

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL**

**O RIM NA SÍNDROME METABÓLICA**

**Juiz de Fora**

**2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL**

**O RIM NA SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde-área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula  
Co-orientadora: Prof. Dra. Mônica Barros Costa**

**Juiz de Fora**

**2009**

Ezequiel, Danielle Guedes Andrade

O Rim na Síndrome Metabólica

Danielle Guedes Andrade Ezequiel. - 2009.

100 fl.

Dissertação (Mestrado Saúde Brasileira) - Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Síndrome X metabólica. 2. Obesidade. 3. Insuficiência  
renal crônica. I. Título.

CDU616 008.9

**DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL**

## **O RIM NA SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde-área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde.

Aprovada em 06 de fevereiro de 2009

### **BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

**Prof. Dra. Adriana Aparecida Bosco**  
Santa Casa de Belo Horizonte

---

**Prof. Dra. Hélydy Sanders Pinheiro**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

**Prof. Dra. Glauce Cordeiro Uihôa Tostes**  
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora

Aos meus filhos, Thiago e Marina, amores da minha vida.

Ao meu marido, José, pelo amor, incentivo e compreensão.

Aos meus pais, Ana Lúcia e Paulo, pelo apoio e amor incondicional.

## **Agradecimentos**

A Deus, por ter me dado força e perseverança para concluir esta importante etapa de minha vida.

Agradeço de forma especial, ao meu orientador prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pela dedicação, confiança e incentivo. Sendo um exemplo constante de competência, ética e profissionalismo.

À prof. Dra. Mônica Barros Costa, pela inestimável e importante colaboração na realização de todas as etapas deste trabalho.

Aos professores Dr. Marcus Gomes Bastos e Dr. Luiz Carlos Ferreira de Andrade, pelo constante incentivo e apoio em todo o processo de aprendizagem.

A prof. Darcília Nagem, pela dedicação e apoio aos alunos da pós-graduação.

Ao prof. Dr. Alfredo Chaoubah do Depto de Estatística – ICE – UFJF, pelo auxílio na análise estatística.

À nutricionista Anita Baptista Soares, pela colaboração decisiva na realização e obtenção dos resultados desta pesquisa.

À prof. Dra. Oscarina da Silva Ezequiel, pelo incentivo e ajuda ao longo de toda caminhada.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde pelos ensinamentos importantes para minha formação acadêmica.

À colega de pós-graduação, Natália Fernandes, pela colaboração na análise estatística.

À amiga e colega de mestrado Regina Coeli Machado, pela parceria e apoio em todas as etapas deste trabalho, tendo sempre um gesto ou uma palavra amiga nos momentos de desafio.

Aos acadêmicos do curso de Medicina da UFJF, Felipe Fernandes Leão e Edwiges Motta Santos pelo empenho e dedicação, decisivos para a realização deste trabalho.

À amiga Fernanda Campos Machado, pelo carinho e pelos ensinamentos em Informática e EndNote.

Aos pacientes participantes da pesquisa, meus principais colaboradores, meu afeto e eterna gratidão.

À fundação IMEPEN, pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meus mais sinceros agradecimentos.

## Resumo

**Introdução:** A influência da síndrome metabólica sobre a hemodinâmica renal de pacientes não diabéticos tem sido pouco estudada.

**Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo avaliar parâmetros metabólicos e renais em portadores de síndrome metabólica antes e após perda ponderal.

**Material e métodos:** Foram avaliados 35 indivíduos portadores de SM, antes e após três meses de prescrição de dieta hipocalórica, visando redução mínima de 5% do peso corporal. No período basal, bem como após o período de dieta, foram avaliados: glicose de jejum e 2 horas após 75 g de glicose, insulina, ácido úrico e perfil lipídico. Dentre os parâmetros renais foram avaliadas a microalbuminúria e a depuração de creatinina antes e após sobrecarga protéica aguda para avaliação da reserva funcional renal.

**Resultados:** Foram constituídos dois grupos: pacientes que atingiram a meta de perda de peso (grupo respondedor, n=14) e pacientes que não perderam peso (grupo não respondedor, n=21). No grupo respondedor, houve redução da microalbuminúria de  $109 \pm 123,2$  mg/24h (mediana=163 mg/24h) para  $10 \pm 6,1$  mg/24 h (mediana=11 mg/24h), no período basal e após perda de peso, respectivamente ( $p=0,01$ ). No período basal, a depuração da creatinina foi  $122 \pm 66,5$  ml/min e  $117 \pm 45,0$  ml/min, antes e após sobrecarga protéica aguda ( $p=0,443$ ). Após perda de peso, estes valores foram  $93 \pm 35,6$  ml/min e  $96 \pm 41,7$  ml/min, antes e após sobrecarga protéica aguda, respectivamente ( $p=0,776$ ). Após perda de peso, além da redução da depuração da creatinina ( $122 \pm 66,5$  ml/min vs  $93 \pm 35,6$  ml/min ( $p=0,001$ ), foram observados aumento dos níveis de HDL colesterol de  $43 \pm 11,7$  para  $52 \pm 10,8$  ( $p=0,039$ ), redução dos níveis de triglicérides de  $189 \pm 79,4$  mg/dl para  $142 \pm 77,8$  mg/dl ( $p=0,031$ ), dos níveis de ácido úrico de  $5 \pm 1,2$  mg/dl para  $4 \pm 1,1$  mg/dl ( $p=0,057$ ) e do HOMA-IR, de  $3,0 \pm 2,12$  para  $1,6 \pm 0,66$ , respectivamente ( $p=0,057$ ). No grupo não respondedor, a microalbuminúria foi de  $78 \pm 79$  mg/24 h (mediana=174 mg/24 h) e  $78 \pm 86$  mg/24 h (mediana=97 mg/24 h), no período basal e após três meses ( $p=0,99$ ). A depuração da creatinina no período basal foi  $102 \pm 29,9$  ml/min e  $96 \pm 24,2$  ml/min, antes e após sobrecarga protéica aguda, respectivamente ( $p=0,125$ ). Após intervenção, a depuração da creatinina antes e após sobrecarga protéica aguda foi  $98 \pm 31,8$  ml/min e  $86 \pm 31,1$  ml/min, respectivamente ( $p=0,355$ ). De modo oposto ao grupo respondedor, neste grupo a depuração da creatinina não se modificou ao longo do estudo ( $102 \pm 29,9$  ml/min vs  $98 \pm 31,8$  ml/min) ( $p=0,95$ ). Da mesma forma, os parâmetros metabólicos como HDL colesterol ( $43 \pm 8,4$  vs  $41 \pm 9,8$  mg/dl), triglicérides ( $206 \pm 98,0$  vs  $224 \pm 140,5$  mg/dl), ácido úrico ( $5 \pm 0,9$  vs  $5 \pm 1,2$  mg/dl) e HOMA-IR ( $3,4 \pm 2,8$  vs  $2,3 \pm 2,6$ ) foram semelhantes no período basal e após três meses.

**Conclusão:** Na mostra estudada, indivíduos não diabéticos portadores de síndrome metabólica apresentavam elevada prevalência de microalbuminúria e hiperfiltração glomerular, alterações estas atenuadas pela perda ponderal.

**Palavras-chave:** Síndrome Metabólica. Obesidade. Doença Renal Crônica.



## Abstract

**Introduction:** Studies concerning the influence of the metabolic syndrome on renal hemodynamics in non-diabetic patients are scarce.

**Objectives:** The objective of this study was to evaluate metabolic and renal parameters in patients with metabolic syndrome before and after weight loss.

**Material and methods:** Thirty five patients with metabolic syndrome were evaluated before and after 3 months on a hypocaloric diet in order to achieve at least 5% of body weight loss. At baseline as well as after 3 months on diet, samples for fasting glucose, glucose 2 hours after a 75g oral glucose load, insulin, uric acid and lipid profile were collected. Among renal parameters, microalbuminuria and creatinine clearance were measured before and after acute protein overload to estimate the renal functional reserve.

**Results:** Two groups were constituted: patients that reached the goal of weight loss (responder group, n=14) and patient that did not lose weight (non-responder group, n=22). In the responder group, there was reduction of the microalbuminuria from  $109\pm 123.2$  mg/24h (median=163 mg/24h) to  $10\pm 6.1$  mg/24 h (median=10.4 mg/24h), in the basal period and after weight loss, respectively (p=0.01). The creatinine clearance was  $122\pm 66.5$  ml/min, in the basal period and  $117\pm 45.0$ ml/min, after acute protein overload (p=0.443). After weight loss, these values were  $93\pm 35.6$  ml/min and  $96\pm 41.7$ ml/min, before and after acute protein overload, respectively (p=0.776). After weight loss besides the significant reduction on basal creatinine clearance ( $122\pm 66.5$  ml/min vs  $93\pm 35.6$  ml/min) (p=0.001), there were increase in HDL cholesterol levels from  $42.8\pm 11.7$  to  $51.8\pm 10.8$  (p=0.039), and reduction in triglycerides levels from  $189\pm 79.4$  mg/dl to  $142\pm 77.8$  mg/dl (p=0.031), uric acid from  $5\pm 1.2$  mg/dl to  $4\pm 1.1$  mg/dl (p=0.057) and HOMA-IR, from  $3.0\pm 2.1$  to  $1.6\pm 0.7$ , in the baseline and after weight loss, respectively (p=0.057). In the non-responder group, microalbuminuria was  $78\pm 79$  mg/24 h (median=174 mg/24 h) and  $78\pm 86$  mg/24 h (median=97 mg/24 h), in the baseline and after three months (p=0.99). The baseline creatinine clearance was  $102\pm 29.9$  ml/min and  $96\pm 24.2$ ml/min (p=0.125) before and after acute protein overload, respectively. After 3 months, creatinine clearance before and after acute protein overload were  $98\pm 31.8$  ml/min and  $86\pm 31.1$  ml/min, respectively (p=0.355). Differently from responders, in non-responders group, the baseline creatinine clearance did not modify throughout the study ( $102\pm 29.9$  ml/min vs  $98\pm 31.8$  ml/min) (p=0.95). In the same way, the metabolic parameters, HDL cholesterol ( $43\pm 8.4$  vs.  $41\pm 9.8$  mg/dl), triglycerides ( $206\pm 98.0$  vs.  $224\pm 140.5$  mg/dl), uric acid ( $5\pm 0.9$  vs.  $5\pm 1.2$  mg/dl) and HOMA-IR ( $3.4\pm 2.8$  vs.  $2.3\pm 2.6$ ) were similar at the baseline and after 3 months on hypocaloric diet.

**Conclusion:** Non-diabetic individuals with metabolic syndrome presented high prevalence of microalbuminuria and glomerular hyperfiltration, which were attenuated by weight loss.

**Key Words:** Metabolic Syndrome. Obesity. Chronic Kidney Disease.

## Lista de abreviaturas

AVC	– Acidente Vascular Cerebral
DCV	– Doença Cardiovascular
DM	– Diabetes Mellitus
DRC	– Doença Renal Crônica
GESF	_ Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HA	– Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	_ <i>High Density Lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HOMA- IR	_ <i>Homeostasis Model Assessment</i> para resistência insulínica
IMC	– Índice de Massa Corpórea
IGF-1	_ Fator de Crescimento semelhante à Insulina
MAPA	– Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
NR	– Não Respondedores
PAD	– Pressão Arterial Diastólica
PAS	– Pressão Arterial Sistólica
PAI-1	_ <i>Plasminogen Activator Inhibitor Type 1</i>
TNFR-2	_ Receptor do Fator de Necrose Tumoral tipo 2
R	_ Respondedores
RFR	– Reserva Funcional Renal
SM	– Síndrome Metabólica
SRAA	– Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TGF $\beta$ 1	_ Fator de Crescimento Tumoral $\beta_1$

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>13</b>
2.1 ASPECTOS GERAIS SÍNDROME METABÓLICA .....	13
2.2 PREVALÊNCIA DA SM .....	15
2.3 RELAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA COM DOENÇA CARDIOVASCULAR .....	16
2.4 O RIM SÍNDROME METABÓLICA .....	17
2.5 MECANISMOS DA LESÃO RENAL NA SÍNDROME METABÓLICA .....	20
2.5.1 Mecanismos hemodinâmicos .....	20
2.5.2 Fatores ligados a dislipidemia .....	23
2.5.3 Mecanismos ligados à resistência insulínica .....	25
2.5.4 Mecanismos ligados à inflamação .....	26
<b>3 HIPÓTESE .....</b>	<b>29</b>
<b>4 OBJETIVO .....</b>	<b>30</b>
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
5.1 AMOSTRA ESTUDADA .....	31
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	32
5.2.1 Inclusão .....	32
5.2.2 Exclusão .....	32
5.3 Procedimentos .....	33
5.4 ESTATÍSTICA .....	35
5.5 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA .....	35
<b>6 RESULTADO E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>7 COMENTÁRIOS FINAIS .....</b>	<b>37</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>9 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>
<b>10 ANEXOS .....</b>	<b>47</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é definida pela combinação de três ou mais dos seguintes elementos: obesidade abdominal, níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg/dl}$ , níveis de colesterol HDL  $< 40\text{mg/dl}$  nos homens e  $< 50\text{mg/dl}$  nas mulheres, pressão arterial sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$  ou diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$  e glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dl}$  [EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III), 2001].

O interesse no estudo da relação entre a SM e o comprometimento da função renal de indivíduos obesos deve-se à frequente associação de obesidade abdominal com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial (HA), principais causas de doença renal crônica (DRC) em todo o mundo (CHOBANIAN et al., 2003).

As alterações funcionais renais em obesos com ou sem SM parecem ser precoces e caracterizadas por aumento do fluxo plasmático renal, aumento da reabsorção tubular de sódio e hiperfiltração glomerular (CHAGNAC et al., 2003; HALL et al., 2004) com conseqüente redução da reserva funcional renal (RFR). A RFR se traduz pela potencialidade em aumentar a taxa de filtração glomerular de um valor basal para um valor máximo após um estímulo. Tal fato ocorre fisiologicamente em humanos após uma sobrecarga oral de proteína ou pela infusão de aminoácidos (BOSCH et al., 1983).

Além disso, a SM parece estar envolvida diretamente na gênese da lesão renal dos obesos através de mecanismos ligados à lipotoxicidade, à resistência insulínica e à inflamação (MUNTNER et al., 2000; LIN et al., 2006; SARAFIDIS e RUILOPE, 2006). Todavia, estes mecanismos ainda não estão totalmente elucidados e novos estudos são necessários para o melhor entendimento do papel da SM na indução e progressão da lesão renal. Portanto, julgamos relevante avaliar o impacto da perda ponderal sobre parâmetros metabólicos e hemodinâmicos renais em uma amostra de pacientes obesos portadores da SM. O melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na gênese do dano renal induzido pela SM poderá

orientar a criação de protocolos e o estabelecimento de condutas que visem à prevenção da doença renal crônica (DRC) em nosso meio.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Aspectos gerais da Síndrome Metabólica**

A obesidade é uma doença de alta prevalência na atualidade que tem atingido proporções epidêmicas, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, estando relacionada a elevados índices de morbimortalidade cardiovascular (HUBERT et al., 1983; JONSSON et al., 2002; OGDEN, CARROLL e FLEGAL, 2003). Diversos autores têm mostrado que o acúmulo de gordura visceral constitui um importante indicador de risco tanto metabólico quanto cardiovascular (LARSSON, 1991; NISHINA et al., 2003; SIRONI et al., 2004).

Em 1988, Gerald Reaven cunhou o termo síndrome X para designar a frequente associação entre hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e doença aterosclerótica e estabeleceu a correlação da mesma com a presença de resistência insulínica (REAVEN, 1988). Posteriormente, uma série de anormalidades clínicas e fisiopatológicas, tais como obesidade central, hiperuricemia, microalbuminúria, doença hepática gordurosa não alcoólica, estados pró-trombóticos, pró-inflamatórios, disfunção endotelial e a síndrome dos ovários policísticos, foi associada ao espectro da síndrome, sendo, atualmente, a nomenclatura síndrome metabólica (SM) a mais utilizada (ALBERTI, ZIMMET e SHAW, 2006).

Ao longo dos anos, diversos critérios para definição da SM e para os pontos de corte dos parâmetros diagnósticos da mesma têm sido propostos. A Organização Mundial de Saúde (ALBERTI e ZIMMET, 1998) define SM como a presença de distúrbio da homeostase da glicose e/ou resistência insulínica associada a pelo menos dois dos seguintes componentes:

§ Hipertensão arterial, definida como pressão arterial (PA)  $\geq 140/90$  mmHg ou uso de anti-hipertensivos.

- § Dislipidemia, definida como níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg/dl}$  ou níveis de colesterol HDL  $< 35\text{mg/dl}$  nos homens e  $< 39\text{mg/dl}$  nas mulheres.
- § Índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30\text{kg/m}^2$  e/ou razão cintura/quadril maior que 0,9 nos homens e maior do que 0,85 nas mulheres.
- § Microalbuminúria, ou seja, excreção de albumina em amostra noturna de urina  $> 20\text{mcg/min}$  ou relação albumina/creatinina  $\geq 30\text{mg/g}$ .

Posteriormente, em 2001, o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) sugeriu novos critérios diagnósticos e definiu a SM como sendo a combinação de pelo menos três dos seguintes elementos:

- § Obesidade abdominal, ou seja, circunferência abdominal maior que 102 cm no sexo masculino e maior que 88 cm no sexo feminino.
- § Níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg/dl}$ .
- § Níveis de colesterol HDL  $< 40\text{mg/dl}$  nos homens e  $< 50\text{mg/dl}$  nas mulheres.
- § Pressão arterial sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$  ou diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$ .
- § Glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dl}$ , ressaltando que a presença de diabetes mellitus não exclui o diagnóstico de SM

Recentemente, a International Diabetes Federation (IDF) propôs a presença da obesidade abdominal como critério indispensável para o diagnóstico da SM e que seus valores de referência fossem adequados às diferenças étnicas entre os indivíduos. Para a população brasileira, foram sugeridos 80 cm para as mulheres e 90 cm para os homens (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2007).

