

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

JAKELINE PEREIRA DAVID

CROSS-LINKING: DOENÇA RENAL E OBESIDADE

**NOVA FRIBURGO
2019**

JAKELINE PEREIRA DAVID

CROSS-LINKING: DOENÇA RENAL E OBESIDADE

Monografia apresentada à Universidade Federal Fluminense/Instituto de Saúde de Nova Friburgo, como pré-requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

ORIENTADORA:

PROF^a. DR^a. LÍVIA PINTO DE LIMA DE MATOS

Nova Friburgo, RJ

2019

Ficha catalográfica automática - SDC/BNF
Gerada com informações fornecidas pelo autor

D249c David, Jakeline Pereira
Cross-linking: Doença renal e obesidade / Jakeline Pereira
David ; Livia Pinto de Lima de Matos, orientadora. Nova
Friburgo, 2019.
39 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)-
Universidade Federal Fluminense, Instituto de Saúde de Nova
Friburgo, Nova Friburgo, 2019.

1. Doença Renal. 2. Obesidade. 3. Hipertensão. 4.
Diabetes. 5. Produção intelectual. I. Matos, Livia Pinto de
Lima de, orientadora. II. Universidade Federal Fluminense.
Instituto de Saúde de Nova Friburgo. III. Título.

CDD -

JAKELINE PEREIRA DAVID

CROSS-LINKING: DOENÇA RENAL E OBESIDADE

Monografia apresentada à Universidade Federal Fluminense/Instituto de Saúde de Nova Friburgo, como pré-requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Apresentado em 10 de dezembro de 2019.

Banca examinadora

Prof^a. Dr^a Livia Pinto de Lima de Matos (Orientadora)

Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo

Prof^a. Dr^a Caroline Fernandes dos Santos Bottino (Titular)

Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo

Prof^a. Dr^a Bianca Alcântara da Silva. (Titular)

Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo

Prof. Dr. Leonardo de Souza Mendonça (Suplente)

Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo

Nova Friburgo

2019

Ao Flávio, Dorinha e Aline, minha família, meu existir.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro e magistral lugar, agradeço a Deus, que esteve presente em todos os momentos, que me deu suporte, luz e direção para concluir a graduação frente todas as adversidades.

Agradeço a Maria das Dores, minha mãe, Flávio, meu pai e Aline, minha irmã pelo sustento de corpo e espírito durante toda a caminhada. Abaixo de Deus, é graças a minha família que concluo este trabalho e a graduação.

Agradeço imensamente a minhas amigas Eveline Perrut e Tatyane Rigueti que me ensinaram a crescer, que foram a minha família em Nova Friburgo e que me trouxeram alegrias imensuráveis, minhas irmãs.

As minhas muitas amigas de apartamento, que trouxeram vários sorrisos e momentos de descontração.

A todos os professores que puderam compartilhar uma fração do seu conhecimento a mim, a fim de me tornar uma profissional reconhecida e de grande valia para a população.

A população de Nova Friburgo e do estado do Rio de Janeiro por me complementar com sua cultura e com o seu jeito especial de ser.

Por fim, agradeço imensamente a minha orientadora Livia pelo apoio, compreensão e paciência durante a execução deste projeto.

RESUMO

A doença renal é uma condição na qual os rins perdem a capacidade de efetuar suas funções básicas a nível glomerular, tubular ou endócrino. A obesidade é caracterizada por um nível maior ou igual a 30 kg/m² de gordura corporal no organismo e que pode gerar graves danos à saúde como, por exemplo, doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios endócrinos. Este trabalho teve como objetivo investigar, através de uma revisão narrativa da literatura, a relação entre essas enfermidades para elucidar novos tratamentos que abranjam ambas as condições, além de poder levantar formas de prevenir a piora do quadro patológico já existente no indivíduo. Os artigos aqui revisados foram extraídos das bases de dados Pubmed, Scielo, LILACS e Google Scholar, utilizando-se o descritor “*kidney disease*” combinado com os seguintes descritores “*chronic*”, “*acute*”, “*diabetes*”, “*arterial hypertension*” e “*obesity*”. Já o descritor “*obesity*” foi também combinado aos descritores “*diabetes*”, “*arterial hypertension*” e “*chronic kidney disease*” além também de descritores como “*acute renal failure*”. Foram considerados também os mesmos descritores e suas combinações na língua portuguesa. Foram utilizados artigos de revisão e artigos originais, publicados entre 2009 e 2019, com acesso livre. Foi visto que o acúmulo de tecido adiposo demonstra vasta interferência no correto exercício de funcionalidades básicas renais diretamente, por compressão, ectopia e ação inflamatória. O diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial são condições, em geral, presentes em ambas as patologias e que proporcionam um quadro de correlações também entre as mesmas, evidenciando relações diretas e indiretas entre elas. Estudos minuciosos são necessários para se estabelecerem diretrizes terapêuticas mais eficazes que compreendam ambas as patologias e proporcionem um bom prognóstico do paciente considerando suas condições preexistentes.

Palavras chave: Doença renal. Obesidade. Hipertensão. Diabetes.

ABSTRACT

Kidney disease is a condition in which the kidneys lose their ability to perform their basic functions at the glomerular, tubular or endocrine level. Obesity is characterized by a level greater than or equal to 30 kg / m² of body fat in the body that can cause serious health damage such as cardiovascular disease, cancer and endocrine disorders. This study aimed to investigate, through a narrative review of the literature, the relationship between these diseases to elucidate new treatments that cover both conditions, and may raise ways to prevent the worsening of the pathological condition already existing in the individual. The articles reviewed here were extracted from the Pubmed, Scielo, LILACS and Google Scholar databases, using the descriptor “kidney disease” combined with the following descriptors “chronic”, “acute”, “diabetes”, “arterial hypertension” and “obesity”. The descriptor “obesity” was also combined with the descriptors “diabetes”, “arterial hypertension” and “chronic kidney disease” as well as descriptors such as “acute renal failure”. The same descriptors and their combinations in the Portuguese language were also considered. We used review articles and original articles, published between 2009 and 2019, with free access. It has been observed that the accumulation of adipose tissue shows wide interference in the correct exercise of renal basic functionalities directly, by compression, ectopy and inflammatory action. Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension are conditions, in general, present in both pathologies and providing a correlation table also between them, showing direct and indirect relationships between them. Thorough studies are needed to establish more effective therapeutic guidelines that comprehend both pathologies and provide a good patient prognosis considering their pre-existing conditions.

Keywords: Kidney disease. Obesity. Hypertension. Diabetes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos que levam ao desequilíbrio redox originando a doença renal dialítica.....	13
Figura 2 – Mecanismos de hipertensão induzida pela obesidade, lesão renal e doença cardiovascular.....	19
Figura 3 – Mecanismos geradores de HA associada à obesidade.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANG 2: Angiotensina 2

ATP: Adenosina trifosfato

DAG: Diacilglicerol

DM: Diabetes mellitus

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2

DRC: Doença renal crônica

DRD: Doença renal do diabetes

EROs: Espécies reativas de oxigênio

ERONs: Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

FADH₂: Dinucleotídeo flavina adenina reduzida

GLUT: Transportador de glicose

GSH: Glutathiona peroxidase

HA: Hipertensão arterial

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

IRA: Insuficiência renal aguda

MS: Ministério da saúde

NAD: Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

NADPH: Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

NF- κ B: Fator de transcrição nuclear kappa beta

NHE: Trocadores iônicos de sódio e hidrogênio

OMS: Organização mundial da saúde

PGA: Produtos de glicação avançada

PKC: Proteína quinase c

RI: Resistência à insulina

SGLT: Co-transportadores de sódio e glicose

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG: Taxa de filtração glomerular

TGF- β : Fator de crescimento transformador beta

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 DOENÇA RENAL	3
2.2 DOENÇA RENAL VS OBESIDADE	4
3 JUSTIFICATIVA	6
4 OBJETIVO.....	7
5 METODOLOGIA.....	8
6 REVISÃO DE LITERATURA	9
6.1 DOENÇA RENAL E DIABETES MELLITUS TIPO 2	9
6.2 DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL	14
6.3 OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2	16
6.4 OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL	17
6.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA E OBESIDADE.....	21
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
8 CONCLUSÃO.....	26

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde (MS) (2014, p.10) o sistema urinário possui funções fundamentais para o correto funcionamento do organismo e manutenção da vida. Se destacam como principais as funções de equilíbrio hidroeletrólítico, o controle do metabolismo acidobásico, a produção hormonal, a excreção de produtos finais do metabolismo e o controle da pressão arterial.

