

Obesidade e doença renal: consequências ocultas da epidemia

Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic

Autores

Csaba P. Kovesdy^{1,2}

Susan L. Furth³

Carmine Zoccali⁴

em nome do Comitê
Diretor do Dia Mundial do
Rim*

¹ Division of Nephrology,
Department of Medicine,
University of Tennessee
Health Science Center,
Memphis, TN, United States;

² Nephrology Section,
Memphis VA Medical
Center, Memphis, TN,
United States.

³ Department of Pediatrics,
Perelman School of
Medicine at the University
of Pennsylvania,
Philadelphia, PA, United
States.

⁴ CNR - IFC Clinical
Epidemiology and
Pathophysiology of Renal
Diseases and Hypertension,
Reggio Calabria, Italy.

Data de submissão: 6/10/2016.

Data de aprovação: 15/12/2016.

Correspondência para:

Dia Mundial do Rim.
Sociedade Internacional
de Nefrologia, em
colaboração com a Federação
Internacional da Fundação
do Rim.

Rua de Fabriques 1B,
1000, Brussels, Belgium
E-mail: myriam@
worldkidneyday.org

* Os membros do Comitê
Diretor do Dia Mundial do
Rim são: Philip Kam-Tao Li,
Guillermo Garcia-Garcia,
Mohammed Benghanem-
Gharbi, Rik Bollaert, Sophie
Dupuis, Timur Erk, Kamyar
Kalantar-Zadeh, Csaba Kovesdy,
Charlotte Osafo, Miguel C.
Riella, Elena Zakharova

DOI: 10.5935/0101-2800.20170001



RESUMO

A obesidade tornou-se uma epidemia mundial, e foi projetado que sua prevalência irá crescer em 40% na próxima década. Esta crescente prevalência tem implicações para com o risco de diabetes, doenças cardiovasculares e também para a doença renal crônica. Um índice de massa corporal elevado é um dos mais fortes fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica. Em indivíduos afetados pela obesidade ocorre uma hiperfiltração compensatória, para atender às elevadas exigências metabólicas do aumento de peso corporal. O aumento da pressão intraglomerular pode prejudicar os rins e aumentar o risco do desenvolvimento de doença renal crônica a longo prazo. A incidência de glomerulopatia relacionada à obesidade aumentou dez vezes nos últimos anos. A obesidade também mostrou ser um fator de risco para nefrolitíase, e para uma série de tumores malignos, incluindo câncer renal. Este ano, o Dia Mundial do Rim promove orientações sobre as consequências prejudiciais da obesidade e sua associação com a doença renal, defendendo estilos de vida saudáveis e políticas de saúde que tornam comportamentos preventivos uma opção acessível.

Palavras-chave: câncer de rins; doença renal crônica; nefrolitíase; obesidade; prevenção.

ABSTRACT

Obesity has become a worldwide epidemic, and its prevalence has been projected to grow by 40% in the next decade. This increasing prevalence has implications for the risk of diabetes, cardiovascular disease and also for Chronic Kidney Disease. A high body mass index is one of the strongest risk factors for new-onset Chronic Kidney Disease. In individuals affected by obesity, a compensatory hyperfiltration occurs to meet the heightened metabolic demands of the increased body weight. The increase in intraglomerular pressure can damage the kidneys and raise the risk of developing Chronic Kidney Disease in the long-term. The incidence of obesity-related glomerulopathy has increased ten-fold in recent years. Obesity has also been shown to be a risk factor for nephrolithiasis, and for a number of malignancies including kidney cancer. This year the World Kidney Day promotes education on the harmful consequences of obesity and its association with kidney disease, advocating healthy lifestyle and health policy measures that makes preventive behaviors an affordable option.

Keywords: chronic kidney disease; kidney cancer; nephrolithiasis; obesity; prevention.

INTRODUÇÃO

Em 2014, mais de 600 milhões de adultos em todo o mundo com 18 anos ou mais estavam obesos. A obesidade é um fator de risco potente para o desenvolvimento de doença renal. Ela aumenta o risco de desenvolver os principais fatores de risco para a Doença Renal Crônica (DRC), como diabetes e hipertensão, e tem um impacto direto no desenvolvimento de DRC e doença renal terminal (DRT). Em indivíduos afetados pela obesidade, ocorre um mecanismo (provavelmente) compensatório de hiperfiltração para atender às mais altas demandas metabólicas associadas ao aumento do peso corporal. O aumento da pressão intraglomerular pode danificar a estrutura renal e aumentar o risco de desenvolvimento de DRC a longo prazo.

A boa notícia é que a obesidade, bem como a DRC a ela associada, são em grande parte, evitáveis. Educação e conscientização acerca dos riscos da obesidade e um estilo de vida saudável, incluindo nutrição adequada e exercício físico, podem ajudar dramaticamente na prevenção da obesidade e da própria doença renal. Este artigo revisa a associação da obesidade com a doença renal por ocasião do Dia Mundial do Rim em 2017.