Também foi proposto alteração no ponto de corte da glicemia de jejum de 110mg/dl para 100mg/dl, seguindo a orientação da American Diabetes Association (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

Em nosso meio, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) recomenda o critério do NCEP-ATPIII pela sua simplicidade e praticidade (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005). Logo, adotaremos esta classificação por se tratar de um instrumento baseado em critérios clínicos objetivos e em exames laboratoriais de menor custo.

## 2.2 Prevalência da SM

A prevalência da SM tem aumentado de forma crescente, como possível consequência da atual pandemia de obesidade que acomete as diferentes populações, sendo bastante variável em função da etnia e dos critérios utilizados para seu diagnóstico (OGDEN et al., 2003).

Em um estudo de coorte prospectivo, conduzido na Finlândia, com a participação de 1.209 homens não diabéticos e sem doença cardiovascular, com idade entre 42 e 60 anos, foi demonstrado prevalência da SM de 8,8%, quando se utilizaram os critérios do NCEP-ATPIII. Entretanto, quando os autores adotaram os critérios da OMS nesta mesma população, este percentual se elevou (LAKKA et al., 2002).

De acordo com dados do National Health and Examination Survey (NHANES III), em uma amostra de 1.677 indivíduos americanos, com idade acima de 20 anos, no período de 1988 a 1994, a prevalência da SM na população geral foi de 23,7%, variando de acordo com a etnia, sendo de 31,9% nos americanos com ascendência latina; 23,8% nos brancos não hispânicos e de 21,6% em indivíduos de origem africana. A maior prevalência foi de 55,2% entre os índios americanos na faixa etária de 45 a 74 anos, segundo descrição do Strong Heart Study (CHEN et al., 2004).

De maneira semelhante, em um estudo canadense com a participação de 1.276 indivíduos de etnias variadas, foi evidenciado prevalência de SM de 25,8%, variando de 11% entre indivíduos de ascendência chinesa a 41,6% entre os nativos indígenas (BLOOMGARDEN, 2004).

Recentemente, outros autores confirmaram a menor prevalência de SM na população oriental. Em estudo realizado com a participação de 6.980 indivíduos japoneses, com idade entre 30 e 70 anos, foi evidenciado prevalência de SM de 12,8% (TANAKA et al., 2006).

Da mesma forma, o estudo InterASIA, que incluiu 15.540 adultos chineses, entre 35 e 74 anos, demonstrou uma prevalência de SM de 13,7%, com predomínio em indivíduos do sexo feminino (GU et al., 2005). Ao contrário, na maioria das outras publicações, a prevalência de SM é maior nos homens (AL-LAWATI et al., 2003; ILANNE-PARIKKA et al., 2004).



No contexto da inter-relação entre SM e rim, estudo seccional retrospectivo de 202 pacientes em início de terapia renal substitutiva encontrou uma prevalência de SM de 70% na população estudada, entretanto a maioria dos pacientes avaliados era diabética (YOUNG et al., 2007).

Em resumo, a prevalência da SM varia significativamente nos diversos estudos, em função do tipo de população estudada, da faixa etária e dos critérios utilizados para seu diagnóstico, sugerindo, contudo, ser mais prevalente nos descendentes latinos e em índios americanos e menos prevalente em asiáticos e seus descendentes, possivelmente em função de hábitos de vida diferentes.

### **2.3 Relação da síndrome metabólica com doença cardiovascular**

A SM gera grande impacto sobre a morbimortalidade cardiovascular (ISOMAA et al., 2001; LAKKA et al., 2002; GIRMAN et al., 2004; VITARIUS, 2005; JEPPESEN et al., 2006; SARTI e GALLAGHER, 2006). Desta forma, Lakka et al. (2002) observaram aumento de 12% na mortalidade cardiovascular em indivíduos portadores da SM, quando comparados com a população geral. De forma semelhante, estudo prospectivo finlandês (ISOMAA et al., 2001) que incluiu 3.606 indivíduos, acompanhados por sete anos, constatou aumento de três vezes no risco de doença cardiovascular e infarto agudo do miocárdio em portadores de SM.

Recentemente, estudo prospectivo realizado pela Universidade de Londres avaliou 5.128 homens com idade entre 40 e 59 anos, sem história prévia de doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) ou DM2. Em 20 anos de acompanhamento, foram diagnosticados 763 eventos coronarianos (14,8%), 291 eventos isquêmicos cerebrais (6%) e 299 casos de diabetes (6%), tendo sido a SM identificada em 26% dos homens. Nessa subpopulação, composta de 1.333 homens, no decorrer do estudo, 35,5% dos indivíduos desenvolveram coronariopatia, 34,7% evoluíram com AVC e 53,9% desenvolveram DM2. Assim, neste estudo, a SM se correlacionou com aumento significativo do risco de coronariopatia, isquemia cerebral e, particularmente, de DM2, sendo o risco para estes eventos diretamente proporcional ao número de componentes da síndrome (WANNAMETHEE et al., 2005).

Da mesma forma, outros autores, estudando 890 indivíduos não diabéticos, com critérios para diagnóstico da SM, observaram que 144 (16%) participantes da pesquisa desenvolveram diabetes ao longo do seguimento de quatro anos. Neste estudo, a insulinemia, o peso corporal e o perfil lipídico apresentaram correlação positiva com a incidência de diabetes, sem existir, contudo, relação significativa com a pressão arterial (HANSON et al., 2002).

Além da associação com eventos coronarianos e com o risco de desenvolvimento de DM2, a SM exibe correlação com eventos cerebrovasculares. Estes dados foram recentemente confirmados por CHEN et al. (2006), ao acompanharem uma população de 3.453 indivíduos portadores de SM por um período de dez anos. Ao final do seguimento, os autores observaram que 4% dos pacientes desenvolveram AVC isquêmico e que o risco de eventos isquêmicos cerebrais aumentava com o número de componentes da síndrome.

Dessa forma, a SM parece estar associada ao risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e de DM2. Todavia, a relação da SM com o risco de lesão renal em indivíduos não diabéticos tem sido pouco estudada.

## **2.4 O rim na síndrome metabólica**

O interesse pela possível participação da SM no comprometimento da função renal de indivíduos obesos deve-se à freqüente associação de obesidade abdominal com DM2 e HA, importantes causas de doença renal crônica em todo o mundo (CHOBANIAN et al., 2003). Entretanto, poucos estudos avaliaram a estrutura e a função do rim nos obesos em período anterior ao desenvolvimento do diabetes (KURELLA, LO e CHERTOW, 2005).

Em 1974, Weisinger et al. relataram a associação de obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e sugeriram que a obesidade poderia ser causa de DRC. No entanto, nem todos os pesquisadores consideravam a obesidade como causa de glomerulopatia.

Há duas décadas, afirmava-se que a presença de proteinúria em obesos era uma manifestação rara, relacionada à GESF idiopática e, muitas vezes, associada à nefropatia diabética (DORNEFELD, 1995). Esta concepção foi modificada em 2001, quando outros autores publicaram uma extensa revisão, envolvendo 6.618 biópsias

renais realizadas entre 1986 e 2000. Nesse estudo, os patologistas observaram aumento de dez vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade, em biópsias do ano 2000, quando comparadas àquelas do ano 1986 (KAMBHAM et al., 2001).

Posteriormente, ao estudarem um grupo de indivíduos portadores de obesidade mórbida antes e após a realização de cirurgia bariátrica, Chagnac et al. (2003) evidenciaram elevação da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e da albuminúria nessa população, com melhora significativa destes parâmetros após a perda de peso.

Esta associação também foi confirmada em obesos portadores da SM. Em estudos epidemiológicos, os autores observaram correlação positiva entre SM e microalbuminúria em índios americanos. Os indivíduos com três ou mais componentes da SM apresentavam risco duas, três vezes maior para microalbuminúria quando comparados aos indivíduos não portadores da síndrome (HOEHNER et al., 2002).

Chen et al. (2004) também identificaram uma forte e significativa associação entre SM e risco para doença renal crônica e microalbuminúria, mostrando que esse risco se eleva progressivamente, à medida que aumenta o número de componentes da SM, independentemente da presença de DM e HA. No entanto, o estudo não permitiu estabelecer a relação de causa e efeito entre SM e DRC.

Mais recentemente, outros autores, estudando uma população de 6.980 japoneses, sugeriram que a SM é um importante determinante de DRC em homens com idade abaixo de 60 anos, assim como que a prevalência da doença renal crônica aumenta com o número de fatores de risco da SM (TANAKA et al., 2006).

Estes dados foram confirmados por Kurella, Lo e Chertow (2005), ao acompanharem 10.000 indivíduos não diabéticos, por um período de nove anos e demonstrarem que a SM está associada, de modo independente, com o aumento do risco de DRC incipiente.

Com base no exposto, parece claro que a SM está diretamente associada à lesão renal, independentemente do diagnóstico de DM. No entanto, os mecanismos pelos quais a lesão renal ocorre não estão bem estabelecidos. Neste sentido, alguns autores relacionam a lesão renal associada à obesidade aos componentes da SM e não propriamente à sobrecarga hemodinâmica (CHEN et al., 2004).

Em um desses estudos, Segura et al. (2004) procederam à comparação de indivíduos obesos hipertensos com SM a obesos hipertensos, porém sem SM. Verificaram que a excreção urinária de albumina foi maior nos indivíduos com SM, embora a depuração de inulina, método padrão ouro para avaliação da função renal, fossem semelhantes entre os grupos. Logo, os autores concluíram que os demais componentes da SM, e não a obesidade “*per se*”, são os principais determinantes da lesão renal desta população.

Entretanto, em recente publicação, Hsu et al. (2006) identificaram que, quanto maior o IMC, maior o risco para DRC, independentemente da presença da SM. Com base nesses achados, os autores questionam o papel da SM, isoladamente, na gênese de lesão renal.

Contudo, é preciso lembrar que, frequentemente, a obesidade se encontra associada à SM e que tanto o sobrepeso quanto a obesidade são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DRC. Além de ter participação na gênese da DRC, a obesidade abdominal parece acelerar a perda da função renal em pacientes portadores de glomerulopatia. Estes dados foram confirmados em portadores de nefropatia por IgA. Nessa população, indivíduos obesos apresentavam maior probabilidade de desenvolvimento de lesões histológicas complexas, hipertensão arterial e progressão para falência funcional renal, quando comparados aos não obesos (BONNET et al., 2001).

Também em pacientes renais crônicos, a obesidade parece aumentar a velocidade de perda de função renal, mesmo em fases avançadas da doença. Assim, Johnson et al. (2003) compararam pacientes obesos e não obesos em programa de diálise peritoneal e concluíram que a obesidade acelera a perda da função renal residual nessa população.

Portanto, pode-se sugerir que os componentes da SM constituem fatores de risco para o desenvolvimento da lesão glomerular, assim como para a progressão de lesões renais preexistentes e que tais alterações podem ser reversíveis com a perda de peso.

## 2.5 Mecanismos da lesão renal na síndrome metabólica

### 2.5.1 Mecanismos hemodinâmicos

Inicialmente, a presença da lesão renal foi demonstrada em indivíduos com obesidade extrema, que apresentavam proteinúria, glomerulomegalia e GESF (WARNKE e KEMPSON, 1978; KASISKE e NAPIER, 1985; VERANI, 1992).

Em 2000, o tema voltou a ser abordado pelo departamento de Patologia da Universidade de Columbia, em Nova York, quando foram revistas biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Nesse estudo, os autores observaram aumento da incidência de glomerulopatia relacionada à obesidade de 0,2% em 1986 para 2% no ano de 2000 (KAMBHAM et al., 2001).

A obesidade, mesmo em curto prazo, impõe uma sobrecarga hemodinâmica aos rins, o que se manifesta por hiperfiltração glomerular e microalbuminúria. Estudos em cães tornados obesos por uma dieta rica em gorduras mostram que, em cinco semanas após o início da dieta, em relação ao período basal, ocorre elevação de 30% na filtração glomerular (DE PAULA, DA SILVA e HALL, 2004). Nesse mesmo modelo, nove semanas após a indução da obesidade, observa-se expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial. A estes achados associaram-se maior expressão de *transforming growth factor beta 1* (TGF $\beta$ 1) glomerular e aumento dos glicosaminoglicanos na membrana basal tubular (HALL et al., 1993; DE PAULA, DA SILVA e HALL, 2004).

Logo, as alterações funcionais em rins de animais e de indivíduos obesos parecem ser precoces e caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo, hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção tubular de sódio. A elevação concomitante da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal sugerem dilatação de arteríolas pré-glomerulares e aumento da pressão hidrostática glomerular (HALL et al., 1993; HALL et al., 2004).

Embora os mecanismos responsáveis pela vasodilatação renal na obesidade não estejam completamente elucidados, o mecanismo de *feedback* da mácula densa parece ter importância. Em sua fase inicial, a obesidade se associa a maior reabsorção de sódio pelos segmentos tubulares anteriores à mácula densa, possivelmente na alça de Henle. Dessa forma, o afluxo de cloreto de sódio à mácula

densa ficará reduzido, resultando na ativação do *feedback* tubuloglomerular, vasodilatação das arteríolas aferentes e aumento da secreção de renina, apesar da retenção de sódio e da expansão do volume (HALL, 2003; HALL et al., 2003).

Entretanto, na obesidade prolongada, a vasodilatação e a hiperfiltração glomerular, associadas à elevação da pressão arterial e às anormalidades metabólicas, podem causar lesão renal com conseqüente redução do ritmo de filtração glomerular (HALL, 2003; HALL et al., 2003).

Em extensa revisão sobre o assunto, Hall et al. descreveram três mecanismos principais responsáveis pelo aumento da reabsorção tubular de cloreto de sódio, a saber: aumento da atividade do sistema nervoso simpático; ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e compressão física dos rins pela gordura visceral (HALL et al., 2004).

A hiperatividade do sistema nervoso simpático é característica comum encontrada na obesidade (ESLER et al., 2001). A ativação simpática prolongada leva ao aumento da pressão arterial, por ocasionar vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção tubular de sódio (GRASSI et al., 2000). Recentes evidências indicam a ação da leptina, como possível elo entre o excesso de adiposidade e o aumento da atividade simpática cardiovascular. A concentração plasmática desse hormônio aumenta proporcionalmente ao grau de adiposidade. Ao ultrapassar a barreira hematoencefálica, a leptina age em várias regiões hipotalâmicas, especialmente no núcleo arqueado, regulando o balanço energético, reduzindo o apetite e também aumentando o gasto energético através de estimulação simpática (CORREIA et al., 2001).

O conceito de resistência seletiva à leptina pode facilitar o entendimento do papel fisiopatológico desse hormônio na hiperatividade simpática presente da obesidade. Em modelos experimentais de camundongos com obesidade induzida por dieta, observou-se resistência à saciedade e à perda de peso induzida pela leptina, porém com preservação da sua ação estimuladora do sistema simpático. Esta hipótese foi denominada resistência seletiva à leptina (RAHMOUNI et al., 2005).

Neste sentido, a dissociação das ações da leptina pôde ser confirmada em crianças obesas, que não expressam o gene da leptina. Estas crianças apresentam, em idade precoce, distúrbios metabólicos severos, obesidade mórbida, resistência insulínica e hiperinsulinismo, associados à redução da atividade simpática e

hipotensão postural, reforçando a ideia de que a leptina seja um dos elos entre HA e obesidade (OZATA, OZDEMIR e LICINIO, 1999; AIZAWA-ABE et al., 2000).

Outro provável mecanismo envolvido na retenção de sal associada à obesidade é a hiperativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Em modelos experimentais e em humanos obesos, observa-se elevação da atividade plasmática da renina, do angiotensinogênio, da atividade da enzima conversora da angiotensina e da concentração da aldosterona plasmática, apesar da retenção de sódio e expansão do volume extracelular. Embora a liberação de renina pelo rim tenha papel importante no aumento da angiotensina, o tecido adiposo também tem sido responsabilizado pela ativação do SRAA (HALL et al., 2002; SHARMA et al., 2002).

Evidências recentes sugerem o envolvimento do sistema renina angiotensina do adipócito na fisiopatologia da HA ligada à obesidade. Em camundongos, o angiotensinogênio derivado do adipócito atua sobre o crescimento e diferenciação dessa célula, além de ser secretado na corrente sanguínea, contribuindo para o *pool* de angiotensinogênio circulante. Neste modelo, a elevação do angiotensinogênio é proporcional ao aumento da massa adiposa e pode ter papel relevante no mecanismo fisiopatológico da HA e das doenças cardiovasculares ligadas à obesidade (ENGELI, NEGREL e SHARMA, 2000).

Também a aldosterona tem sido relacionada ao desenvolvimento da HA em obesos. Os níveis plasmáticos deste hormônio estão elevados, especialmente nos hipertensos portadores de obesidade visceral. O mecanismo pelo qual o excesso de gordura pode elevar o nível de aldosterona permanece desconhecido, mas pode estar relacionado à produção de fatores liberadores de mineralocorticóides pelo adipócito (ENGELI et al., 2003; ENGELI, 2006).

Em concordância com essa assertiva, um estudo mostrou que cães tornados obesos e tratados com um antagonista dos receptores mineralocorticóides não apresentavam elevação da pressão arterial, quando comparados ao grupo não tratado (DE PAULA, DA SILVA e HALL, 2004). Dessa forma, a aldosterona parece participar da elevação da pressão arterial na obesidade através da sua ação nos receptores mineralocorticóides localizados em diferentes tecidos, incluindo os rins, o sistema vascular e o cérebro (ENGELI, 2006).

Um terceiro mecanismo envolvido no aumento da reabsorção de sódio e na alteração da natriurese pressórica na obesidade é a compressão física dos rins. Em

obesos, a compressão extrínseca renal pela gordura perinefrética retarda o fluxo sanguíneo renal nos *vasa recta*, aumentando assim a reabsorção de sódio (HALL, 2003; HALL et al., 2003).

