeito à ingesta dietética, apenas o grupo CFG apresentou-a mais baixa do que o grupo CF e CVG. Assim, a perda de peso apresentada pelos grupos CVG e MFG não se justifica pela menor ingesta dietética. Apesar de o grupo CFG ter apresentado menor consumo dietético, a perda de peso não se exibiu diferente dos demais grupos, o que sugere que o fenofibrato pode ter sido responsável por este achado. Corroborando com esta sugestão, o grupo MFG também não exibiu perda de peso (Tabelas 5 e 6). Conforme foi explicado anteriormente, estes resultados referentes à ingesta dietética mensurados em gaiola coletiva foram comparados àqueles mensurados em gaiola metabólica individual e se apresentaram semelhantes.

Os resultados mostraram que, antes do tratamento, o perfil da glicose e insulina de jejum, bem como ASC_i , foi semelhante entre os grupos Controle e Malnutrido (Tabelas 8 e 9). Contudo, a ASC_g foi maior no grupo Malnutrido. A associação de maior ASC_g com ASC_i inalterada é um indicativo de comprometimento na tolerância à glicose. Sabe-se que a nutrição pré e pós-natal influencia sobremaneira a organogênese. De acordo com a hipótese denominada “Thrifty Phenotype” (Fenótipo Econômico), segundo Hales e Barker (1992), ocorrem respostas adaptativas do metabolismo às condições nutricionais impostas *in utero*. Esta hipótese é aceita em função de duas observações: primeiro, há seleção nutricional entre os órgãos, de tal modo que o crescimento cerebral é relativamente preservado em detrimento de outros órgãos como

fígado e pâncreas; segundo, as mudanças adaptativas no metabolismo ocorrem também durante a vida pós-natal e são necessárias para determinar condições de sobrevivência na fase adulta.

Estudos prévios têm evidenciado a existência de intolerância à glicose na vida adulta associada ao baixo peso no nascimento. Ratos submetidos à má nutrição intra-uterina apresentaram uma diminuição na atividade enzimática da glicocinase hepática, enzima que fosforila a glicose, e aumento na atividade da fosfoenolpiruvato carboxilase, enzima chave para a neoglicogênese (Burns *et al.*, 1997; Desai *et al.*, 1997), além de um reduzido conteúdo de insulina e menor número de células β no pâncreas (Bertin *et al.*, 1999). As alterações na homeostase da glicose são ainda mais evidentes na presença de obesidade (De Fronzo e Ferrannini, 1991). Resultados semelhantes também foram observados em humanos, apontando que a intolerância à glicose é tanto maior quanto menor for o peso do indivíduo no nascimento (Hales *et al.*, 1991). Por outro lado, Ozanne *et al.* (1996) demonstraram que os músculos de ratos submetidos a uma dieta pobre em proteína na vida pré-natal podem exibir, no início da vida, uma maior sensibilidade à insulina relacionada ao aumento na expressão de receptores de insulina e, conseqüentemente, melhor tolerância à glicose do que os músculos de ratos controles. Contudo, na vida adulta franca, há declínio na expressão de receptores de insulina no músculo, igualando-se à expressão verificada em animais controles, e a tolerância à glicose torna-se comprometida, sugerindo que a alteração molecular responsável pela resistência à insulina pode estar localizada no decorrer da transdução do sinal hormonal (Ozanne *et al.*, 2000). No presente trabalho, o grupo Malnutrido, em comparação ao Controle, apresentou menor peso no nascimento e na vida adulta, sugerindo que as alterações na homeostase da glicose exibidas pelo grupo Malnutrido podem estar relacionadas ao baixo peso no nascimento.

Os quatro grupos controles, considerados separadamente, e os quatro grupos malnutridos, também separadamente, apresentaram diferenças ($p < 0,05$) na homeostase da glicose (Tabelas 8 e 9) e no perfil lipídico (Tabela 11), mesmo antes do tratamento com veículo ou fenofibrato. Essa discrepância apresentou-se em paralelo com variações de peso corpóreo. Frequentemente os maiores pesos corpóreos estiveram associados aos maiores níveis basais de glicose. Já foi discutida, anteriormente, a ligação que existe entre indivíduos com baixo peso no nascimento e a predisposição para o desenvolvimento de resistência à insulina na vida adulta, principalmente na presença de sobrepeso. Com relação aos grupos controles, o sobrepeso *per se* pode ter sido responsável pelos valores elevados de glicose de jejum. O maior peso pode significar excesso de tecido adiposo, o que prejudica a

sensibilidade à insulina nos principais tecidos alvos responsáveis pela homeostase da glicose, como o fígado, o próprio tecido adiposo e os músculos. Já foi demonstrado que ratos OLETF, modelo experimental de obesidade, exibem alteração na distribuição de transportadores de glicose e na fosforilação da glicose em sua musculatura esquelética (Sato, 1999 *apud* Lee *et al.*, 2002). É sabido que existe uma correlação direta entre resistência à insulina, sobrepeso e diabetes tipo 2 (Vague *et al.*, 1986; Idzior-Walus *et al.*, 2000). No entanto, não foi observada nenhuma correlação entre o peso e as diferentes ASC_g apresentadas pelos grupos controles antes do tratamento. Com relação aos grupos malnutridos, antes do tratamento, foi notado que existiu uma relação direta entre o peso e a ASC_g . A ASC_i foi semelhante entre a maioria deles, porém, o grupo com menor peso aos 120 dias, o MFG, apresentou a menor ASC_g e a maior ASC_i .

