

## ESTUDO DOS BENEFÍCIOS DA MUDANÇA DO HÁBITO ALIMENTAR NA FUNÇÃO RENAL EM RATOS OBESOS

Larissa Mello Vargas (IC) e Patricia Fiorino (Orientadora)

**Apoio:** PIBIC Mackenzie

### RESUMO

O objetivo deste projeto foi avaliar se a mudança de hábito alimentar, da dieta hiperlipídica para a normolipídica, modificaria a susceptibilidade ao desenvolvimento de doença renal, em ratos obesos. Utilizaram-se ratos Wistar machos (n=6), subdivididos em: Grupo Controle (CC), que consumiu ração normolipídica (3% lipídios) durante oito semanas; e Grupo Dieta Hiperlipídica (HC), que consumiu ração contendo 30% de lipídios durante oito semanas, seguida de troca para ração normolipídica por mais 3. Para aferirmos o trabalho renal, utilizamos alguns marcadores bioquímicos séricos e/ou urinários: creatinina, ureia, proteínas totais, ácido úrico e triglicérides. O consumo de ração, obtida na semana final dos protocolos experimentais não foi significativamente diferente entre os grupos, mantendo também a similaridade na quantidade de calorias ingeridas em 24hrs. Em relação ao peso da gordura retroperitoneal e epididimal foi possível observar aumento significativo no grupo HC, 36% e 38%, respectivamente, em relação ao CC. Não se observou diferença quanto as análises bioquímicas nos seguintes parâmetros: triglicérides, uréia sérica e urinária, ácido úrico urinário e proteínas totais séricas e urinárias. O ritmo de filtração glomerular (RFG), obtido pela clearance de creatinina, mostrou-se similar entre os grupos estudados, HC ( $1,86 \pm 0,11$  mg/dL) em relação ao CC ( $1,9 \pm 0,17$ , mg/dL). Os resultados mostram que a troca de ração hiperlipídica para a normolipídica teve efeitos importantes, pois as avaliações bioquímicas apresentaram-se similares entre os grupos, principalmente quanto aos valores do RFG. Desta forma, a mudança do hábito alimentar reduziu a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença renal.

**Palavras Chave:** Obesidade. Função renal. Ração hiperlipídica.

## **ABSTRACT**

The aim of this project was to evaluate if the changing feeding habits from a hyperlipidic diet to a normolipidic diet would decrease the susceptibility of the development of renal damage in obese rats. Male Wistar rats were divided (n=6/group) in: Control Group (CC, normolipidic diet with 3% of lipids for eight weeks); and Hyperlipidic/Normolipidic Group (HC, hyperlipidic diet with 30% of lipids during 8 weeks and normolipidic diet for three additional weeks). Urine and blood samples were collected and the following markers were quantified by spectrophotometry: creatinine, urea, total proteins, uric acid, and triglycerides. At the end of the respective protocols, feed consumption of 24 hours was measured and there was no significant modification. Despite of the similar total calorie intake, the amount of periepididymal and retroperitoneal fat pad were significantly higher in the HC compared to the CC group. There was no difference between the groups in the following biochemical parameters: triglycerides, serum and urinary urea, urinary uric acid and serum and urinary total proteins. The glomerular filtration rate (GFR), obtained by creatinine clearance, was similar among the studied groups (HC:  $1.86 \pm 0.11$  vs CC  $1.9 \pm 0.17$  mg /dL). These results showed that the changing of the hyperlipidic diet to the normolipidic diet had a considerable impact in the renal function, since the biochemical evaluations were similar between the CC and HC groups, mainly the GFR. In conclusion, changing feeding habits reduced the susceptibility of the development of renal disease in obese rats.

**Key Words:** Obesity. Renal function. Hyperlipidic diet.

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se um problema mundial nos últimos anos (OMS, 2015). Dados da Organização Mundial da Saúde (2016) mostram que em 2014, 41 milhões de crianças menores de cinco anos sofriam de sobrepeso ou obesidade. Além disso, 1,9 bilhão de pessoas (39% da população mundial) estavam acima do peso sendo que dentre elas 600 milhões eram obesas (OMS, 2015).

A obesidade também já se tornou um sério impasse para a saúde pública, deixando de ser a realidade apenas de países desenvolvidos, alcançando da mesma forma os subdesenvolvidos, de maneira que em locais de baixa renda e em grupos de situação socioeconômica baixa, onde os alimentos como *fast-food* são mais baratos do que os saudáveis e o acesso a informações sobre saúde é mais escasso, ocorre maior prevalência dos maus hábitos alimentares (OMS, 2016).

No Brasil a realidade da fome e desnutrição alterou-se para uma dieta pobre em nutrientes, ou seja, mais calorias e menos proteínas (IBGE, 2015). Calcula-se que em 4 anos a obesidade atinja 30% da população, índice encontrado nos Estados Unidos em 2014 (IBGE, 2015).