Logo, o excesso de tecido adiposo retroperitoneal “encapsula” o rim e penetra no hilo renal, dentro dos sinusoides da medula renal, causando compressão desta e aumento da pressão hidrostática do fluido intersticial (HALL et al., 2002).

Além disso, a obesidade central induz alterações da matriz medular, com elevação de vários de seus componentes, especialmente o ácido hialurônico, alterações histológicas estas que se associam à elevação da pressão intersticial renal. Considerando que os rins são circundados por uma cápsula de baixa complacência, o aumento da pressão intrarrenal associado às alterações histológicas da medula renal favoreceria a reabsorção de sódio, ao reduzir a velocidade da filtração glomerular (HALL et al., 2002; HALL, 2003; HALL et al., 2003).

Portanto, as alterações glomerulares ligadas à obesidade caracterizam-se por vasodilatação da arteríola aferente, além de hipertensão e hiperfiltração glomerulares, com aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron, bem como maior atividade do SRAA. Com a progressão do quadro, observa-se GESF associada à glomerulomegalia. A estas alterações somam-se distúrbios metabólicos e expressão de fatores de crescimento, achados que se correlacionam à obesidade, à SM e à lesão renal.

### **2.5.2 Fatores ligados à dislipidemia**

Além dos mecanismos hemodinâmicos, a lesão renal dos indivíduos obesos parece estar relacionada aos distúrbios metabólicos e hormonais associados à obesidade e à SM. Dentre estes, destacam-se a hiperlipidemia e a resistência insulínica.

Em estudo experimental, Moorhead (1991) demonstrou que a lipotoxicidade mediada por processo inflamatório pode ser responsável pela proteinúria, ocasionando lesão, ativação e proliferação da membrana basal e das células mesangiais glomerulares.

Posteriormente, estudos epidemiológicos evidenciaram que níveis de colesterol HDL baixos ou de triglicérides elevados relacionam-se a um aumento na



prevalência de doença renal crônica (HUNSICKER et al., 1997; FRIED, ORCHARD e KASISKE, 2001).

No estudo do MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), o achado de níveis baixos de colesterol HDL foi preditor independente da progressão de doença renal (HUNSICKER et al., 1997). Outros autores, avaliando 1.921 indivíduos, constataram que a elevação dos níveis de triglicérides e a redução dos níveis de colesterol HDL estão relacionadas ao aumento do risco de disfunção renal e que o tratamento destas anormalidades pode reduzir a incidência da doença renal incipiente (MUNTNER et al., 2000).

Da mesma forma, Jing-Chen et al. demonstraram que níveis baixos de HDL de colesterol e níveis elevados de triglicérides foram preditores de DRC, embora apenas a elevação dos triglicérides tenha se associado, positivamente, com a presença de microalbuminúria (CHEN et al., 2004).

Além disso, uma meta-análise de 30 estudos prospectivos controlados evidenciou que a redução dos níveis de lípides plasmáticos, através do tratamento com agentes hipolipemiantes, pode preservar a taxa de filtração glomerular e reduzir a proteinúria em pacientes com doença renal preexistente (FRIED, ORCHARD e KASISKE, 2001).

Outros autores correlacionaram os níveis plasmáticos de lipídios e marcadores inflamatórios com o ritmo de filtração glomerular. Nesse estudo, foi observado que os indivíduos com taxa de filtração glomerular menor que  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  apresentavam maior concentração de triglicérides, menor concentração de HDL de colesterol e aumento de marcadores inflamatórios, tais como o receptor do fator de necrose tumoral tipo 2 (TNFR-2), quando comparados com os indivíduos com taxa de filtração glomerular maior que  $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . A elevação do fibrinogênio também se associou à redução da filtração glomerular, evento este que poderia mediar o aumento do risco cardiovascular observado na DRC (LIN et al., 2006).

Mais recentemente, a ação lipotóxica dos ácidos graxos livres tem sido aventada como um dos mecanismos responsáveis pela lesão renal em indivíduos obesos com SM. O acúmulo excessivo de lípidos no tecido renal bloquearia as vias de sinalização celular, podendo ocasionar disfunção das células ou induzir apoptose, com consequente lesão renal (MUNTNER et al., 2000; LIN et al., 2006).

### **2.5.3 Mecanismos ligados à resistência insulínica**

A hiperinsulinemia, conseqüente à resistência insulínica, é considerada elemento fundamental dentro do quadro de SM e parece estar associada ao aumento da prevalência de DRC (ABRASS, SPICER e RAUGI, 1994; BIDDINGER e KAHN, 2006).

Além dos efeitos clássicos relacionados ao metabolismo da glicose e dos lípidos, a insulina exerce vasoconstrição da arteríola eferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais (ABRASS, SPICER e RAUGI, 1994). Entre esses fatores, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) promove proliferação mesangial e de células tubulares renais. Estudos *in vitro* mostraram que o IGF-1 em concentrações fisiológicas e a insulina em concentrações farmacológicas induzem o crescimento das células mesangiais, possivelmente pela redução da atividade da enzima metaloproteinase-2, responsável pela degradação da matriz extracelular (LUIPIA et al., 1999).

Esta hipótese foi confirmada por Abrass et al., que observaram aumento da síntese proteica, com alteração do tipo de colágeno intersticial e da membrana basal de células mesangiais tratadas com insulina (ABRASS, SPICER e RAUGI, 1994).

Além disso, estudos realizados *in vivo* em animais sugerem que a infusão de IGF-1 aumenta o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular (BAUMANN, EISENHAUER e HARTMANN, 1992).

Outros estudos *in vitro* evidenciaram que a insulina aumenta a expressão do fator de crescimento tumoral  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ) nas células mesangiais e também parece estimular sua produção nas células epiteliais do túbulo proximal, onde ocasiona aumento da expressão do gene do colágeno tipo IV que se acumula na matriz extracelular, levando ao aumento do tamanho renal (ANDERSON et al., 1996).

Concomitantemente, o IGF1 e o TGF $\beta_1$  aumentam a atividade do fator de crescimento do tecido conectivo, citocina responsável pela atividade pró-fibrinogênica nas células tubulares renais e fibroblastos intersticiais, o que também contribuirá para a hipertrofia renal. Além disto, *in vitro*, a insulina potencializa o efeito da angiotensina II sobre o TGF $\beta_1$  e a produção de colágeno, com conseqüente depósito na matriz extracelular e aumento da expressão do gene para o receptor tipo 1 da angiotensina II nas células mesangiais, potencializando o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre o rim (GULER et al., 1989; ANDERSON et al., 1996).

Estudos *in vivo*, ao contrário, mostraram que, em indivíduos saudáveis, a insulina causa vasodilatação endotélio-dependente através da liberação de óxido nítrico. Contudo, em estados de resistência insulínica, a vasodilatação endotélio-dependente, mediada pela insulina, encontra-se comprometida, levando à vasoconstrição e à lesão tecidual. Embora as causas da disfunção endotelial ainda não estejam bem determinadas, seu papel no desenvolvimento das complicações vasculares consequentes ao aumento do estresse oxidativo está bem estabelecido. Entretanto, em estados de resistência insulínica, anteriormente ao diagnóstico de DM, estes mecanismos da lesão vascular renal são menos compreendidos (PETRIE et al., 1996; PRABHAKAR, 2004).

Outros hormônios podem estar envolvidos na lesão renal na SM. A endotelina 1, cujos níveis estão aumentados nos estados de resistência insulínica, parece estar associada à patogênese de várias doenças renais. Esse hormônio é habitualmente secretado pelas células mesangiais e endoteliais do glomérulo, bem como pelas células epiteliais tubulares (FERRI et al., 1997; IRVING et al., 2001).

Acredita-se que alterações na sua produção e/ou na sua ação podem estar relacionadas com vasoconstrição renal, redução do fluxo plasmático renal, contração e proliferação das células mesangiais e aumento da retenção de sódio e água (KOHAN, 1993; MARSEN, SCHRAMEK e DUNN, 1994).

Além das citocinas acima mencionadas, o PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) é outro fator ligado à resistência insulínica que pode estar envolvido no processo de lesão renal. Este fator é produzido, principalmente, no fígado e nas células endoteliais vasculares e seu papel fisiológico é inibir a ação tissular do ativador do plasminogênio, responsável pela conversão do plasminogênio em plasmina, que inicia o processo de fibrinólise. Indivíduos com adiposidade central apresentam aumento na produção de PAI-1 pelos adipócitos, que parece estar envolvido na gênese do estado pró-trombótico da SM com consequente lesão tecidual renal (SHIMOMURA et al., 1996; ALESSI et al., 1997).

#### **2.5.4 Mecanismos ligados à inflamação**

O tecido adiposo produz diversos fatores inflamatórios e de crescimento, que, potencialmente, poderiam estar envolvidos no desenvolvimento das lesões renais de obesos com SM. Além disso, sabe-se que alterações estruturais e funcionais renais

que ocorrem em fase inicial da SM contribuem para a disfunção endotelial, para a lesão renal e para a doença cardiovascular (LYON, LAW e HSUEH, 2003).

O adipócito tem papel fundamental neste cenário, sendo considerado atualmente um órgão endócrino, secretor de várias substâncias metabolicamente ativas. Estas substâncias podem exibir ação anti-inflamatória e protetora, como é o caso da adiponectina, ou serem causadoras de estados de resistência sistêmica à insulina, estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos, como o TNF- $\alpha$ , o PAI-1, a interleucina-6, a interleucina 1- $\alpha$ , a resistina, a leptina e o fator inibidor da migração dos macrófagos (WISSE, 2004).

Conforme mencionado anteriormente, a adiponectina é um peptídeo produzido pelo adipócito, com relevantes propriedades anti-inflamatórias que potencializam a ação da insulina e inibem etapas do processo inflamatório. No fígado, adiponectina suprime a produção endógena de glicose, inibindo enzimas relacionadas com a gliconeogênese, e, no músculo esquelético, melhora o transporte de glicose e a oxidação de ácidos graxos. Em portadores da SM, é descrito redução dos níveis de adiponectina, ocorrendo aumento da sua concentração com a perda de peso (YANG et al., 2001).

Outra importante citocina do tecido adiposo é a leptina, que parece estar envolvida em mecanismos de lesão renal não ligados à HA. Estudos recentes mostram que esse hormônio aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas, como o TGF $\beta$  no endotélio glomerular e no interstício renal, facilitando a proliferação e a esclerose glomerular (WOLF et al., 1999).

Além disso, por meio de sua interação com os *peroxisome proliferators activador receptors* (PPARs), especialmente o PPAR  $\gamma$ , a leptina contribui para acúmulo de gordura no tecido adiposo subcutâneo e reduz a deposição de gordura na região central do abdome e em órgãos não adiposos, como fígado e rins (UNGER, 2002).

Deste modo, a leptina parece ter efeito protetor, evitando o depósito de gordura visceral. Logo, em situações de resistência à leptina, ocorre acúmulo de gordura abdominal, aumento da produção de ácidos graxos livres, resistência insulínica e esteatose generalizada. Desta maneira, estes eventos terminariam por causar lesões em diferentes sítios, como fígado, pâncreas, coração e, possivelmente, no rim (LAVAUD et al., 2001; UNGER, 2002).

Estudos clínicos também confirmam a importância do processo inflamatório na gênese da lesão renal, especialmente em homens com DM2. Lin et al. associaram a queda da taxa de filtração glomerular ao aumento de marcadores inflamatórios, tais como moléculas de adesão da célula vascular e o TNFR-2. Todavia, ainda não está claro se a inflamação seria o fator desencadeador da lesão renal ou se seria importante apenas após a instalação da lesão hemodinamicamente mediada (LIN et al., 2006).

Diante dos diversos mecanismos expostos, parece provável o papel da SM na gênese da lesão renal, mesmo antes do desenvolvimento de DM.

### **3 HIPÓTESE**

Pacientes obesos portadores de SM apresentam alterações funcionais renais, que são precoces e reversíveis com a perda de peso.

## **4 OBJETIVO**

Avaliar parâmetros metabólicos e funcionais renais de indivíduos não diabéticos portadores de SM antes e após redução do peso corporal.

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1 Amostra estudada

Trata-se de um estudo observacional do tipo *follow up*, no qual foram incluídos 38 pacientes portadores de SM, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 65 anos. Para diagnóstico de SM, foram adotados os critérios do NCEP-ATPIII, que definem a síndrome como a combinação de pelo menos três dos seguintes componentes:

- § Obesidade abdominal caracterizada por circunferência da cintura >102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
- § Triglicérides  $\geq$  150mg/dl
- § HDL < 40mg/ dl nos homens e < 50mg/ dl nas mulheres
- § Pressão arterial sistólica  $\geq$  130mmHg ou diastólica  $\geq$  85mmHg ou uso de anti-hipertensivos
- § Glicemia de jejum  $\geq$ 110mg/dl.

O estudo foi dividido em duas fases: fase 1 e fase 2.

Na fase 1, realizamos avaliação metabólica e de parâmetros da função renal em pacientes portadores de SM.

Na fase 2, esses pacientes foram estimulados a perder peso por meio de dieta hipocalórica. Após a orientação nutricional, parte dos pacientes perdeu 5% ou mais de seu peso corporal. Assim, ao final desta fase, se formaram dois grupos: o grupo respondedor (R), composto pelos pacientes que alcançaram a meta de perda de peso; e o grupo não respondedor (NR), constituído pelos pacientes que não



atingiram a meta. Em ambos os grupos, os parâmetros renais e metabólicos da fase 2 foram comparados com os dados da fase 1.

Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos do mesmo, concordaram em participar do protocolo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## **5.2 Critérios de inclusão e de exclusão**

### **5.2.1 Inclusão**

Os critérios de inclusão foram:

- § Homens e mulheres com idade entre 20 e 65 anos
- § Pacientes com de sobrepeso ou obesidade, portadores de SM
- § Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **5.2.2 Exclusão**

Como critérios de exclusão, têm-se:

- § DM do tipo 1 ou 2
- § Impossibilidade de suspensão de drogas que bloqueiam o SRAA
- § Cardiopatia ou pneumopatia graves
- § Doenças do colágeno
- § Acidente vascular encefálico prévio
- § Glomerulopatias
- § Doença renal crônica (estágios III, IV e V)
- § Neoplasias
- § Hepatopatias
- § Processos infecciosos agudos ou crônicos
- § Hipertensão arterial estágios II (com uso de medicação anti-hipertensiva) ou III (independente de medicação anti-hipertensiva)
- § Uso abusivo de álcool
- § Gravidez

- § Incapacidade de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado
- § Não-concordância em participar do estudo.

### 5.3 Procedimentos

Uma vez tendo concordado com os termos do estudo e assinado o TCLE, os participantes foram agendados para a primeira visita. Nesta, foram realizados a entrevista e o exame físico dos pacientes. Ainda nessa oportunidade, os pacientes hipertensos estágios I foram orientados a suspender a medicação anti-hipertensiva por 15 dias para prevenir interferência desta na função renal e no perfil metabólico. Para minimizar este possível inconveniente, a suspensão da medicação anti-hipertensiva foi feita de forma gradativa e criteriosa. Além disso, os pacientes selecionados não apresentavam lesão de órgão-alvo ou história de crise hipertensiva.

Foram também solicitados exames laboratoriais realizados por profissionais que não tinham acesso ao protocolo de pesquisa. No sangue, foram avaliados: glicose de jejum e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de Dextrosol® e insulina basal, para cálculo do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) (MATTHEWS et al., 1985), creatinina sérica (para cálculo da depuração da creatinina pela Fórmula de Cockcroft e Gault corrigida para indivíduos obesos) (SARACINO et al., 2004), além de perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol e triglicérides), ácido úrico, TGO, TGP, gama GT, TSH, potássio e albumina. Foi também realizada pesquisa de elementos anormais e sedimento com piúria e hematúria quantitativas (EASPHQ), para exclusão de possíveis casos de infecção e macroproteinúria.

Na segunda visita, os resultados dos exames laboratoriais foram avaliados, bem como foi solicitado dosagem de microalbuminúria em urina de 24 horas.

Na terceira visita, foi realizada sobrecarga proteica aguda (SPA), na qual os participantes da pesquisa ingeriram um grama de proteína por quilograma de peso, sob a forma de carne vermelha magra cozida. Após este procedimento, os pacientes passaram por mais uma coleta de sangue, para cálculo de nova depuração da creatinina. Este procedimento teve como objetivo a avaliação da RFR.

Na quarta visita, os exames foram avaliados e os pacientes encaminhados para orientação multidisciplinar. O acompanhamento médico foi mensal e as consultas com a nutricionista e a psicóloga quinzenais, por um período de três meses. No final deste período, todos os pacientes foram reavaliados e constituídos os dois grupos: respondedores (R) e não respondedores (NR). Nesta etapa final do período de acompanhamento, os exames laboratoriais e a sobrecarga proteica foram repetidos (quadro 1).

Quadro 1: Sequência das visitas e das ações propostas em cada uma delas:

<b>1ª Visita</b>	<b>2ª Visita</b>	<b>3ª Visita</b>	<b>4ª Visita</b>	<b>5ª, 6ª e 7ª Visitas</b>	<b>8ª Visita</b>
<b>Dia 0</b>	<b>Dia 15</b>	<b>Dia 22</b>	<b>Dia 29</b>	<b>3 meses</b>	<b>Após 3 meses</b>
TCLE Anamnese Exame físico Exames laboratoriais Suspensão de anti-hipertensivos	Reavaliação clínica Avaliação de exames Urina (24h)	Reavaliação Clínica Avaliação de exames Sobrecarga proteica aguda (SPA)	Orientação multidisciplinar	Acompanhamento médico mensal Acompanhamento com nutricionista e psicóloga quinzenal	Exames laboratoriais, inclusive nova SPA

## **5.4 Estatística**

Os dados coletados foram processados utilizando-se o programa de computador SPSS, versão 13.0. Os valores foram expressos em média e desvio padrão, além de mediana e faixa de valores. Para comparação das variáveis dentro do mesmo grupo e entre os grupos R e NR foram empregados o teste T pareado de Student e o teste T para amostras independentes, respectivamente, além do teste de *Mann-Whitney*, para as variáveis sem distribuição normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05.