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE EM ADULTOS E CRIANÇAS

Nos últimos três decênios, a prevalência de adultos obesos e com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) em todo o mundo aumentou substancialmente.¹ Nos EUA, a prevalência de obesidade ajustada pela idade em 2013-2014 foi de 35% entre os homens e 40,4% entre as mulheres.² O problema da obesidade também afeta as crianças. Nos EUA, em 2011-2014, a prevalência de obesidade foi de 17%, e extrema obesidade de 5,8% entre os jovens de 2-19 anos de idade. O aumento da prevalência da obesidade também é uma preocupação mundial,^{3,4} e um crescimento de 40% é projetado em todo o globo para a próxima década. Os países de renda baixa e média estão agora mostrando evidências de transição do peso normal para o excesso de peso e obesidade, como aconteceu em partes da Europa e dos Estados Unidos décadas atrás.⁵ Essa crescente prevalência de obesidade tem implicações para com as doenças cardiovasculares (DCV) e também para a DRC. Um índice de massa corporal (IMC) elevado é um dos mais fortes fatores de risco para o aparecimento de um novo caso de DRC.^{6,7}

As definições de obesidade são mais frequentemente baseadas no IMC (ou seja, peso [quilogramas] dividido pelo quadrado da altura [metros]). Um IMC entre 18,5 e 25 kg/m^2 é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um peso normal. Um IMC entre 25 e 30 kg/m^2 é visto como sobrepeso e um IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ como obeso. Embora o IMC seja fácil de calcular, é uma estimativa imprecisa da distribuição de massa gorda, pois indivíduos musculosos ou aqueles com mais gordura subcutânea podem ter um IMC tão alto quanto indivíduos com maior gordura intraabdominal (visceral). Este último tipo de IMC elevado está associado a um risco substancialmente mais elevado de desenvolvimento de doença metabólica e cardiovascular. Parâmetros alternativos para uma avaliação mais precisa da gordura visceral incluem circunferência da cintura (CC) e uma relação cintura-quadril (RCQ) $> 102 \text{ cm}$ e $0,9$, respectivamente, para os homens e $> 88 \text{ cm}$ e $> 0,8$, respectivamente, para as mulheres. A RCQ mostrou ser superior ao IMC para a classificação correta da obesidade na DRC.

ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE COM DRC E OUTRAS COMPLICAÇÕES RENAIAS

Vários estudos populacionais mostraram associação entre as medidas de obesidade e o desenvolvimento e progressão da DRC (Tabela 1). Um maior IMC está associado à presença⁸ e ao desenvolvimento⁹⁻¹¹ de proteinúria em indivíduos sem doença renal. Além disso, em inúmeros estudos populacionais de grande porte, um IMC mais elevado aparece associado à presença^{8,12} e desenvolvimento de TFG estimada baixa,^{9,10,13} com perda mais rápida de TFG estimada ao longo do tempo¹⁴ e com a incidência de DRT.¹⁵⁻¹⁸ Níveis elevados de IMC, obesidade classe II e acima, têm sido associados a uma progressão mais rápida da DRC, em pacientes com DRC preexistente.¹⁹ Alguns estudos que avaliam a associação da obesidade abdominal usando RCQ ou CC com DRC, descrevem uma associação entre cintura e albuminúria,²⁰ TFG reduzida⁸ ou DRT incidente,²¹ independentemente do nível de IMC.

Maior tecido adiposo visceral medido por tomografia computadorizada tem sido associado a uma maior prevalência de albuminúria em homens.²² A observação de uma associação independente de IMC, entre obesidade abdominal e piores desfechos renais, também é descrita em relação à mortalidade em pacientes com DRT²³ e transplante renal,²⁴ e sugere