Após 30 dias de tratamento, houve diminuição da glicemia de jejum nos grupos CF e MF e foram mantidos os valores de insulina de jejum. Não se pode afirmar que o fenofibrato foi o responsável pelo declínio da glicemia de jejum, pois houve diminuição também no grupo CV. Contudo, a diminuição foi muito mais evidente no grupo MF (26%, $p < 0,01$) do que no CF (9%, $p < 0,01$), sugerindo que o tratamento com a droga pode ter sido mais eficaz na diminuição da glicemia de jejum em ratos malnutridos. Muitos estudos têm demonstrado que a ativação do PPAR- α melhora a resistência à insulina e a hiperinsulinemia em diversos modelos animais de diabetes tipo 2 e resistência à insulina, principalmente por diminuir a adiposidade abdominal e na musculatura esquelética (Guerre-Millo *et al.*, 2000; Ye J-M, *et al.*, 2001; Nagai *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2002). O fenofibrato e outros ativadores do PPAR- α aumentam o catabolismo de ácidos graxos no fígado, resultando em diminuição sistêmica e local dos níveis de ácidos graxos, o que leva a uma menor inibição da disponibilidade de glicose estimulada pela insulina, na musculatura esquelética (Boden *et al.*, 1994). Foi observado que o grupo MV, aos 150 dias de idade, apresentou valores maiores de insulina de jejum, sem alterar a glicose de jejum, quando comparado aos seus valores anteriores (120 dias de idade). Pode-se sugerir que a má nutrição intra-uterina induziu resistência à insulina durante a vida adulta. A ingesta de ração rica em glicose, durante os 30 dias de tratamento, não alterou os valores de glicose e insulina de jejum, nem os valores de ASC_g e ASC_i de nenhum dos grupos. Estes resultados são corroborados com outros dados encontrados na literatura (Roysommuti *et al.*, 2002; Catena *et al.*, 2003). Entretanto, o fenofibrato aumentou a ASC_g nos grupos CFG e MFG, embora a droga tenha sido eficiente em diminuir a ASC_i no grupo MFG. Portanto, o fenofibrato gerou um quadro de menor tolerância à glicose nos animais controles e malnutridos mantidos com a dieta rica em glicose durante 30 dias. O

aumento da ASC_g no grupo MFG pode ser explicado, em parte, pela diminuição na secreção de insulina durante o teste de tolerância à glicose oral, evidenciada por um menor valor de ASC_i (Tabelas 8 e 9).

O resultado de ASC_{gjs} , que indica os valores de glicose de jejum ao longo do tratamento, foi menor nos grupos MV e MF do que nos grupos CV e CF. Estes resultados sugerem que, independente do tratamento com veículo ou fenofibrato, os animais malnutridos exibiram menor glicemia de jejum, ao longo do tratamento, comparados aos animais controles. No entanto, a ASC_{gjs} apresentou-se maior no grupo MVG em comparação com o grupo MV. O mesmo não foi observado entre os grupos CVG e CV. Este dado indica que a dieta rica em glicose, ao longo dos 30 dias, elevou a glicemia basal dos animais malnutridos. É importante salientar que analisados isoladamente, no final do tratamento, os valores de glicose de jejum dos grupos CVG e MVG não foram alterados. No entanto, quando se considera em conjunto a maior ASC_g do grupo Malnutrido e o fato do grupo MVG apresentar perfil glicêmico de jejum semanal elevado, é possível sugerir que os animais submetidos à má nutrição intra-uterina apresentaram comprometimento na homeostase da glicose. Em comparação ao seu respectivo grupo tratado com veículo, o grupo CF apresentou ASC_{gjs} aumentada, já o grupo MF não apresentou alteração e os grupos CFG e MFG apresentaram ASC_{gjs} diminuída. Pode-se sugerir que o fenofibrato manteve diminuída a glicemia de jejum, ao longo do tratamento, quando os animais foram mantidos com uma sobrecarga dietética de glicose (Tabela 10).

Antes do tratamento, os grupos Controle e Malnutrido apresentaram o mesmo perfil de triglicerídeos e colesterol total, em jejum (Tabela 11). Estes resultados são corroborados com dados prévios do Laboratório, onde ratos submetidos à má nutrição intra-uterina não demonstraram nenhuma alteração no perfil lipídico quando comparados com ratos controles (Saturnino *et al.*, 2003). Os quatro grupos controles, considerados separadamente, também mostraram, entre si, valores semelhantes de triglicerídeos, embora tenha havido diferença significativa entre os resultados do colesterol, que foram tanto maior quanto maior o peso corpóreo. Foi visto que os grupos CV e CF exibiram, além de maiores níveis de glicose de jejum, maiores pesos e valores mais elevados de colesterol. Já entre os quatro grupos malnutridos, ainda antes do tratamento, houve diferenças em ambos os parâmetros do perfil lipídico, cujos valores foram inversamente proporcionais aos pesos corpóreos dos grupos, diferente da glicose de jejum que, como analisada anteriormente, foi maior em animais com maior peso corpóreo.

Quanto aos grupos que permaneceram com dieta controle durante os 30 dias de tratamento com veículo ou fenofibrato, a droga não foi capaz de evitar o aumento de triglicerídeos nos animais controles, visto que os grupos CV e CF tiveram esse parâmetro elevado. Este aumento pode estar relacionado com o avançar da idade dos animais controles, diferente do que ocorreu com os grupos MV e MF que permaneceram com valores de triglicerídeos semelhantes aos do pré-tratamento. No que diz respeito ao colesterol total, nos grupos CV, CF, MV e MF não houve diferença entre os níveis apresentados antes e após tratamento (Tabela 11). A literatura demonstra que a má nutrição intra-uterina tem uma estreita ligação com o desenvolvimento da síndrome X durante a vida adulta, que é, em parte, caracterizada pela ocorrência de obesidade e dislipidemia (Barker *et al.*, 1993; Hales e Barker, 2001). Contudo, essa pré-disposição não foi constatada no modelo de má nutrição utilizado no presente estudo. Uma explicação para isto pode ter sido o menor peso corpóreo apresentado pelos animais malnutridos na vida adulta, quando comparados aos controles.

Os fibratos têm sido efetivamente usados para reduzir os níveis de triglicerídeos sob condições de hipertrigliceridemia (Watts e Dimmitt, 1999). Contudo, alguns estudos mostram resultados controversos quanto aos efeitos dos fibratos no metabolismo lipídico que precisam ser ainda compreendidos. Alguns fibratos têm apresentado efeitos opostos sobre o metabolismo lipídico, dependendo do grau de hipertrigliceridemia nos ratos (Krause *et al.*, 1996). Em outros estudos, os efeitos dos fibratos sobre a concentração hepática de lipídeos e sobre os níveis sanguíneos de triglicerídeos e colesterol se caracterizam por elevação (Krause *et al.*, 1996) ou diminuição desses parâmetros (Herrera *et al.*, 1988). Também tem sido demonstrado que os fibratos apresentam efeitos ambíguos e dependentes de espécie animal, sobre o metabolismo lipídico (Staels e Auwerx, 1998). De fato, como recentemente relatado, o grau do efeito dos fibratos no metabolismo dos ácidos graxos depende do modelo animal envolvido e do grau de hipertrigliceridemia (Chaput *et al.*, 2000).