## **5.5 Parecer do Comitê de Ética**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora com o parecer número 273\2006.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma de artigo científico, submetido ao periódico “Annals of Nutrition and Metabolism”: Journal of Nutrition, Metabolic Diseases and Dietetics. Deste modo, no artigo intitulado “Weight loss effects on renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome”, encontram-se os principais resultados obtidos no presente estudo, bem como sua discussão.

Além disso, o presente estudo originou:

- Um artigo de revisão, intitulado “Inter-relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica”, que foi publicado na Revista de Medicina do Hospital Universitário de Juiz de Fora (HU Revista), v.34, p.57-63, 2008 (anexo I).
- Um capítulo de livro, intitulado “Síndrome Metabólica como fator de risco para doença renal crônica”, publicado no livro: Atualidades em Nefrologia 10. Ed. Sarvier, p.289-295, 2008 (anexo I).
- Resumos de trabalhos apresentados em congressos nacionais e internacionais (anexo I)

Para maiores detalhes, os dados individuais dos pacientes do presente estudo podem ser vistos nos quadros de um a seis, que estão representados no anexo II.

## 7 COMENTÁRIOS FINAIS

No presente estudo, foram avaliados parâmetros hemodinâmicos renais de pacientes obesos não diabéticos, portadores de SM, antes e após perda ponderal. A amostra estudada apresentava HA leve de curta duração e discretas alterações do metabolismo glicídico e lipídico, o que faz pressupor ser esta uma amostra de baixo risco para o desenvolvimento de nefropatias. No entanto, os dados obtidos mostraram a presença de microalbuminúria em 60% dos indivíduos. Além disso, estes indivíduos apresentavam provável estado de hiperfiltração glomerular, evidenciada pela ausência de elevação da depuração da creatinina após SPA, o que demonstra comprometimento da RFR.

Após as orientações nutricionais, apenas 33% de nossos pacientes alcançaram a perda de peso almejada, o que denota a dificuldade de abordagem de pacientes obesos em curto período de tempo apenas por meio de mudanças comportamentais.

No grupo de indivíduos que perderam 5% ou mais do peso corpóreo, evidenciamos redução da pressão arterial, da circunferência abdominal, além de redução clinicamente importante de o HOMA IR, refletindo provável melhora do estado de resistência insulínica. Também observamos melhora do perfil lipídico, com aumento do HDL colesterol e redução dos níveis plasmáticos de triglicérides.

Achado relevante neste grupo foi a redução da microalbuminúria e da depuração da creatinina após perda ponderal, sugerindo redução do estado de hiperfiltração glomerular com o emagrecimento.

Em contrapartida, no grupo NR, não houve melhora dos parâmetros metabólicos, apesar de redução paradoxal da PAS após orientação nutricional. Estes indivíduos permaneceram microalbuminúricos ao final de três meses de seguimento, achado compatível com a hipótese do desenvolvimento de lesão renal induzida pela SM.

Desta forma, parece claro o benefício da perda ponderal sobre alterações hemodinâmicas renais nos indivíduos da amostra estudada, observação que aponta para a necessidade de instituição de propeidêutica renal para indivíduos obesos não diabéticos portadores de SM.

## **8 CONCLUSÃO**

Pacientes não diabéticos portadores de SM apresentavam alterações da hemodinâmica renal, caracterizadas por microalbuminúria e por hiperfiltração glomerular, que foram atenuadas pela redução do peso corporal.



## 9 REFERÊNCIAS

ABRASS, C. K.; SPICER, D.; RAUGI G.J. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. **Kidney Int**, v. 46, n. 3, p.613-20, Sep, 1994.

AIZAWA-ABE, M. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. **J Clin Invest**, v. 105, n. 9, p. 1243-52, May, 2000.

AL-LAWATI, J. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1781-5, Jun, 2003.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, May, 2006.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v.15, n.7,p.539-53, Jul, 1998.

ALESSI, M. C. et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. **Diabetes**, v. 46, n. 5, p. 860-7, May, 1997.

ANDERSON, P. W. et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. **Kidney Int**, v. 50, n. 3, p. 745-53, Sep, 1996.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 27 Suppl 1, p. S5-S10, Jan, 2004.

BAUMANN, U.; EISENHAUER, T.; HARTMANN H. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. **Eur J Clin Invest**, v. 22, n. 3, p. 204-9, Mar, 1992.

BIDDINGER, S. B.; KAHN, C. R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. **Annu Rev Physiol**, v. 68, p. 123-58, 2006.

BLOOMGARDEN, Z. T. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care**, v. 27, n. 3, p. 824-30, Mar, 2004.

BONNET, F. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. **Am J Kidney Dis**, v. 37, n. 4, p. 720-7, Apr, 2001.

BOSCH, J. P. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. **Am J Med**, v. 75, n. 6, p. 943-50, Dec, 1983.

CHAGNAC, A. et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 6, p. 1480-6, Jun, 2003.

CHEN, H. J. et al. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. **Stroke**, v. 37, n. 4, p. 1060-4, Apr, 2006.

CHEN, H. J. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. **Ann Intern Med**, v. 140, n. 3, p. 167-74, Feb, 2004.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-52, Dec, 2003.

CORREIA, M. L. et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 3, p. 936-42, Mar, 2001.

DE PAULA, R. B.; DA SILVA, A. A.; HALL J. E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, v. 43, n. 1, p. 41-7, Jan, 2004.

DORNEFELD, L. P. Obesity. In: MASSRY, S. G.; GLASSOCK, R. J. (Org.). **Textbook of Nephrology**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. p.1128-1135

ENGELI, S. Role of the renin-angiotensin- aldosterone system in the metabolic syndrome. **Contrib Nephrol**, v. 151, p. 122-34, 2006.

ENGELI, S.; NEGREL, R.; SHARMA A. M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. **Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1270-7, Jun, 2000.

ENGELI, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? **Int J Biochem Cell Biol**, v. 35, n. 6, p. 807-25, Jun, 2003.

ESLER, M. et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. **Am J Hypertens**, v. 14, n. 11, p. 304S-309S, Nov, 2001.

EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p.2486-97, May, 2001.

FERRI, C. *et al.* Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 105 Suppl 2, p. 38-40, 1997.

FRIED, L. F.; ORCHARD T. J.; KASISKE B. L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. **Kidney Int**, v. 59, n. 1, p. 260-9, Jan, 2001.

GIRMAN, C. J. *et al.* The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **Am J Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 136-41, Jan, 2004.

GRASSI, G. *et al.* Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. **Hypertension**, v. 36, n. 4, p. 538-42, Oct, 2000.

GU, D. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1398-405, Apr, 2005.

GULER, H. P. *et al.* Insulin-like growth factor I increase glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v. 121, n. 1, p. 101-6, Jul, 1989.

HALL, J. E. The kidney, hypertension, and obesity. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 625-33, Mar, 2003.

HALL, J. E. *et al.* Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 292-9, Sep, 1993.

HALL, J. E. *et al.* Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. **Am J Med Sci**, v. 324, n. 3, p. 127-37, Sep, 2002.

HALL, J. E. *et al.* Is obesity a major cause of chronic kidney disease? **Adv Ren Replace Ther**, v. 11, n. 1, p. 41-54, Jan, 2004.

HALL, J. E. *et al.* Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. **Curr Hypertens Rep**, v. 5, n. 5, p. 386-92, Oct, 2003.

HANSON, R. L. *et al.* Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 10, p. 3120-7, Oct, 2002.

HOEHNER, C. M. *et al.* Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, n. 6, p. 1626-34, Jun, 2002.

HSU, C. Y. *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 1, p. 21-8, Jan, 2006.

HUBERT, H. B. *et al.* Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 67, n. 5, p. 968-77, May, 1983.

HUNSICKER, L. G. et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. **Kidney Int**, v. 51, n. 6, p. 1908-19, Jun, 1997.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, p. 3-28, 2005.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. 2007. Disponível em: <<http://www.bibalex.org/Supercourse/metabolic/IDF1.pdf>>. Acesso em: 21 dez 2008.

ILANNE-PARIKKA, P. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, p. 2135-40, Sep, 2004.

IRVING, R. J. et al. Activation of the endothelin system in insulin resistance. **QJM**, v. 94, n. 6, p. 321-6, Jun, 2001.

ISOMAA, B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 24, n. 4, p. 683-9, Apr, 2001.

JEPPESEN, J. et al. Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: a population-based study. **Atherosclerosis**, v. 189, n. 2, p. 369-74, Dec, 2006.

JOHNSON, D. W. et al. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int**, v. 23, n. 3, p. 276-83, May-Jun, 2003.

JONSSON, S. et al. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 26, n. 8, p. 1046-53, Aug, 2002.

KAMBHAM, N. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney Int**, v. 59, n. 4, p. 1498-509, Apr, 2001.

KASISKE, B. L.;NAPIER, J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. **Am J Nephrol**, v. 5, n. 1, p. 45-50, 1985.

KOHAN, D. E. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. **Am J Kidney Dis**, v. 22, n. 4, p. 493-510, Oct, 1993.

KURELLA, M.; LO, J. C.; CHERTOW G. M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 7, p. 2134-40, Jul, 2005.

LAKKA, H. M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709-16, Dec, 2002.

LARSSON, B. Obesity, fat distribution and cardiovascular disease. **Int J Obes**, v. 15 Suppl 2, p. 53-7, Sep, 1991.

LAVAUD, S. et al. Inflammation is probably not a prerequisite for renal interstitial fibrosis in normoglycemic obese rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 280, n. 4, p. F683-94, Apr, 2001.

LIN, J. et al. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. **Kidney Int**, v. 69, n. 2, p. 336-42, Jan, 2006.

LUPIA, E. et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 48, n. 8, p. 1638-44, Aug, 1999.

LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH W. A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2195-200, Jun, 2003.

MARSEN, T. A.; SCHRAMEK, H.; DUNN M. J. Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease. **Kidney Int**, v. 45, n. 2, p. 336-44, Feb, 1994.

MOORHEAD, J. F. Lipids and progressive kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v. 31, p. S35-40, Apr, 1991.

MUNTNER, P. et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. **Kidney Int**, v. 58, n. 1, p. 293-301, Jul, 2000.

NISHINA, M. et al. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. **Hypertens Res**, v. 26, n. 4, p. 281-8, Apr, 2003.

OGDEN, C. L.; CARROLL, M. D.; FLEGAL K. M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 32, n. 4, p. 741-60, Dec, 2003.

OZATA, M.; OZDEMIR, I. C.; LICINIO J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 10, p. 3686-95, Oct, 1999.

PETRIE, J. R. et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 93, n. 7, p. 1331-3, Apr, 1996.

PRABHAKAR, S. S. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. **Semin Nephrol**, v. 24, n. 4, p. 333-44, Jul, 2004.

RAHMOUNI, K. et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 9-14, Jan, 2005.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-607, Dec, 1988.

SARACINO, A et al. A simple method for correcting overestimated glomerular filtration rate in obese subjects evaluated by the Cockcroft and Gault formula: a comparison with <sup>51</sup>Cr EDTA clearance. **Clin Nephrol**, v. 62, n. 2, p. 97-103, Aug, 2004.

SARAFIDIS, P. A.; RUILOPE, L. M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. **Am J Nephrol**, v. 26, n. 3, p. 232-44, 2006.

SARTI, C.; GALLAGHER, J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. **J Diabetes Complications**, v. 20, n. 2, p. 121-32, Mar-Apr, 2006.

SEGURA, J. et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, Suppl 1, p. S37-42, Jan, 2004.

SHARMA, A. M. et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. **Hypertension**, v. 40, n. 5, p. 609-11, Nov, 2002.

SHIMOMURA, I. et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. **Nat Med**, v. 2, n. 7, p. 800-3, Jul, 1996.

SIRONI, A. M. et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. **Hypertension**, v. 44, n. 2, p. 127-33, Aug, 2004.

TANAKA, H. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. **Kidney Int**, v. 69, n. 2, p. 369-74, Jan, 2006.

UNGER, R. H. Lipotoxic diseases. **Annu Rev Med**, v. 53, p. 319-36, 2002.

VERANI, R. R. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. **Am J Kidney Dis**, v. 20, n. 6, p. 629-34, Dec, 1992.

VITARIUS, J. A. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Mt Sinai J Med**, v. 72, n. 4, p. 257-62, Jul, 2005.

WANNAMETHEE, S. G. *et al.* Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 22, p. 2644-50, Dec, 2005.

WARNKE, R. A.; KEMPSON, R. L. The nephrotic syndrome in massive obesity: a study by light, immunofluorescence, and electron microscopy. **Arch Pathol Lab Med**, v. 102, n. 8, p. 431-8, Aug, 1978.

WEISINGER, J. R. et al. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. **Ann Intern Med**, v. 81, n. 4, p. 440-7, Oct, 1974.

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 11, p. 2792-800, Nov, 2004.

WOLF, G. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. **Kidney Int**, v. 56, n. 3, p. 860-72, Sep, 1999.

YANG, W. S. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 8, p. 3815-9, Aug, 2001.

YOUNG, D. O. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. **Hemodial Int**, v. 11, n. 1, p. 86-95, Jan, 2007.

## **10 ANEXOS**

### **ANEXO I**

Nesta seção, serão apresentados o artigo de revisão, o capítulo do livro e os resumos apresentados em congressos.



## Artigo de revisão

**HU Revista, Juiz de Fora, v.34, n.1, p.57-63, jan./mar. 2008**

### Inter-relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica

Interrelation between metabolic syndrome and chronic kidney disease

Danielle Guedes Ezequiel<sup>[1]</sup>

Mônica Barros Costa<sup>[2]</sup>

Rogério Baumgratz de Paula<sup>2</sup>

#### Resumo

A obesidade visceral está frequentemente associada à síndrome metabólica (SM), ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e à hipertensão arterial (HA), principais causas de doença renal crônica em todo o mundo. Todavia, a participação da SM no desenvolvimento de lesão renal em pacientes não diabéticos tem sido pouco estudada. Alterações funcionais renais em obesos são precoces e caracterizadas por aumento do fluxo plasmático renal, hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção tubular de sódio. Além disso, a resistência insulínica, a inflamação e a lipotoxicidade parecem estar envolvidas na lesão renal associada à obesidade e à SM. O melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na gênese da lesão renal em pacientes com síndrome metabólica em fase anterior ao aparecimento do diabetes mellitus possibilitará um diagnóstico mais precoce das nefropatias relacionadas à obesidade, desta forma facilitando a implementação de medidas de prevenção da doença renal crônica nesse grupo de indivíduos.

#### Abstract

Visceral obesity is commonly associated with metabolic syndrome (MS), diabetes mellitus type 2 (DM2) and arterial hypertension, two main causes of chronic kidney disease in the world. However, the role of MS in renal injury in non-diabetic patients has not been fully elucidated. Renal hemodynamic changes among obese individuals are precocious and marked by glomerular hyperfiltration, increased renal plasma flow and increased tubular sodium reabsorption. In addition, lipotoxicity, insulin resistance and inflammation appear to be involved in the kidney damage of obese subjects with MS. A better understanding of the mechanisms involved in the genesis of the renal lesion in patients with Metabolic Syndrome, before the occurrence of diabetes mellitus, will facilitate an early diagnosis of the renal disease associated with obesity. Thus being, easing the implementation of measures to prevent chronic renal disease, in that group of individuals.

#### INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade atinge proporções epidêmicas, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e está ligada a elevados índices de morbimortalidade cardiovascular (OGDEN et al., 2003). Evidências sugerem que não apenas o excesso de peso, mas, sobretudo, a distribuição da gordura corporal tem importantes implicações clínicas. O acúmulo de gordura visceral constitui um indicador de risco tanto metabólico quanto cardiovascular e está frequentemente associado à síndrome metabólica (FARIA et al., 2002). Em 1988, Gerald Reaven cunhou o termo síndrome X para designar a freqüente associação entre hipertensão arterial (HA),

diabetes mellitus, dislipidemia e doença aterosclerótica e estabeleceu a correlação da mesma com a presença de resistência insulínica. Posteriormente, uma série de anormalidades clínicas e fisiopatológicas foi associada ao espectro da síndrome, sendo, atualmente, a nomenclatura síndrome metabólica (SM) a mais utilizada (REAVEN, 1988; Diretriz, 2005). Deste modo, além dos componentes clássicos, como a HA, a dislipidemia e os transtornos do metabolismo da glicose, foram incluídos os estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios, a disfunção endotelial, a microalbuminúria, a doença hepática gordurosa não alcoólica, a hiperuricemia e a síndrome dos ovários policísticos (Diretriz, 2005).

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A prevalência de SM varia em função do tipo de população estudada, da faixa etária, de fatores étnicos e dos critérios utilizados para o diagnóstico. De acordo com dados do National Health and Examination Survey (NHANES III), no período de 1988 a 1994, a prevalência da SM na população norte-americana foi de 23,7%, tendo sido de 31,9% nos americanos com ascendência latina; 23,8% nos brancos não hispânicos e 21,6% em indivíduos de origem africana. A maior prevalência atingiu 55,2% entre os índios americanos, na faixa etária de 45 a 74 anos (JING CHEN et al., 2004).

A SM está associada à elevada mortalidade cardiovascular. Em estudo de Lakka et al. (2002), foi observado aumento de 12% na mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos portadores da SM, quando comparados com a população geral.

No contexto da inter-relação entre SM e rim, o comprometimento da função renal de indivíduos obesos poderia ser conseqüente à associação de obesidade abdominal com DM2 e HA, principais causas de insuficiência renal crônica em todo o mundo. Assim, em estudo realizado por Young et al., envolvendo 202 pacientes em início de terapia renal substitutiva, a prevalência de SM foi igual a 70%, tendo sido esta mais evidente entre mulheres diabéticas (YOUNG et al., 2007). Em contrapartida, poucos autores têm avaliado a estrutura e a função do rim nos obesos, em período anterior ao desenvolvimento do diabetes.

