


## Efeitos renais da obesidade: um desafio para o nefrologista

The effects of obesity on kidney function: a challenge for nephrologists

### Autor

Vera H. Koch<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil.

A obesidade é uma doença crônica multicausal, resultante de balanço energético positivo em longo prazo, com desenvolvimento de excesso de adiposidade que evolutivamente promove anormalidades estruturais, distúrbios fisiológicos e deficiências funcionais. A obesidade eleva o risco de desenvolvimento de outras doenças crônicas e está associada à mortalidade prematura.<sup>1</sup>

A prevalência global de obesidade aumentou nos últimos 40 anos, de menos de 1%, em 1975, para 6-8%, em 2016, entre meninas e meninos; e de 3% para 11% entre homens, e de 6% para 15% entre mulheres, no mesmo período de tempo.<sup>2</sup> A elevação da prevalência de obesidade foi acompanhada da elevação das prevalências de hipertensão arterial (HA), diabetes e doença cardiovascular.<sup>3,4,5</sup>

Os efeitos adversos da HA e da resistência periférica à insulina, associados à inflamação sistêmica e dislipidemia, podem favorecer o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC).<sup>6</sup> A associação entre obesidade e DRC, no entanto, tem sido motivo de debate na literatura.<sup>7-14</sup>

Metanálise recente avaliou, em mais de 5 milhões de indivíduos, procedentes de 40 países e 63 coortes da população geral, pacientes de alto risco cardiovascular e pacientes com DRC, no período entre 1970 e 2017, a associação entre várias medidas de adiposidade com a queda da taxa de filtração glomerular estimada (TGF<sub>e</sub>) e a mortalidade decorrente de todas as causas. Após seguimento em longo prazo, indivíduos com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> pertencentes às coortes da população geral demonstraram risco significativamente

maior para declínio de TFG, e associação entre IMC e morte em forma de “J”, com menor risco para IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>. Nas coortes com alto risco cardiovascular e DRC, a associação de risco entre IMC elevado e declínio da TFG foi mais fraca do que na população geral, mantendo-se a associação entre IMC e morte em forma de “J”, com menor risco para valores de IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>. Os autores concluíram que valores elevados de IMC, circunferência abdominal e relação cintura/altura são fatores de risco independentes para a redução da TFG e de morte em indivíduos que apresentam níveis normais ou reduzidos de TFG estimada.<sup>15</sup>

Os efeitos deletérios da obesidade sobre a função renal podem ser indiretos, via HA e/ou diabetes mellitus, ou diretos, por meio da produção de adipocinas que promovem desenvolvimento de inflamação, estresse oxidativo, metabolismo lipídico anormal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da produção de insulina e resistência à insulina.<sup>16</sup> Essas múltiplas ações resultariam em acúmulo ectópico de lipídeos no tecido renal, cuja presença levaria a alterações funcionais e estruturais em células mesangiais, podócitos e túbulo proximal, que culminariam promovendo hipertensão glomerular, aumento da permeabilidade glomerular, hiperfiltração, glomerulomegalia, albuminúria e, em alguns casos, glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS).<sup>17</sup>

A apresentação mais comum da glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO) é o aumento lento da proteinúria em nível não nefrótico. Em alguns casos, pode

Data de submissão: 05/04/2019.

Data de aprovação: 08/04/2019.

### Correspondência para:

Vera H. Koch.

E-mail: vkoch@terra.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0064



ocorrer proteinúria maciça (> 5-10 g/dia). Mesmo no caso de pacientes com proteinúria em nível nefrótico, os achados típicos da síndrome nefrótica são caracteristicamente ausentes. Os efeitos deletérios da obesidade podem se somar a outras doenças renais ou ao número reduzido de néfrons, com aceleração da progressão para doença renal terminal.<sup>18</sup>

A biópsia renal de pacientes com GRO, quando comparada à de pacientes com síndrome nefrótica, apresenta mais glomerulomegalia, com menor número de lesões de esclerose glomerular. Em longo prazo, pacientes com GRO, em tratamento com inibidores da enzima (ECA) ou bloqueadores A2, mostram duplicação menos frequente da creatinina sérica e menor progressão para DRC terminal que aqueles com síndrome nefrótica em vigência de imunossupressão. A creatinina sérica na apresentação e a magnitude da proteinúria são preditores de má evolução funcional renal na GRO.<sup>19</sup>

Na faixa etária pediátrica, o IMC se modifica com o crescimento, e seus valores normativos devem ser interpretados em relação à idade e ao sexo. Define-se *sobrepeso* quando o IMC for maior ou igual ao percentil 85 e menor que o percentil 95, e, *obesidade*, quando o IMC for maior ou igual ao percentil 95, para idade e sexo.<sup>20</sup> Esses pontos de corte identificam com precisão as crianças com risco aumentado para sobrepeso e obesidade,<sup>21</sup> bem como desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia e resistência à insulina) na vida adulta.<sup>22,23</sup>