TABELA 1 ESTUDOS AVALIANDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E VÁRIAS MEDIDAS DE DRC

| Estudo | Pacientes | Exposição | Desfechos | Resultados | Comentários |
|---|--|---|---|---|---|
| Estudo da Prevenção de doença vascular e renal em estágio terminal (PREVEND) ⁸ | 7.676 indivíduos holandeses sem diabetes | IMC elevado (com sobrepeso e obesos*), e distribuição do tecido adiposo central (relação cintura-quadril) | -Presença de albumina na urina 30-300 mg/24h -TFG elevada e reduzida | -Obeso + gordura central: maior risco de albuminúria -Obeso +/- gordura central: maior risco de TFG elevada -Gordura central +/- obesidade associada a reduzida filtração | Análise transversal |
| Estudo multinacional de pacientes ambulatoriais hipertensivos ²⁰ | 20.828 pacientes de 26 países | IMC e circunferência da cintura | Prevalência de albuminúria pelo exame de dip stick | Maior circunferência da cintura associada a albuminúria, independente de IMC | Análise transversal |
| Coorte de Framingham de Multi-deteção por Tomografia Computadorizada (MDCT) ²² | 3.099 indivíduos | Tecido adiposo visceral (TAV) e tecido adiposo subcutâneo (TAS) | Prevalência de CACU > 25 mg/g em mulheres e > 17 mg/g em homens | TAV associado a albuminúria em homens, mas não em mulheres | Análise transversal |
| Estudo CARDIA (Risco de desenvolvimento em artéria coronariana em adultos jovens) ¹¹ | 2.354 indivíduos de comunidade com função renal normal e idade entre 28-40 | -Obesidade (IMC > 30 kg/m ²) -fatores relacionados à dieta ao estilo de vida | Microalbuminúria incidental | Obesidade (OR 1,9) e dieta não-saudável (OR 2,0) associado a albuminúria incidental | Pequeno número de eventos |
| Programa de Detecção e Acompanhamento da Hipertensão ¹⁰ | 5.897 adultos hipertensos | IMC de pacientes em sobrepeso e obesos* vs. IMC normal | DRC incidente (proteinúria de 1+ ou maior na urina rotina e/ou uma eTFG < 60 mL/min/1.73 m ²) | Tanto em sobrepeso (OR 1,21) quanto obesidade (OR 1,40) associado a DRC incidente | Resultados inalterados após excluir diabetes |
| Estudo Framingham Offspring ⁹ | 2.676 indivíduos livres de DRC no estágio 3 | IMC alto vs. normal* | -DRC estágio 3 incidente -Proteinúria incidente | -IMC alto não associado à DRC3 após ajustes -IMC alto associado a aumento da probabilidade de proteinúria incidente | Predominantemente brancos, Geografia limitada |
| Estudo Physicians' Health ¹³ | 11.104 homens inicialmente saudáveis nos EUA | -Quintis de IMC -Aumento no IMC ao longo do tempo (vs. IMC estável) | eTFG incidente < 60 mL/min/1.73 m ² | -IMC basal mais alto e aumento no IMC com o tempo, ambos associados a um maior risco de DRC incidente | Exclusivamente homens |
| Cohort nacional entre veteranos de guerra ¹⁴ | 3.376.187 veteranos de Guerra dos EUA com eTFG basal ≥ 60 mL/min/1,73 m ² | Categorias de IMC de < 20 a > 50 kg/m ² | Queda rápida da função renal (curva negativa de eTFG > 5 mL/min/1,73 m ²) | IMC > 30 kg/m ² associado à rápida perda de função renal | Associações mais acentuadas em indivíduos mais velhos |
| Estudo populacional nacional da Suécia ¹² | 926 suecos com DRC moderada/avançada, comparada a 998 controles | IMC ≥ 25 vs. < 25 kg/m ² | DRC vs. não-DRC | IMC mais alto associado a risco 3x maior de DRC | -Risco maior em diabéticos, mas também significativamente mais alto em não-diabéticos -Análise transversal |

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| Estudo populacional nacional em Israel ¹⁷ | 1.194.704 garotos e garotas adolescentes examinados para o serviço militar | IMC alto (sobrepeso e obesidade) vs. IMC normal * | DRT incidente | Sobrepeso (RC 3,0) e obesidade (RC 6,89) associado a um risco maior de DRT | Associações mais fortes para DRT diabética, mas também significativamente maior para DRT não-diabética |
| Estudo de saúde Nord-Trøndelag (HUNT-1) ¹⁵ | 74.986 adultos noruegueses | Categorias de IMC * | Incidência de DRT ou morte renal | IMC > 30 kg/m ² associado a piores desfechos | Associações não-presentes em indivíduos com BL < 120/80 mmHg |
| Triagem comunitária em Okinawa, Japão ¹⁶ | 100.753 indivíduos > 20 anos de idade | Quartis de IMC | Incidência de DRT | IMC mais alto associado a maior risco de DRT em homens, mas não em mulheres | IMC médio menor no Japão em comparação com países ocidentais |
| Coorte nacional com veteranos de Guerra dos EUA ¹⁹ | 453.946 Veteranos de Guerra dos EUA com eTFG < 60 ml/min por 1,73 m ² | Categorias de IMC de < 20 a > 50 kg/m ² | -Incidência de DRT -Dobro da creatinina sérica -Curvas de eTFG | Obesidade moderada a grave associada a piores desfechos renais | Associações presentes, mas fracas em pacientes com DRC avançada |
| Kaiser Permanente Norte da Califórnia ¹⁸ | 320.252 adultos com e sem DRC basal | Sobrepeso classes I, II e obesidade extrema; vs. IMC normal* | Incidência de DRT | Maior risco linear de DRT nas mais altas categorias de IMC | Associações permaneceram presentes após ajuste para DM, hipertensão e DRC basal |
| Estudo REGARDS (Razões para diferenças geográficas e raciais em AVC) ²¹ | 30.239 indivíduos | Alto IMC ou alta circunferência da cintura | Incidência de DRT | IMC acima do normal não associada a DRT após ajuste para circunferência da cintura -Mais alta circunferência da cintura associada a DRT | Associação da circunferência da cintura à DRT se torna significativo após ajustes para comorbidades, eTFG e proteinúria basais |