A concepção relativa à importância da obesidade e da SM na gênese da lesão renal tem sido modificada ao longo das décadas. Em 1974, Weisinger et al. constataram a associação de obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e sugeriram que a obesidade poderia ser causa de doença renal crônica (DRC) (WEISINGER et al., 1974).

No entanto, nem todos os pesquisadores consideravam a obesidade como causa de glomerulopatia. Há duas décadas, Glasscock afirmava que a presença de proteinúria em obesos era uma manifestação rara, relacionada à GESF idiopática e, muitas vezes, associada à nefropatia diabética (DORNFELD, 1995). Esta concepção foi modificada em 2001, quando Kambham et al. publicaram uma extensa revisão, envolvendo 6.618 biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Neste estudo, os autores observaram aumento de dez vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade em biópsias do ano 2000, quando comparadas àquelas do ano 1986 (NEERAJA et al., 2001).

Confirmando estes achados, Chen et al. identificaram uma forte e significativa associação entre SM e risco para doença renal crônica e microalbuminúria, mostrando que esse risco é diretamente proporcional ao número de componentes da SM. No entanto, por se tratar de um estudo observacional, não foi possível estabelecer a relação de causa e efeito entre SM e DRC (JING CHEN et al., 2004).

Mais recentemente, Tanaka et al. (2006), estudando uma população de 6.980 japoneses, sugeriram que a SM é um importante determinante da DRC, em homens abaixo de 60 anos, e que a prevalência da doença renal crônica aumenta com o número

de fatores de risco da SM. Estes dados foram confirmados por Kurella et al. (2005), ao acompanharem 10.000 indivíduos não diabéticos, por um período de nove anos e demonstrarem que a SM está associada, de modo independente, com o aumento do risco de DRC incipiente.

Apesar dessas evidências, alguns autores questionam o papel da SM na gênese da DRC e atribuem à obesidade o principal papel na indução da lesão renal. Em recente publicação, Chi-Yuan et al. (2006) observaram que, independentemente da presença da SM, quanto maior o IMC maior o risco para DRC. Com base nesses achados, os autores questionam o papel da SM, isoladamente, na gênese de lesão renal. Contudo, é preciso lembrar que, freqüentemente, a obesidade se encontra associada à SM e que tanto o sobrepeso quanto a obesidade são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do DRC.

Além do seu envolvimento na gênese da DRC, a obesidade abdominal parece acelerar a perda da função renal em pacientes portadores de glomerulopatia. Estes dados foram confirmados por Bonnet et al., em portadores de nefropatia por IgA. Nessa população, indivíduos obesos apresentavam maior probabilidade de desenvolvimento de lesões histológicas complexas, HA e progressão para falência funcional renal, quando comparados aos não obesos (BONNET et al., 2001). Também em pacientes portadores de DRC, a obesidade parece aumentar a velocidade de perda de função renal, mesmo em fases avançadas da doença. Assim, Johnson et al. (2003) concluíram que a obesidade acelera a perda da função renal residual em pacientes obesos quando comparados a não obesos, em programa de diálise peritoneal.

Portanto, pode-se sugerir que os componentes da SM constituem fatores de risco para o desenvolvimento da lesão glomerular, assim como para a progressão de lesões renais preexistentes e que tais alterações podem ser reversíveis com a perda de peso. Embora a correlação entre obesidade, SM e dano renal pareça evidente, os mecanismos pelos quais a lesão renal ocorre não estão bem estabelecidos.

## ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS

### Fatores hemodinâmicos

A obesidade, mesmo em curto prazo, impõe uma sobrecarga hemodinâmica aos rins, que se manifesta por hiperfiltração glomerular e microalbuminúria. Em estudo realizado em cães tornados obesos por meio da administração de dieta rica em gorduras, houve elevação de 30% na filtração glomerular em um período de apenas cinco semanas após a indução da obesidade. Nesse mesmo modelo, nove semanas após a indução da obesidade, observou-se expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial. A estes achados associaram-se maior expressão de transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta$ 1) glomerular e aumento dos glicosaminoglicanos na membrana basal tubular (HENEGAR et al., 2001). Logo, as alterações funcionais em rins de animais e indivíduos obesos parecem ser precoces e caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo, hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção tubular de sódio. A elevação concomitante da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal acarreta dilatação de arteríolas pré-glomerulares e aumento da pressão hidrostática glomerular (HALL et al., 1993; DE PAULA et al., 2004).

Embora os mecanismos responsáveis pela vasodilatação renal na obesidade ainda não tenham sido completamente elucidados, o mecanismo de feedback da mácula densa parece ter importância. Em sua fase inicial, a obesidade se associa à maior reabsorção de sódio pelos segmentos tubulares anteriores à mácula densa, possivelmente na alça de Henle. Dessa forma, o afluxo de cloreto de sódio à mácula densa ficará reduzido, resultando na ativação do feedback tubuloglomerular e ocasionando vasodilatação das

arteríolas aferentes e aumento da secreção de renina, apesar da retenção de sódio e da expansão do volume (HALL et al., 1993; US Renal Data System, 1996).

Entretanto, na obesidade prolongada, a vasodilatação e a hiperfiltração glomerular, associadas à elevação da pressão arterial e às anormalidades metabólicas, podem causar lesão renal com conseqüente redução do ritmo de filtração glomerular (HALL et al., 2003a, 2003b). Em extensa revisão sobre o assunto, Hall et al. (2004) descreveram três mecanismos principais responsáveis pelo aumento da reabsorção tubular de cloreto de sódio, a saber: aumento da atividade do sistema nervoso simpático; ativação do sistema renina-angiotensina e compressão física dos rins pela gordura visceral.

A hiperatividade do sistema nervoso simpático é característica comum encontrada na obesidade, em modelos animais e humanos. A ativação simpática prolongada leva ao aumento da pressão arterial, por ocasionar vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção tubular de sódio. Recentes evidências indicam a ação da leptina, dentre outros mecanismos, como possível elo entre o excesso de adiposidade e o aumento da atividade simpática cardiovascular. A concentração plasmática desse hormônio, que é secretado pelo adipócito, aumenta proporcionalmente ao grau de adiposidade. Ao ultrapassar a barreira hematoencefálica, a leptina age em várias regiões hipotalâmicas, especialmente no núcleo arqueado, regulando o balanço energético, reduzindo o apetite e também aumentando o gasto energético através de estimulação simpática (HALL et al., 2004).

O recém-proposto conceito de resistência seletiva à leptina pode facilitar o entendimento do papel fisiopatológico desse hormônio na hiperatividade simpática em obesos. Em modelos experimentais de camundongos com obesidade induzida por dieta, observou-se resistência à saciedade e à perda de peso, induzidos pela leptina, porém com preservação da sua ação estimuladora do sistema simpático e, conseqüentemente, hipertensiva (AIZAWA-ABE et al., 2000). Outro provável mecanismo envolvido na retenção de sal associada à obesidade é a hiperatividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

Em modelos experimentais e em humanos obesos, observa-se elevação da atividade plasmática da renina, do angiotensinogênio, da atividade da enzima conversora da angiotensina e da concentração da aldosterona plasmática, apesar da retenção de sódio e expansão do volume extracelular. Embora a liberação de renina pelo rim tenha papel importante no aumento da angiotensina, o tecido adiposo também tem sido responsabilizado pela ativação do SRAA. Evidências recentes sugerem o envolvimento do sistema renina angiotensina do adipócito na fisiopatologia da HA ligada à obesidade. Em camundongos, o angiotensinogênio derivado do adipócito atua sobre o crescimento e diferenciação dessa célula, além de ser secretado na corrente sanguínea, contribuindo para o pool de angiotensinogênio circulante. Neste modelo, a elevação do angiotensinogênio é proporcional ao aumento da massa adiposa e pode ter papel relevante no mecanismo fisiopatológico da HA e das doenças cardiovasculares ligadas à obesidade (HALL et al., 2003, 2004).

Também a aldosterona tem sido relacionada ao desenvolvimento da HA em obesos. Os níveis plasmáticos deste hormônio estão elevados, especialmente nos hipertensos portadores de obesidade visceral. O mecanismo pelo qual o excesso de gordura pode elevar o nível de aldosterona permanece desconhecido, mas pode estar relacionado à produção de fatores liberadores de mineralocorticóides, pelo adipócito (ENGELI et al., 2003; ENGELI, 2006). Esta hipótese foi recentemente confirmada em um estudo no qual avaliamos os efeitos de um antagonista da aldosterona na prevenção da HA induzida pela obesidade. Nesse estudo, dois grupos de cães foram tornados obesos por meio da administração de dieta rica em gorduras, sendo um grupo controle e um

grupo tratado com eplerenone. No grupo tratado, o desenvolvimento de HA foi atenuado em cerca de 50% quando comparado ao grupo controle, apesar de ambos os grupos de animais terem apresentado o mesmo ganho ponderal (DE PAULA et al., 2004).

Um terceiro mecanismo envolvido no aumento da reabsorção de sódio e na alteração da natriurese pressórica na obesidade é a compressão física dos rins. Em obesos, a compressão renal extrínseca pela gordura perinefrética torna o fluxo sanguíneo renal nos vasa recta mais lento, aumentando assim a reabsorção de sódio (HALL et al. 2003, 2004). Além disso, a obesidade central induz alterações da matriz medular, com elevação de vários de seus componentes, especialmente do ácido hialurônico, alterações histológicas estas que se associam à elevação da pressão intersticial renal. Considerando que os rins são circundados por uma cápsula de baixa complacência, o aumento da pressão intra-renal, associado às alterações histológicas da medula renal, favoreceria a reabsorção de sódio (HALL et al. 2003, 2004).

Portanto, as alterações hemodinâmicas glomerulares ligadas à obesidade caracterizam-se por vasodilatação da arteríola aferente, hipertensão e hiperfiltração, com aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron. A expressão laboratorial das alterações renais de portadores de SM consiste em hiperfiltração glomerular e microalbuminúria (HALL et al., 2002).

#### Fatores metabólicos e hormonais

Além dos mecanismos hemodinâmicos, a lesão renal em indivíduos obesos parece estar associada aos distúrbios metabólicos e hormonais ligados à obesidade e à SM. Dentre estes, destacam-se a hiperlipidemia e a resistência insulínica (LIN et al., 2006; KAHN, 2006).

Em estudo experimental, Moorhead et al. (1991) demonstraram que a lipotoxicidade mediada pelo processo inflamatório pode ser responsável pela proteinúria, ocasionando proliferação da membrana basal e das células mesangiais glomerulares. Estudos epidemiológicos têm evidenciado que a redução dos níveis de lipídios plasmáticos, através do tratamento com agentes hipolipemiantes, pode preservar a taxa de filtração glomerular e reduzir a proteinúria em pacientes com doença renal preexistente (MOORHEAD et al., 1991; FRIED et al., 2001).

A correlação entre filtração glomerular, dislipidemia e inflamação foi bem demonstrada por Lin et al. (2006), estudando portadores de DM2. Nesse estudo, os autores observaram que, nos indivíduos com menor taxa de filtração glomerular, detectava-se maior concentração de triglicérides, menor concentração de HDL colesterol e aumento de marcadores inflamatórios, tais como o receptor do fator de necrose tumoral tipo 2 (TNFR-2), quando comparados com os indivíduos com taxa de filtração glomerular normal. A elevação do fibrinogênio também se associou à redução da filtração glomerular, evento este que poderia mediar o aumento do risco cardiovascular observado na doença renal crônica.

Mais recentemente, a ação lipotóxica dos ácidos graxos livres tem sido aventada como um dos mecanismos responsáveis pela lesão renal em indivíduos obesos com SM. O acúmulo excessivo de lipídios em tecidos não adiposos como o tecido renal bloquearia as vias de sinalização celular, podendo ocasionar disfunção das células ou induzir apoptose, com conseqüente lesão renal (MOORHEAD et al., 1991).

Também a resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória constituem importantes fatores associados ao desenvolvimento da lesão renal. Além dos efeitos clássicos relacionados ao metabolismo da glicose, a insulina exerce ação vasodilatadora da arteríola aferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais. Entre esses fatores, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) promove proliferação de vasos renais e células mesangiais. Estudos in vitro mostraram que o IGF-1 em concentrações fisiológicas e a insulina em concentrações farmacológicas

induzem crescimento das células mesangiais. Além disso, o IGF-1 também diminui a atividade da enzima metaloproteinase-2, responsável pela degradação da matriz extracelular. A inibição dessa enzima causaria expansão da matriz extracelular e fibrose renal (BIDDINGER; KAHN, 2006).

Abrass et al. (1994) observaram que células mesangiais tratadas com insulina apresentavam aumento da síntese protéica, com alteração do tipo de colágeno intersticial e da membrana basal destas células, com conseqüente hipertrofia renal. Além disso, estudos realizados in vivo, tanto em animais quanto em humanos, sugerem que a infusão de IGF-1 aumenta o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular (BAUMANN et al., 1992).

Outros estudos in vitro evidenciaram que a insulina aumenta a expressão do fator de crescimento tumoral  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) nas células mesangiais e também parece estimular sua produção, nas células epiteliais tubulares. Nos túbulos proximais, a insulina induz a expressão do gene do colágeno tipo IV que se acumula na matriz extracelular, levando à hipertrofia e fibrose renal. Além disso, em obesos, a insulina potencializa o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre o rim, diferentemente de sua ação em indivíduos saudáveis, nos quais causa vasodilatação endotélio-dependente (ANDERSON et al., 1996).

Também a endotelina 1, hormônio fisiologicamente secretado pelas células mesangiais e endoteliais do glomérulo, encontra-se elevada nos estados de resistência insulínica e parece estar ligada à vasoconstrição renal e na contração e proliferação das células mesangiais, além da retenção de sódio e água (MARSEN et al., 1994).

Além das citocinas e dos fatores acima mencionados, o PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1) é outro fator ligado à resistência insulínica que pode estar envolvido no processo de lesão renal. Este fator é produzido principalmente no fígado e nas células endoteliais vasculares e tem como função a inibição da ação tissular do ativador do plasminogênio, responsável pela conversão do plasminogênio em plasmina, que inicia o processo de fibrinólise. Indivíduos com adiposidade central apresentam aumento na produção de PAI-1 pelos adipócitos, aumento da atividade pró-trombótica e lesão tecidual (ALESSI et al., 1997).

Logo, nos indivíduos portadores de SM, os fatores metabólicos e humorais parecem desencadear aumento do estresse oxidativo, lesão endotelial, aterogênese e, conseqüentemente, lesão renal (SARAFIDIS; RUILOPE, 2006).

#### Fatores inflamatórios

O tecido adiposo produz diversos fatores inflamatórios e de crescimento, que potencialmente poderiam estar envolvidos no desenvolvimento das lesões renais de obesos com SM (LYON et al., 2003).

Neste cenário, o adipócito tem papel fundamental, sendo considerado um órgão endócrino, secretor de várias substâncias metabolicamente ativas. Estas podem exibir ação antiinflamatória e protetora, como a adiponectina; ou efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos, como o TNF- $\alpha$ , o PAI-1, a interleucina-6, a interleucina 1- $\alpha$ , a resistina, a leptina e o fator inibidor da migração dos macrófagos (LYON et al., 2003).

A adiponectina é um peptídeo com relevante propriedade antiinflamatória, que potencializa a ação da insulina e inibe etapas do processo inflamatório. No fígado, a adiponectina suprime a produção endógena de glicose, inibindo enzimas relacionadas com a gliconeogênese e, no músculo esquelético, melhora o transporte de glicose e a oxidação de ácidos graxos. Em portadores da SM, é descrita redução dos níveis de adiponectina, ocorrendo aumento da sua concentração com a perda de peso (YANG et al., 2001).

Outra importante citocina do tecido adiposo é a leptina, que parece estar envolvida em mecanismos de lesão renal de modo independente de sua relação com a gênese da HA. Estudos recentes mostram que a leptina aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas como o TGF  $\beta$ , facilitando a proliferação e a esclerose glomerular (WOLF et al., 1999). Além disso, por meio de sua interação com os peroxisome proliferator activator receptors (PPARs), especialmente o PPAR  $\gamma$ , a leptina contribui para acúmulo de gordura no tecido adiposo subcutâneo e reduz a deposição de gordura na região central do abdome e em órgãos não adiposos como fígado e rins (UNGER, 2002).

Deste modo, a leptina parece exercer efeito protetor, evitando o depósito de gordura visceral. Ao contrário, em situações de resistência à leptina, ocorreria acúmulo de gordura abdominal, aumento da produção de ácidos graxos livres, resistência insulínica e esteatose generalizada, eventos que culminariam em lesões hepáticas, pancreáticas e cardíacas.

Estudos clínicos confirmam a importância do processo inflamatório na gênese da lesão renal, especialmente em homens com DM2. Neste sentido, Lin et al. (2006) associaram a queda da TFG ao aumento de marcadores inflamatórios, tais como moléculas de adesão da célula vascular e o TNFR-2. Todavia, ainda não está claro se a inflamação seria o fator desencadeador da lesão renal ou se seria importante apenas após a instalação da lesão hemodinamicamente mediada (LAVAUD et al., 2001).

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, parece claro que, independentemente do diagnóstico de DM2, a SM está diretamente associada à lesão renal. Alguns autores atribuem o dano renal às alterações hemodinâmicas próprias da obesidade, enquanto outros advogam que o conjunto de componentes da SM seja o principal fator determinante. Assim, o entendimento dos mecanismos de indução e de progressão da lesão renal associada à SM permitiria a implantação de medidas de prevenção da DRC.