O MS (2011), afirma também que a insuficiência renal é uma condição na qual os rins perdem a capacidade de efetuar suas funções básicas. Podendo se classificar como aguda ou crônica.

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada quando ocorre alguma anormalidade nas estruturas renais ou no processo de filtração sanguínea, podendo haver uma queda abrupta na taxa de filtração glomerular (TFG) (FIELD, 2004).

Num quadro de doença renal crônica (DRC) ocorre uma perda progressiva e irreversível da função dos rins, seja ela glomerular, tubular ou endócrina e o paciente será classificado em algum dos seis estágios funcionais de acordo com o grau de função renal que ele possui, levando em consideração os seus sintomas e a TFG, podendo ser: (1) fase de função renal normal sem lesão renal; (2) fase com função renal normal com lesão; (3) fase de insuficiência renal funcional ou leve; (4) fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada; (5) fase de insuficiência renal clínica ou severa e (6) fase terminal de insuficiência renal crônica (JÚNIOR, 2004). A evolução da DRC costuma ter como fatores complicadores, o Diabetes Mellitus (DM) e a hipertensão arterial (HA), ambas comumente associadas à obesidade.

Na literatura, existe um consenso de que a etiologia da obesidade é multifatorial (WHO,1998; ABESO, 2001; PENA, 2000; MS, 2006; MONDINI, 1998) e envolve fatores históricos, políticos, socioeconômicos, psicossociais, biológicos e culturais (MS, 2006; MONDINI,1998; STUNKARD, 2000).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2000, parte 2, capítulo 4, p.55) caracteriza a obesidade como uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode causar danos à saúde como: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, câncer, principalmente de origem gastrointestinal e hormônio-dependente, diabetes mellitus, distúrbios endócrinos como o desenvolvimento de resistência à insulina (RI), alterações de função adrenocortical, alterações

metabólicas como dislipidemia, síndrome metabólica além de desencadear problemas psicológicos.

A caracterização da obesidade pela OMS é realizada a partir do índice de massa corporal (IMC), obtido a partir da relação entre peso (em quilogramas) e estatura (em metros quadrados) do indivíduo. Um IMC igual ou superior a 30 kg/m² caracteriza o indivíduo como obeso.

Considerando que o DM tipo 2 (DM 2) e a HA constituem as duas principais causas de DRC, podemos sugerir a obesidade como fator etiológico de DRC na maioria dos casos (PAULA, 2006) e o estudo minucioso de suas correlações pode elucidar melhores respostas a tratamentos, prevenir piora dos quadros clínicos e direcionar a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL

2.1.1 Conceito

Segundo o *American Journal of Kidney Diseases* (2002) a doença renal é caracterizada por uma lesão definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem. Podendo se tratar de uma lesão aguda ou crônica, quando a diminuição funcional renal é presente por um período igual ou superior a três meses.

2.1.2 Consequências do tipo agudo no organismo

Retenção de sal e água resultam no aumento da volemia, hipercalemia e desarranjos no equilíbrio ácido-base (ROCKTAESCHE *et al.*, 2003), levando à diminuição da pressão arterial, débito cardíaco e fluxo renal e hepático (GUNNERSON, SONG e KELLUM, 2004), a resistência à insulina e quebra de proteínas e até mesmo a alterações no sistema imune inato (KELLUM, SONG e LI, 2004). Tudo isso pode contribuir para o grande número de casos de mortalidade de pacientes com insuficiência renal aguda.

2.1.3 Comorbidades relacionadas ao tipo crônico no organismo

Oliveira, Alves e Bezerra (2009) identificaram comorbidades relacionadas a pacientes renais em sua pesquisa sendo destacadas com maior frequência as de origem infecciosa e cardiovascular como: a insuficiência e infecção respiratória, hipertensão arterial sistêmica, septicemia e diabetes mellitus.

2.2 DOENÇA RENAL VS OBESIDADE

O DM 2 e a hipertensão, juntos, representam mais de 75% da DRC (USRD, 2012). Embora grande parte da prevalência crescente de DRC tenha sido atribuída ao aumento do DM 2, a maioria desses pacientes também é hipertensa, dificultando a separação do impacto do aumento de pressão arterial e diabetes em contribuição a DRC. No entanto há evidências de que a obesidade pode contribuir para lesão renal por mecanismos adicionais, além da hipertensão e diabetes tipo II (HALL *et al.*, 2014).

2.2.1 Avaliação laboratorial da função renal

Na literatura científica podemos encontrar a conversão de ideias para a avaliação laboratorial da função renal em direção a avaliação de creatinina, com valores normais menores que 90 (BASTOS *et al.*, 2004); albuminúria, a partir de uma excreção urinária de albumina maior que 30 mg diários (BENTATA e ABOUQAL, 2014); e também a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) com valor menor ou igual a 1,2 mg/dL (SILVA *et al.*, 2010).

O exame para determinação do *clearance* de creatinina permite uma determinação precoce e precisa de uma lesão renal existente, já que pequenas elevações de creatinina sérica podem significar perda significativa da função renal e o tratamento imediato pode estabilizar ou retardar a evolução da maioria das doenças do sistema renal (KAPLAN, 2002; DIS, 2004).

Em um paciente portador de DM 2, a complicação microvascular por alterações estruturais nos glomérulos facilita a passagem transmembrana de moléculas com carga negativa como a albumina e pode provocar alterações renais em até 40% dos pacientes. Estas alterações incluem a expansão da matriz mesangial por acúmulo de macromoléculas, devido ao comprometimento da fagocitose e o espessamento da membrana basal glomerular pela alteração da síntese de proteoglicanos sulfatados (FERREIRA e ZANELLA, 2000). Além disso, ocorre também o declínio da TFG desses pacientes direcionando-os à aferição anual tanto da albuminúria quanto da TFG (MILECH *et al.*, 2015).

2.2.2 Avaliação da obesidade

Métodos antropométricos permitem o diagnóstico da obesidade de forma relativamente barata e ideal para a prática diária (NOLASCO, ESCRIVÃO e FISBERG, 1998). Entretanto existem também métodos laboratoriais que, embora sejam mais precisos para a avaliação corporal, são mais dispendiosos e mais caros, sendo utilizados em centros especializados, dentre eles destacam-se a impedância bioelétrica, o infra-vermelho e o DEXA, que é um método bastante fidedigno para a avaliação da composição corporal, pouco invasivo, que consiste na dupla emissão de raio X, com dose baixa de radiação, e fornece a porcentagem de massa magra e massa gorda e a sua distribuição corporal (MANHAN, 1984).

3 JUSTIFICATIVA

Em julho de 2017 existiam 126.583 pacientes em processo de hemodiálise no Brasil, com prevalência de 610 pacientes em tratamento por milhão de pessoas e incidência de 194 pacientes por milhão (THOMÉ *et al.*, 2019).