Dessa forma, apesar de poder ser causa de fatores genéticos a obesidade está muito mais relacionada aos maus hábitos alimentares e a falta de atividade física, que são fatores comportamentais, sendo que as crianças são cada vez mais expostas a maus hábitos alimentares e a diminuição de atividade física (OMS, 2016; IBGE, 2015). A obesidade infantil não deve ser vista como um estilo de vida escolhido pela criança, uma vez que elas aderem aos padrões alimentares seguidos por suas famílias. Já é bem conhecido que uma criança obesa tem grandes chances de se tornar um adulto obeso, gerando problemas econômicos de saúde pública para a sociedade (OMS, 2016, PEREIRA et al., 2003, KRIKKEN et al., 2009).

Indivíduos obesos apresentam maior risco no desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, como diabetes, hipertensão e doença renal (DR). Estudos mostram que o diabetes melito tipo 2 (DM) e hipertensão arterial (HA), como fatores independentes, impulsionam o risco de se desenvolver DR, de forma que obesos apresentam 4 vezes mais chances de desenvolvê-la do que pessoas saudáveis (KNIGHT et al., 2008; MULLER, 2013). Neste contexto, o aumento da incidência da obesidade nas crianças e adolescentes, principalmente com a persistência dela até a fase adulta, pode contribuir para o aumento da DR na população em geral (COSTA et al., 2006, KRIKKEN et al., 2009).

A DR, em linhas gerais, consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função renal, sendo responsável por grande parte dos investimentos do sistema público de

saúde (SODRÉ et al., 2007). Isso pôde ser observado em um estudo que avaliou os custos do tratamento de doentes renais para pacientes tratados precoce e tardiamente, chegando aos números alarmantes de US\$87.711,00 e US\$110.056,00, respectivamente em cinco anos (MCLAUGHLIN et al., 2001 apud BASTOS; KIRSTANJ, 2011). No Brasil, Bastos e colaboradores (2010) projetaram um custo de 1,4 bilhão despendidos no tratamento dos aproximadamente 120.000 doentes renais; números que hoje já estão defasados.

Os efeitos da obesidade na função renal já estão bem descritos e são conhecidos por aumento de creatinina sérica, hiperfiltração, glomerulosclerose, proteinúria, dentre outros (PEREIRA et al., 2003, AMÉRICO et al., 2014, FIORINO et al., 2012, MULLER et al., 2011), entretanto ainda não se sabe se apenas a mudança no padrão alimentar é suficiente para regredir as alterações observadas. Dessa forma, o objetivo deste projeto foi estudar em ratos obesos, se a mudança de hábito alimentar, da dieta hiperlipídica para a dieta normolipídica, modificaria a susceptibilidade do desenvolvimento da doença renal.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. OBESIDADE**

A obesidade é caracterizada como o balanço energético positivo proveniente tanto da alta ingestão calórica quanto da redução do gasto energético. Distúrbios genéticos e endócrinos são causas relevantes, entretanto os fatores comportamentais têm sido os principais responsáveis por essa patologia (PEREIRA, 2003). Segundo dados provenientes do centro de saúde, menos de 1% da obesidade infantil é causada por doenças endócrinas e genéticas (GODOY-MATOS et al., 2009).

A piora dos hábitos alimentares associa-se à maior oferta e consumo de alimentos ricos em gorduras e açúcares (principalmente industrializados). Além disso, a troca de padrões de vida saudáveis pelo sedentarismo é outro ponto que favorece o desenvolvimento da obesidade (PEREIRA, 2003).

Doenças como hipertensão, diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemia, resistência a insulina, doenças renais e ainda problemas emocionais, como depressão, são algumas das patologias associadas a obesidade (OMS, 2016, MULLER et al., 2013).

Resultados do nosso laboratório com ratos alimentados com ração hiperlipídica (total de 30% de lipídios) durante oito semanas desde o desmame (21 dias de idade), mostram que na fase adulta ocorreu aumento da adiposidade corporal, intolerância à glicose, dislipidemia, aumento da pressão arterial (10%) e doença renal. Essa última observada pelo aumento da

resistência vascular renal e redução do ritmo de filtração glomerular (FIORINO et al., 2016). Esse quadro caracteriza um importante modelo experimental que associa hábito alimentar e a pouca idade dos indivíduos, o que em conjunto se aproxima à problemática da maior suscetibilidade no desenvolvimento de DR associada com a obesidade, que se observa atualmente na população mundial (AMÉRICO, 2014, MULLER, 2011).

## **2.2 DOENÇA RENAL (DR)**

O rim é indispensável à manutenção da homeostase corporal, pois regula o volume e a composição dos líquidos corporais, participa da regulação da pressão arterial, elimina os produtos finais do metabolismo, dentre outros (GUYTON & HALL, 2006, ZATZ et al., 2012).

A DR pode ser avaliada clinicamente por análises bioquímicas. Atualmente o principal marcador utilizado é o Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), calculado a partir do *clearance* de creatinina (dosagem de creatinina sérica e depuração renal) (BASTOS; KIRSZTANJ, 2011). Esse parâmetro é essencial, pois além de dizer se há diminuição ou não na filtração, também é um indicativo para a excreção maior ou menor de outras substâncias, como das proteínas, por exemplo (SODRÉ et al., 2007).