A ingesta de ração rica em glicose, durante os 30 dias de tratamento, aumentou os valores de triglicerídeos em todos os grupos estudados, independente do tratamento ter sido veículo ou fenofibrato. Quanto ao colesterol total, apenas os grupos CVG e MVG apresentaram elevação. Assim podemos concluir que o fenofibrato não preveniu a elevação de triglicerídeos, mas preveniu o aumento de colesterol induzido pela dieta rica em glicose. Adicionalmente, após tratamento, os grupos CFG e MFG apresentaram triglicerídeos mais elevados do que CVG e MVG, respectivamente, o que indica que o fenofibrato exacerbou o efeito da dieta rica em glicose. Um outro achado é o fato de que a droga foi menos eficaz na presença da má nutrição, uma vez que o grupo MFG apresentou os maiores níveis de

triglicerídeos pós-tratamento (Tabela 11). Naderali e Fatani (2005) demonstraram que o tratamento com fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral), durante 7 dias, diminuiu os triglicerídeos plasmáticos em ratos Wistar mantidos por 14 semanas com uma dieta suplementada com chocolate (contendo 5 vezes mais gordura que a dieta controle). Essa diminuição foi significativa em relação aos dois grupos não tratados (tanto ao suplementado com chocolate, quanto ao grupo mantido com dieta controle durante o mesmo período). Chen *et al.* (2006) estudaram o perfil lipídico de ratos Wistar com diabetes tipo 1 induzido por estreptozotocina, tratados com fenofibrato (32 mg/kg/dia, via oral) por 8 semanas, e observaram a diminuição dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e colesterol total. Outros estudos verificaram a eficiência dessa droga em diminuir os valores de triglicerídeos, como em camundongos db/db, modelo genético de obesidade e diabetes tipo 2, tratados com fenofibrato na dose de 100 mg/kg/dia, via oral, por 2 semanas e ratos Zucker, tratados por 4 semanas com as mesmas dose e via de administração anteriores (Chaput *et al.*, 2000); ratos OLETF com o fenofibrato (100 mg/kg/dia) adicionado à dieta por 7 semanas (Lee *et al.*, 2002); e ratos OLETF, também com dieta suplementada com a droga (0,5 g/g%), cuja dose média diária foi de 74 mg/kg, durante 6 semanas (Koh *et al.*, 2003). Por outro lado, semelhante ao que ocorreu na presente investigação, o tratamento com fenofibrato em ratas prenhas, durante os 4 últimos dias de gestação, foi incapaz de produzir sua esperada ação hipolipidêmica. Ao contrário, produziu um aumento dose-dependente (duas doses diárias de 100 e 200 mg/kg) nos níveis de triglicerídeos séricos sobre a hipertrigliceridemia já causada pela gravidez (Soria *et al.*, 2005). Embora muitos estudos demonstrem que o tratamento com fenofibrato, utilizando doses menores, iguais ou maiores que a da presente investigação, tenha sido eficiente em diminuir os níveis de triglicerídeos em vários modelos experimentais, isto não foi observado com os animais controles ou malnutridos utilizados nesta investigação.

Os grupos CV e MV apresentaram níveis de TBARS semelhantes, enquanto que CF exibiu valor igual ao grupo CV e maior que MF. Além disso, o grupo MF apresentou menor valor de TBARS em comparação ao grupo MV. Os grupos mantidos com dieta rica em glicose (CVG, CFG, MVG e MFG) apresentaram maior estresse oxidativo renal (EOR) quando comparados aos seus respectivos grupos mantidos com dieta controle. O EOR foi menor no grupo MVG em comparação ao CVG, assim como no grupo MFG comparado aos grupos MVG e CFG (Tabela 12). Com base nos resultados descritos, pode-se observar que a má nutrição intra-uterina não elevou o EOR, o que difere de outras investigações que relacionam a má nutrição pré-natal com aumento do estresse oxidativo (Franco *et al.*, 2002, 2003; Magalhães *et al.*, 2006). Além disso, os animais malnutridos apresentaram menor

elevação de EOR quando submetidos à sobrecarga dietética de glicose, e, ainda, foram mais responsivos à atividade antioxidante do fenofibrato do que os animais controles. Um recente estudo realizado em humanos com dislipidemia demonstrou que o fenofibrato reduziu os níveis circulantes de conjugados dienos (um produto da peroxidação lipídica) e aumentou a atividade da enzima antioxidante glutathione peroxidase (Tkac *et al.*, 2006). As alterações no metabolismo lipídico podem ser, em parte, responsáveis pela elevação do estresse oxidativo (Seghrouchni *et al.*, 2002) exibida pelos quatro grupos mantidos com dieta rica em glicose, durante o tratamento. O fenofibrato diminuiu o EOR no grupo MF, mas não o fez no grupo CF. Uma explicação para isto pode ter sido o fato do grupo MF ter exibido valores menores de triglicerídeos e glicose de jejum do que o CF. A dieta rica em glicose resultou em menor EOR no grupo MVG quando comparado ao CVG, embora ambos tenham exibidos valores semelhantes de triglicerídeos, colesterol e glicose de jejum. Além disso, embora o grupo MFG tenha apresentado maior valor de triglicerídeos, o tratamento com fenofibrato resultou em menor EOR no grupo MFG comparado aos grupos CFG e MVG, semelhante ao que ocorreu com os animais malnutridos mantidos com dieta controle durante o tratamento. Estes dados sugerem que a atividade antioxidante da droga está, pelo menos em parte, ligada à presença de má nutrição intra-uterina.