De acordo com dados obtidos pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em 2018, as estimativas de prevalência da obesidade no Brasil aumentaram aproximadamente 67,8% entre os anos de 2006 e 2018. No mundo, de acordo com dados obtidos de 195 países, esses índices aumentaram mais do que o dobro desde 1980. Estima-se que em 2016, mais de 1,9 bilhões de pessoas adultas têm sobrepeso e, destes, mais de 650 milhões eram obesos.

Diante de dados tão significativos sobre a abrangência de ambas as patologias no nosso país, é importante explicitar todas as suas correlações uma vez que elas podem elucidar caminhos para novos tratamentos que abranjam ambas condições, além de poder proporcionar formas de prevenção contra a piora do quadro patológico já existente no indivíduo.

4 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo mostrar, através da revisão da literatura, os aspectos em que a obesidade e as doenças renais se correlacionam, e, através dessa análise, trazer conhecimento que possa contribuir com a melhora de tratamento de pacientes com doenças renais.

5 METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi realizada a partir da coleta de artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo, LILACS e Google Scholar.

A coleta de artigos foi feita entre os dias 5 de abril de 2019 e 29 de novembro de 2019. Para a busca dos artigos o descritor “*kidney disease*” foi combinado com os seguintes descritores “*chronic*”, “*acute*”, “*diabetes*”, “*arterial hypertension*”, “*obesity*”. Já o descritor “*obesity*” foi também combinado aos descritores “*diabetes*”, “*arterial hypertension*” e “*chronic kidney disease*” além também de descritores como “*acute renal failure*”.

Foram utilizados artigos publicados no período de janeiro de 2009 a novembro de 2019, selecionados através do filtro “10 years”. Foram considerados artigos publicados na língua inglesa e portuguesa.

Quanto ao tipo de trabalho selecionado, foram considerados artigos de revisão e artigos originais, sendo excluídos os relatos de caso.

Os artigos foram selecionados, primeiramente, a partir do seu título e da leitura do resumo. Aqueles que se mostraram interessantes para a revisão foram, posteriormente, lidos em sua totalidade, passando por uma nova etapa de exclusão com base em sua aproximação com os aspectos estudados neste trabalho.

6 REVISÃO DE LITERATURA

6.1 DOENÇA RENAL E DIABETES MELLITUS TIPO 2

O excesso de glicose leva a um desequilíbrio redox e uma inflamação a nível sistêmico e a nível intra-renal, o que vai desencadear a doença renal no paciente diabético. Esse fato é justificado por encontramos evidências na literatura de que o estado hiperglicêmico no organismo desencadeia processos de estresse oxidativo e inflamação mediados por várias vias metabólicas alteradas num ciclo vicioso que se autopropetua, gerando lesão celular que progride para a patogênese da doença renal dialítica (AMORIM *et al.*, 2019).

O paciente obeso possui excesso de ácidos graxos livres (AGLs), citocinas pró-inflamatórias e diacilglicerol (DAG) que inibem a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), comprometendo a interação insulina/ receptor e resultando na inibição da propagação do sinal para a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana celular, o que resulta em diminuição da captação de glicose por células dependentes de insulina, com consequente hiperglicemia e hiperinsulinemia (DE LUCA, 2008; SANTOS *et al.*, 2013).

O acúmulo excessivo de tecido adiposo leva à hiperplasia e hipertrofia celular por estresse, gerando hipóxia e consequente inflamação subclínica ocasionando no aumento da infiltração de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 (IL-1), responsáveis por exacerbar a resistência à insulina (RI) (DE LUCA, 2008; QUEIROZ, 2009). O TNF- α se destaca por ativar o fator de transcrição kappa beta (NF- $\kappa\beta$), o que compromete ainda mais a captação de glicose, promove a RI e mantém a hiperglicemia crônica (FREITAS, CESCHINI e RAMALLO, 2014).

Para controle da homeostase, ocorrerá o influxo de glicose para as células não dependentes do GLUT 4, como por exemplo, as células renais que não são dependentes de insulina e possuem como transportador de glicose os tipos 1 e 2 (GLUT 1 e GLUT 2), incapazes de regular a entrada de glicose nas células, induzindo a glicotoxicidade intracelular. A expressão desses transportadores será aumentada, exacerbando a entrada de glicose nas células renais, a exemplo do

GLUT 2 que apresenta expressão estimulada pela hiperglicemia e possui alta afinidade com a glicose, e dos co-transportadores de sódio e glicose 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2), que são responsáveis pela reabsorção tubular de glicose (LAGRANHA *et al.*, 2007; MACHADO, SCHAAN e SERAPHIM, 2006). Assim, em pacientes com DM, há a manutenção da hiperglicemia e hiperfiltração pela reabsorção de glicose aumentada a nível tubular (VALLON, 2011).

As células não insulino-dependentes são incapazes de administrar o aumento excessivo de entrada de glicose quando se tem um quadro de RI e hiperinsulinemia, o que também leva a glicotoxicidade. (DONATE-CORREA *et al.*, 2015) A produção de substratos pela glicólise ativa duas vias energéticas adicionais à mesma, sendo elas: o ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias (TOTH e ATTA, 2015; BARBOSA *et al.*, 2010 e BARREIROS *et al.*, 2006). O meio hiperglicêmico promoverá a superativação das vias celulares de produção de energia. A hiperestimulação da glicólise e do ciclo de Krebs, resulta na produção exacerbada de dinucleotídeo flavina adenina reduzida (FADH₂) e nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), superalimentando a cadeia de transporte de elétrons (HIGGINS e COUGHLAN, 2014). Isso tudo gera espécies reativas de oxigênio (EROS) em grande quantidade, principalmente nas células renais, haja vista o seu grande número de mitocôndrias (CHE *et al.*, 2014). Nessas células a estimulação de mitocôndrias hiperpolarizadas com alto potencial redox, produzem mais adenosina trifosfato (ATP) e liberam altos níveis de ânion radical superóxido que dará origem aos demais tipos de ERONS, como o peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e o peroxinitrito, que podem mediar às lesões renais (SHARMA, 2016; LEVIN e DJURDJEV, 2012).

A hiperglicemia e a hiperlipidemia causam disfunção mitocondrial e produção excessiva de EROS, que é prejudicial ao DNA mitocondrial, com isso há o comprometimento da biogênese mitocondrial o que gera sua fissão, e contribui para a produção dessas organelas de forma defeituosa, podendo levar a deficiência de funções da cadeia de transporte de elétrons com redução da produção de ATP o que também causa a lesão e apoptose de células renais (HAN *et al.*, 2017).

Em um organismo normal, pela via do poliol, a glicose penetra a célula e é transformada em sorbitol pela enzima aldose redutase dependente de NADPH. O sorbitol é transformado em frutose em presença de NAD⁺. Em pacientes portadores de DM2, a alta atividade da aldose redutase e disponibilidade diminuída de NADPH

devido a hiperglicemia, desencadeiam um desequilíbrio redox pelo comprometimento da defesa antioxidante, uma vez que o NADPH também é um cofator importante para a regeneração do antioxidante glutathiona peroxidase (GSH). O aumento da relação NADH/NAD induz a produção de DAG que, por sua vez, ativa a proteína quinase C (PKC). Como produto final da via, a frutose foi recentemente relacionada aos marcadores de lesão renal (TOTH e ATTA, 2015).