## REFERÊNCIAS

- ABRASS, C. K.; SPICER, D.; RAUGI, G. J. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney International*, New York, v. 46, p. 613-620, 1994.
- AIZAWA-ABE, M.; OGAWA, Y.; MASUZAKI, H.; EBIHARA, K.; SATOH, N.; IWAI, H.; MATSUOKA, N.; HAYASHI, T.; HOSODA, K.; INOUE, G.; YOSHIMASA, Y.; NAKAO, K. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 105, p. 1243-1252, 2000.
- ALESSI, M. C.; PEIRETTI, F.; MORANGE, P.; HENRY, M. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, New York, v. 46, p. 860-867, 1997.
- ANDERSON, P. W.; ZHANG, X. Y.; TIAN, J. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney International*, New York, v. 50, p. 745-753, 1996.
- BAUMANN, U.; EISENHAUER, T.; HARTMANN, H. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats *European Journal of Clinical Investigation*, Berlin, v. 22, p. 204-209, 1992.
- BIDDINGER, S. B.; KAHN, C. R. From Mice to Men: Insights into the Insulin Resistance Syndrome. *Annual Review of Physiology*, Palo Alto, v. 68, p. 123-58, 2006.
- BONNET, F.; DEPRELE, C.; SASSO-IAS, A.; MOULIN, P.; ALAMARTINE, E.; BERTHEZÈNE, F.; BERTHOUX, F.; Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary Ig A nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, New York, v. 37, p. 720-7, 2001.
- CHEN, J. M.; MUNTER, P.; HAMM, L. L.; JONES, D. W.; BATUMAN, V.; FONSECA, V.; WHELTON, P. K.; HE, J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 140, p. 167-174, 2004.
- CHI-YUAN, HSU.; MCCULLOCH, C.E.; IRIBARREN, C.; DARBINIAN, J.; GO, A.S. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 144, p. 21-28, 2006.

- DE PAULA, R.B.; SILVA, A.A.; HALL, J.E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension*, Dallas, v. 43, p.1-7, 2004.
- DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. *Revista da Sociedade Brasileira de Diabetes*, v. 2/Ed. especial, 2005.
- DORNFELD, L. P. Obesity. In: MASSAY, S. G.; GLASSOCK, R.J (eds). *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. p.1128-3.
- ENGELI, S.; SCHLING, P.; GORZELNIAK, K.; BOSCHMANN, M.; JANKE, J.; AILHAUD, G.; TEBOUL, M.; MASSIÉR, F.; SHARMA, A. M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, Oxford, v. 35, n.6, p.807-25, 2003.
- ENGELI, S. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the metabolic syndrome. *Contributions to Nephrology*, Basel, v. 151, p. 122-34, 2006.
- FARIA, A. N.; RIBEIRO, F. F.; FERREIRA, S. R. G. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obesity Research*, Baton Rouge, v. 10, p. 1203-1206, 2002.
- FRIED, L.; ORCHARD, T.; KASISKE, B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney International*, New York, v.59, p.260-269, 2001.
- HALL, J. E. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*, Dallas, v. 41, p.625-633, 2003a.
- HALL, J. E.; HENEGAR, J. R.; DWYER, T. M.; LIU, J.; DA SILVA, A. A.; KUO, J. J.; TALLAM, L. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Advances in Renal Replacement Therapy*, Philadelphia, v. 11, n.1, p. 41-54, 2004.
- HALL, J. E.; BRANDS, M. W.; DIXON, W. N.; SMITH, M. J. Obesity-induced hypertension: Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension*, Dallas, v. 22, p. 292-299, 1993.
- HALL, J. E.; CROOK, E. D.; JONES, D. W.; WOFFORD, M. R.; DUBBERT, P. M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *American Journal of the Medical Sciences*, Hagerstown, v. 324, p. 127-137, 2002.
- HALL, J. E.; KUO, J. J.; DA SILVA, A. A.; DE PAULA, R. B.; LIU, J.; TALLAM, L. Obesity, hypertension and renal disease. *Current Opinion Nephrology and Hypertension*, Philadelphia, v. 12, p. 195-200, 2003b.
- HENEGAR, J. R.; BIGLER, S. A.; HENEGAR, L. K.; TYAGI, S. C.; HALL, J.E. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v. 12, p.1211-1217, 2001.
- JOHNSON, D. W.; MUDGE, D. W.; STURTEVANT, J.M.; HAWLEY, C. M. Predictors of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*, Downsview, Ontario, v. 23, p.276-83, 2003.
- KAMBHAM, N.; MARKOWITZ, G. S.; VALERI, A.M.; LIN, J. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney International*, New York, v. 59, p. 1498-1509, 2001.
- KURELLA, M.; LO, J.; CHERTOW, G. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v.16, p. 2134-40, 2005.
- LAKKA, H.M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; NISKANEN, L. K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular diseases mortality in middle-aged men. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 288, p. 2709-16, 2002.
- LAVAUD, S.; POIRIER, B.; MANDET, C.; BELAIR, M. F.; IRINOPOULOU, T.; HEUDES, D.; BAZIN, R.; BARIETY, J.; MYARA, I.; CHEVALIER, J. Inflammation is probably not a prerequisite for renal interstitial fibrosis in normoglycemic obese rats. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, Bethesda, v. 280, p.683-94, 2001.
- LIN, J.; HU, F. B.; RIMM, E. B.; RIFAI, N.; CURHAN, G. C. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. *Kidney International*, New York, v. 69, p. 336-342, 2006.
- LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH, W. A. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, Baltimore, v. 144, p. 2195-200, 2003.
- MARSEN, T. A.; SCHRAMEK, H.; DUNN, M. J. Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease. *Kidney International*, New York, v. 45, p.336-344, 1994.
- MOORHEAD, J. F. Lipids and progressive kidney disease. *Kidney International*, New York, Suppl, v.31, p.S35-S40, 1991.
- NEERAJA, K. et al.. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney International*, New York, v. 59, 1498-1509, 2001.
- OGDEN, C. L.; CARROLL, M.D.; FLEGAL, K.M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v.32, n. 4, p. 741-60, 2003.
- REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, New York, v.37, p. 1595-1607, 1988.
- SARAFIDIS, P. A.; RUILOPE, L. M. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Renal Injury: Mechanisms and Implication. *American Journal of Nephrology*, Basel, v. 26, p.232-244, 2006.
- TANAKA, H.; SHIOHIRA, Y.; UEZU, Y.; HIGA, A.; ISEKI, K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney International*, New York, v. 69, p.369-374, 2006.
- UNGER, R. H. Lipotoxic disease. *Annual Review of Medicine*, Palo Alto, v. 53, p.319-36, 2002.



US RENAL DATA SYSTEM: USRDS 1996 - Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, Maryland.. American Journal of Kidney Diseases, New York, v. 28(suppl 2), p. 534-547, 1996.

WEISINGER, J. R. ; KEMPSON, R. L. ; ELDRIDGE, F. L.; SWENSON, R. S. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 81,p. 440-447, 1974.

WOLF, G.; HAMANN, A.; HAN, D. C.; HELMCHEN, U.; THAISS, F.; ZIYADEH, F. N.; STAHL, R. A. K. Leptin stimulates proliferation and TGF-B1 expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. Kidney International , New York, v. 56, p.860-72, 1999.

YANG, W. S.; LEE, W. J.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C. L.; CHEN, C. L.; TAI, T. Y.; CHUANG, L. M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Philadelphia, v. 86, p.3815- 3819, 2001.

YOUNG, D.; LUND, R.; HAYNATZKI, G.; DUNLAY, R.W. Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. Hemodialysis International, Milton, v. 11, p. 86-95, 2007.

[1]Universidade Federal de Juiz de Fora - Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Nefrologia - NIEPEN - Juiz de Fora, MG. e-mail: daniezequiel@hotmail.com

[2]Universidade Federal de Juiz de Fora - Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Nefrologia - NIEPEN - Juiz de Fora, MG.

#### palavras-chave

Obesidade

Resistência à Insulina

Insuficiência Renal Crônica

#### keywords

Obesity

Insulin Resistance

Renal Insufficiency, Chronic

ENVIADO EM 15/12/2007

APROVADO EM 20/02/2008

## Capítulo de livro

**Atualidades em Nefrologia 10 / Coordenadores Jenner Cruz et al. São Paulo: Sarvier. 2008. p 289-295.**

### **SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Rogério Baumgratz de Paula - Mestre e Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professor Associado da disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Ex- Fellow do Departamento de Fisiologia Renal da Universidade do Mississippi MS-EUA

Danielle Guedes Andrade Ezequiel - Médica especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; mestranda do Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira – UFJF

Mônica Barros Costa: Mestre em Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professora Associada da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

### **INTRODUÇÃO**

A prevalência de obesidade atinge proporções epidêmicas e está relacionada a elevados índices de morbidade e de mortalidade cardiovascular<sup>1,2,3</sup>. Evidências sugerem que não apenas o excesso de peso, mas, sobretudo, a distribuição da gordura corporal tem importantes implicações clínicas, na medida em que o acúmulo de gordura visceral freqüente na síndrome metabólica constitui um indicador de risco cardiovascular<sup>4,5,6</sup>.

Desde a introdução do termo “síndrome X” por Gerald Reaven, uma série de anormalidades clínicas e fisiopatológicas foi associada ao espectro da síndrome, sendo, atualmente, a nomenclatura síndrome metabólica (SM) a mais utilizada<sup>4,7</sup>. Desse modo, além dos componentes clássicos, como a hipertensão arterial (HA), a

dislipidemia e os transtornos do metabolismo da glicose, foram incluídos os estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios, a disfunção endotelial, a microalbuminúria, a doença hepática gordurosa não alcoólica, a hiperuricemia e a síndrome dos ovários policísticos<sup>8</sup>.

Como conseqüência, existe, na atualidade, uma multiplicidade de critérios diagnósticos de SM, preconizados por diferentes entidades científicas, o que evidencia a falta de conhecimento pleno de sua etiopatogenia. Nos últimos anos, diversos autores têm questionado, inclusive, o fato de que o alardeado risco cardiovascular atribuído à SM poderia ser atribuído a cada um de seus componentes isoladamente<sup>9,10</sup>. Não obstante, vale lembrar que a SM é cotejada por uma série de alterações hemodinâmicas, cardíacas e renais, além de HA e de transtornos metabólicos, eventos que aumentam o tanto cardiovascular quanto renal. Assim, a identificação dessa síndrome pode permitir a implementação de medidas que favoreçam tanto a prevenção primária quanto secundária de nefropatias.

Devido à sua praticidade, os critérios diagnósticos de SM preconizados pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) são os mais utilizados. Estes critérios incluem a combinação de pelo menos três dos seguintes elementos: obesidade abdominal, ou seja, circunferência da cintura maior que 102cm no sexo masculino e maior que 88cm no sexo feminino; níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg/dl}$ ; níveis de colesterol HDL  $<40\text{mg/dl}$ , em homens e  $<50\text{mg/dl}$ , em mulheres; pressão arterial sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$  ou pressão arterial diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$ ; glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dl}$ <sup>7</sup>. Posteriormente, a *American Diabetes Association* propôs mudança no ponto de corte da glicemia de jejum de 110mg/dl para 100mg/dl, modificação esta, incorporada aos critérios do NCEP<sup>11</sup>.

Mais recentemente, a *International Diabetes Federation* propôs que a presença da obesidade abdominal fosse critério indispensável para o diagnóstico da SM e que seus valores de referência deveriam ser adequados às diferenças étnicas entre os indivíduos. Para a população brasileira, foram sugeridos como valores limítrofes da circunferência da cintura 80cm para o sexo feminino e 90cm para o sexo masculino<sup>8</sup>.

### **SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE NEFROPATIA**

O conceito de SM foi inicialmente relacionado à doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, devido à estreita relação entre doença renal e aumento do risco cardiovascular, não é surpreendente a observação de que a obesidade

central, que, freqüentemente, se associa a SM, constitua um fator de risco para nefropatia, à semelhança do que ocorre para doenças cardiovasculares<sup>12,13,14</sup>.

Estudos transversais têm mostrado estreita relação entre a SM e a prevalência de doença renal crônica (DRC), sendo descrita relação direta entre o número de componentes da SM e risco de desenvolvimento de DRC<sup>12,15</sup>. No entanto, estes estudos apresentam algumas falhas metodológicas, como, por exemplo, a inclusão de pacientes diabéticos.

Com base na hipótese da existência de associação positiva entre SM e DRC em pacientes com função renal normal, independente do diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e de HA, recentemente Kurella et al. avaliaram o risco de desenvolvimento de DRC em participantes do estudo ARIC. Neste estudo, 10.096 indivíduos norte-americanos não portadores de DM foram acompanhados por um período de nove anos. Ao final do período de observação, os resultados mostraram, pela primeira vez, que o diagnóstico de SM se associou de modo independente com risco de desenvolvimento de DRC<sup>14</sup>.

Recentemente, uma publicação do grupo Kaiser Permanente mostrou, com muita propriedade, a forte associação entre obesidade e, presumivelmente, entre SM e DRC. Nesse estudo, mais de 300.000 pacientes foram acompanhados por cerca de 20 anos e, ao final desse período, 1.471 indivíduos desenvolveram DRC. A análise dos resultados mostrou associação positiva e altamente significativa entre IMC e incidência de DRC<sup>16</sup>. Estes achados têm sido confirmados em diferentes populações como iranianos<sup>17</sup>, chineses<sup>18</sup>, japoneses<sup>19</sup> e outras populações do sudeste asiático<sup>20</sup>.

A indução de nefropatia pela SM pode ser explicada, em parte, pela associação desta com DM e com HA, duas das principais causas de DRC. No entanto, a relação entre SM e DRC persiste, mesmo quando excluídos DM e HA, evidenciando a participação de mecanismos específicos de lesão renal associada à obesidade, tais como: hiperfiltração glomerular<sup>13</sup>, glomerulomegalia<sup>13,21</sup>, lesão podocitária<sup>22</sup> e, em casos extremos, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF)<sup>23</sup>.

Vale, no entanto, ressaltar que, até recentemente, a relação entre obesidade e nefropatia era controversa. Em 1974, foi aventada a hipótese de que a obesidade poderia ser causa de DRC com base na associação de obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e GESF<sup>24</sup>. Contudo, esta possibilidade foi contestada

por diversos pesquisadores, que, àquela época, consideravam a presença de proteinúria em obesos uma manifestação rara, relacionada à glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática, ou à presença de nefropatia diabética<sup>25</sup>.

Esta concepção só foi modificada em 2001, quando foi publicada uma extensa revisão, envolvendo 6.618 biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Neste estudo, os autores observaram aumento de dez vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade, em biópsias do ano 2000, quando comparadas àquelas do ano 1986. Esta glomerulopatia se manifesta por GESF, aumento do volume glomerular e fusão podocitária. Vale lembrar que essa condição é diferente da GESF idiopática, pois, embora se manifeste por proteinúria maciça, cursa com menor incidência de síndrome nefrótica e evolui de modo indolente<sup>23</sup>.

Mais recentemente, alguns estudos epidemiológicos e experimentais têm mostrado que, mesmo em situações de menor gravidade, a obesidade e a SM causam dano renal, em geral expresso por aumento da filtração glomerular e por microalbuminúria<sup>12,14,13,26</sup>. Além de induzir lesão renal, a obesidade central pode acelerar a perda funcional renal em pacientes portadores de glomerulopatia. Em estudo realizado em pacientes com diagnóstico de nefropatia IgA, por exemplo, observou-se que indivíduos com IMC superior a 25kg/m<sup>2</sup> apresentavam maior probabilidade de desenvolver lesões histológicas complexas, HA e progressão para falência funcional renal quando comparados ao grupo controle não obeso<sup>27</sup>.

Do mesmo modo, pacientes com proteinúria que apresentaram perda de apenas 4,1% do peso corporal após realização de dieta hipocalórica e normoprotéica, apresentaram 31% de redução na proteinúria, quando comparados a um grupo controle mantido em dieta sem restrições<sup>28</sup>.

Recentemente, alguns autores têm demonstrado que a obesidade pode causar DRC em pacientes com redução da massa renal. Neste sentido, Praga et al. estudaram 73 indivíduos previamente uninefrectomizados, acompanhados por um período que variou de 18 a 35 anos após a nefrectomia. Os autores observaram que 92% dos pacientes que eram obesos, ao tempo da nefrectomia, desenvolveram proteinúria e comprometimento da filtração glomerular, ao passo que, entre os indivíduos não obesos, apenas 11% apresentaram proteinúria ao final do seguimento<sup>29</sup>.

Portanto, com base nas evidências atuais, podemos admitir que a obesidade e, possivelmente, a SM constituam fatores de risco independente para lesão glomerular, bem como para a progressão de glomerulopatias preexistentes.

### **MECANISMOS DA LESÃO RENAL NA SÍNDROME METABÓLICA**

Os mecanismos da lesão renal no paciente portador de SM podem ser divididos, didaticamente, em diretos e indiretos. Os mecanismos indiretos são representados pela estreita associação da SM com DM e com HA, ambas consideradas importantes causas de DRC. Os mecanismos diretos incluem alterações da hemodinâmica renal além de fatores inflamatórios e metabólicos que serão discutidos no presente capítulo.

### **FATORES HEMODINÂMICOS**

Indivíduos obesos apresentam aumento das necessidades metabólicas basais, com acúmulo de produtos do metabolismo celular. Como conseqüência, a obesidade se acompanha de alterações hemodinâmicas caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo regional, do débito cardíaco e da pressão arterial<sup>30</sup>. Parte do aumento do débito cardíaco ocorre em resposta à maior demanda metabólica do tecido adiposo, porém uma porção significativa é destinada a órgãos não adiposos, como coração e, sobretudo, rins, que, por sua vez, apresentam hipertrofia compensatória e vasodilatação arteriolar, secundária à maior demanda metabólica<sup>31</sup>.

A vasodilatação da arteríola aferente aumenta o fluxo sanguíneo renal e causa hiperfiltração glomerular. Como conseqüência, ocorre aumento da reabsorção tubular proximal de sódio por meio de ativação do “*feedback*” da mácula densa. De acordo com esta hipótese, a maior reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron reduziria sua oferta ao túbulo distal. Este evento estimularia a mácula densa a ampliar a vasodilatação aferente e a secretar renina, o que culminaria em maior expansão do volume extracelular e vasoconstrição da arteríola eferente. Deste modo, ocorreria balanço positivo de sódio associado a maior estresse glomerular<sup>32,33,34</sup>.