A creatinina é uma substância endógena proveniente do metabolismo da creatinina e da fosfocreatinina no músculo esquelético (BASTOS; KIRSZTANJ, 2011). Por ser produzida totalmente no organismo e ser excretada livremente no glomérulo é utilizada como um marcador para detectar lesão renal, sendo uma pequena parcela secretada ativamente no túbulo proximal (aproximadamente 15%), podendo superestimar a filtração (BASTOS; KIRSZTANJ, 2011). Dessa forma, alta concentração sérica e baixa urinária significam que o

RFG está prejudicado, pois trata-se de uma substância que não deveria ficar retida no corpo (BASTOS, 2010). Em outras palavras, a diminuição da creatinina urinária é acompanhada da diminuição do RFG (NUNES, 2007).

As proteínas, por sua vez são encontradas dentro dos vasos sanguíneos e devido ao alto peso molecular e a barreira elétrica presente neles, apenas as que possuem peso inferior a 66 kDa são filtradas no rim (SODRÉ et al., 2007). Ou seja, em condições fisiológicas normais a maior parte delas não são filtradas. Assim, quando são encontradas em grandes quantidades na urina sugerem prejuízo físico nos delicados vasos do glomérulo (BASTOS, 2010, ZATZ et al., 2012).

Além da creatinina e das proteínas também há outros parâmetros que podem ser usados de maneira complementar. Dentre eles encontram-se o ácido úrico, a uréia e a osmolaridade, todos em soro e urina (SODRÉ et al., 2007).

O ácido úrico não é transportado no plasma por proteínas, o que permite que seja excretado quase totalmente pelo rim - uma pequena fração é eliminada pelo intestino (MARSHALL et al., 2014, LYTVYN et al., 2015). O aumento nos níveis sérico e urinário associa-se à hiperfiltração com subsequente proteinúria e diminuição da RFG por desenvolvimento de DR (LYTVYN et al., 2015). Além disso, o ácido úrico tem importante relação com o aumento da pressão intra-renal, pois estimula o sistema renina angiotensina, aumentando a constrição das arteríolas aferente e eferente e consequentemente elevando a pressão, levando à hiperfiltração seguida posteriormente de falência renal (LYTVYN et al., 2015).

Já a uréia é filtrada livremente no glomérulo e é derivada do metabolismo protéico (degradação de proteínas por meio de proteólise), sendo formada no fígado pela transformação da amônia (MARSHALL et al., 2014; SODRÉ et al., 2007). Sua concentração sérica pode ser afetada pelo metabolismo hepático e também pela taxa do *turnover* de proteína no rim - geração de hipertonicidade medular – o que não a permite ser um marcador absoluto na medida de função renal (MARSHALL et al., 2014, ZATZ et al., 2012). Segundo Zatz e colaboradores (2012), a perda de função no rim faz com que os produtos metabólicos, dentre eles, a uréia, fiquem retidas no organismo. Além disso, Sodré *et. al* (2007), dizem que 90% dessa substância é excretada no rim, sendo os outros 10% eliminados pelo trato gastrointestinal e pela pele.

Todos os parâmetros citados acima são relevantes na medida da função renal e mostram diferentes faces da DR. Américo e Fiorino (2014) observaram em ratos alimentados durante 8 semanas com ração hiperlipídica uma redução significativa no RFG, mostrando que a obesidade pode prejudicar a função renal, sendo que a bioquímica clínica tem um papel fundamental na detecção e monitoramento da função renal.

## **2. OBJETIVO**

Dessa forma, o objetivo deste projeto foi estudar em ratos, se a mudança de hábito alimentar, da dieta hiperlipídica para a dieta normolipídica, irá reduzir a susceptibilidade no desenvolvimento de doença renal.

### 3. MÉTODO

#### 3.1. MODELO EXPERIMENTAL

Para a realização dos experimentos foram utilizados ratos Wistar machos recém-desmamados (21 dias de idade), pesando entre 40-60g, provenientes do Biotério Central da Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), Campus Higienópolis. Durante o protocolo experimental os animais foram mantidos no mesmo Biotério, em ambiente com temperatura controlada (22°C e 23°C), ciclo de claro-escuro (12 horas) e com livre acesso a água e alimentação. Além disso, estiveram sob supervisão técnica do veterinário responsável pelo biotério Ms. Alexandre J. T. Arnold.

Todos os protocolos foram realizados no Laboratório de Fisiofarmacologia Metabólica Cardiovascular e Renal (LFMCR) da Universidade Presbiteriana Mackenzie, Campus Higienópolis. Os procedimentos metodológicos realizaram-se conforme aprovado pelo comitê de ética da UPM (CEUA nº 108/03/2014, projeto Mackpesquisa 2014) e de acordo com a prática didático-científica da vissecação de animais segundo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Os animais foram divididos em dois grupos experimentais (Tabela 1), de acordo com a dieta administrada e tempo do protocolo experimental.

**TABELA 1:** Definição dos grupos experimentais de acordo com a dieta administrada

<b>Grupos Experimentais</b>	<b>Tipo de Dieta</b>	<b>Tempo do protocolo experimental</b>
<b>Grupo Normolipídica (CC, n=6)</b>	Ração normolipídica (3% de lipídios) para ratos a partir do desmame (21 dias de idade).	Ração normolipídica durante 8 semanas.
<b>Grupo Hiperlipídico/ Normolipídica (HC, n=6)</b>	Ração hiperlipídica (30% de lipídios), durante 8 semanas a partir do desmame (21 dias de idade).	Ração hiperlipídica durante 8 semanas; troca para dieta normolipídica por mais 21 dias.