A PKC estimula diversas vias de lesão nas células renais e irá aumentar a disponibilidade de óxido nítrico no rim diabético nos estágios iniciais da doença renal do diabetes (DRD) (GERALDES e KING, 2010), que por sua vez contribui para níveis aumentados de prostaglandinas E2, aumento da ação da angiotensina 2 (ANG 2) e ativação do fator vascular de crescimento, aumentando a permeabilidade, disfunção endotelial, hiperfiltração glomerular e albuminúria (NOH e KING, 2007; KANWAR *et al.*, 2011). O aumento da expressão de PKC ativa o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o inibidor fibrinolítico de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), aumentando a deposição de fibronectina, colágeno tipo I e IV, com acúmulo de matriz extracelular e consequente hipertrofia renal, glomeruloesclerose e fibrose renal (AGHADAVOD *et al.*, 2016).

Outra via que também é estimulada na presença do DM é a via das hexosaminas. Num quadro de hiperglicemia há a hiperestimulação da mesma provocando o excesso da produção da enzima N-acetil-glucosamina transferase (REIS *et al.*, 2008; AGHADAVOD *et al.*, 2016), que promove modificações nas proteínas celulares aumentando a transcrição de TNF- α e TGF- β induzindo danos renais por estresse oxidativo e superprodução de proteínas da MEC (TOTH e ATTA, 2015; REIS *et al.*, 2008; LIMA, 2012).

Os produtos de glicação avançada (PGA) são uma classe de toxina urêmica (ARSOV *et al.*, 2014) que deve ser removida dos tecidos, após o seu metabolismo, na forma do intermediário PGAs de segunda geração e devem ser excretados na urina por serem altamente reativos. Num paciente com insuficiência renal, essa remoção fica abalada o que acarreta em concentrações elevadas no soro e tecidos (NEGRE-SALVAYRE *et al.*, 2009). Este quadro induz uma modificação das estruturas e funcionalidades de proteínas extracelulares e componentes celulares como carboidratos, lipídeos, proteínas e nucleotídeos gerando dano celular diretamente. Os PGAs formados a partir de proteínas de MEC, apresentam hidrólise enzimática diminuída por alteração nas estruturas proteicas, alteração esta que é

responsável por acúmulo no espaço extracelular, aumento de MEC, glomeruloesclerose e, conseqüentemente, fibrose renal (KANWAR *et al.*, 2011).

A hiperglicemia crônica também induz a síntese aumentada de ANG 2 e seus receptores por células glomerulares, mesangiais e podocitárias além de aumentar a expressão de renina e angiotensinogênio nas células mesangiais, o que eleva a ANG 2 intra-renal, mecanismo exacerbado pelo acúmulo de EROS e de tecido adiposo, órgão sintetizador de ANG 2 (NOH e KING, 2007; ZHU e SCHERER, 2018) esta elevação contribui para a ativação anormal do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) acentuando os danos renais mecânicos pela elevação da pressão arterial. Ainda pela ANG 2 há a produção de ERONS e hiperplasia e hipertrofia tardia das células através do estímulo de TGF- β , IL-6 e *upregulation* de NF- κ β (CHAWLA, SHARMA e SINGH, 2010).

O paciente diabético também vai sofrer alterações hemodinâmicas que podem levar a lesão renal, lesões estas que inicialmente provocam hiperperusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular, que são responsáveis pelas alterações funcionais e estruturais dos glomérulos resultando em excreção urinária de albumina, aumento da TFG com subsequente redução, hipertrofia glomerular, expansão mesangial, lesão podocitária, glomeruloesclerose e fibrose renal (LIM, 2014; BAKRIS, 2011).

As ações da ANG 2, induzidas pelo estresse oxidativo, resultam em um aumento da pressão sanguínea nas arteríolas aferentes que, por sua vez, causam aumento da pressão arterial sistêmica, hiperperusão e hiperfiltração glomerular com conseqüente proteinúria, levando a DRD progressiva (MARIC-BILKAN, 2013).

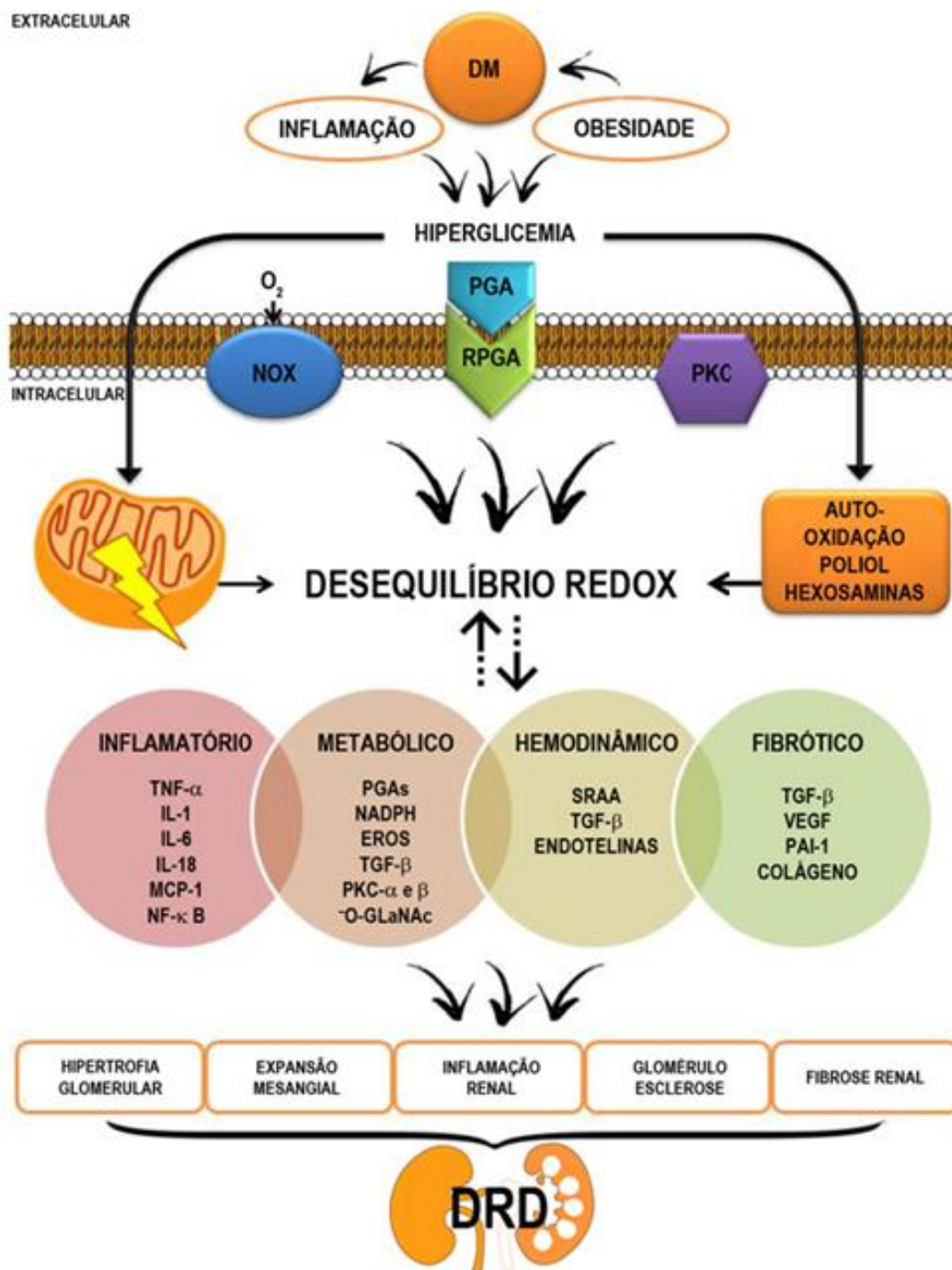


Figura 1: Mecanismos que levam ao desequilíbrio redox originando a doença renal dialítica.