* Peso normal: IMC 18,5 a 24,9 kg/m²; sobrepeso: IMC 25,0 a 29,9 kg/m²; obesidade classe I obesidade: IMC 30,0 a 34,9 kg/m²; obesidade classe II obesidade: IMC 35,0 a 39,9 kg/m²; classe III obesidade: IMC ≥ 40 kg/m²; IMC: índice de massa corporal; DRC: doença renal crônica; DM: *diabetes mellitus*; eTFG: taxa estimada de filtração glomerular; DRT: doença renal terminal; CR: coeficiente e risco; OR: odds ratio; CACU: coeficiente albumina-creatinina na urina.

uma participação direta da adiposidade visceral. Em geral, as associações entre obesidade e os piores resultados renais persistem, mesmo após ajustes para possíveis mediadores dos efeitos cardiovasculares e metabólicos da obesidade, tais como hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, sugerindo que a obesidade pode afetar a função renal através de mecanismos, que em parte não estão relacionados a essas complicações. (Vide infra).

O efeito deletério da obesidade sobre os rins estende-se a outras complicações, tais como nefrolitíase e neoplasias renais. O IMC mais elevado está associado a um aumento da prevalência²⁵ e incidência^{26,27} de nefrolitíase. Além disso, o ganho de peso ao longo do tempo e a CC basal mais elevados também foram associados à maior incidência de

nefrolitíase.²⁷ A obesidade está associada a vários tipos de neoplasias malignas, particularmente câncer renal. Em um estudo populacional envolvendo 5,24 milhões de indivíduos no Reino Unido, um IMC com elevação de 5 kg/m² foi associado a um risco 25% maior de câncer renal, a 10% de todos os cânceres de rim atribuíveis ao excesso de peso.²⁸ Outra longa análise que avaliou a relação da obesidade no âmbito global, em cânceres, estimou que 17% e 26% de todos os cânceres renais em homens e mulheres, respectivamente, estavam relacionados ao excesso de peso.²⁹ A associação entre obesidade e câncer de rim foi consistente, tanto em homens quanto em mulheres de diferentes partes do mundo, em uma metanálise que incluiu dados de 221 estudos (dos quais 17 avaliaram cânceres renais).³⁰ Entre os cânceres avaliados nesta

metanálise, os cânceres renais apresentaram o terceiro maior risco associado à obesidade (risco relativo de elevação de 5 kg/m² no IMC: 1,24, IC 95% 1,20-1,28, $p < 0,0001$).³⁰

MECANISMOS DE AÇÃO DOS EFEITOS RENAIIS DA OBESIDADE

A obesidade resulta em anormalidades metabólicas complexas, que têm amplos efeitos nas doenças que afetam os rins. Os mecanismos exatos em que a obesidade pode piorar ou causar DRC permanecem obscuros. O fato de que a maioria dos indivíduos obesos nunca desenvolvem DRC, e a distinção de até 25% de indivíduos obesos como “metabolicamente saudáveis” sugere que o aumento de peso isoladamente não é suficiente para induzir dano renal.³¹ Algumas das consequências renais deletérias da obesidade podem ser mediadas por condições comórbidas à jusante, tais como *diabetes mellitus* ou hipertensão, mas também há efeitos da adiposidade que podem afetar diretamente os rins, induzidos pela atividade endócrina do tecido adiposo através da produção de adiponectina³², leptina³³ e Resistina³⁴ (Figura 1). Estes incluem o desenvolvimento de inflamação,³⁵ estresse oxidativo,³⁶ metabolismo lipídico anormal,³⁷ ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁸ e aumento da produção de insulina e da resistência à insulina.^{39,40}

Figura 1. Possíveis mecanismos de ação pelos quais obesidade causa doença renal crônica.