De acordo com a Tabela 13, não houve diferença nos resultados da proteinúria entre o grupo Controle e o Malnutrido antes do tratamento com veículo ou fenofibrato, semelhante a dados pregressos do Laboratório (Magalhães *et al.*, 2006), bem como entre os quatro grupos controles e entre os quatro malnutridos considerados separadamente. Após o tratamento, o grupo CV apresentou elevação da proteinúria, enquanto que o grupo MV permaneceu com valor semelhante ao do pré-tratamento, sugerindo que os animais malnutridos mostraram-se protegidos do aumento da proteinúria relacionado ao aumento da idade, situação que foi observada com os animais controles. Os grupos CF e MF apresentaram maior proteinúria comparados aos valores pré-tratamento e aos seus respectivos grupos tratados com veículo, acrescentando que CF exibiu baixa filtração glomerular (Tabela 17). Os resultados sugerem que o fenofibrato exacerbou o aumento da proteinúria nos animais controles e causou a elevação exibida pelos malnutridos mantidos com dieta controle durante o tratamento. Exceto o grupo CFG que apresentou proteinúria semelhante ao pré-tratamento, os grupos CVG, MVG e MFG apresentaram diminuição da proteinúria que pode ser explicada, em parte, pela menor quantidade de proteína presente na dieta rica em glicose. Os grupos CFG e MFG apresentaram valores de proteinúria maiores do que CVG e MVG, respectivamente, sugerindo mais uma vez que o tratamento com fenofibrato elevou a excreção urinária de proteína nos

animais controles e malnutridos. Apesar destes resultados, estudos recentes realizados em humanos ou animais demonstraram que o tratamento com fenofibrato reduziu a excreção urinária de albumina (Ansquer *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2006).

Através da relação peso renal / peso corpóreo (PR/PC), pode-se avaliar que não houve hipertrofia renal entre os grupos CV, CF, MV e MF (Tabela 14). Contudo, no grupo CVG, aparentemente, ocorreu atrofia renal que não se apresentou no grupo CFG. Ao contrário dos resultados apresentados, outros estudos demonstraram que ratos submetidos a uma dieta rica em glicose ou frutose exibiram glomeruloesclerose (Zaoui *et al.*, 1999; Roysommuti *et al.*, 2002). Por outro lado, Chen *et al.* (2006) observaram que o tratamento com fenofibrato, em ratos Wistar com diabetes tipo 1, reduziu os níveis renais do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), diminuindo a relação PR/PC apresentada por estes animais comparados ao grupo não tratado. O PAI-1 é um importante mediador de glomeruloesclerose e fibrose intersticial (Eddy, 2002; Fogo, 2003). Okopien *et al.* (2005) também demonstraram que o fenofibrato reduziu os níveis plasmáticos do PAI-1 em humanos.

No presente trabalho, os animais malnutridos na vida intra-uterina apresentaram oligonefrenia (Tabela 15), que é compatível com estudos prévios que relacionam o baixo peso no nascimento com diminuição do número de néfrons (Merlet-Benichou *et al.*, 1994; Langley-Evans *et al.*, 1999b, Paixão *et al.*, 2001; Magalhães *et al.*, 2006). Sabe-se que a oligonefrenia contribui para o desenvolvimento de hipertensão arterial na vida adulta (Mackenzie *et al.*, 1996; Langley-Evans *et al.*, 1999b; Woods *et al.*, 2001). Contudo, não houve diferença de pressão arterial média inicial (PAM₀) entre os grupos CV e MV, nem entre os grupos CF e MF. Dentre os grupos mantidos com dieta rica em glicose, apenas o grupo MFG apresentou PAM₀ mais elevada que o CFG (Tabela 16). A pressão arterial média medida durante avaliação da hemodinâmica renal (PAM) apresentou-se aumentada no grupo MF, sem alteração na frequência cardíaca (FC) ou na resistência vascular renal (RVR), quando comparado ao grupo MV (Tabela 17). Com base nestes resultados, pode-se sugerir que os animais malnutridos apresentaram alguma propensão à hipertensão quando tratados com fenofibrato, devido aos maiores valores de PAM₀ e PAM observados nos grupos MFG e MF, respectivamente.

Mesmo apresentando valores de insulina de jejum semelhantes aos demais grupos antes do tratamento, aos 120 dias de idade, o grupo MFG exibiu a maior ASC_i durante o teste de tolerância à glicose oral. Assim, a maior PAM₀ exibida por este grupo, aos 150 dias de idade, pode estar em parte relacionada à maior resposta secretória de insulina. Pesquisas realizadas com ratos e cães adultos, assim como estudos em humanos, mostraram que dietas

ricas em açúcar podem induzir hipertensão (Reaven, 1991; Preuss, 1997) devido a alguns fatores como aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia (Martinez *et al.*, 1994), superatividade do sistema nervoso simpático (Bunag *et al.*, 1983), sistema renina - angiotensina ativado (Iyer e Katovich, 1994) e função renal prejudicada (Park e Meyer, 1992). Sabe-se que a hiperinsulinemia pode aumentar ou induzir hipertensão, em parte pelo aumento na atividade do sistema nervoso simpático, elevação do cálcio intracelular, proliferação de células musculares lisas e aumento da reabsorção tubular de sódio e água (Pershad Singh e McDonald, 1979; Rowe *et al.*, 1981; Pfele e Dischaneit, 1981; De Fronzo, 1981 *apud* Catena *et al.*, 2003).

A FC apresentou-se mais elevada nos grupos CVG e MVG quando comparados aos grupos CV e MV, respectivamente (Tabela 17). Este dado sugere que a dieta rica em glicose induziu menor resistência vascular periférica, tendo em vista o fato dos níveis pressóricos não se apresentarem alterados. Como os grupos CFG e MFG não apresentaram FC mais elevada do que seus respectivos controles, é razoável sugerir que o fenofibrato preveniu a redução da resistência vascular periférica produzida pela dieta glicose.