Fonte: AMORIM *et al.*, 2019

6.2 DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Atualmente está bem determinado que a HA é o principal fator para a progressão da doença renal (KAPLAN, 2002). Sua fisiopatogenia se encontra através da proliferação miointimal ou pela necrose fibrinóide podendo levar a nefrosclerose maligna (BORTOLOTTI, 2005) e a nefrosclerose benigna através da arteriosclerose hialina de forma mais lenta e menos agressiva (CAETANO *et al.*, 2001). Em conjunto, são denominadas nefrosclerose hipertensiva e determinam um importante contingente de portadores de disfunção renal, devido à alta prevalência da hipertensão, o que caracteriza a segunda causa, logo após a nefropatia diabética, de pacientes que iniciam o procedimento de hemodiálise anualmente, (BORTOLOTTI, 2008).

O principal mecanismo de agravamento de doença renal pela hipertensão está relacionado à perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, o que provoca um aumento do volume sanguíneo, além da sobrecarga salina. Outras possíveis formas de agravo são pela maior produção de vasoconstritores, como a ANG 2, a diminuição de vasodilatadores, como as prostaglandinas, e alterações na função endotelial com síntese prejudicada do óxido nítrico (KAPLAN, 2002; RITZ, 2003)

Para Field (2004, p.103-104) o estresse contínuo causado pela pressão arterial elevada gera lesão tecidual e lesões arteriolares com consequente isquemia. A nível glomerular, a isquemia causa pregueamento da membrana basal, atrofia arteriolar aferente podendo levar a esclerose glomerular. Além de, a nível tubular, gerar atrofia, alterações inflamatórias, fibrose, podendo levar a um quadro de nefrosclerose.

A tensão mecânica via hipertensão, o excesso de glicose, a inflamação e as EROS aumentam substancialmente a produção de ANG 2 em células renais e contribuem para a hiperativação do SRAA (CHAWLA, SHARMA e SINGH,2010; MÁRQUEZ *et al.*, 2015) A ativação anormal do SRAA contribui para vasoconstrição vascular sistêmica e renal, e reabsorção renal de sódio através da interação com o receptor de angiotensina tipo 1, via liberação de aldosterona, com consequente aumento da PA, pressão intraglomerular e lesão renal (PADDA *et al.*, 2015).

As ações da ANG 2 sobre o desequilíbrio redox, via indução da produção do

O₂ pela ativação das enzimas NOXs local, induzem a disfunção endotelial (decorrente do desbalanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores) (NGUYEN *et al.*, 2013). A redução da síntese de óxido nítrico, potente vasodilatador, ocorre pelo aumento das EROS, que interage com o substrato BH₄ (receptor de eNOS) diminuindo a atividade da enzima eNOS. Além disso, ocorre ação direta do O₂ reduzindo o óxido nítrico a em peroxinitrito, e diminuindo sua disponibilidade, o que resulta em vasoconstrição (MARIC-BILKAN, 2013). Ainda, a síntese da endotelina 1 e o aumento da atividade do SNS, através da neuropatia periférica, complicação microvascular relacionada à hiperglicemia, contribui para a vasoconstrição sustentada (MARIC-BILKAN, 2013).

Efeitos adicionais sobre a hemodinâmica renal e sistêmica são exercidos pelos trocadores iônicos *sodium-hydrogen exchangers* (NHE). Esses são expressos em diversos tipos de células renais e agem na regulação da translocação de sódio (Na⁺) e hidrogênio (H⁺), fundamentais para diversas funções celulares. Entre as quais, a manutenção do pH intracelular, volume de líquido e sobrevivência celular (PARKER, MYERS e SCHELLING, 2015). Nas células da mácula densa os receptores NHE2 estão envolvidos no controle da renina e do sensor de sal, o mecanismo sugerido é que o encolhimento celular (desencadeado pela hipertonicidade) é o provável sinal que ativa a sinalização de liberação de renina (juntamente com a ação da ANG 2), induzindo a superativação SRAA e aumento da pressão intraglomerular, ativando a sinalização para o aumento da expressão dos receptores NHE nas células renais (ciclo vicioso) (PETI-PETERDI e HARRIS, 2010). Ademais, o excesso de sal, induzido pelos NHE na mácula densa, resulta em aumento do pH intracelular e despolarização celular e, conseqüentemente, ativação da produção de EROS pelas enzimas NOX (SEDEEK *et al.*, 2013).

6.3 OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estima-se que entre 80 e 90% dos indivíduos acometidos por DM-2 são obesos e o risco está diretamente associado ao aumento do IMC. Alterações do estilo de vida, enfatizando a alimentação e a prática de atividade física, quando associados ao aumento da expectativa de vida dos brasileiros apontam os principais responsáveis pelo aumento da prevalência do DM-2 no país (SARTORELLI e FRANCO, 2003).

As mudanças observadas no consumo alimentar no Brasil, com especial destaque para o aumento da densidade energética, maior consumo de carnes, leite e derivados ricos em gorduras e redução do consumo de cereais (MONDINI e MONTEIRO, 1995), frutas, verduras e legumes (MONTEIRO *et al.*, 2000a), constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes, independentemente do índice de massa corporal (GITTELSOHN *et al.*, 1998).

A elevada ingestão de gorduras saturadas e a baixa ingestão de fibras tem elucidado uma relação com a prevalência do DM (FESKENS e KROMHOUT, 1990). Entretanto, a qualidade dos lipídeos possui um papel importante no risco de desenvolvimento do diabetes. Estudos prospectivos demonstram correlação positiva entre consumo de gorduras saturadas e os níveis de glicemia (FESKENS e KROMHOUT, 1990) e maior risco de progressão de tolerância à glicose diminuída para o diabetes (TSUNEHARA *et al.*, 1991) e uma correlação negativa com o consumo de ácidos graxos Ω -3 (FESKENS *et al.*, 1991).

O sedentarismo tem sido apontado como um importante fator de risco para a obesidade (PRENTICE e JEBB, 1995) e diabetes (BAAN *et al.*, 1999; MANSON *et al.*, 1991). Os resultados do *Diabetes Prevention Program* de 2002 demonstraram uma redução de 58% da incidência dos casos de DM por meio do estímulo à dieta saudável e prática de atividades físicas, sendo essa medida significativamente mais efetiva do que o uso da metformina na prevenção primária do DM-2. Tuomilehto *et al.* (2001), observaram que a perda de peso em torno de 3 a 4kg em 4 anos reduziu em 58% a incidência do diabetes em população de alto risco.

6.4 OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os mecanismos envolvidos entre a obesidade e a pré-disposição a HA não estão bem esclarecidos, mas suas relações são bem evidentes. A provável causa está no fato de que a obesidade está relacionada a altos índices de insulina no sangue, uma consequência da RI, isso provoca aumento da reabsorção de sódio no sistema tubular, o que eleva a pressão por aumento da volemia (BRENNER *et al.*, 1988).

A causa da sensibilidade ao sal ainda no obeso não é conhecida, porém o óxido nítrico parece ter também uma participação importante nesse mecanismo (BURGOS *et al.*, 2014). Já foi demonstrado que a produção de óxido nítrico está diminuída na hipertensão arterial. Por outro lado, foi descrito polimorfismo no promotor induzível da óxido nítrico sintase, sugerindo a associação desse polimorfismo com a HA essencial (RUTHERFORD *et al.*, 2001)

Outros possíveis fatores etiológicos do aumento da PA no obeso seriam elevados índices de renina plasmática e a atividade de catecolaminas aumentada (PI-SUNYER, 1993). Além disso, adipocinas como a leptina contribuem para a hipertensão induzida por obesidade pela ativação do SRAA e Sistema Nervoso Simpático (SNS) (HALL *et al.*, 2019). A leptina, produzida no tecido adiposo tem sido relacionada a elevações do tônus simpático, além de promover retenção de sódio, aumento da PA e frequência cardíaca (HALL, HILDEBRANDT e KUO, 2001). A leptina também parece estar relacionada à HA, agindo no sistema nervoso central e aumentando o tônus adrenérgico (AIZAWA-ABE *et al.*, 2000).