### 3.2 PREPARO DA DIETA HIPERLIPÍDICA

A dieta hiperlipídica fundamenta-se na adição de gordura saturada (origem vegetal) na ração padrão para ratos até alcançar o total de 30% de lipídios. A dieta hiperlipídica e a ração normolipídica (3% de lipídios) foram submetidas a análise bromatológica no laboratório de Bromatologia da Universidade Presbiteriana Mackenzie sob supervisão do Prof. Dr. Eder de Carvalho Pincinato, e os resultados estão presentes na tabela 2.

**TABELA 2:** Avaliação da composição nutricional da ração comercial e da ração hiperlipídica administradas aos grupos experimentais.

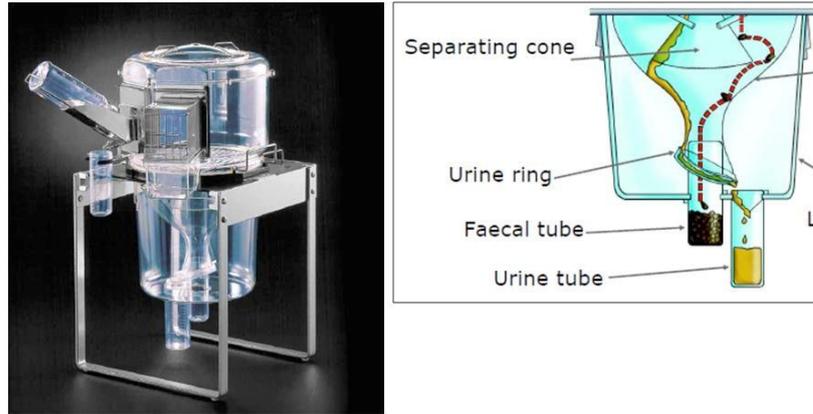
	<b>Ração Normolipídica:</b> ração comercial para ratos (nuvilab, 3% de lipídeos).	<b>Ração Hiperlipídica:</b> ração manipulada para 30% de lipídeos.
Carboidratos (%)	36	23
Proteínas (%)	20	19
Lipídeos (%)	3	30
Fibras (%)	20	23
<b>Calorias totais da ração (Kcal/100g de ração)</b>	<b>257</b>	<b>381</b>

### 3.3. COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

#### 3.3.1. GAIOLA METABÓLICA

A gaiola metabólica (Figura 1) permite a avaliação do consumo individual de água e ração de cada rato, bem como a coleta da urina, em 24 horas. Os animais permanecem 48 horas no experimento, pois as primeiras 24 hrs correspondem ao período de adaptação. O grupo CC foi submetido a esse procedimento no final do protocolo, na oitava semana. O grupo HC por sua vez, passou por esse procedimento na décima primeira semana, antes do término do protocolo.

Todas as urinas foram quantificadas (ml), centrifugadas (2500 RPM) durante 30 minutos a 14°C, e separadas em alíquotas de 2 microlitros. Os tubos foram guardados em freezer à temperatura de -80°C para as análises bioquímicas.



**Figura 1:** Apresentação do modelo de gaiola metabólica para ratos - Tecnoplast (TEC-2013-136-R), Instrulab Instrumentos para Laboratórios Ltda.

### 3.3.2. EUTANÁSIA

Ao final dos protocolos experimentais os animais foram submetidos a uma sobrecarga anestésica, através da injeção intraperitoneal de uma solução de Ketamina (70mg/kg) e Xylazina (10mg/kg), para a coleta de sangue e coleta e pesagem do tecido adiposo visceral (retroperitoneal e epididimal) e dos músculos sóleo e gastrocnêmio. (CEUA nº 108/03/2014, projeto Mackpesquisa 2014).

#### 3.3.2.1. COLETA DE SANGUE

A coleta de sangue foi realizada via eutanásia na oitava semana para o grupo CC e na décima primeira para os animais HC. Todos os animais foram deixados em jejum durante 8 horas. O sangue coletado foi centrifugado a 2000 RPM durante 30 minutos à temperatura ambiente, o soro foi separado e alocado em microtubos para serem guardados no freezer à temperatura de -80°C para as análises bioquímicas.

### 3.4. ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As amostras de urina e de soro foram utilizadas para as análises bioquímicas de creatinina, uréia, proteínas totais, ácido úrico, triglicérides (apenas no soro). Utilizaram-se Kits comerciais de metodologia enzimática colorimétrica (marca Labtest). Os procedimentos foram realizados de acordo com as instruções do fabricante e também com a utilização do aparelho espectrofotômetro (Marca InVitro, modelo Humalizer 3000).