Diferentemente do que ocorre no adulto, a definição de síndrome metabólica para a população pediátrica não apresenta consenso na literatura. A definição atualmente mais utilizada é a da Federação Internacional de Diabetes, que só pode ser utilizada a partir de 10 anos de idade e leva em conta valores de circunferência abdominal ( $\geq$  percentil 90 ou  $\geq$  94 cm para meninos e  $\geq$  80 cm para meninas), triglicérides  $\geq$  150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL para meninos e < 50 mg/dL para meninas, pressão arterial sistólica/diastólica  $\geq$  130 e/ou 85 mmHg e glicemia  $\geq$  100mg/dL.<sup>24</sup>

A associação entre IMC e risco de desenvolvimento de DRC terminal foi avaliada em 1,2 milhão de adolescentes de 17 anos, ao longo de 30 anos. No período, a taxa de incidência global de DRC foi de 2,87 casos por 100.000 pessoas-ano. Em comparação a adolescentes com peso normal, adolescentes com *sobrepeso* e *obesidade* apresentaram risco futuro

aumentado para DRC terminal, com taxas de incidência de 6,08 e 13,40 casos por 100.000 pessoas-ano, respectivamente. Em um modelo multivariado, o *sobrepeso* e a *obesidade* foram associados ao desenvolvimento de DRC terminal de qualquer causa (razão de chance de 3,00 e 6,89, respectivamente).<sup>25</sup> Dados pré-cirurgia bariátrica de 242 adolescentes do estudo “Teen-LABS” mostram microalbuminúria em 14%, macroalbuminúria em 3%, TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em 3% e TFGe > 150 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em 7,1% dos participantes. O aumento dos valores de IMC e o valor do *Homeostasis Model Assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) foram significativamente associados com menor TFGe.<sup>26</sup> A reavaliação desses pacientes 3 anos após a cirurgia mostrou melhora significativa da TFGe média, estimando-se ganho de 3,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na TFGe para cada 10 unidades de perda de IMC. Verificou-se também melhora importante dos níveis de albuminúria em relação aos valores pré-operatórios.<sup>27</sup>

Nesta edição do *Brazilian Journal of Nephrology*, Sawamura e colaboradores<sup>28</sup> apresentam um estudo transversal que avaliou 64 crianças e adolescentes entre 5 a 19 anos de idade, com sobrepeso e obesidade, com o objetivo de descrever a frequência de albuminúria e relacioná-la com a gravidade da obesidade, estadiamento puberal, morbidades associadas e TFGe. Os participantes tinham em média 11,6 anos, estavam homogeneamente distribuídos em relação ao sexo, sendo 45,3% pré-púberes. Chama a atenção a elevada frequência de obesidade grave na casuística (71,9%). A frequência e a mediana dos valores observados para albuminúria (> 30 mg/g) foram, respectivamente, 21,9% e 9,4 mg/g. Os autores não encontraram correlação entre o IMC, estadiamento puberal, insulina e HOMA-IR, os valores de albuminúria e a TFGe. O estudo não demonstrou associação com as outras morbidades, exceto para PA diastólica, que mostrou tendência a valores maiores no grupo com microalbuminúria. A frequência de microalbuminúria encontrada no presente estudo é superior à da maioria dos estudos similares anteriormente publicados. Essa disparidade pode ser relacionada à heterogeneidade entre os vários estudos quanto à definição de microalbuminúria e à técnica empregada em sua dosagem. A ausência de grupo controle no presente estudo dificulta a análise dessas variáveis.

Quanto à relação da microalbuminúria com a hipertensão arterial, o estudo de Sawamura e

colaboradores utiliza a Task Force 2004<sup>29</sup> para classificação dos valores avaliados de pressão arterial. Essa classificação foi recentemente substituída,<sup>30</sup> com modificação importante dos parâmetros que normalizam a definição de hipertensão arterial da criança e do adolescente. A utilização das novas definições tem o potencial de redimensionar a prevalência de hipertensão arterial na população pediátrica em geral,<sup>31</sup> assim como nos pacientes com sobrepeso e obesidade.<sup>32</sup>