O estado hiperadrenérgico pode ser um mecanismo fisiológico de compensação, que desencadeia termogênese no sentido de limitar maior ganho no peso; (REAVEN,1993; HALL, 2004) porém, como consequência, também ocorre aumento da PA (BURGOS *et al.*, 2014).

Pessoas hipertensas exibem elevada vasoconstrição arteriolar mediada pelo aumento da atividade do SNS levando ao aumento da resistência vascular periférica. (TARAZI *et al.*,1970). Quando o fator da obesidade é somado nota-se a elevação da atividade simpática a nível renal (KRIEGER *et al.*,1995) também por ação da leptina aumentando da resistência vascular periférica e também da PA (DE COURTEN *et al.*,1997).

Alterações mecânicas intra-renais, especialmente em pacientes com obesidade visceral (ARNOLD, BSISSIE e SOONZ,1994), relacionadas ao acúmulo de gordura capsular e no interstício medular renal com elevação da pressão tecidual dos rins também estariam envolvidas na ativação do SRAA, além de promoverem um desvio da curva de natriurese pressórica facilitando a reabsorção tubular de sódio (GALVÃO e KOHLMANN JR., 2002).

Durante décadas, tem-se discutido a associação do aumento do IMC com fenótipos pró-trombóticos e pró-inflamatórios e não há mais dúvidas da associação entre obesidade severa e a micro inflamação crônica, assim como correlação com aterosclerose, HA, disfunção endotelial, aumento da viscosidade sanguínea, RI, entre outros. (FAINTUCH *et al.*, 2008)

Há evidências de que a obesidade central e a generalizada constituem um estado inflamatório crônico de baixa intensidade. O tecido adiposo, por meio das adipocitocinas, modula uma série de eventos fisiológicos e fisiopatológicos no organismo humano. (GAGLIARDI, 2004).

A expressão de receptores para TNF- α nos obesos é duas vezes maior que nos não obesos e há forte correlação da densidade de receptores de TNF- α com o IMC e com a circunferência abdominal (KERN *et al.*, 1995).

A IL-6 é secretada pelo tecido adiposo em condições não inflamatórias (BURGOS *et al.*, 2014). Sua administração em mulheres induz aumento do fibrinogênio, aumentando a viscosidade do sangue e o angiotensinogênio, levando à maior formação de angiotensina, que é um importante vasoconstritor (BURGOS *et al.*, 2014) contribuindo, assim para efeitos hipertensivos no paciente obeso.

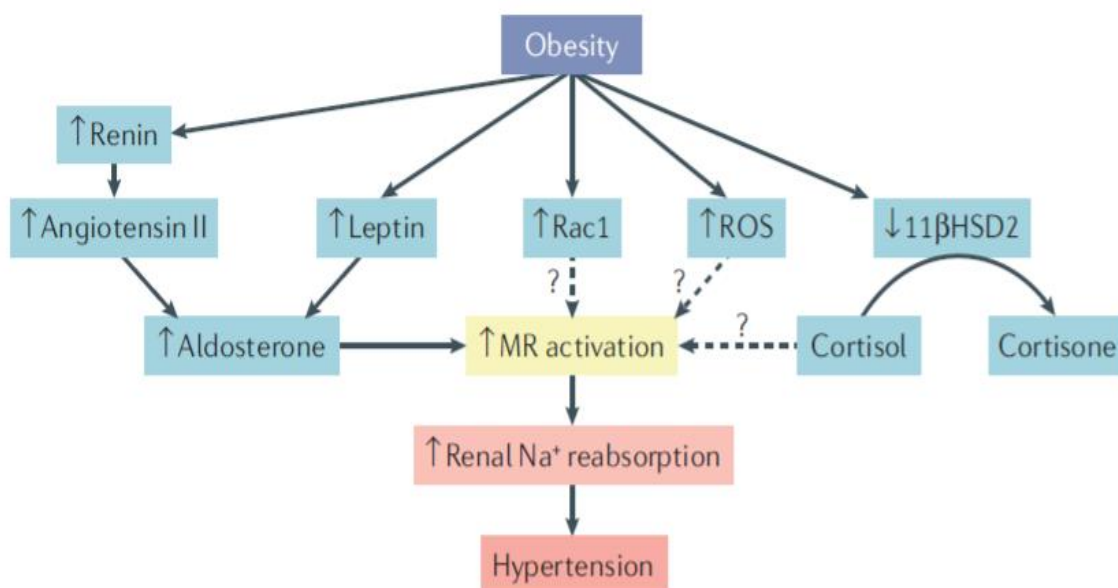


Figura 2: Mecanismos de hipertensão induzida pela obesidade, lesão renal e doença cardiovascular. O aumento da atividade do SNS estimula a reabsorção tubular renal de sódio, estimulando a liberação de renina, o que ativa o SRAA que estimula a reabsorção de sódio. A compressão renal também pode aumentar a reabsorção de sódio e contribuir para o aumento da liberação de renina e ativação do SRAA. O aumento da reabsorção de sódio leva a uma vasodilatação renal compensatória que, em combinação com o aumento da pressão, inicialmente provoca hiperfiltração e aumento da pressão hidrostática glomerular, que pode exacerbar ainda mais a lesão renal. (Fonte: adaptado de Hall et al., 2019).

POSSÍVEIS MECANISMOS GERADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA À OBESIDADE