### 3.5. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A medida do ritmo de filtração glomerular (RFG) permite avaliação precisa da função renal, sendo considerado o melhor marcador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes. A avaliação do RFG baseia-se na depuração de substâncias endógenas, como a da creatinina, que requer as análises sérica e urinária. A estimativa do RFG (mL.1/g.1/min) pode ser obtida através do seguinte cálculo:

**RFG = (DOUcr X FU)/DOPcr**, em que:

DOUcr = Densidade ótica de creatinina na urina (mg/dL)

DOPcr = Densidade ótica da creatinina no soro (mg/dL)

FU = Fluxo urinário (mL/min)

### 3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados por teste t para amostras não pareadas e apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Consideraram-se significativos  $p \leq 0,05$ . Quando necessário, foi utilizado o pós teste de Tukey.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. PESO CORPORAL E CONSUMO DE RAÇÃO

O peso corporal (tabela 3) entre os grupos experimentais não apresentou diferença significativa quanto ao ganho de peso corporal ao final dos protocolos experimentais. Os parâmetros de consumo de ração e calórico também não foram diferentes entre os grupos estudados.

**Tabela 3:** Avaliação do peso corporal e do consumo de ração dos grupos CC e HC.

	CC	HC
Ganho de peso corporal (g)	264 $\pm$ 9,4	290 $\pm$ 9
Consumo de Ração (mg/24h)	20,6 $\pm$ 0,6	18 $\pm$ 0,8
Consumo em Kcal/24h	53 $\pm$ 1,4	48 $\pm$ 2

Avaliação do peso corporal e do consumo de ração dos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (grupo dieta hiperlipídica/normolipídica).

A tabela 3 também mostra o consumo de ração individual, em gramas, avaliado durante 24 horas nos grupos CC e HC, bem como seus respectivos valores calóricos. Não foram observadas diferenças significativas destes parâmetros (Tabela 3). De forma interessante, os resultados publicados por Fiorino *et al.* (2016) mostravam redução significativa no consumo da ração hiperlipídica, sugerindo que a troca para a ração normolipídica, como realizado no grupo HC, normalizou a ingestão de ração.

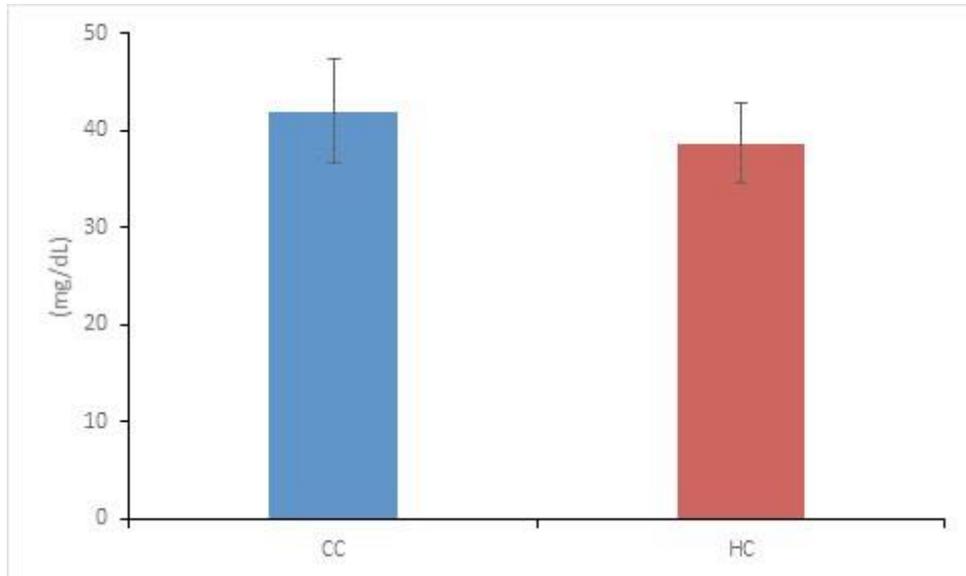
Em relação ao peso da gordura retroperitoneal e epididimal foi possível observar aumento significativo nos animais do grupo HC, 36% e 38%, respectivamente, conforme apresentado na tabela 4. Entretanto, Fiorino *et al.* (2016) mostraram que a administração da dieta hiperlipídica é acompanhada de aumento significativo no peso dos tecidos adiposos epididimal (71%) e retroperitoneal (225%), quando comparado a animais CC. Comparando os resultados de Fiorino (2016) com o que foi observado nos animais HC, percentualmente observamos uma redução importante dos depósitos de gordura, mesmo que ainda não tenha reduzido aos níveis do grupo CC.

**Tabela 4:** Peso dos tecidos retroperitoneal e epididimal dos animais dos grupos CC e HC, ao final dos diferentes protocolos experimentais.

(g)	CC	HC
Gordura Retroperitoneal	0,011 ± 0,001	0,015 ± 0,001 *
Gordura Epididimal	0,008 ± 0,0005	0,011 ± 0,0006 *

Avaliação do peso dos tecidos retroperitoneal e epididimal dos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (dieta hiperlipídica/normolipídica). \*  $p \leq 0,05$  vs CC.

