

O RISCO RENAL DA OBESIDADE

Anabela Malho GUEDES, Ana CABRITA, Ana Teixeira PINHO, Ana Paula SILVA,
Ana LOPES, Viriato SANTOS, Pedro Leão NEVES

RESUMO

A obesidade representa um importante factor de risco para o desenvolvimento de doença renal crónica (DRC), seja pela sua forte e já conhecida associação com a diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, as duas principais causas de DRC, seja como factor de risco renal independente. Esta relação directa existente entre obesidade e lesão renal tem sido subvalorizada. A presente revisão tem como objectivo resumir os mecanismos de lesão renal induzidos pela obesidade, evidenciar a relevância desta associação e alertar para a necessidade de prevenção, educação e tratamento do doente obeso, no sentido de controlar este pesado factor de risco modificável.

SUMMARY

OBESITY AND THE KIDNEY

Obesity represents an important risk factor for the development of chronic kidney disease (CKD), due to its known strong association with diabetes *mellitus* and hypertension, the two major causes of CKD, but also as an independent renal risk factor. This direct relationship between obesity and kidney injury has been undervalued. The aim of this revision is to point out the mechanisms of kidney injury induced by obesity, underline the importance of this association and alert for the prevention, education and treatment of the obese patient, as a way to control this heavy modifiable risk factor.

A.M.G., A.C., A.T.P., A.P.S.,
V.S., P.L.N.: Serviço de Nefrologia. Hospital de Faro. Faro
A.L.: Serviço de Medicina II.
Hospital de Faro. Faro

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial da obesidade aumentou de forma acentuada de aproximadamente 200 milhões de adultos em 1995 para mais de 300 milhões de adultos em 2000. Actualmente, o número de adultos com excesso de peso ou obesos, a nível mundial, excede 1 bilião¹. Portugal segue a tendência mundial, com um aumento preocupante da prevalência da obesidade/excesso de peso de 49,6% (em 1995-1998) para 53,6% (em 2003-2005)².

Também ao longo das duas últimas décadas, a prevalência da doença renal crónica (DRC) apresentou um aumento superior a 100%, apesar de uma diminuição dos factores de risco cardiovascular tradicionais, nomeadamente tabagismo, dislipidémia e hipertensão, segundo os estudos NHANES I, II e III³.

Vários estudos epidemiológicos mostraram associação entre a obesidade e a DRC⁴⁻⁹. A obesidade acarreta uma sobrecarga metabólica e inicia uma série de eventos, incluindo hipertensão arterial (HTA) e diabetes *mellitus* (DM), que por sua vez são as principais causas de DRC^{3,10}. Outros possíveis mecanismos de lesão renal incluem o metabolismo lipídico anormal, o papel das citocinas inflamatórias e factores hemodinâmicos potenciais que ainda são subvalorizados¹¹.

OBESIDADE E OS FACTORES DE RISCO DE DOENÇA RENAL CRÓNICA

Obesidade e diabetes mellitus

A obesidade é um factor de risco de DM tipo 2, sendo a prevalência desta, duas a três vezes maior nos obesos do que em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal¹⁰. Deste modo, também a prevalência da DM tipo 2 tem vindo a aumentar, prevendo-se que em 2030 existam mais de 300 milhões de diabéticos, a nível mundial¹. A DM é a etiologia mais comum de doença renal terminal, sendo responsável por 15 a 40 % dos novos casos, dependendo do país e/ou região³.

Obesidade e Hipertensão

A hipertensão encontra-se fortemente ligada à obesidade. Segundo o estudo Framingham, 78% e 65% dos diagnósticos de hipertensão essencial em homens e mulheres, respectivamente, podem ser atribuíveis à obesidade¹². Por outro lado, a elevação da tensão arterial é um reconhecido factor etiológico de insuficiência renal crónica, contabilizando cerca de 24% dos casos³.

Obesidade como um factor de risco independente

A relação directa entre obesidade e lesão renal tem

sido subvalorizada. Esta questão foi levantada pela primeira vez quando, em 1974, Weisinger et al relataram a associação entre obesidade mórbida, proteinúria, glomerulomegalia e glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), tendo sugerido a obesidade como causa directa de lesão renal⁴.