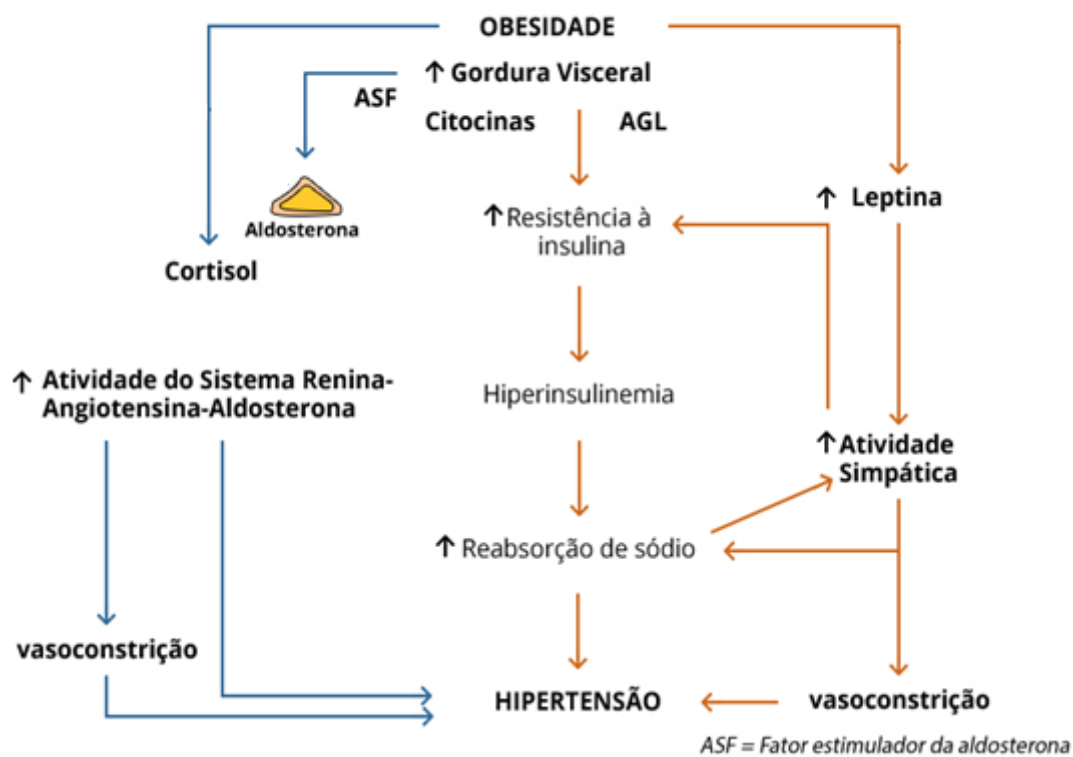


Figura 3: Mecanismos geradores de HA associada à obesidade

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes

6.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA E OBESIDADE

Estudos indicam que gordura perirenal, taxas elevadas de gordura visceral e gordura no seio renal comprimem os rins, ativam a SRAA e estimulam SNS que juntos medeiam o aumento da reabsorção de sódio, o que causa lesão renal (HALL, 2015; GARRISSON, 1987).

A adiposidade visceral causa compressão renal e consequente aumento da pressão intra-renal. O excesso de tecido adiposo no retroperitônio envolve os rins e penetra no hilo renal até a medula, causando compressão da mesma e aumento da pressão hidrostática do fluido intersticial renal. O excesso de gordura também aumenta a pressão intra-abdominal de forma geral, o que provoca mais compressão do aparelho urinário (KOPPLE, 2010; KOPPLE e FERROZE, 2011). A compressão física dos rins causa aumento da formação de matriz extracelular o que pode ainda exacerbar a compressão intra-renal e aumentar a pressão hidrostática do fluido intersticial. O aumento da pressão intra-renal, por sua vez, comprime a alça de Henle e os capilares peritubulares reduzindo o fluxo pelos túbulos e levando à reabsorção tubular de sódio (KOPPLE, 2010; HALL *et al.*, 2004; KOPPLE e FERROZE, 2011).

O sobrepeso e a obesidade estão associados a alterações renais hemodinâmicas, estruturais e histológicas, bem como desordens metabólicas e bioquímicas que predisõem à doença renal, mesmo com a função renal estando normal nos exames convencionais (KOPPLE e FERROZE, 2011; DECLÈVES e SHARMA, 2015). O angiotensinogênio é sintetizado primariamente no fígado, mas também é secretado em abundância pelo tecido adiposo, onde a expressão gênica é regulada pelos glicocorticoides (AUBERT *et al.*, 1997). O angiotensinogênio é clivado pela renina à angiotensina 1 e esta convertida a ANG 2 pela enzima de conversão da angiotensina, ambas as enzimas também expressas no tecido adiposo (KARLSSON, 1998). Assim, a ANG 2, produzida localmente no tecido adiposo, estimula a produção de prostaciclina pelos adipócitos e induz a diferenciação dos pré-adipócitos a adipócitos (AILHAUD, 1998) promovendo o desenvolvimento do tecido adiposo e o aumento da tensão arterial o que é observado com frequência na obesidade (AILHAUD, 1998).

Outro importante fator na fisiopatologia das complicações renais da

obesidade é a chamada “lipotoxicidade”, que se refere às desordens causadas pelo metabolismo exacerbado dos ácidos graxos em tecidos não adiposos, como músculo esquelético, ilhotas pancreáticas, miocárdio e possivelmente os rins. Em estados de “supernutrição”, o suprimento de ácidos graxos para estes tecidos excede as necessidades metabólicas, levando a um aumento compensatório da sua oxidação. O aumento do metabolismo dos ácidos graxos leva à produção e liberação de várias substâncias danosas às células, incluindo produtos da peroxidação lipídica e triglicérides, que podem induzir a apoptose e fibrose nos tecidos não adiposos como o tecido renal (KOPPLE, 2010; HALL *et al.*, 2004; KOPPLE e FERROZE, 2011).

Além de causar lesão renal, a obesidade pode acelerar a perda funcional renal em pacientes portadores de glomerulopatias. Em um estudo realizado em portadores de nefropatia por IgA confirmada por biópsia renal, os autores observaram que pacientes com IMC superior a 25kg/m^2 apresentavam maior probabilidade de desenvolver lesões histológicas mais complexas, HA e progressão para falência funcional renal relacionados a hiperfiltração e glomerulomegalia quando comparados aos pacientes magros (BONNET *et al.*, 2001).

A baixa vascularização presente em pacientes obesos causa hipóxia e aumento da inflamação além da liberação de citocinas adicionais. Adipócitos grandes sugerem uma limitada capacidade de hiperplasia levando a deposição ectópica desse tecido em órgãos como rins e fígado, causando lipotoxicidade através da liberação alterada de citocinas ou substâncias tóxicas ao metabolismo de lipídeos como as ceramidas. (D’SOUZA, NZIRORERA e KIENESBERGER, 2016)

A obesidade tem sido encarada como um estado inflamatório de baixa intensidade, pela produção de citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias como TNF- α , leptina, PCR e IL-6, cujas concentrações plasmáticas se encontram elevadas (WAHBA e MAK, 2007; LOPES, 2007). Os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, encontram-se diminuídos (WISSE, 2004).

A leptina é um hormônio derivado 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 séricos (WISSE, 2004). A leptina estimula o SNS e a retenção de sódio, aumenta o estresse 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

(WAHBA e MAK, 2007; WISSE, 2004).

Os níveis plasmáticos de IL-6 correlacionam-se com a RI e com a obesidade (WAHBA e MAK, 2007). Esta citocina aumenta a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e musculares lisas dos vasos, ativa o SRAA, efeitos conhecidos por promoverem lesão celular (WISSE, 2004; WASSMANN, STUMPF E STREHLOW, 2004). Outras citocinas, PAI-1, resistina e adiposina, por mecanismos de exacerbação da RI, aumento dos níveis das lipoproteínas, promoção de aterogênese e trombogênese, são também prováveis culpadas da lesão renal na obesidade, direta ou indiretamente (KERSHAW e FLIER, 2004).

A obesidade, portanto, proporciona um quadro clínico de pré-disposições a patologias que podem desenvolver doenças renais como um efeito secundário das mesmas ou mesmo diretamente.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão é possível observar que a doença renal, principalmente do tipo crônico, e a obesidade são condições patológicas que, quando estabelecidas no organismo, podem trazer consigo comorbidades que afetam significativamente a qualidade de vida do indivíduo. Os pontos em que estas duas condições patológicas se associam, entretanto, são aspectos não muito explorados pela comunidade científica e, a partir dos estudos abordados nessa revisão, pôde-se constatar suas relações diretas e também de forma indireta através de suas comorbidades em comum.

Em 1974, Weisinger *et al.* relataram, pela primeira vez, a associação entre obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e glomeruloesclerose segmentar focal e sugeriram que a obesidade poderia causar DRC. Posteriormente, outros autores confirmaram estes achados em alguns pacientes portadores de obesidade mórbida (MARCELO *et al.*, 2001; DORNFELD *et al.*, 1995). Entretanto, apenas recentemente este assunto voltou a ser discutido, possivelmente pela epidemia de obesidade que assola os dias atuais (GUEDES, *et al.*, 2010).

O controle da obesidade significa redução do risco cardiovascular em cascata, ou seja, a redução do peso resulta em melhoria de fatores de risco, tais como a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes, mas também resulta em diminuição da inflamação, do estresse oxidativo, da resistência à insulina, da microalbuminúria, da ativação do SRAA e, de forma geral, da probabilidade de evolução para a DRC (GUEDES, *et al.*, 2010).