Outro aspecto a ser considerado é a medida da TGFe em pacientes pediátricos com sobrepeso e obesidade. A TGFe calculada utilizando a normalização para 1,73 m<sup>2</sup> foi proposta no sentido de obter valores comparáveis para a população pediátrica e adulta.<sup>33</sup> Como o IMC está fortemente correlacionado com a superfície corpórea, o ajuste para superfície corpórea remove qualquer efeito do peso corporal na TFG,<sup>34</sup> promovendo uma subestimativa da TFG verdadeira em indivíduos com IMC mais elevado, mascarando a instalação da hiperfiltração.<sup>34,35,36</sup> Um estudo pediátrico recente demonstra que os desafios da medida da TFG no paciente pediátrico obeso podem ser superados se a superfície corpórea for calculada utilizando o peso ideal, em vez de o peso real.<sup>37</sup> Outra possibilidade é a utilização da cistatina C, que tem sido considerada um marcador superior da TGFe. Filler & Lepage, avaliando crianças e jovens de 1 a 18 anos, com várias patologias renais, derivaram a seguinte equação para cálculo da TGFe a partir da concentração da cistatina sérica:  $\log(\text{TFG}) = 1,962 + [1,123 * \log(1 / \text{Cistatina C})]$ .<sup>38</sup>

O estudo de Sawamura e colaboradores lança uma alerta quanto à necessidade de acompanhamento da criança e do adolescente com sobrepeso e obesidade por uma equipe multiprofissional guiada por protocolos prospectivos para detecção e manejo das várias complicações potenciais dessa situação clínica que já configura uma epidemia global.

## REFERÊNCIAS

- Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:7-9.
- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:231-40.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82.
- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383:970-83.
- Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017;92:313-23.
- Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Hwang JY, Kim EH, Park JY, et al. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney Int* 2015;88:843-50.
- Nishikawa K, Takahashi K, Okutani T, Yamada R, Kinaga T, Matsumoto M, et al. Risk of chronic kidney disease in non-obese individuals with clustering of metabolic factors: a longitudinal study. *Intern Med* 2015;54:375-82.
- Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:26-32.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
- Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stitichantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:791-9.
- Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005;46:871-80.
- Tohidi M, Hasheminia N, Mohebi R, Khalili D, Hosseinpahani F, Yazdani B, et al. Incidence of chronic kidney disease and its risk factors, results of over 10 year follow up in an Iranian cohort. *PLoS One* 2012;7:e45304.
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:39-48.
- Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al.; CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019;364:k5301.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
- de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al.; ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:417-26.
- Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron* 2017;136:273-6.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
- Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120:S164-92.
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-8.

24. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:2059-61.
25. Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012;172:1644-50.
26. Xiao N, Jenkins TM, Nehus E, Inge TH, Michalsky MP, Harmon CM, et al.; Teen-LABS Consortium. Kidney function in severely obese adolescents undergoing bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:2319-25.
27. Nehus EJ, Khoury JC, Inge TH, Xiao N, Jenkins TM, Moxey-Mims MM, et al. Kidney outcomes three years after bariatric surgery in severely obese adolescents. *Kidney Int* 2017;91:451-8.
28. Sawamura LS, Souza GG, Santos JDG, Suano-Souza FI, Gesullo ADV, Sarni ROS. Albuminuria and glomerular filtration rate in obese children and adolescents. *Braz J Nephrol* 2018 Oct 11. pii: S0101-28002018005036101.
29. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
30. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al.; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140 pii:e20171904.
31. Al Kibria GM, Swasey K, Sharmeen A, Day B. Estimated Change in Prevalence and Trends of Childhood Blood Pressure Levels in the United States After Application of the 2017 AAP Guideline. *Prev Chronic Dis* 2019;16:E12. DOI: 10.5888/pcd16.180528
32. Di Bonito P, Valerio G, Pacifico L, Chiesa C, Invitti C, Morandi A, et al; CARITALY Study group; on the behalf of the Childhood Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology, Diabetology. Impact of the 2017 Blood Pressure Guidelines by the American Academy of Pediatrics in overweight/obese youth. *J Hypertens*. 2019;37:732-8.
33. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3593-6.
34. Wuerzner G, Bochud M, Giusti V, Burnier M. Measurement of glomerular filtration rate in obese patients: pitfalls and potential consequences on drug therapy. *Obes Facts* 2011;4:238-43.
35. Soares AA, Prates AB, Weinert LS, Veronese FV, de Azevedo MJ, Silveiro SP. Reference values for glomerular filtration rate in healthy Brazilian adults. *BMC Nephrol* 2013;14:54.
36. Si H, Lei Z, Li S, Liu J, Geng J, Chen S. Lean body mass is better than body surface area in correcting GFR. *Clin Nucl Med* 2013;38:e210-5.
37. Correia-Costa L, Schaefer F, Afonso AC, Bustorff M, Guimarães JT, Guerra A, et al. Normalization of glomerular filtration rate in obese children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1321-8.
38. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981-5.