O tema manteve-se polémico até 2001, quando Kambham et al publicaram uma extensa revisão de 6618 biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000⁵. Neste estudo, os autores encontraram uma maior incidência de glomerulopatia associada à obesidade, cerca de dez vezes, ao compararem os achados de biópsias renais do ano de 1986 com os do ano de 2000⁵. As principais alterações encontradas foram glomerulomegalia (100% dos casos), GESF (80%) e aumento da celularidade da matriz mesangial (45%). Ainda de acordo com estes autores, a lesão renal associava-se à obesidade, independentemente de doença hipertensiva ou diabética.

Iseki et al encontraram associação entre um elevado IMC e o maior risco de doença renal terminal em homens, numa coorte de 101 516 japoneses, sendo esse risco independente da presença de hipertensão ou proteinúria.⁶ O mesmo não se aplicava ao sexo feminino, que aliás, apresentava uma correlação inversa entre o IMC e o risco de DRC.

Fox et al seguiram 5403 indivíduos com função renal normal, avaliados em 1977 e novamente 12 anos depois, e constataram que a obesidade aumentava em 54% o risco de lesão renal, determinada pela ocorrência de proteinúria, após exclusão de factores clássicos de nefropatia, nomeadamente HTA, DM e tabagismo⁷.

Num estudo de grande coorte (> 320 000 doentes), Hsu et al constataram que um IMC elevado era um factor de risco independente para doença renal terminal, mesmo após ajuste para HTA e DM⁸. O risco relativo para DRC aumentava consistentemente de um IMC inferior para um IMC superior, sendo de sete vezes, para um IMC > 40 kg/m².

Alguns autores têm demonstrado que a obesidade pode causar DRC *de novo*. Praga et al observaram 73 doentes nefrectomizados, com função renal normal e sem proteinúria, durante 13,6 anos. Verificaram que 92% (n = 13) dos doentes obesos desenvolveram proteinúria e comprometimento da filtração glomerular vs apenas 11% (n = 7) dos indivíduos não obesos⁹.

Mecanismos de Lesão Renal Associados à Obesidade

Os mecanismos pelos quais a obesidade induz lesão renal não são ainda completamente claros. A propósito desta revisão clínica, optou-se por fazer uma divisão entre mecanismos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios.

Mecanismos hemodinâmicos

Com a obesidade, ocorre elevação das necessidades metabólicas basais, o que se traduz por um aumento do fluxo sanguíneo regional, do débito cardíaco e da pressão arterial. Parte do aumento do débito cardíaco é destinada ao rim, resultando em vasodilatação da arteríola aferente, aumento do fluxo plasmático renal e hiperfiltração glomerular, num contexto de hipertrofia renal compensatória¹³. O número de nefrónios é fixo e o aumento de peso leva a uma maior carga de cada nefrónio individual, havendo uma correlação positiva entre o tamanho corporal e o tamanho do glomérulo¹⁴. Há aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo plasmático renal efectivo em doentes obesos e com excesso de peso¹⁴. Como consequência, a reabsorção tubular proximal de sódio aumenta. Deste facto resulta uma cascata de acontecimentos:

- 1) activação, por *feedback*, da mácula densa,
- 2) vasodilatação da arteríola aferente,
- 3) aumento da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)¹³. Perpetua-se o balanço positivo de sódio e a exigência hemodinâmica sobre o glomérulo.

A hipertrofia glomerular, por si só, predispõe à lesão hemodinâmica do capilar glomerular, por aumento da tensão na parede capilar, que é função directa do seu diâmetro¹⁵. É ainda responsável pelo descolamento dos processos pediosos da membrana basal, pois os podócitos não se replicam adaptativamente, mas hipertrofiam, causando alterações estruturais importantes. Assim, a densidade de podócitos para uma dada área de superfície glomerular diminui e a expressão clínica da hiperfiltração glomerular nos obesos traduz-se pela presença de microalbuminúria e, por vezes, de proteinúria nefrótica^{15,16}.

Um outro mecanismo de lesão hemodinâmica resulta da compressão renal extrínseca pela gordura perinefrética, que pode tornar lento o fluxo sanguíneo renal nos *vasa recta*, aumentando assim a reabsorção de sódio¹¹.

Em casos de obesidade de duração prolongada, a soma das alterações glomerulares referidas: vasodilatação da arteríola aferente com aumento do fluxo sanguíneo renal, hipertensão e hiperfiltração glomerulares, com aumento da fracção de filtração e da reabsorção de sódio, traduzem-se histologicamente por glomerulomegalia, espessamento das membranas basais glomerular e tubular e glomerulosclerose segmentar e focal¹⁷, com uma progressão mais indolente do que os doentes com GESF idiopática¹⁵. Estas alterações glomerulares têm sido denominadas como glomerulopatia da obesidade¹⁵.