Os grupos CV, CF, MV e MF apresentaram valores semelhantes de hematócrito inicial (Htc_0). Exceto no grupo CVG, o Htc_0 apresentou-se diminuído nos grupos CFG, MVG e MFG, quando comparados aos seus respectivos grupos mantidos com a dieta controle. Além disso, o Htc_0 foi menor no grupo MFG do que no MVG (Tabela 16). Todos os grupos experimentais apresentaram valores de hematócrito de coleta (Htc), exibidos na Tabela 17, semelhantes aos do Htc_0 . Como já foi explicado, isto indica uma manutenção adequada da euvolemia durante a cirurgia. Pode-se observar que nem a má nutrição intra-uterina nem o tratamento com fenofibrato causaram diferenças de Htc_0 entre os grupos mantidos com dieta controle. Entretanto, os resultados sugerem que a dieta rica em glicose causou diminuição do Htc_0 nos animais malnutridos e o tratamento com fenofibrato exacerbou esta redução. Porém, isto não ocorreu com os animais controles, visto que foi o fenofibrato, e não a dieta rica em glicose, o responsável pela redução do Htc_0 apresentada pelo grupo CFG. Corroborando com este achado, Naderali e Fatani (2005) também observaram que o tratamento com fenofibrato (50 mg/kg/dia, via oral), durante 7 dias, diminuiu o hematócrito de ratos Wistar mantidos por 14 semanas com uma dieta suplementada com chocolate. Por outro lado, a dieta isocalórica rica em glicose usada na presente investigação é deficiente em importantes componentes eritropoéticos como vitamina B₁₂, ácido fólico e ferro. Os animais malnutridos na vida pré-natal se mostraram sensíveis a esta deficiência nutricional de fatores eritropoéticos, na vida adulta. Adicionalmente, o menor valor de Htc_0 apresentado pelo grupo MFG, comparado ao

grupo MVG, pode sugerir retenção de fluido, especialmente pelo fato do grupo MFG não haver apresentado perda de peso como os demais grupos mantidos com dieta rica em glicose.

Os parâmetros de hemodinâmica (Tabela 17) renal foram semelhantes entre os grupos CV e MV. Os grupos CVG e CV apresentaram valores semelhantes de RVR, enquanto o grupo MVG apresentou menor RVR do que seu respectivo controle, MV. Este dado indica que a dieta rica em glicose produziu vasodilatação renal nos animais submetidos à má nutrição intra-uterina. Estas alterações parecem similares àquelas observadas nos estágios iniciais de nefropatia diabética causada pelo diabetes tipo 1, que caracteriza-se por uma vasodilatação aferente. A RVR apresentou-se mais elevada no grupo CF do que no grupo CV, no entanto mostrou-se semelhante entre os grupos MF e MV, o que indica que o fenofibrato induziu vasoconstrição renal nos animais controles. Os grupos CFG e CVG apresentaram RVR semelhantes. Similarmente, os grupos MFG e MVG também apresentaram os mesmos valores de RVR, o que indica que o fenofibrato, quando comparado com o veículo, não influenciou a RVR em animais mantidos com a dieta rica em glicose. No entanto, é importante ressaltar que a menor RVR apresentada pelo grupo MVG (MVG vs. MV) não se apresentou no grupo MFG (MFG vs. MF). Assim, é possível sugerir que o fenofibrato preveniu a vasodilatação renal produzida pela dieta rica em glicose. Em um estudo realizado com pacientes hiperlipidêmicos com função renal normal ou portadores de insuficiência renal leve, observou-se que o tratamento com fenofibrato, por 2 semanas (200 mg, diariamente), não alterou a hemodinâmica renal nem a filtração glomerular (FG), mas aumentou os níveis séricos de creatinina (Hottelart *et al.*, 1999). Estudos posteriores confirmaram que este aumento sérico de creatinina estava relacionado à maior produção deste metabólito, induzida pelo tratamento com o fenofibrato, e não a uma piora da função renal (Ritter e Nabulsi, 2001; Hottelart *et al.*, 2002). A maior RVR apresentada pelo grupo CF foi responsável pelas reduções de fluxo sanguíneo renal (FSR), fluxo plasmático renal (FPR) e FG apresentadas neste grupo. Tendo em vista que a fração de filtração (FF), neste grupo, apresentou-se semelhante àquela observada no grupo CV, pode-se sugerir que o aumento das resistências arteriolares aferente e eferente foram proporcionais. A menor RVR, em MVG (MVG vs. MV), foi responsável pelos aumentos de FSR e FPR apresentados por estes animais. No entanto, a FG e a FF não se apresentaram alteradas, apesar da tendência. O perfil de hemodinâmica renal observado nos grupos CV e MV apresentou-se distinto daquele visto em estudos prévios do Laboratório quando se utilizou o mesmo modelo experimental (Paixão *et al.*, 2001, Magalhães *et al.*, 2006). Sugere-se que tal discrepância pode ter ocorrido devido a

variações na composição nutricional apresentadas pelos diferentes lotes de dieta multicarenciada, preparados em momentos distintos (Tabela 1).

Em gaiola metabólica, os grupos CV e MV apresentaram valores de ingesta hídrica e fluxo urinário (FU_{gm}) semelhantes (Tabela 7). Os grupos CVG, CFG, MVG e MFG apresentaram menor ingesta hídrica, quando comparados aos seus respectivos grupos mantidos com dieta controle durante o tratamento com veículo ou fenofibrato. A menor ingesta hídrica naqueles grupos apresentou-se compatível com o menor FU_{gm} por eles exibidos. Os grupos CF, MF e CFG apresentaram maior valor de FU_{gm} do que seus respectivos grupos tratados com veículo, o que sugere um efeito característico do fenofibrato. Por outro lado, o grupo MFG não apresentou esta elevação de fluxo urinário, um dado que pode sugerir retenção de fluido, tendo em vista também o baixo hematócrito e o fato de não ter apresentado perda de peso corpóreo. Vera *et al.* (2005) demonstraram que o tratamento com fenofibrato (90 mg/kg/dia, ip), durante 2 semanas, aumentou a produção de 20-HETE (ácido 20-hidroxicicosatetraenóico) nos túbulos renais de camundongos e alguns estudos têm relatado que o ácido 20-HETE regula a função tubular, promovendo natriurese (Ma *et al.*, 1994; Stec *et al.*, 1996; Alonso-Galicia *et al.*, 1998; Maier e Roman, 2001). Diferente do que foi observado em animais conscientes, quando anestesiados, os grupos CVG, CFG e MVG apresentaram maior FU do que seus respectivos grupos mantidos com dieta controle durante o tratamento (Tabela 17). É possível que a associação pentobarbital – dieta rica em glicose tenha influenciado a secreção de vasopressina, como previamente observado (Yu *et al.*, 1993).