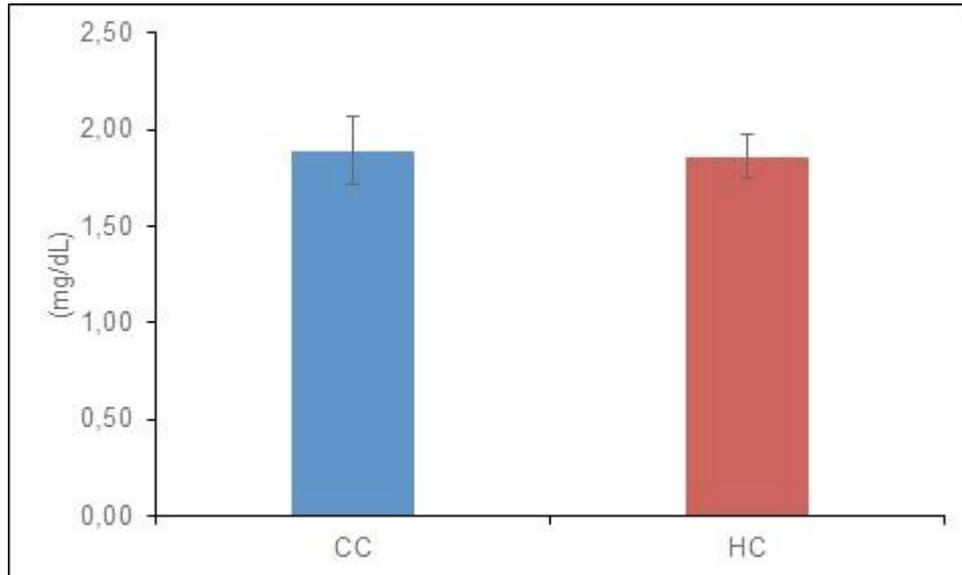
A figura 2 mostra os resultados dos triglicérides séricos nos grupos estudados. Observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos CC ( $42 \pm 5,3$  g) e HC ( $39 \pm 4,2$  g), o que sugere que a troca de ração foi capaz de modificar esse parâmetro bioquímico.



**Figura 2:** Níveis de Triglicérides séricos nos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (dieta hiperlipídica/normolipídica).

#### 4.2. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Na figura 3 encontram-se os valores do ritmo de filtração glomerular (RFG). Não se observou diferença significativa entre os grupos CC ( $1,9 \pm 0,2$  mg/dL) e HC ( $1,8 \pm 0,11$  mg/dL). Fiorino et al. (2016) mostraram que a dieta hiperlipídica administrada durante 8 semanas reduzia significativamente o RFG. Isso significa que a troca de ração da dieta hiperlipídica para a normolipídica, melhora o RFG.



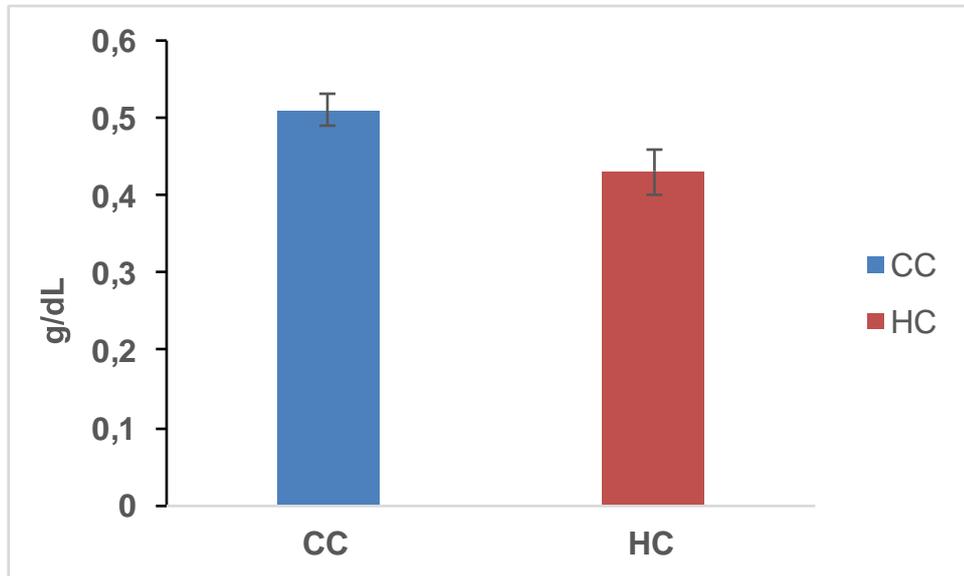
**Figura 3:** Ritmo de filtração glomerular (RFG) dos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (dieta hiperlipídica/ normolipídica).

Zatz (2012) mostrou que a produção de creatinina no organismo é constante, por isso em condições fisiológicas normais não deveria existir diferença significativa nas taxas de creatinina sérica. Sabe-se que o exercício físico pode aumentar os níveis de creatinina sérica, entretanto como todos os animais eram sedentários isso não foi uma preocupação. Quando há lesão renal a creatinina não consegue ser excretada e passa a ficar retida no organismo aumentando a sua concentração plasmática, fato esse, derivado da diminuição do RFG.

Já é bem conhecido que o aumento da gordura e do perfil lipídico estão intimamente relacionados ao estoque de gordura em locais alternativos, como o rim já que ele possui metabolismo essencialmente lipídico (ABRASS, 2004, HUNLEY et. al, 2011). Esse acúmulo anormal leva ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a evolução da insuficiência renal (VIANNA et al., 2011). De forma similar, Pereira e Fiorino (2014) mostraram que o consumo da ração hiperlipídica, por 8 semanas, aumentou as citocinas pró-inflamatórias intrarenais, sugerindo piora na função renal desses animais. Dessa forma, nossos resultados sugerem que a diminuição da gordura e dos triglicérides observados nos animais HC é acompanhada da diminuição da inflamação, podendo relacionar-se com a redução do estoque de gordura intra-renal e conseqüentemente melhora no RFG.