Mecanismos metabólicos

A obesidade é frequentemente acompanhada por hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, inflamação e um estado pró-trombótico¹⁰. Estas alterações metabólicas reflectem um estado de insulino-resistência. A elevação dos níveis de insulina, mesmo dentro de valores fisiológicos, activa o sistema nervoso simpático, exerce acção vasoconstritora da arteríola eferente e aumenta a expressão de factores de crescimento nas células mesangiais¹⁷. Em consequência, surge hiperfiltração glomerular e expansão da matriz mesangial, semelhantes aos da nefropatia diabética¹⁸. Um estudo em macacos *Rhesus* defende que a hiperinsulinemia é capaz de induzir hiperfiltração glomerular antes do desenvolvimento de hiperglicemia¹⁷. Além disso, a insulina interfere em inúmeros mecanismos de sinalização celular que podem causar lesão renal, tais como, aumento da reabsorção renal de sódio, potencialização da resposta vascular à angiotensina II e à aldosterona, redução da actividade do peptídeo natriurético auricular, aumento do stress oxidativo, aumento da expressão do inibidor da activação do plasminogénio (PAI-I), aumento dos ácidos gordos livres e aceleração do processo aterosclerótico^{11,17,18}.

O tecido adiposo expressa genes da enzima de conversão da angiotensina (ECA), produz angiotensinogénio, renina e elementos geradores da angiotensina II independentes da ECA, como a quimase, catepsinas e tonina, além de expressar receptores de angiotensina II¹⁹. Assim, a activação do SRAA ocorre por múltiplos mecanismos, nomeadamente por mecanismos hemodinâmicos já referidos, por hiperinsulinemia, hiperleptinemia, estimulação simpática e produção pelo adipócito. Os efeitos deletérios da angiotensina II na progressão da doença renal passam por hipertensão, aumento da pressão intra-glomerular, exacerbação da proteinúria, indução de citocinas inflamatórias e factores de crescimento intra-renais e apoptose¹¹.

As alterações lipídicas que acompanham a obesidade encontram-se também associadas à progressão da doença renal, por lesão celular epitelial e mesangial. Dietas com suplementos de colesterol dadas a várias espécies de animais traduziram-se em glomerulosclerose segmentar e focal²⁰ e células espumosas e depósitos lipídicos foram encontrados em biópsias renais humanas²¹. Por outro lado, o tratamento com inibidores da HMG-CoA reductase melhorou a proteinúria e preservou a função renal, independentemente de outras variáveis, num número limitado de estudos²².

O aumento da actividade glicocorticóide e os distúrbios do metabolismo do ácido úrico traduzem outras importantes alterações metabólicas associadas à lesão renal na obesidade¹⁷.

Mecanismos inflamatórios

A obesidade tem sido encarada como um estado inflamatório de baixa intensidade, pela produção de citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias pelo adipócito, como TNF- α , leptina, proteína C reactiva (PCR), IL-6 e resistina, cujas concentrações plasmáticas se encontram elevadas.^{11,23} Pelo contrário, os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, encontram-se diminuídos²⁴.

A leptina é uma hormona derivada do adipócito, que é estruturalmente semelhante à IL-2 e considerada uma citocina. Na obesidade a resistência ao seu efeito hipotalâmico leva a uma elevação dos seus níveis séricos²⁴. Em estudos animais, a infusão de leptina resultou em glomeruloesclerose e proteinúria, sem aumento da tensão arterial, fenómeno este explicável pela existência abundante de uma forma curta de um receptor da leptina a nível renal²⁵. A leptina também estimula o sistema nervoso simpático e a retenção de sódio, aumenta o stress oxidativo nas células endoteliais e induz um estado pró-inflamatório, tendo sido associada à aterosclerose e disfunção endotelial. Alterações da estrutura e da função renal podem ocorrer, desta forma, antes do desenvolvimento de diabetes ou hipertensão^{11,24}.

O factor de necrose tumoral α (TNF- α) é produzido pelos macrófagos no tecido adiposo, e encontra-se associado à inflamação em vários modelos de lesão renal, incluindo glomerulonefrite, insuficiência renal aguda e lesão tubulointersticial^{11,26}. Actua causando infiltração de macrófagos, estimulação das citocinas inflamatórias NF- κ B e TGF- β 1 que podem ser tóxicas para as células epiteliais, mesangiais e endoteliais, e induzindo apoptose^{11,26}.