6 CONCLUSÕES

1) Embora não tenham apresentado alterações nos níveis basais de insulina, colesterol total e triglicerídeos séricos, e TBARS no rim, os animais malnutridos na vida intra-uterina apresentaram alteração na homeostase da glicose e oligonefrenia. Ao contrário de dados prévios do Laboratório, neste trabalho, não foram observadas alterações na hemodinâmica renal.

2) A dieta rica em glicose induziu alterações na homeostase da glicose no grupo malnutrido. Nos animais controles e malnutridos, a dieta rica em glicose prejudicou o metabolismo lipídico e induziu elevação do estresse oxidativo renal. O perfil de hemodinâmica renal apresentado pelo grupo submetido à má nutrição intra-uterina e sobrecarga dietética de glicose se caracterizou por vasodilatação renal, semelhante ao que se observa nos estágios iniciais do diabetes tipo 1.

3) Em animais mantidos com a dieta rica em glicose, embora o fenofibrato tenha prevenido o aumento nos níveis de colesterol total, não preveniu a elevação de triglicerídeos induzida por esta dieta em animais controles e malnutridos. Adicionalmente, embora a droga tenha aumentado a área sob curva de tolerância à glicose, reduziu a glicemia semanal de jejum e elevou proteinúria nestes animais. Além disso, induziu retenção de fluido no grupo malnutrido. Em animais mantidos com a dieta controle, o fenofibrato elevou a proteinúria nos grupos controle e malnutrido, diminuiu a filtração glomerular no grupo controle, bem como, diminuiu o estresse oxidativo renal no grupo malnutrido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am. J. Kidney Dis.*, 45: 485-493, 2005.
- Alonso-Galicia M, Frohlich B, Roman RJ. Induction of P4504A activity improves pressure-natriuresis in Dahl S rats. *Hypertension*, 31: 232-236, 1998.
- Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Ver. Reprod.*, 2: 105-112, 1997.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 341: 938-941, 1993.
- Becker, DJ. The endocrine responses to protein calorie malnutrition. *Annu. Rev. Nutr.*, 3: 187-212, 1983.
- Bertin E, Gangnerau MN, Bailbe D, Portha B. Glucose metabolism and beta-cell mass in adult offspring of rats protein and/or energy restricted during the last week of pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 277: 11-17, 1999.
- Bocos C, Gottlicher M, Gearing K, Banner C, Enmark E, Teboul M, Crickmore A, Gustafson J-A. Fatty acid activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 53: 467-473, 1995.
- Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rosseti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin. Invest.*, 93: 2438-2446, 1994.
- Bradley M, Schumann GB, Ward PCJ. Examination of urine. In *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 16th ed., p. 559-634, 1979.
- Brown WV. Potential use of fenofibrate and other fibric acid derivatives in the clinic. *Am. J. Med.*, 83: 85-89, 1987.
- Brown WV. Focus on fenofibrate. *Hosp. Pract. (Off Ed)*, 23(Suppl 1): 31-40, 1988.
- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52: 302-310, 1978.
- Bunag RD, Tomita T, Sasaki S. Chronic sucrose ingestion induces mild hypertension and tachycardia in rats. *Hypertension*, 5: 218-225, 1983.
- Burns SP, Desai M, Cohen RD, Hales CN, Iles RA, Germain JP, Going TCH, Bailey RA. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J. Clin. Invest.* 100: 1768-1774, 1997.

- Catena C, Cavarape A, Novello M, Giacchetti G, Sechi L. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. *Kidney Intern.*, 64: 2163-2171, 2003.
- Chalkley S, Hettiarachi M, Chisholm DJ, Kraegen EW. Five hour fatty acid elevation increases muscle lipids and impairs glycogen synthesis in the rat. *Metabolism*, 47: 1121-1126, 1998.
- Chaput E, Saladin R, Silvestre M, Edgar AD. Fenofibrate and rosiglitazone lower serum triglycerides with opposing effects on body weight. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271: 445-450, 2000.
- Chen LL, Zhang JY, Wang BP. Renoprotective effects of fenofibrate in diabetic rats are achieved by suppressing kidney plasminogen activator inhibitor-1. *Vascular Pharmacol.*, 44: 309-315, 2006.
- Chvojkova S, Kazdova L, Divisova J. A comparison of the effects of troglitazone and vitamin E on the fatty acid composition of serum phospholipids in an experimental model of insulin resistance. *Physiol. Res.*, 50 (3): 261-266, 2001.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.*, 14: 173-194, 1991.
- Desai M, Byrne CD, Meeran K, Martenz ND, Bloom SR, Hales CN. Regulation of hepatic enzymes and insulin levels in offspring of rat dams fed a reduced-protein diet. *Am. J. Physiol.* 273: 899-904, 1997.
- Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 72 (2): 329-348, 1997.
- Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am. J. Physiol.*, 283: 209-220, 2002.
- Edgar AD. Fenofibrate and reduction of coronary heart disease. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 47: 952-961, 1990.
- Falkner B. Birth weight as a predictor of future hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 15: 43S-45S, 2002.
- Falkner B. Insulin resistance in African Americans. *Kidney Int.*, 63 (Suppl 83): S27-S30, 2003.
- Ferreira F, Filiputti E, Arantes V, Stoppiglia L, Araújo E, Delghingaro-Augusto V, Latorraca M, Toyama M, Boschero A, Carneiro E. Decreased cholinergic stimulation of insulin secretion by islets from rats fed a low protein diet is associated with reduced protein kinase C α expression. *J. Nutr.*, 133: 695-699, 2003.
- Fogo AB. Renal fibrosis: not just PAI-1 in the sky. *J. Clin. Invest.*, 112: 326-328, 2003.

Franco MC, Dantas AP, Akamine HE, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C, Tostes RC, Carvalho MH, Nigro D. Enhanced oxidative stress as a potential mechanism underlying the programming of hypertension in utero. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 40(4) :501-509, 2002.

Franco MC, Akamine HE, DiMarco GS, Casarini DE, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Nigro D. NADPH oxidase and enhanced superoxide generation in the intrauterine undernourished rats: involvement of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc. Res.*, 59: 767-775, 2003.

Gall M-A, Rossing P, Skott P, *et al.* Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 34: 655, 1991.