Em relação às proteínas urinárias (figura 4), observou-se que novamente não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Sabe-se que a administração da dieta rica em lipídios durante 8 semanas é capaz aumentar significativamente a quantidade de proteínas urinárias (FIORINO et al., 2014). Dessa forma, a troca de dieta inverteu também esse padrão bioquímico. Esses resultados corroboram com o que foi observado no *clearance* de creatinina,

uma vez que a taxa elevada de proteínas na urina indica prejuízo morfológico do néfron, que passa a não reter mais macromoléculas no leito intravascular.



**Figura 4:** Proteína urinária nos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (dieta hiperlipídica/normolipídica).

Durante a eutanásia foram coletados e pesados os músculos sóleo e gastroquinêmio. Não houve diferença significativa entre os pesos nos grupos CC e HC. Dados não publicados do laboratório, com ratos alimentados com ração hiperlipídica durante 8 semanas, mostraram que o peso dos mesmos músculos não foi significativamente diferente. Isso significa que a dieta rica em lipídios não foi suficiente para induzir proteólise muscular nesses animais.

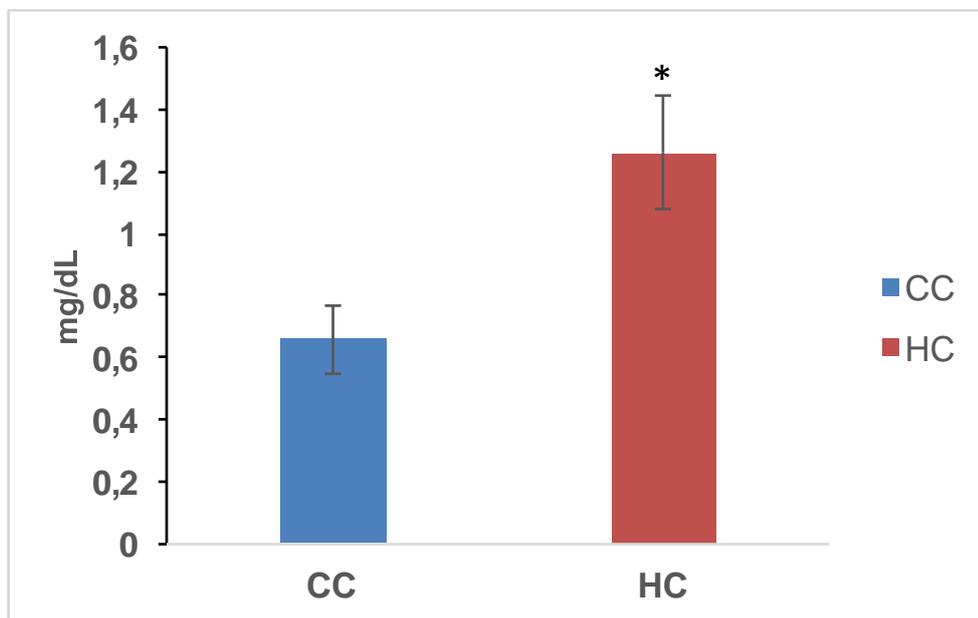
Caso houvesse proteólise a quantidade de proteínas séricas se elevaria, podendo prejudicar a filtração glomerular com consequente proteinúria. Entretanto não foi observada diferença significativa nesse parâmetro entre os dois grupos estudados. A proteólise também poderia interferir na quantidade de uréia sérica observada, uma vez que ela é proveniente do metabolismo protéico.

Observou-se que não houve diferença significativa na uréia sérica entre CC ( $38 \pm 1,7$  mg/dL) e HC ( $36,1 \pm 2,6$  mg/dL). Zatz e Seguro (2012) atribuem que a uréia sérica deve estar entre 20 a 45 mg/dL para não haver prejuízo da função renal. Os resultados encontrados estão de acordo com a literatura, uma vez que os valores estão dentro do padrão de normalidade.

Na uréia urinária não se observou diferença significativa entre os grupos HC ( $7691,88 \pm 664,16$  mg/dL) e CC ( $8039,38 \pm 419,16$  mg/dL). Esse resultado vai de encontro ao que foi observado no soro, uma vez que não há acúmulo prejudicial dessa substância. Além disso,

não se pode esquecer que a uréia é utilizada para a geração de hipertonicidade medular, e dessa forma a excreção dela acaba sendo sempre subestimada (ZATZ et al., 2012).

Em relação ao ácido úrico sérico houve aumento significativo nos animais HC em comparação com o CC (Figura 5). Esse fato é interessante, pois como todos os fatores estavam retornando aos padrões de normalidade esperava-se que o ácido úrico sérico também retornasse. Dessa forma, observa-se que os 21 dias de dieta normolipídica ainda não foram suficientes para normalizar totalmente esse parâmetro aos níveis encontrados nos CC.



**Figura 5:** Ácido Úrico nos grupos CC (dieta normolipídica) e HC (dieta hiperlipídica/ normolipídica). \*  $p < 0,05$  vs CC.