A PCR tem sido proclamada como marcador de doença aterosclerótica e eventos cardiovasculares, encontrando-se elevada na obesidade visceral²⁷. Dados mais recentes sugerem que, para além de marcador de inflamação e de risco cardiovascular, representa também um mediador de lesão vascular²⁸. Os níveis plasmáticos de IL-6 correlacionam-se com a insulino-resistência e com a obesidade¹¹. Esta citocina aumenta a actividade plaquetária e aterogénecidade, aumenta a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e musculares lisas dos vasos, activa o SRAA, efeitos conhecidos por promoverem lesão celular^{24,29}. Outras citocinas, como inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1), resistina e adiposina, por mecanismos de exacerbação da insulino-resistência, aumento dos níveis das lipoproteínas, promoção de aterogénese e trombogénese, são também prováveis culpadas da lesão renal na obesidade, directa ou indirectamente³⁰.

CONCLUSÃO

A obesidade é causa dos principais factores de risco de DRC, nomeadamente, diabetes tipo 2 e hipertensão. O seu controlo significa redução do risco cardiovascular em cascata, ou seja, a redução do peso resulta em melhoria de factores de risco, tais como a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes, mas também resulta em diminuição da inflamação, do stress oxidativo, da insulino-resistência, da microalbuminúria, da activação do SRAA e, de forma geral, da probabilidade de evolução para a doença renal crónica.

Assim, procurar a diminuição do índice de massa corporal deve ser um objectivo no doente com lesão ou risco renal. Trata-se de uma abordagem crucial complementar na prevenção e na melhoria do prognóstico, sendo um factor de risco modificável que não deve ser esquecido.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization: The World Health Report 2002: Reducing Risk, Promoting Healthy Life 2002
2. DO CARMO I, DOS SANTOS O, CAMOLAS J et al: Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 2008;9(1):11-9
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2008 www.usrds.org [Acedido em 5 de Fevereiro de 2009]
4. WEISINGER JR, KEMPSON RL, ELDRIDGE FL, SWENSON RS: The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7
5. KAMBHAM N, MARKOWITZ GS, VALERI AM, LIN J, D'AGATI VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509
6. ISEKI K, IKEMIYA Y, KINJO K, INOUE T, ISEKI C, TAKISHITA S: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65(5):1870-6
7. TOZAWA M, ISEKI K, ISEKI C, OSHIRO S, IKEMIYA Y, TAKISHITA S: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002;62(3):956-962
8. HSU CY, MCCULLOCH CE, IRIBARREN C, DARBINIAN J, GO AS: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-8
9. PRAGA M, HÉRNANDEZ E, HERRERO JC et al: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58(2):2111-8

10. KRAMER H: Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006;151:1-18
11. WAHBA IM, MAK RH: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):550-62.
12. EL-ATAT F, ANEJA A, MCFARLANE S, SOWERS J: Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(4): 823-854
13. HALL JE, KUO JJ, SILVA AA, DE PAULA RB, LIU J, TALLAM L: Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):195-200
14. KASISKE BL, NAPIER J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985;5(1):45-50
15. D'AGATI V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46(4):1223-41
16. RIBSTEIN J, DU CAILAR G, MIMRAN A: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995;26(4):610-5
17. DE PAULA RB: Obesidade, síndrome metabólica e progressão da lesão renal. *J Bras Nefrol* 2006;28(2):12-7
18. BIDDINGER SB, KAHN CR: From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 2006;68:123-158
19. ENGELI S, NEGREL R, SHARMA AM: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35(6):1270-7
20. KASISKE BL, O'DONNELL MP, SCHMITZ PG, KIM Y, KEANE WF: Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 1990;37(3):880-891
21. LEE HS, LEE JS, KOH HI, KO KW: Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. *Clin Nephrol* 1991;36(2):67-75
22. BIANCHI S, BIGAZZI R, CAIAZZA A, CAMPESE VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):565-570
23. LOPES HF: Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. *Rev Bras Hipertens* 2007;14(4):239-244
24. WISSE BE: The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2792-800
25. WOLF G, HAMANN A, HAN DC et al: Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-872
26. CUNNINGHAM PN, DYANOV HM, PARK P, WANG J, NEWELL KA, QUIGG RJ: Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002;168(11):5817-23
27. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFIELD GM et al: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14): 1387-97
28. CLAPP BR, HIRSCHFIELD GM, STORRY C et al: Inflammation and endothelial function: Direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111(12):1530-6
29. WASSMANN S, STUMPF M, STREHLOW K et al: Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94(4):534-541
30. KERSHAW EE, FLIER JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56