Gardner DS, Jackson AA. Prenatal undernutrition alters postnatal vascular sensitivity to angiotensin II. *Clinical Science*, 95: 1-4, 1997.

Garofano A, Czernichow P, Bréant B. Postnatal somatic growth and insulin contents in moderate or severe intrauterine growth retardation in the rat. *Biology of the Neonate*, 73: 89-98, 1998.

Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, Madsen L, Poulain P, Derudas B, Herbert J-M, Winegar DA, Willson TM, Fruchart J-C, Berge RK, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J. Biol. Chem.*, 275: 16638-16642, 2000.

Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta adrenergic system changes. *Nutr. Res.*, 23: 911-919, 2003.

Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35: 595-601, 1992.

Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. In *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: The Thrifty Phenotype*. (Barker DJ., ed), *Br. Med. Bull.* 5-21, 2001.

Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *British Medical Journal.*, 303: 1019-1022, 1991.

Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.*, 186: 1-85, 1990.

Herrera E, Lasunción MA, Castro M, Gómez-Coronado D, Martín A, Quack G. Studies with etofibrate in the rat. Part I: Effects on glycerol, free fatty acid and triacylglycerol metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 963(1): 42-52, 1988.

Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 10(7): 392-399, 2003.

Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.*, 19: 410, 1981.

- Hotamisligil GS, Arner JF, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 95: 2409–2415, 1995.
- Hottelart C, El Esper N, Achard JM, Pruna A, Fournier A. Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency. *Nephrologie*, 20: 41-44, 1999.
- Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard J-M, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron*, 92: 536-541, 2002.
- Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wanng Z. A new dimension to the Barker hypothesis: Low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.*, 56: 1072-1077, 1999.
- Ichikawa I, Maddox DA, Cogan MC, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in euvoletic Munich-Wistar rats. *Renal Physiol.*, 1: 121-131, 1978.
- Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W. Effects of comiconised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur. J. Clin. Invest.*, 30: 871–878, 2000.
- Iyer SN, Katovich MJ. Effect of chronic losartan potassium treatment on fructose induced hypertension. *Life Sci.*, 55: 139-144, 1994.
- Klebanov S, Herlihy JT, Freeman GL. Assessing effects of long-term food restriction on myocardial energetics in the isolated heart preparation. *Mech. Ageing. Dev.*, 123: 1375-1388, 2002.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl. J. Med.*, 341: 498–511, 1999.
- Knopp RH, Walden CE, Warnick GR *et al.* Effect of fenofibrate treatment on plasma lipoprotein lipids, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and apolipoproteins B, AI, AII, and E. *Am. J. Med.*, 83: 75-84, 1987.
- Koh EH, Kim M-S, Park J-Y, Kim H-S, Youn J-Y, Park H-S, Youn J-H, Lee K-U. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α activation prevents diabetes in OLETF rats - comparison with PPAR- γ activation. *Diabetes*, 52: 2331-2337, 2003.
- Koo JR, Vaziri ND. Effects of diabetes, insulin and antioxidants on NO synthase abundance and NO interaction with reactive oxygen species. *Kidney Int.*, 63(1):195-201, 2003.
- Krause BR, Barnett BC, Essenburg AD, Kieft KA, Auerbach BJ, Bousley R, Stanfield R, Newton RS, Bisgaier CL. Opposite effects of bezafibrate and gemfibrozil in both normal and hypertriglyceridemic rats. *Atherosclerosis*, 127: 91–101, 1996.
- Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 5(2): 133-136, 2003.

Langley-Evans SC, Jackson AA. Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 110: 223-228, 1995.

Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA. Intrauterine programming of hypertension: The role of rennin-angiotensin system. *Biochem. Soc. Trans.*, 27: 88-93, 1999a.

Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Science*, 64: 965-974, 1999b.

Langley, SC, Browne RF, Jackson AA. Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets in utero. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 109: 223-226, 1994.

Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clinical Science*, 86: 217-222, 1994.

Larsson L, Aperia A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int.*, 18: 29-35, 1980.

Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC *et al.* Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 296: 293-299, 2002.

Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, Fievet C, Auwerx J, Staels B. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17: 1756-1764, 1997.

Lemley KV. A basis for accelerated progression of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Kidney Int.*, 63 (Suppl 83): S38-S42, 2003.

Lucas SRR, Silva VLC, Miraglia SM, Gil FZ. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatric Nephrology*, 11: 719-723, 1997.

Ma YH, Schwartzman ML, Roman RJ. Altered renal P-450 metabolism of arachidonic acid in Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Physiol.*, 267: 579-589, 1994.

Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int.*, 49: 30-34, 1996.

Maddox DA, Price DC, Rector Jr FC. Effects of surgery on plasma volume and salt and water excretion in rats. *Am. J. Physiol.*, 233: F600-F606, 1977.

Magalhães JC, da Silveira AB, Mota DL, Paixão AD. Renal function in juvenile rats subjected to prenatal malnutrition and chronic salt overload. *Exp. Physiol.*, 91: 611-619, 2006.

Maier KG, Roman RJ. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 10: 81-87, 2001.

Mancini FP, Lanni A, Sabatino L. Fenofibrate prevents and reduces body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *FEBS Lett*, 491: 154–158, 2001.

Martin G, Schoonjans K, Lefebvre AM, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-Co A synthetase genes by PPAR alpha and PPAR gamma activators. *J. Biol. Chem.*, 272: 28210–28217, 1997.

Martinez FJ, Rizza RA, Romero JC. High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. *Hypertension*, 23: 456-463, 1994.

Matsui H, Okumura K, Kawakami K, Hibino M, Toki Y, Ito T. Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats. Relationship to fatty acid composition of skeletal-muscle triglycerides. *Diabetes*, 46: 348–353, 1997.

Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelièvre PM, Leroy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatric Nephrology*, 8: 175-180, 1994.

Mogensen CE, Andersen MJF. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes*, 22: 706, 1973.

Monteiro FMF, Lahlou S, Albuquerque JA, Cabral AMS. Influence of a multid deficient diet from northeastern Brazil on resting blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious, freely moving rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 34: 1-10, 2001.

Motojima K, Passilly P, Peters JM, Gonzalez FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α and γ activators in a tissue - and inducers specific manner. *J Biol. Chem.*, 273(27): 16710–16714, 1998.