Sabe-se que o ácido úrico tem a capacidade de aumentar a pressão intra-renal pela ativação do sistema renina-angiotensina, bem como pela contração da arteríola aferente, podendo levar à proteinúria e hiperfiltração (MARSHALL et. al, 2014, LYTVYN et. al, 2015). Contudo não é isso que acontece, pois percebe-se que o RFG se encontra normalizado no grupo HC e que também não há proteinúria. Isso sugere que o aumento de ácido úrico na semana 8 ainda não é suficiente para causar uma lesão renal, o que não impede que ocorram lesões futuras.

## 5. CONCLUSÃO

Em conjunto, nossos resultados sugerem que a troca da dieta hiperlipídica para a normolipídica foi benéfica para os animais HC, uma vez que quase todos os parâmetros bioquímicos e metabólicos apresentaram valores similares ao grupo CC, principalmente com relação a função renal. Desta forma, conclui-se que a mudança de hábito alimentar, da dieta hiperlipídica para a dieta normolipídica, reduziu a susceptibilidade para o desenvolvimento de doença renal.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRASS, C. K. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol.* 24: 46-53, 2004.

AMÉRICO, A. L. V.; FIORINO, P. Avaliação temporal da função renal temporal em ratos submetidos a dieta hiperlipídica do desmame até a fase adulta. In: **X Jornada de Iniciação Científica**, São Paulo, 2014.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSTANJ, G. M. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal brasileiro de nefrologia.** São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

COSTA, R.; CINTRA, I.P.; FISBERG, M. Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Escolares da Cidade de Santos, SP. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 50/1:60-67, 2006.

FIORINO, P. et. al. Participação do sistema renina angiotensina nas funções renal e cardiovascular associadas ao consumo crônico de uma dieta hiperlipídica em ratos. Projeto de pesquisa (Mackpesquisa) pôster, São Paulo, 2012.

GODOY-MATOS A.F. GUEDES, E. P.; SOUZA, L. L.; MARTINS, M. F. Controle da obesidade em adolescentes: atualização. **Arq Bras Endocrinol Metab.** Rio de Janeiro, v. 53, nº2, p 252-261, 2009.

GUYTON, A. C. & J. E. HALL. Tratado de Fisiologia Médica. Rio De Janeiro: 11ª edição, Editora Elsevier 2006.

HUNLEY, T. E.; MA, L.; KON, V. **Scope and Mechanisms of Obesity-Related Renal Disease.** Tennessee. p. 227 a 234. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134323>> Acesso em: 29 abr. 2016.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas para inquérito telefônico. Brasil, 2014. Disponível em: <<http://apsredes.org/site2013/vocesaudavel/files/2015/05/PPT-Vigitel-2014-.pdf>> Acesso em: 29 abr. 2016. Influence of amount and composition of dietary fat. **Int J Obes**, 16(5):32133, 1992.

KNIGHT, S. F.; QUIGLEY, J. E.; YUAN, J.; ROY, S. S.; ELMARAKBY, A.; IMIG, J. D. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high fat diet. **Hypertension**, v.51.2, p.352–359, Fev. 2008.

KRIKKEN, J.A.; BAKKER, S.J.L.; NAVIS, G.J. Editorial Comment: Role of renal hemodynamics in the renal risks of overweight. **Nephrol Dial Transplant**, Jun; 24(6):17081711, 2009.

LYTVYN, Y; PERKINS, B. A.; CHERNEY, D. Z. I. Uric acid as a biomarker and therapeutic target in Diabetes. **Canadian Journal of Diabetes**, Toronto, 2015, p. 1 - 8.

MAGALDI, A. J. B., SEGURO, A. C., ZATZ, R. Mecanismos de concentração e diluição da urina, regulação do balanço e da tonicidade do meio interno. In: ZATZ, R. **Bases Fisiológicas da Nefrologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 84-111

MARSHALL, W. J., MARTA, L., ANDREW, P. D., AYLING, R. M. **Bioquímica clínica aspectos clínicos e metabólicos**. São Paulo: Elsevier, 2014.

MULLER, C. R.; FIORINO, P. Caracterização do transporte de SGLT2 renal em animais submetidos a uma dieta hiperlipídica. In: **IX Jornada de Iniciação Científica**, São Paulo, 2013.

MULLER, C. R.; FIORINO, P. Efeito da ingesta crônica de uma dieta hiperlipídica na função renal em ratos. In: **VII Jornada de Iniciação Científica**, São Paulo, 2011.

NUNES, G. L. S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n. 3, p. 162-166, 2007.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (World Health Organization – WHO). ObesityandOverweight. United Nations, Estados Unidos da América, 2016. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1)> Acesso em: 29 abr. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS (World Health Organization – WHO). ObesityandOverweight. United Nations, Estados Unidos da América, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em 01 mai 2015.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P. de; LANCHÁ JR., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 111-127, Apr. 2003.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHÁ, Antonio H. JR. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**. São Paulo. vol 47. n. 2. Abril, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/abem/v47n2/a03v47n2.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

VIANNA, H.R.; BOUISSOU C.M.M.S., TAVARES M.S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **J Bras Nefrol**, 14 nov, 2011, p.351-364.

**Contato:** lah.mellovargas@gmail.com \ patriciafiorino@mackenzie.com.br