A expressão clínica da hiperfiltração glomerular nos obesos é a presença de microalbuminúria e, por vezes, de proteinúria nefrótica<sup>35</sup>, ambas passíveis de atenuação pelo controle rigoroso da HA e pela perda de peso<sup>34</sup>. Estas alterações têm sido confirmadas em humanos e em animais. Em um estudo realizado em cães obesos, observamos significativa elevação do fluxo plasmático renal e da filtração

glomerular em relação ao período basal. Além disso, os animais apresentavam balanço positivo de sódio, HA<sup>36</sup> e microalbuminúria (dados não publicados).

Em outro estudo realizado nesse mesmo modelo, nove semanas após a indução da obesidade, os autores observaram expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial. A essas alterações, associaram-se maior expressão de TGFβ1 (*transforming growth factor beta 1*) glomerular e aumento dos níveis de glicosaminoglicanos na membrana basal tubular<sup>21,37</sup>. Estes achados podem ser entendidos como conseqüência de proliferação e/ou de crescimento celular iniciados por um mecanismo hemodinâmico, todavia essa afirmação ainda necessita confirmação em estudos elaborados especificamente para este fim.

Conforme citado, na população de obesos, a hiperfiltração glomerular manifesta por microalbuminúria e pelo aumento da depuração da creatinina, pode ser atenuada pela perda de peso<sup>34</sup>. Em concordância, dados obtidos em nosso serviço, em 37 pacientes não diabéticos portadores de SM, mostraram que a maioria apresentava aumento da depuração de creatinina e da excreção urinária de albumina<sup>38</sup>, alterações estas revertidas em 90% daqueles que lograram perda de 5% ou mais do peso corporal (dados não publicados).

Portanto, as alterações glomerulares relacionadas à obesidade surgem precocemente e se caracterizam por vasodilatação pré-glomerular, hipertensão e hiperfiltração glomerulares, aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron e maior secreção de renina secundária à estimulação da mácula densa. Vale lembrar ainda que, em casos de obesidade grave e de maior duração, o quadro pode se manifestar sob a forma de glomerulopatia associada à obesidade e de doença renal crônica<sup>23</sup>.

## FATORES INFLAMATÓRIOS

Mediadores inflamatórios que se originam do tecido adiposo visceral caracterizam a SM como um estado de inflamação crônica<sup>39,40</sup>. Neste sentido, mesmo quando feita a correção para fatores de risco cardiovascular, a SM se associa à ativação de vias inflamatórias, com expressivo aumento dos valores plasmáticos da proteína C reativa (PCR) e de outros marcadores de inflamação<sup>39,40,41,42</sup>.

Em concordância, camundongos portadores de obesidade induzida por dieta apresentam acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, que se associam a maior

expressão de marcadores inflamatórios como células CD38 e de citocinas como RANTES (*Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*), quando comparados ao grupo controle não obeso<sup>43,44</sup>.

Do mesmo modo, em um estudo realizado na Finlândia, em pares de gêmeos univitelinos, os autores documentaram aumento de TNF- $\alpha$ , de leptina e de CD38 associado à redução de adiponectina e de PPAR $\gamma$  nos gêmeos obesos, quando comparados ao grupo controle não obeso. Além disso, nos gêmeos obesos, foi observada correlação positiva entre redução da sensibilidade à insulina e aumento de marcadores inflamatórios, achado indicativo da interação entre inflamação e resistência insulínica<sup>45</sup>.

Em indivíduos obesos e portadores de SM, fatores inflamatórios, bem como fatores de crescimento produzidos pelo tecido adiposo visceral, estão potencialmente envolvidos na indução de lesão renal. Estas substâncias, conhecidas como adipocitocinas, são representadas especialmente pela leptina, pelo TNF- $\alpha$ , pelo PAI-1, pelas interleucinas 1- $\alpha$  e 6, pela resistina e pelo fator inibidor da migração dos macrófagos, todos carreadores de ações inflamatórias, pró-trombóticas e promotoras de resistência insulínica<sup>46,47</sup>. Por outro lado, os adipócitos também secretam a adiponectina que possui propriedades antiinflamatórias e sensibilizadoras das ações da insulina.

Dentre as citocinas, a leptina parece exercer papel fundamental na SM. Produzida pelas células adiposas, a leptina atravessa a barreira hematoencefálica e age em receptores hipotalâmicos, estimulando o sistema nervoso simpático (SNS) e a termogênese e causando saciedade<sup>48</sup>. Infusão de leptina em doses suficientes para elevar os níveis plasmáticos para valores comparáveis aos observados na obesidade causa significativa elevação da PA<sup>49</sup>. Outra evidência do papel da leptina na estimulação simpática e na gênese de HA foi a observação de que camundongos que apresentam deficiência de leptina não apresentam HA, apesar de serem obesos<sup>50</sup>.

Nos últimos anos, alguns autores têm demonstrado que a leptina pode estar envolvida em mecanismos de lesão renal de modo independente de sua relação com a gênese da HA. A leptina aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas como o TGF  $\beta$ , facilitando a proliferação e a esclerose glomerular<sup>51</sup>. Por outro lado, a interação da leptina com os *peroxisome proliferators activador receptors* (PPARs),



especialmente o PPAR $\gamma$ , contribui para a redistribuição de gordura para o tecido adiposo subcutâneo e reduz o acúmulo da mesma na região central do abdome e em órgãos não adiposos como fígado e rins<sup>52</sup>. Deste modo, a leptina exerceria efeitos protetores, ao reduzir o acúmulo central de gordura, aliados a ações deletérias aos rins, por meio do estímulo a fatores de crescimento.

Na SM, este paradoxo pode, em parte, ser explicado por observações experimentais de Mark et al., que sugeriram a existência de resistência seletiva às ações da leptina no sistema nervoso central. De acordo com esta hipótese, haveria dissociação dos efeitos simpaticotônicos e anoréticos da leptina, de tal modo que animais obesos seriam sensíveis à estimulação do SNS, tornando-se hipertensos; mas seriam resistentes aos efeitos anoréticos e manteriam o acúmulo central de gordura<sup>53</sup>.

Além da leptina, as interleucinas 1 e 6, o TNF- $\alpha$ , a resistina e diversas outras citocinas podem se associar tanto à lesão vascular quanto à lesão renal em pacientes com SM. Neste sentido, o emagrecimento se associa à redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias e à elevação da adiponectina circulante. Exercício físico e perda de peso melhoram a função endotelial e previnem DM, ao mesmo tempo em que reduzem marcadores inflamatórios como PCR e TNF- $\alpha$ , indicando claramente o efeito pró-inflamatório dos adipócitos<sup>46</sup>.

Outra citocina potencialmente envolvida na lesão renal de pacientes com SM é o PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*). Este fator, produzido principalmente no fígado e nas células endoteliais vasculares, tem como função principal inibir a ação tissular do ativador do plasminogênio, responsável pela conversão do plasminogênio em plasmina, que inicia o processo de fibrinólise. Dessa forma, indivíduos com adiposidade central, que exibem aumento na produção de PAI-1 pelos adipócitos, apresentam aumento da atividade pró-trombótica, hipercoagulabilidade sanguínea e lesão tecidual<sup>54,55</sup>.

Em estudo realizado em indivíduos com DM tipo 2, em sua maioria obesos, os portadores de nefropatia apresentavam níveis plasmáticos de PAI-1 mais elevados do que os diabéticos sem nefropatia. Além disso, a excreção urinária de albumina, em portadores de DM2, apresentou correlação positiva e independente com a concentração de PAI-1, todavia são necessárias maiores evidências acerca do papel do PAI-1 na gênese da lesão renal em portadores da SM<sup>56,57</sup>.

Por outro lado, a adiponectina, citocina que apresenta altas concentrações plasmáticas, possui propriedades antiinflamatórias, antiaterogênicas e sensibilizadoras das ações da insulina. Além disso, a adiponectina parece apresentar ações protetoras vasculares, uma vez que modula o processo inflamatório vascular e inibe a sinalização para o fator *NF-kappa beta*, atenuando assim o processo de aterosclerose. Em indivíduos portadores de SM, os níveis de adiponectina estão reduzidos e, teoricamente, poderiam contribuir para o dano renal, não existindo, contudo, dados consistentes que favoreçam esta associação<sup>58</sup>.

Portanto, as evidências disponíveis sinalizam para o papel da inflamação no desencadeamento da lesão renal, de modo independente ou em associação com alterações hemodinâmicas relacionadas à obesidade central<sup>59</sup>.

### **FATORES METABÓLICOS**

Além dos fatores hemodinâmicos e inflamatórios, a lesão renal relacionada à obesidade é também influenciada por transtornos metabólicos e hormonais, sobretudo pela hiperinsulinemia, conseqüente à resistência insulínica, e pela dislipidemia.

Além dos efeitos clássicos relacionados ao metabolismo da glicose, a insulina exerce ação vasodilatadora da arteríola aferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais. Estas células, quando tratadas com insulina, aumentam a síntese protéica, com alteração do colágeno intersticial e da membrana basal e posterior fibrose renal<sup>60</sup>.

A insulina também promove proliferação celular e aumenta a produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e do fator de crescimento tumoral  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ). O IGF-1, por sua vez, promove proliferação de vasos renais e de células mesangiais, além de reduzir a atividade da enzima metaloproteinase-2 responsável pela degradação da matriz extracelular. Como conseqüência, ocorre expansão mesangial e fibrose renal<sup>61</sup>. Paralelamente, o TGF  $\beta 1$ , secretado pelas células epiteliais tubulares, é responsável pela maior expressão do gene do colágeno tipo IV, que se acumula na matriz extracelular, levando à hipertrofia e fibrose renais<sup>60,62,63</sup>.

Ademais, a insulina poderia ampliar o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre as arteríolas renais, além de estimular a produção de endotelina-1, causando, assim, vasoconstrição, proliferação das células mesangiais e retenção de sódio e água<sup>64,65,66</sup>. Estas observações têm sido confirmadas em portadores de DM tipo 2 e

de HÁ com microalbuminúria, sugerindo participação da endotelina-1 na gênese da lesão renal<sup>67,68</sup>.

Dentro dos fatores metabólicos, a dislipidemia também tem sido relacionada a agressão renal, e seu tratamento pode, muitas vezes, atenuar lesões renais em obesos portadores da SM. Em um estudo envolvendo portadores de DM tipo 2, foi observada correlação entre os níveis plasmáticos de lípidos e de marcadores inflamatórios com o ritmo de filtração glomerular. Indivíduos com taxa de filtração glomerular menor que 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> apresentavam maior concentração de triglicérides, menor concentração de HDL colesterol e aumento dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, tais como o receptor do fator de necrose tumoral tipo 2 (TNFR-2), quando comparados com os indivíduos com taxa de filtração glomerular normal<sup>69</sup>. Confirmando estes dados, uma metanálise de 30 estudos prospectivos controlados mostrou que a redução dos níveis de lípidos plasmáticos, por meio do uso de agentes hipolipemiantes, pode preservar a taxa de filtração glomerular e reduzir a proteinúria em pacientes com doença renal preexistente<sup>70</sup>.

Dessa forma, a elevação dos níveis de triglicérides e a redução dos níveis de colesterol HDL parecem estar relacionadas com aumento do risco de disfunção renal e o tratamento destas anormalidades pode reduzir a incidência da doença renal incipiente<sup>71,72</sup>.

Apesar das evidências favoráveis à associação entre dislipidemia e lesão renal, os mecanismos do dano renal não estão completamente elucidados. Vários estudos apontam a ação lipotóxica dos ácidos graxos livres como um dos mecanismos da lesão renal em indivíduos obesos com SM. De acordo com esta hipótese, o acúmulo excessivo de lipídios em tecidos não adiposos, como o tecido renal, atuaria bloqueando as vias de sinalização celular, causando disfunção das células ou induzindo sua apoptose, com conseqüente lesão renal<sup>69,71</sup>. No entanto, estas observações ainda não estão consubstanciadas.

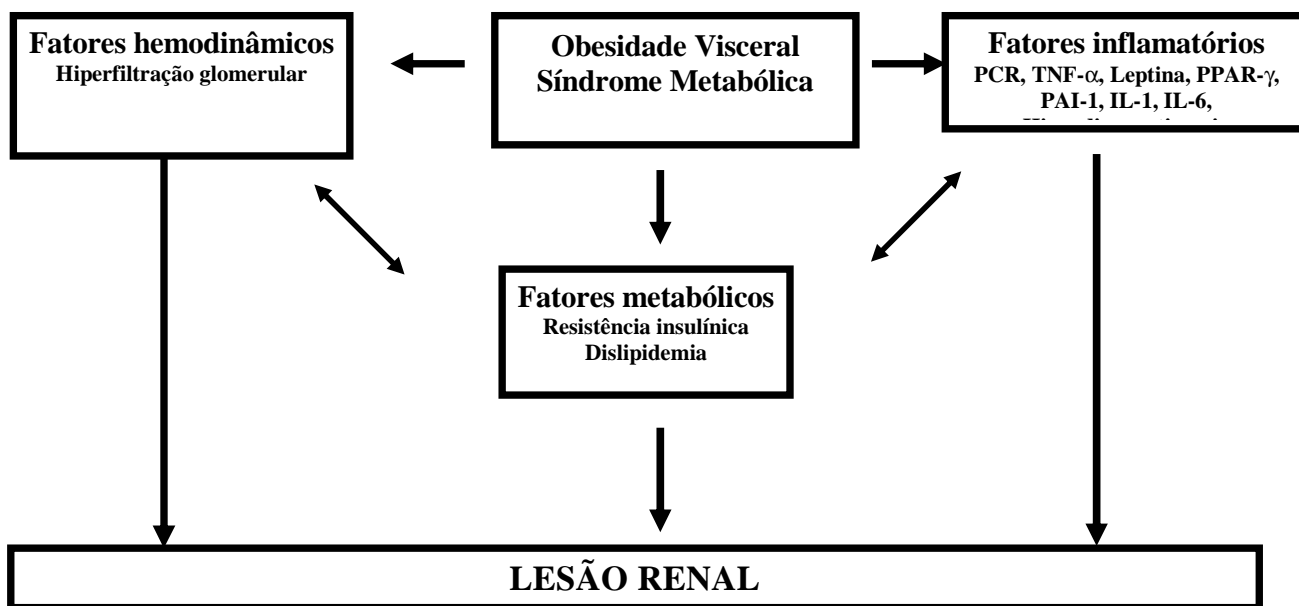
Em resumo, o acúmulo de gordura no território visceral aumentaria a demanda metabólica e produziria mediadores inflamatórios que levariam à hiperfiltração glomerular. Em paralelo, as alterações metabólicas associadas à SM, sobretudo a hiperinsulinemia e a dislipidemia contribuiriam para a intensificação da lesão renal e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de DRC. Vale, no entanto, lembrar que nenhum fator parece agir isoladamente, existindo estreita

correlação entre as alterações hemodinâmicas, inflamatórias e metabólicas (figura 1).

### CONCLUSÃO

Em indivíduos portadores de SM, as alterações funcionais renais são precoces e caracterizadas por aumento do fluxo plasmático renal, hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção tubular de sódio. Aliados aos mecanismos hemodinâmicos, a resistência insulínica, o estado inflamatório crônico e a lipotoxicidade também parecem estar envolvidos no dano renal associado à obesidade e à SM. O entendimento dos mecanismos de indução e de progressão da lesão renal associada a essa síndrome pode facilitar a implantação de medidas de prevenção primária da doença renal crônica.

Figura 1: Mecanismos da lesão renal na síndrome metabólica



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FARIA AN, RIBEIRO FILHO FF, GOUVEIA FERREIRA SR, et al: Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Rev* 10: 1203-1206, 2002.
2. JONSSON S, HEDBLAD B, ENGSTROM G, et al: Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population. *Int J Obes. Relat Metab Disord* 26: 1046-1053, 2002.
3. OGDEN CL, CARROLL MD, FLEGAL KM: Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 741-760, 2003.
4. REAVEN GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1998.
5. NISHINA M, KIKUCHI T, YAMAZAKI H, et al: Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertension* 26: 281-288, 2003.
6. SIRONI AM, GASTALDELLI A, MARI A, et al: Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 44: 127-133, 2004.
7. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
8. ALBERTI KG; ZIMMET P; SHAW J: Metabolic syndrome - a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23: 469-480, 2006.
9. GREENLAND P: Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation* 112: 3675-3676, 2005.
10. REAVEN GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 83:1237-1247, 2006.
11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004: Position Statement. *Diabetes Care* 27: S5-S10, 2004.

12. CHEN J; MUNTNER P; HAMM LL et al: Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetics US adults. *J Am Soc Nephrol*14: 469-477, 2003.
13. HALL JE, KUO JJ, SILVA AA, et al: Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 195-200, 2003.
14. KURELLA M, LO JC, CHERTOW GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134-2140, 2005.
15. CHEN J, MUNTNER P; HAMM LL et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140:167-174, 2004.
16. HSU C, MCCULLOCH CE, IRIBARREN C, et al: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144: 21-28, 2006.
17. RASHIDI A, GHANBARIAN A, AZIZI F: Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Ci J Am Soc Nephrol* 2: 976-983, 2007.
18. CHEN J, GU D, CHEN CS, et al: Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults *Nephrol Dial Transplant* 22: 1100-1106, 2007.
19. NINOMIYA T, KIYOHARA Y, KUBO M, et al: Metabolic syndrome and CKD in general Japanese population: The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006.
20. KITIYAKARA C, YAMWONG S, CHEEPUDOMWIT S, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 71: 693-700, 2007.
21. HENEGAR JR, BIGLER SA, HENEGAR LK, et al: Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 12: 1211-1217, 2001.
22. NAGASE M, YOSHIDA S, SHIBATA S, et al: Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: Possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 17: 3438-3446, 2006.
23. KAMBHAM N, MARKOWITZ GS, VALERI AM, et al: Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498-1509, 2001.