Naderali EK, Fatani S. The effects of fenofibrate on metabolic and vascular changes induced by chocolate-supplemented diet in the rat. *Europ. J. Pharmacol.*, 521: 99-104, 2005.

Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, Kashiwagi A. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR- α . *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 282: E1180–E1190, 2002.

Okitolonda W, Brichard SM, Henquin JC. Repercussions of chronic protein-calorie malnutrition on glucose homeostasis in the rat. *Diabetologia*, 30: 946–951, 1987.

Okopien B, Huzarska M, Kulach A, Stachura-Kulach A, Madej A, Belowski D, Zielinski M, Herman ZS. Hypolipidemic drugs affect monocyte IL-1beta gene expression and release in patients with IIa and IIb dyslipidemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 45: 160–164, 2005.

Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pal V, Dal Pal SM, Matsubara IS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical and morphological changes in the heart chronic food-restricted rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 79: 754-760, 2001.

Okoshi K, Matsubara LS, Okoshi MP, Cicogna AC, Fioretto JR, Padovani CR, Aragon FF, Matsubara BB. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by combination of in vivo and in vitro studies. *Nutr. Res.*, 23: 1353-1364, 2002.

Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am. J. Med.*, 57(4): 551-560, 1974.

Olubodun JO. Nutritional factors and heart failure in Nigerians with hypertensive heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 35(1): 71-76, 1992.

Ozanne SE, Hales N *et al.* Altered muscle insulin sensitivity in the male offspring of protein malnourished rats. *Am. J. Physiol.*, 271: 1128-1134, 1996.

Ozanne SE, Hales N *et al.* Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase and insulin resistance in skeletal muscle. *Diabetologia*, 43: 674, 2000.

Paixão ADO, Aléssio LM, Martins J, Léger C, Mier L, Parés-Herbuté N. Regional Brazilian diet-induced pre-natal malnutrition in rats is correlated with the proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.*, 15: 302-309, 2005.

Paixão ADO, Maciel CR, Teles MBB, Silva JF. Regional Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. *Biol. Neonate*, 80: 239- 246, 2001.

Paixão ADO, Nunes F, Moteiro J, Maciel C. Low sodium chloride content in a multideficient diet induces renal vasodilatation in rats. *Nutr. Res.*, 23: 85-89, 2003.

Park SK, Meyer TW. The effects of fructose feeding on glomerular structure in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 3: 1330-1332, 1992.

Park CW, Zhanq Y, Zhanq X, Wu J, Chen L *et al.* PPAR alpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int.*, 69: 1511-1507, 2006.

Preuss HG. Diet, genetics and hypertension. *J. Am. Coll. Nutr.*, 16: 296-305, 1997.

Ray PE, Schambelan M, Hintz R, Ruley EJ, Harreh J, Holliday MA. Plasma renin activity as a marker for growth failure due to sodium deficiency in young rats. *Pediatr. Nephrol.*, 6: 523-526, 1992.

Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care*, 14: 195-202, 1991.

Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine. *Pharmacotherapy*, 21: 1145-1149, 2001.

Roy-Clavel E, Picard S, St-Louis J, Brochu M. Induction of intrauterine growth restriction with a low sodium diet fed to pregnant rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180: 608-613, 1999.

Roysommuti S, Khongnakha T, Jirakulsomchok D, Wyss JM. Excess dietary glucose alters renal function before increasing arterial pressure and inducing insulin resistance. *Am. J. Hypertens.*, 15: 773-779, 2002.

Saraiva LR, Brindeiro Filho D, Nora AD. The heart in the child with severe protein-calorie malnutrition. *Arq. Bras. Cardiol.*, 58(5): 353-357, 1992.

Saturnino ACR, Argolo ACC, Medeiros RC, Rodriguez JAL, Dantas VCR, Coelho LCBB, Paixão ADO. Metabolic profile and renal hemodynamics in rats subjected to pre-natal malnutrition and a high glucose diet during adult life. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18(Suppl 4): 54-55, 2003.

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid. Res.*, 37: 907-925, 1996.

Schwandt E. Fibrates and triglyceride metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40: 41-43, 1991.

Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin. Chim. Acta.*, 321: 89-96, 2002.

Soria A, González MC, Vidal H, Herrera E, Bocos C. Triglyceridemia and peroxisome proliferators-activated receptor- α expression are not connected in fenofibrate-treated pregnant rats. *Mol. Cell. Biochem.*, 273: 97-107, 2005.

Staels B, Auwerx J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis*, 137: S19-S23, 1998.

Stec DE, Deng AY, Rapp JP, Roman RJ. Cytochrome P4504A genotype cosegregates with hypertension in Dahl S rats. *Hypertension*, 27: 564-568, 1996.

Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler.*, 3: 47-51, 2001.

Teodósio NR, Lago ES, Romano SAM, Guedes RCA. A regional basic diet from Northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, XL(4): 533-547, 1990.

Tikkanen M J. Fibrates. *Curr. Opin. Lipidol.*, 3: 29-33, 1992.

Tkac I, Molcanyiova A, Javarsky M, Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity. *Pharmacol. Res.*, 53: 261-264, 2006.

Vera T, Taylor M, Bohman Q, Flasch A, Roman R J, Stec DE. Fenofibrate prevents the development of angiotensin II-dependent hypertension in mice. *Hypertension*, 45: 730-735, 2005.

Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF *et al.* Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism.*, 35: 250-253, 1986.

Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 10: 561-574, 1999.

Wharton B. Protein energy malnutrition: problems and priorities. *Acta. Paediatr. Scand.*, 374: 5-14, 1991.

Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr. Res.*, 49: 460–467, 2001.

Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, Watson DG, Cooney GJ, Kraegen EW. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR- γ activation. *Diabetes*, 50: 411-417, 2001.

Yu CC, Chen SM, Young TK. The effect of mannitol on antidiuretic and natriuretic actions of ADH in rats. *Clin. J. Physiol.*, 36: 181-186, 1993.

Zaoui P, Rossini E, Pinel N, Cordonnier D, Halimi S, Morel F. High fructose-fed rats: a model of glomerulosclerosis involving the renin-angiotensin system and renal gelatinases. *Ann. NY Acad. Sci.*, 878: 716-719, 1999.

Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 26: 202-226, 1999.