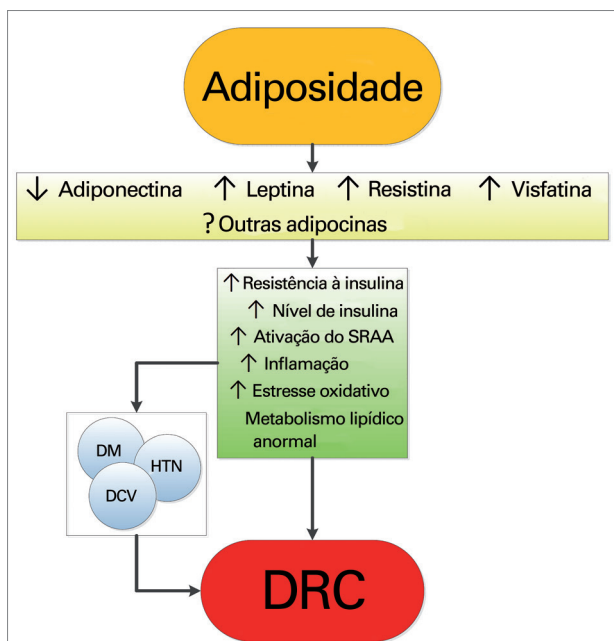
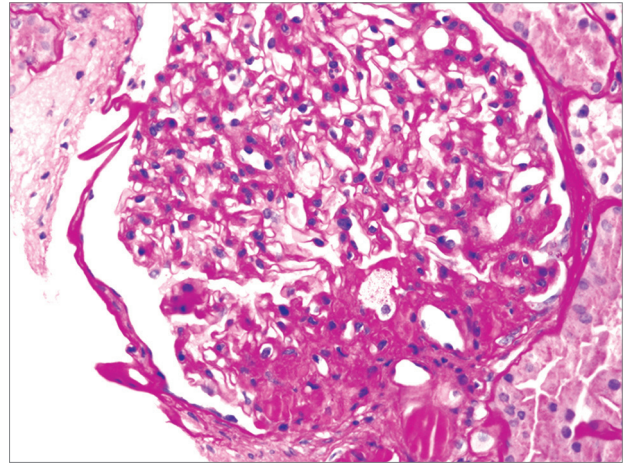


Figura 2. Glomeruloesclerose segmentar focal perihilar associada à obesidade em vigência de glomerulopatia. Coloração periódica por ácido Schiff, ampliação original de 400x. Cortesia do Dr. Patrick D. Walker, MD; Arkana Laboratories, Little Rock, AR.



Estes vários efeitos resultam em alterações patológicas específicas nos rins⁴¹, o que poderia estar por trás do maior risco de DRC encontrado em estudos observacionais. Estes incluem o acúmulo ectópico de lipídios⁴² e o aumento da deposição de gordura do seio renal^{43,44}, o desenvolvimento de hipertensão glomerular e aumento da permeabilidade glomerular causados por lesão da barreira de filtração glomerular relacionada à hiperfiltração⁴⁵ e, finalmente, o desenvolvimento de glomerulomegalia⁴⁶ e glomeruloesclerose focal ou segmentar⁴¹ (Figura 2). A incidência da chamada glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO) aumentou dez vezes entre 1986 e 2000.⁴¹ É importante ressaltar que a GRO apresenta, frequentemente, processos fisiopatológicos relacionados a outras condições ou idade avançada, conspirando para resultar em dano renal mais acentuado em pacientes com pressão arterial elevada⁴⁷ ou no idoso.^{14,39}

A obesidade está associada a uma série de fatores de risco que contribuem para a maior incidência e prevalência de nefrolitíase. Maior peso corporal está associado a um menor pH urinário⁴⁸ e aumento da excreção de: oxalato urinário,⁴⁹ ácido úrico, sódio e fosfato.⁵⁰ Dietas mais ricas em proteínas e sódio podem tornar a urina mais ácida e reduzir o citrato urinário, também contribuindo para risco do desenvolvimento de nefrolitíase. A característica de resistência à insulina, associada à obesidade, também pode predispor à nefrolitíase⁵¹ através de seu impacto no trocador tubular de Na-H⁵² e amoniogênese,⁵³ e à promoção de um meio ácido.⁵⁴ Complicando ainda

mais o quadro, está o fato de que alguns tratamentos para perda de peso resultam em uma piora, em vez de melhora no risco de formação de cálculos renais; por exemplo, a cirurgia gástrica pode levar a um aumento substancial na absorção de oxalato enteral, e aumento do risco de desenvolvimento de nefrolitíase.⁵⁵

Os mecanismos por trás do aumento do risco de câncer renal, observado em indivíduos obesos, são menos bem caracterizados. A resistência à insulina, com consequente hiperinsulinemia crônica, o aumento da produção de fator de crescimento 1 semelhante à insulina e numerosos e complexos efeitos humorais secundários podem exercer efeitos estimulantes para o crescimento de vários tipos de células tumorais.⁵⁶ Mais recentemente, as funções endócrinas do tecido adiposo,⁵⁷ seus efeitos sobre a imunidade⁵⁸ e a geração de um meio inflamatório com efeitos complexos sobre o câncer^{59,60} emergiram como explicações adicionais.

OBESIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL AVANÇADA: A NECESSIDADE DE UMA ABORDAGEM VARIADA

Considerando a evidência acima relatada sobre os efeitos esmagadoramente deletérios da obesidade em vários processos patológicos, é aparentemente contra intuitivo que a obesidade tenha sido consistentemente associada a menores taxas de mortalidade em pacientes com DRC avançada^{19,61} e DRT.^{62,63} Associações “paradoxais” semelhantes têm também sido descritas em outras populações, tais como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva,⁶⁴ doença pulmonar obstrutiva crônica,⁶⁵ artrite reumatóide⁶⁶ e até mesmo em indivíduos idosos.⁶⁷ É possível que o efeito aparentemente protetor de um elevado IMC seja o resultado da imperfeição do IMC como uma medida da obesidade, uma vez que não diferencia os efeitos da adiposidade daqueles de maior conteúdo de tecido não adiposo. De fato, os estudos que separaram os efeitos de uma maior circunferência da cintura daqueles de maior IMC mostraram uma inversão da associação inversa com a mortalidade.^{23,24} Maior massa muscular também demonstrou explicar pelo menos alguns dos efeitos positivos atribuídos ao IMC elevado.^{63,68} Entretanto, também há evidências que sugerem que uma maior adiposidade, especialmente a gordura subcutânea (não-visceral), também possa estar associada a melhores resultados em pacientes com DRT.⁶² Esses benefícios podem, de fato, estar presentes em pacientes com níveis muito baixos de expectativa de vida a curto prazo, tais como pacientes

com DRT.⁶⁹ Alguns estudos que examinaram a associação do IMC com a sobrevida dependente do tempo na DRT mostraram um importante contraste entre os efeitos protetores de curto prazo *versus* os efeitos deletérios a longo prazo de um IMC mais elevado.⁷⁰ Há vários benefícios hipotéticos de curto prazo que o índice mais elevado de massa corporal poderia pressagiar, especialmente em indivíduos mais doentes. Estes incluem um benefício do melhor estado nutricional, geralmente visto em indivíduos obesos, e que fornece melhores reservas de proteína e energia em face da doença aguda, uma maior massa muscular com maior capacidade antioxidante,⁶³ menor quantidade circulante de actina e maiores níveis de gelsolina plasmática,⁷¹ que estão associados a melhores resultados. Outras características hipoteticamente benéficas da obesidade incluem um estado hemodinâmico mais estável com mitigação das respostas ao estresse e aumento da atividade simpática e de renina-angiotensina⁷², aumento da produção de adiponectinas⁷³ e dos receptores do fator de necrose tumoral alfa⁷⁴ pelo tecido adiposo, neutralizando os efeitos adversos do fator de necrose tumoral alfa; aumentando a ligação de endotoxinas circulantes⁷⁵ pelos níveis caracteristicamente mais elevados de colesterol vistos na obesidade; e sequestro de toxinas urêmicas pelo tecido adiposo.⁷⁶

INTERVENÇÕES POTENCIAIS PARA O MANEJO DA OBESIDADE

A obesidade promove a lesão renal através de mecanismos diretos associados à síntese desordenada de várias citocinas de tecido adiposo com potencial nefrotóxico, bem como indiretamente, por desencadear diabetes e hipertensão, isto é, duas condições que se classificam entre os mais fortes fatores de risco para DRC. Talvez devido à vantagem de sobrevivência da obesidade na DRC, a prevalência da doença renal em estágio terminal está aumentando nos EUA⁷⁷ e na Europa.⁷⁸ Estratégias para controlar a epidemia de DRC relacionada à obesidade a nível populacional e para contrapor a evolução da DRC para insuficiência renal em pacientes obesos representam a tarefa mais desafiadora que planejadores de saúde, gestores de saúde e nefrologistas enfrentam hoje em dia.

COMBATE DA DRC A NÍVEL POPULACIONAL

Campanhas de intervenção em saúde pública na comunidade para prevenir e tratar DRC em seus estágios iniciais conduzidas pelas principais associações renais,

incluindo a Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN), a Federação Internacional de Fundações do Rim (IFKF), a Associação Europeia de Nefrologia (ERA), e várias associações nacionais. Nos EUA, há o *Healthy People 2020*, um programa que estabelece metas de saúde de 10 anos para a promoção da saúde e metas de prevenção, concentrando-se tanto na DRC quanto na obesidade. Buscas para detectar pacientes obesos, particularmente aqueles com alto risco de DRC (por exemplo, obesos hipertensos e/ou diabéticos) e aqueles que recebem atenção inadequada, para informar esses pacientes do risco potencial de DRC a que estão expostos, é o primeiro passo para o desenvolvimento de intervenções em saúde pública. Adquirir evidências de que as atuais intervenções para reduzir o risco de DRC em obesos são eficazes e implementáveis, se faz uma prioridade urgente para definir metas e meios para a modificação do risco. São necessárias documentação apropriada dos conhecimentos existentes, destilando o risco e os benefícios das intervenções de prevenção primária e secundária em pessoas obesas, e novos ensaios nesta população para preencher lacunas no conhecimento (ver abaixo). Finalmente, os programas de vigilância que monitoram o progresso na detecção de indivíduos em risco e a eficácia dos programas de prevenção que estão sendo implantados⁷⁹ constituem o terceiro elemento fundamental para o estabelecimento de planos de prevenção de DRC eficazes a nível populacional.