Alterações hemodinâmicas caracterizadas por hiperfluxo e hipertensão intraglomerulares induzem glomeruloesclerose e proteinúria, as quais podem aumentar a velocidade de perda da função renal. Alternativamente, a compressão mecânica dos rins pela gordura visceral facilita a deposição de matriz extracelular na medula renal e o aumento da pressão intersticial. Como consequência, ocorre aumento da reabsorção de sódio e hipertensão arterial, com impacto desfavorável na evolução das doenças renais (HALL *et al.*, 2003; HALL *et al.*, 2002).

A hiperinsulinemia, promove a vasoconstrição da arteríola eferente e o aumento da expressão de fatores de crescimento, alterações estas responsáveis por hiperfiltração e expansão mesangial (JUNCOS e ITO, 1993). A hiperleptinemia,

associada ou não à resistência à leptina (RAHMOUNI *et al.*, 2005), aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas (WOLF *et al.*, 1999), além de contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial (PAULA *et al.*, 2006).

O acúmulo excessivo de lipídeos em tecidos não adiposos como o tecido renal impede os mecanismos de sinalização celular, podendo causar disfunção das células ou induzir apoptose (UNGER, 2002).

Nos últimos anos tornou-se evidente o papel do desequilíbrio redox e inflamação pós-exposição intermitente e crônica à hiperglicemia do DM como importante para a iniciação e perpetuação das complicações diabéticas, incluindo a doença renal diabética. Hoje apontados como os principais contribuintes para o desenvolvimento da doença renal diabética e progressão para DRD.

A inter-relação entre o desequilíbrio redox e a inflamação a partir da hiperglicemia processa-se através de mecanismos-chave que unem processos celulares e moleculares em uma cascata de alterações na bioenergética das células renais, causando alterações na morfologia extracelular, celular e mitocondrial, modulando a expressão genética, induzindo lesões, hipertrofia tecidual, fibrose e necrose renal (DURAN-SALGADO e RUBIO-GUERRA, 2014).

Dados de estudos experimentais, clínicos e populacionais demonstram claramente que a obesidade é uma força-motriz para desenvolvimento de DRC. A obesidade associada à hipertensão, diabetes e dislipidemia pode agir sinergicamente na evolução do risco de disfunção renal. Ela desencadeia uma cascata de mudanças intra-renais e hormonais que causam comprometimento da natriurese, aumentam a reabsorção de sódio, promovem a HA e levam à disfunção renal. O aumento de adiposidade visceral ativa o SNS e o SRAA, além de comprimir fisicamente os rins, alterando a hemodinâmica intra-renal e excreção de sódio (HALL *et al.*, 2014).

8 CONCLUSÃO

A doença renal se relaciona à obesidade diretamente através do acúmulo de tecido adiposo e também, de forma secundária, tendo em vista suas comorbidades como exemplo o diabetes mellitus tipo 2 e a hipertensão. Embora algumas associações ainda não tenham seus mecanismos muito bem elucidados, todos os pontos se entrecruzam na ideia de uma relação estreita entre a obesidade e a doença renal. Não obstante, estudos mais minuciosos se fazem necessários para que seja possível a criação de uma terapêutica que abranja ambas as condições, e que previna a piora do quadro patológico já existente nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Insuficiência renal crônica. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2083-insuficiencia-renal-cronica>>. Acesso em 02 nov. 2019.

SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO – VIGITEL. Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2018. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_risco.pdf>. Acesso em 16 dez. 2019.

HALL, John E. Et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature Reviews | Nephrology*. 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>>. Acesso em 25 abr. 2019.

OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC. Geneva: Best-set/ SNP, v.894, p.23 - 54, 3-5 jun.1998.

FIELD, Michael J. et al. Hipertensão e o Rim. In: _____. *O sistema renal: ciência básica e condições clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. 157p. Cap. 9, p.100-110.

FARIA, José B Lopes de. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, Campinas-SP*, 2001. v.23. n. 2. p 121-129.

YING, Hu. Et al. Increased Risk of Chronic Kidney Diseases in Patients with Metabolic Syndrome: A 3-year Prospective Cohort Study. *Current Medical Science*, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11596-019-2020-8>>. Acesso em 29 abr. 2019.

PAULA, Rogério Baumgratz de. Et al. Obesidade e doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, Setembro, 2006*. v.XXVIII. n 3. p.158-164

TENDÊNCIAS DO DIABETES MELLITUS NO BRASIL: O PAPEL DA TRANSIÇÃO NUTRICIONAL. *Caderno de Saúde pública*. Rio de Janeiro: v.19, 2003. p. S29 – S36. Suplemento 1

THOMÉ, Fernando Saldanha. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, São Paulo - SP*, 2019. v.41. n. 2. p 208-214.

FERREIRA, Sandra Roberta Gouvêa; ZANELLA, Maria Teresa. Sistema renina angiotensina aldosterona e nefropatia diabética. *Revista Brasileira de Hipertensão*. v.7, n.3, 2000. Disponível em <<http://departamentos.cardiol.br/DHA/publicacoes/7-3/013.pdf>>. Acesso em 17 set. 2019.

MILECH, Adolpho, et al. Doença Renal do Diabetes. Separata de: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo - SP: AC Farmacêutica LTDA, p. 154-173, 2015.

BORTOLOTTO, Luiz Aparecido. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Revista Brasileira de Hipertensão*: v.15(3): p.152-155, 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-3/21-criterios.pdf>>. Acesso em 30 set. 2019.

JÚNIOR, João Egídio Romão. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, São Paulo - SP*, 2004. v.26.n.3 Suplemento 1. p 1 -3.

FIELD, Michael J. et al. Filtração glomerular e insuficiência renal aguda. In: _____. *O sistema renal: ciência básica e condições clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. 157p. Cap. 5, p.58-68

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças renais: causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-renais>> Acesso em: 17 out. 2019.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira e FERREIRA, Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.15 n.1, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15n1/a24v15n1.pdf>> Acesso em:19 out. 2019

AMORIM, Rayne Gomes *et al.* Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, Desequilíbrio Redox e Inflamação. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 112, n. 5, p. 577-587, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000500577&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22 out. 2019.

ESCRIVÃO, Maria Arlete M.S, *et al.* Obesidade exógena na infância e na adolescência. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro - RJ, 2000. v.76 Suplemento 3. p. 305-310

SANJULIANI, Antônio Felipe. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Revista da SOCERJ – Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro – RJ, 2002. v 16. n 4. p.210-218.

JÚNIOR, Geraldo Bezerra da Silva. *et al.* Obesidade e doença renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Setembro, 2017. v.39. n 1. p.65-69

GUEDES, Anabela Malho. *et al.* O risco renal da obesidade. *Acta Médica Portuguesa*, 2010, v. 23. n. 5. p. 853-858

GALVÃO, Roberto e JÚNIOR, Osvaldo Kohlmann. Hipertensão arterial no paciente obeso. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2002. v.9, p. 262-267.

BURGOS, Paula Freitas Martins. *et al.* A obesidade como fator de risco para a hipertensão. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2014. v. 21. n.2. p.68-74.

OLIVEIRA, Fernanda Caledônio de; ALVES, Maria Dalva Santos e BEZERRA, Aline Pontes. Comorbidades e mortalidade de pacientes com doença renal: atendimento terceirizado de nefrologia*. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2009. v.22 (Especial-Nefrologia). p.476-80.

HOSTE, Eric AJ *et al.*, RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*, 2006. v. 10. n.3.