Um sistema bem-sucedido de vigilância da DRC já foi implementado em alguns locais, tais como o Reino Unido (UK).⁸⁰ Foi lançada uma campanha para disseminar e aplicar as diretrizes K-DOQI CKD em atenção primária no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. Isto aumentou progressivamente a adoção das diretrizes K-DOQI e, também graças a incentivos específicos para médicos generalistas britânicos detectarem DRC, o que conduziu a uma melhoria impressionante na detecção e tratamento da DRC, ou seja, melhor controle de hipertensão e maior uso de enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina.⁸⁰ Este sistema pode servir como uma plataforma para melhorar a prevenção da DRC relacionada à obesidade. As campanhas destinadas a reduzir a carga da obesidade estão agora no centro da atenção em todo o mundo, e são fortemente recomendadas pela OMS. Espera-se que estas campanhas possam reduzir a incidência de complicações relacionadas à obesidade, incluindo a DRC. No entanto, os objetivos

relacionados à obesidade nesses pacientes com DRC obesos permanecem vagamente formulados, em grande parte devido à escassez de estudos de intervenção de evidência de alto nível para modificar a obesidade em pacientes com DRC.⁸¹

PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DRC EM PESSOAS OBESAS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Estudos observacionais em obesos metabolicamente saudáveis mostram que o fenótipo de obesidade não associado a anormalidades metabólicas per se é capaz de prever um maior risco de DRC⁸² incidente, sugerindo que a obesidade per se pode gerar disfunção renal e danos nos rins, mesmo sem diabetes ou hipertensão. Em pacientes com sobrepeso ou obesos diabéticos, uma intervenção de estilo de vida, incluindo restrição calórica e aumento da atividade física em comparação com um acompanhamento padrão com base em orientação e suporte para auxiliar no tratamento do diabetes, reduziu o risco de DRC incidente em 30%, embora não tenha afetado a incidência de eventos cardiovasculares.⁸³ Esse efeito protetor foi parcialmente devido a reduções no peso corporal, HbA1c e PA sistólica. Não foram observadas preocupações de segurança com relação aos eventos adversos relacionados ao rim.⁸³ Em uma recente metanálise que avaliou estudos experimentais em pacientes obesos com DRC, intervenções destinadas a reduzir o peso corporal mostraram reduções coerentes na pressão arterial, hiperfiltração glomerular e proteinúria.⁸¹ Uma completa análise *pós-hoc* do estudo REIN mostrou que o efeito protetor renal da inibição da ECA em pacientes com DRC proteinúrica foi máximo em pacientes obesos com DRC, mas mínimo em pacientes com DRC e IMC normal ou baixo.⁸⁴ Deve-se notar: a intervenção cirúrgica bariátrica foi sugerida para pacientes específicos com DRC e DRT, incluindo pacientes em diálise que estão na lista de espera para transplante renal.⁸⁵⁻⁸⁷

Globalmente, estes resultados experimentais fornecem uma prova de conceito para a utilidade da redução de peso e inibição da ECA no tratamento da DRC em obesos. Estudos mostrando um benefício em termos de sobrevivência associado ao aumento do IMC em pacientes com DRC ainda precisam ser explicados.⁸⁸ Esses achados limitam nossa capacidade de fazer recomendações sobre a utilidade e a segurança da redução de peso entre os indivíduos em estágios mais avançados de DRC. Recomendações de estilo de vida para reduzir o peso corporal em pessoas

obesas em risco de DRC e naquelas com DRC precoce parecem justificadas, particularmente recomendações para o controle de diabetes e hipertensão. Uma vez que o efeito independente do controle da obesidade na incidência e na progressão da DRC é difícil de distinguir dos efeitos da hipertensão e da diabetes tipo 2, a recomendação de perda de peso em uma minoria de pacientes obesos não hipertensos, e metabolicamente saudáveis, permanece indevida. Estas considerações sugerem que uma abordagem terapêutica para sobrepeso e obesidade em pacientes com DRC avançada ou outras condições comórbidas significativas deva ser seguida com cuidado, com considerações adequadas acerca dos benefícios esperados e complicações potenciais da perda de peso ao longo da vida de cada paciente, individualmente.

CONCLUSÕES

A epidemia mundial de obesidade afeta a população da Terra de muitas maneiras. Doenças dos rins, incluindo DRC, nefrolitíase e câncer de rim estão entre os efeitos mais insidiosos da obesidade, mas que, no entanto, têm amplas consequências deletérias, levando, em última instância, a um excesso de morbidade e mortalidade e excesso de custos para os indivíduos e toda a sociedade. Intervenções em toda a população para controlar a obesidade podem ter efeitos benéficos na prevenção do desenvolvimento ou retardo da progressão da DRC. Compete a toda a comunidade de saúde conceber estratégias de longo prazo para melhorar a compreensão das associações entre obesidade e doenças renais, e determinar estratégias ideais para conter a epidemia. O Dia Mundial do Rim de 2017 é uma oportunidade importante para aumentar a orientação e a conscientização acerca desse objetivo.

REFERÊNCIAS

- GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:2287-323. PMID: 26364544 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00128-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00128-2)
- Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.6458>
- Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00639.x>
- Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 2015;15:475. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1809-z>
- Subramanian SV, Perkins JM, Özaltin E, Davey Smith G. Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low-to middle-income countries. *Am J Clin Nutr* 2011;93:413-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.004820>
- Tsujiimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol* 2014;24:444-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2188/jea.JE20140028>
- Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 2008;52:29-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.363>
- Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE; PREVEND Study Group. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003;41:733-41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00020-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00020-9)
- 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. PMID: 18440684 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003>
- Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005;46:587-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.06.007>
- Chang A, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* 2013;62:267-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.363>
- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005060638>
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.015>
- Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:704-14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00128-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00128-X)
- Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 2009;54:638-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.023>
- 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;65:1870-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x>
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.85>
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8. PMID: 16389251 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006>
- Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2088-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013070754>

20. Thoenes M, Reil JC, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:577-85.
21. Kramer H, Gutiérrez OM, Judd SE, Muntner P, Warnock DG, Tanner RM, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:62-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.023>
22. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1284-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.308>
23. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1265-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.040>
24. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2644-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03330.x>
25. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1645-52.
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455-62. PMID: 15671430 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.4.455>
28. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5*24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8)
29. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36-46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4)
30. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
31. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:38-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283346ccc>
32. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 2009;76:145-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.137>
33. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006;151:175-83.
34. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH Jr, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007;50:708-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095257>
35. 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.
36. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI21625>
37. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:713-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.184>
38. Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33:44-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.002>
39. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1587-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm037>
40. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
41. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509. PMID: 11260414 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>
42. 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70065-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70065-8)
43. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;58:784-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315>
44. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1211-7.
45. Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A, Imig JD. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. *Hypertension* 2008;51:352-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099499>
46. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:735-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07270711>
47. Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995;26:610-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.26.4.610>
48. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004;65:1422-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00522.x>
49. Lemann J Jr, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996;49:200-8. PMID: 8770968 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.27>
50. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004;12:106-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2004.14>
51. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. *Diabetes mellitus* and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x>
52. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F532-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00365.2001>
53. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniagenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1987;253:F1171-7.
54. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34:193-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8>
55. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* 2007;72:100-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002194>
56. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1408>
57. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012;33:547-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1015>

58. Lamas O, Marti A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:S42-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601484>
59. Lim C, Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25:257-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.04.005>
60. Grivnennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
61. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:581-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.02.277>
62. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006;83:202-10.
63. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000083905.72794.E6>
64. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.1.55>
65. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/139.6.1435>
66. Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005;165:1624-9. PMID: 16043681 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.14.1624>
67. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY. Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005;23:57-63.
68. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2258-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02080310>
69. Dekker FW, de Zeeuw D, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int* 2008;74:994-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.328>
70. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2003;64:1838-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00287.x>
71. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1140-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008091008>
72. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01448-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01448-6)
73. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004;65:274-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00370.x>
74. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue *in vivo*. *Am J Physiol* 1999;277:E971-5.
75. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02690-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02690-8)
76. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M, Zheng S, Yang Q, Tso P. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G292-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00285.2004>
77. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1453-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005111241>
78. Postorino M, Mancini E, D'Arrigo G, Marino C, Vilasi A, Tripepi G, et al.; Calabrian and Emilian Dialysis and Transplantation Registries' Workgroups. Body mass index trend in haemodialysis patients: the shift of nutritional disorders in two Italian regions. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1699-705. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw276>
79. World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization; 2009.
80. O'Donoghue DJ, Stevens PE. A decade after the KDOQI CKD/guidelines: a perspective from the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2012;60:740-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.011>
81. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:iv82-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft302>
82. Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016;164:305-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/M15-1323>
83. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. PMID: 23796131 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
84. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et al.; REIN Study Group. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1122-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010090969>
85. Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:528-35.
86. Chang AR, Chen Y, Still C, Wood GC, Kirchner HL, Lewis M, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int* 2016;90:164-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.039>
87. Jamal MH, Corcelles R, Daigle CR, Rogula T, Kroh M, Schauer PR, et al. Safety and effectiveness of bariatric surgery in dialysis patients and kidney transplantation candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:419-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2014.09.022>
88. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL, et al. Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2015;6:37-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000437277>