24. WEISINGER JR, KEMPSON RL, ELDRIDGE FL, et al: The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 81: 440-447, 1974.
25. DORNFELD LP: Obesity, in *Textbook of Nephrology*, (3<sup>rd</sup> ed), edited by Massry SG and Glassock RJ, Baltimore, Williams and Wilkins Ed, 1995, pp 1128 - 1135.
26. FRANCIOSI M, PELLEGRINI F, SACCO M, et al: Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome: a cross-sectional analytic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 984-991, 2007.
27. BONNET F, DEPRELE C, SASSOLAS A, et al: Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 37:720-727, 2001.
28. MORALES E, VALERO MA, LEÓN M, et al: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41: 319-327, 2003.
29. PRAGA M, HERNÁNDEZ E, HERRERO JC, et al: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58:2111-2118, 2000.
30. ROCCHINI AP: The influence of obesity in hypertension. *News Physiol Sci* 5: 245-249, 1990.
31. CARROLL JF, HUANG M, HESTER RL, et al: Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 26: 465-70, 1995.
32. HALL JE, BRANDS MW, DIXON W, et al: Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 22: 292-299, 1993.
33. HALL JE: The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 41:625-633, 2003.
34. CHAGNAC A, WEINSTEIN T, KORZETS A, et al: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F817-F822, 2000.
35. WESSON DE, KURTZMAN NA, FROMMER JP: Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 40: 235-237, 1985.
36. DE PAULA RB, SILVA AA, HALL JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension*; 43:1-7, 2004.

37. DWYER TM, BANKS SA, ALONSO-GALICIA M, et al: Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int* 58:721-729, 2000.
38. EZEQUIEL, DG; MACHADO, RC; LEÃO, SF et al: O rim na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50: S487, 2006.
39. VISSER M, BOUTER L M, MCQUILLAN G M et al: Elevated C reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282:2131-35, 1999.
40. NEELS JG, OLEFSKY. JM: Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 116: 33-35, 2007.
41. BEDDHU S, KIMMEL PL RAMKUMAR N, et al: Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 46: 577-586, 2005.
42. TONELLI M, SACKS F, PFEFFER M, et al: Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 68: 237-245, 2005.
43. WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796-1808, 2003.
44. WU, H; GHOSH S; PERRARD XD, et al: T-Cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 115:1029-1038, 2007.
45. PIETILAINEN KH; KANISTO K, KORSHENINNIKOVA E, et al: Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor-alfa and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2776-2778, 2006.
46. LYON CJ, LAW RE, HSUEH WA. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144: 2195-2200, 2003.
47. WISSE BE: The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokine in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 15: 2792-2800, 2004.
48. SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D Jr, et al: Central nervous system control of food intake. *Nature (London.)* 404:661-671, 2000.
49. SHEK EW, BRANDS MW, HALL JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31:419-414, 1998.



50. MARK AL, SHAFFER RA, CORREA ML, et al: Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin deficient ob/ob mice and agouti yellow mice. *J Hypertens* 17:1949-1945, 1999.
51. WOLF G, HAMANN A, HAN DC, et al: Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56:860-872, 1999.
52. UNGER RH: Lipotoxic disease. *Ann Rev Med* 53:319-336, 2002.
53. MARK AL, CORREIA ML, RAHMOUNI K, et al: Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 20:1245-1250, 2002.
54. SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, TAKAHASHI M, et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 2: 800-803, 1996.
55. ALESSI MC, PEIRETTI F, MORANGE P, et al: Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 46: 860-867, 1997.
56. HIRANO T, KASHIWAZAKI K, MORITOMO Y, et al: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 36:11-18, 1997.
57. REROLLE JP, HERTIG A, NGUYEN G, et al: Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 58:1841-1850, 2000.
58. STENVINKEL P, MARCHLEWSKA A, PECOITS-FILHO R, et al: Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 65: 274-281, 2004.
59. LAVAUD S, POIRIER B, MANDET C, et al: Inflammation is probably not a prerequisite for renal interstitial fibrosis in normoglycemic obese rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F683-F694, 2001.
60. ABRASS CK, SPICER D, RAUGI GJ: Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 46:613-620, 1994.
61. SARAFIDIS PA, RUILOPE LM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 26:232-244, 2006.

62. GULER HP, ECKARDT KU, ZAPF J, et al: Insulin-like growth factor-1 increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. *Acta Endocrinol* 121:101-106, 1989.
63. BAUMANN U, EISENHAUER T, HARTMANN H: Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. *Eur J Clin Invest* 22: 204-209, 1992.
64. KOHAN DE: Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 22: 493-510, 1993.
65. MARSEN TA, SCHRAMEK H, DUNN MJ: Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease. *Kidney Int* 45:336-344, 1994.
66. ANDERSON PW, ZHANG XY, TIAN J: Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNA in mesangial cells. *Kidney Int* 50:745-753, 1996.
67. LEE YJ, SHIN SJ, TSAI JH: Increased urinary endothelin-1-like immunoreactivity excretion in NIDDM patients with albuminuria. *Diabetes Care* 17:263-266, 1994.
68. DE MATTIA G, CASSONE-FALDETTA M, BELLINI C, et al: Role of plasma and urinary endothelin-1 in early diabetic and hypertensive nephropathy. *Am J Hypertens* 11: 983-988, 1998.
69. LIN J, HU FB, RIMM EB, et al: The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. *Kidney Int* 69: 336-342, 2006.
70. FRIED LF, ORCHARD TJ, KASISKE BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260-269, 2001.
71. MUNTNER P, CORESH J, SMITH J, et al: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 58: 293-301, 2000.
72. TONELLI M, MOYE L, SACKS FM, et al: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: Effects of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 1605-1613, 2003.

## Resumos

### Resumo 1

#### O Rim na Síndrome Metabólica

Ezequiel, D.G; Machado,R.C; Leão, S.F; Santos E.M; Costa M.B; Paula,R.B.

Trabalho apresentado sob a forma de apresentação oral no XXVII Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, 2006, Recife-PE e publicado na Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia – Suplemento, v. 50, n. 4, p.S487, 2006. Este trabalho refere-se a resultados parciais do presente estudo.

**Introdução:** A obesidade, sobretudo o acúmulo da gordura visceral é importante indicador de risco metabólico e cardiovascular. O estudo da síndrome metabólica (SM) e de suas repercussões sobre os diferentes sistemas orgânicos tem sido alvo de numerosos estudos, porém os efeitos da SM sobre a hemodinâmica renal não têm sido adequadamente estudados.

**Objetivos:** Avaliar parâmetros hemodinâmicos renais em portadores da SM e investigar a depuração da creatinina endógena, a excreção urinária de albumina, de sódio e a pressão arterial.

**Pacientes e Métodos:** Foram avaliados indivíduos portadores de obesidade central, atendidos no Ambulatório de Obesidade, no período de janeiro a junho de 2006. Cada indivíduo foi submetido a anamnese e exame físico geral e realizou-se monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). A avaliação laboratorial consistiu de glicose em jejum e 2h, após 75g de glicose anidra, insulina basal, creatinina, colesterol total e frações, triglicérides, ácido úrico, transaminases, gama GT, potássio e proteínas em amostras de plasma. Na urina: EAS, microalbuminúria, sódio e depuração da creatinina. Através da ultrassonografia abdominal foram avaliados o tamanho renal e a ecogenicidade hepática.

**Resultados:** Dos 22 pacientes, 14 apresentavam, no mínimo, três componentes da SM. A média de índice de massa corpórea foi  $32,9 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ . A circunferência abdominal variou de 94 a 116cm, com média de  $107 \pm 7,5 \text{ cm}$ . Do total de indivíduos avaliados, 20 apresentavam elevação da pressão arterial, confirmada pelo MAPA. A glicemia de jejum variou de 77 a  $102 \text{ mg/dL}$ , com média de  $90 \pm 9,9 \text{ mg/dL}$ .

**Conclusão:** A obesidade abdominal, além dos transtornos metabólicos, leva às alterações na hemodinâmica renal, representadas pela hiperfiltração e microalbuminúria, mesmo em indivíduos não diabéticos.

## Resumo 2

### PARÂMETROS HEMODINÂMICOS RENAIIS EM PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA

Ezequiel, D.G; Machado,R.C; Leão, S.F; Santos E.M;Soares A.B; Costa M.B; Paula,R.B.

Trabalho apresentado sob a forma de pôster no I Congresso Latino Americano de Hipertensão e Obesidade, 2007, Rio de Janeiro-RJ. Tema livre mural 080, sessão: 5590. Este trabalho refere-se aos resultados parciais dos estudos das pós-graduandas: Danielle Guedes A. Ezequiel e Regina Coeli Machado.

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) atinge proporções epidêmicas e está associada a elevados índices de morbidade e de mortalidade por doenças cardiovasculares. No entanto, poucos são os estudos que avaliam as repercussões da SM sobre parâmetros hemodinâmicos renais.

**Objetivos:** Avaliar parâmetros hemodinâmicos renais e a prevalência de fatores de risco cardiovascular em portadores de SM.

**Pacientes e métodos:** Foram avaliados 37 indivíduos não diabéticos, portadores de SM segundo os critérios do NCEP ATP III, no período de janeiro a novembro de 2007. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e a exames laboratoriais, com dosagem da glicemia de jejum e 2 horas após 75 gramas de Dextrosol; insulinemia, creatinina, colesterol total e frações e triglicérides. Para avaliação renal foi realizada a sedimentoscopia urinária, a microalbuminúria e depuração da creatinina, esta antes e após sobrecarga protéica oral com 1 g de carne vermelha cozida por quilograma de peso corporal. A avaliação cardiológica incluiu eletrocardiograma de repouso, teste ergométrico, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e ecocardiograma bidimensional. Para cálculo do risco cardiovascular foi utilizado o escore de Framingham.

**Resultados:** Dos 37 pacientes avaliados, a média de idade foi de  $43 \pm 11$  anos, o índice de massa corporal (IMC) foi igual a  $35 \text{ Kg/m}^2$  e a glicemia de jejum foi  $93 \pm 11$  mg/dl, com HOMA-ir médio igual a  $3,2 \pm 2,1$ . Os critérios de SM mais prevalentes foram: circunferência abdominal aumentada (94%) e HDL baixo (89%), seguidos de aumento dos triglicérides (57%) e de hipertensão arterial (57%). A depuração da creatinina foi igual a  $106 \pm 38$  ml/min no período basal e apresentou incremento de apenas 20% após a sobrecarga protéica. Vinte e seis indivíduos (70%) apresentavam microalbuminúria (quadro 1). A média pressórica da amostra estudada

foi igual  $139 \pm 89$  mmHg. O ECG de repouso e o teste ergométrico foram normais em todos os pacientes. Apenas 3 pacientes (8%) apresentavam hipertrofia de ventrículo esquerdo. Os fatores de risco de Framingham (quadro 2) mais prevalentes foram elevação do colesterol total e HA. Trinta e seis dos 37 indivíduos estudados, apresentavam baixo risco cardio-vascular de Framingham ( $< 10\%$  em 10 anos).

Quadro 1: Parâmetros Hemodinâmicos Renais

Parâmetro	Média $\pm$ desvio-padrão
Creatinina	$0,9 \pm 0,2$ mg/dl
Depuração da creatinina antes da sobrecarga protéica	$106 \pm 38$ ml/min
Depuração da creatinina após a sobrecarga protéica	$128 \pm 37$ ml/min ( $\uparrow 20\%$ vs basal)
Microalbuminúria	$101 \pm 106$ mg/24 h (mediana = 47)

Quadro 2: Escore de Risco de Framingham – n (%)

↓ Colesterol- HDL	Pressão Arterial Sistólica	Colesterol Total	Tabagismo	Diabetes Melittus
33 (89%)	21 (57%)	19 (51%)	6 (16%)	0 (0%)

**Conclusões:** Pacientes não diabéticos portadores de SM, apresentam alterações hemodinâmicas renais precoces, caracterizadas por hiperfiltração glomerular e por microalbuminúria. Apesar da SM ser considerada uma condição de alto risco cardiovascular, na população estudada, o risco de Framingham foi baixo. O elevado percentual de indivíduos com microalbuminúria, um critério adotado pela OMS para o diagnóstico de SM, alerta para a importância deste marcador na população estudada. A obesidade, sobretudo o acúmulo da gordura visceral é importante indicador de risco metabólico e cardiovascular. O estudo da síndrome metabólica (SM) e de suas repercussões sobre os diferentes sistemas orgânicos tem sido alvo de numerosos estudos, porém os efeitos da SM sobre a hemodinâmica renal não têm sido adequadamente estudados.

### Resumo 3

#### **HEMODINÂMICA RENAL E RISCO CARDIOVASCULAR EM PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA**

Paula R.B; Ezequiel, D.G; Machado,R.C; Leão, S.F; Santos E.M;Souza M.P; Costa M.B; Marques H.C; Bianchi F.N.

Trabalho apresentado sob a forma de apresentação oral no Congresso Português de Nefrologia, março de 2008, Centro de Congressos de Vilamoura, Portugal. Abstract número CO-SA1017. Este trabalho refere-se aos resultados parciais dos estudos das pós-graduandas: Danielle Guedes A. Ezequiel e Regina Coeli Machado.

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) atinge proporções epidêmicas e está associada a elevados índices de morbidade e de mortalidade por doenças cardiovasculares. No entanto, poucos são os estudos que avaliam as repercussões da SM sobre parâmetros hemodinâmicos renais.

**Objetivos:** Avaliar parâmetros hemodinâmicos renais e a prevalência de fatores de risco cardiovascular em portadores de SM.

**Pacientes e métodos:** Foram avaliados 37 indivíduos não diabéticos, portadores de SM segundo os critérios do NCEP ATP III, no período de janeiro a novembro de 2007. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e a exames laboratoriais, com dosagem da glicemia de jejum e 2 horas após 75 gramas de Dextrosol; insulinemia, creatinina, colesterol total e frações e triglicérides. Para avaliação renal foi realizada a sedimentoscopia urinária, a microalbuminúria e depuração da creatinina, esta antes e após sobrecarga protéica oral com 1 g de carne vermelha cozida por quilograma de peso corporal. A avaliação cardiológica incluiu eletrocardiograma de repouso, teste ergométrico, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e ecocardiograma bidimensional. Para cálculo do risco cardiovascular foi utilizado o escore de Framingham.

**Resultados:** Dos 37 pacientes avaliados, a média de idade foi de  $43 \pm 11$  anos, o índice de massa corporal (IMC) foi igual a  $35 \text{ Kg/m}^2$  e a glicemia de jejum foi  $93 \pm 11 \text{ mg/dl}$ , com HOMA-ir médio igual a  $3,2 \pm 2,1$ . Os critérios de SM mais prevalentes foram: circunferência abdominal aumentada (94%) e HDL baixo (89%), seguidos de aumento dos níveis de triglicérides (57%) e de hipertensão arterial (57%). A depuração da creatinina foi igual a  $106 \pm 38 \text{ ml/min}$  no período basal e apresentou incremento de apenas 20% após a sobrecarga protéica. Vinte e seis indivíduos

(70%) apresentavam microalbuminúria (quadro1). A média pressórica da amostra estudada foi igual  $139 \pm 89$  mmHg. O ECG de repouso e o teste ergométrico foram normais em todos os pacientes. Apenas 3 pacientes (8%) apresentavam hipertrofia de ventrículo esquerdo. Os fatores de risco de Framingham (quadro 2) mais prevalentes foram elevação do colesterol total e HA. Trinta e seis dos 37 indivíduos estudados, apresentavam baixo risco cardio-vascular de Framingham (< 10% em 10 anos).

Quadro 1: Parâmetros Hemodinâmicos Renais

Parâmetro	Média $\pm$ desvio-padrão
Creatinina	$0,9 \pm 0,2$ mg/dl
Depuração da creatinina antes da sobrecarga protéica	$106 \pm 38$ ml/min
Depuração da creatinina após a sobrecarga protéica	$128 \pm 37$ ml/min ( $\uparrow$ 20% vs basal)
Microalbuminúria	$101 \pm 106$ mg/24 h (mediana = 47)

Quadro 2: Escore de Risco de Framingham – n (%)

↓ Colesterol- HDL	Pressão Arterial Sistólica	Colesterol Total	Tabagismo	Diabetes Melittus
33 (89%)	21 (57%)	19 (51%)	6 (16%)	0 (0%)

**Conclusões:** Pacientes não diabéticos portadores de SM, apresentam alterações hemodinâmicas renais precoces, caracterizadas por hiperfiltração glomerular e por microalbuminúria. Apesar da SM ser considerada uma condição de alto risco cardiovascular, na população estudada, o risco de Framingham foi baixo. O elevado percentual de indivíduos com microalbuminúria, um critério adotado pela OMS para o diagnóstico de SM, alerta para a importância deste marcador na população estudada.



## Resumo 4

### Renal Hemodynamics in patients with Metabolic Syndrome

Ezequiel, D.G; Machado, R.C; Leão, F.S; Santos, E.M; Costa, M.B; Paula, R.B.  
Universidade Federal de Juiz de Fora.

Trabalho apresentado sob a forma de poster no XIII International Congress of Endocrinology, novembro de 2008, Rio de Janeiro, Brasil e publicado na Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, Suplemento 6, *abstract* PO 0710,2008.

**Objectives:** There are few studies about the effects of metabolic syndrome (MetS) on renal hemodynamics in non-diabetic obese patients. The aim of this study was to evaluate metabolic and renal parameters in patients with MetS before and after weight loss.

**Material and methods:** Thirty-eight subjects with MetS by NCEP criteria were evaluated before and after weight loss. At baseline, fasting glucose, glucose 2 hours after a 75g oral glucose load and lipid profile were done. Among renal parameters, microalbuminuria and creatinine clearance (CC) before and after acute protein load were measured. Renal functional reserve (RFR) was estimated by the percent increase of CC after protein load. Afterwards, they received a hypocaloric diet recommendation to lose 5 to 10% of body weight. Three months later, another renal evaluation was done (experimental period).

**Results:** At the end of the experimental period there were 2 subgroups: patients that succeeded in losing weight (subgroup 1, n=14) and patients that did not lose weight (subgroup 2, n=25). In subgroup 1, the baseline CC was  $103\pm 33$  ml/min and increased slightly to  $113\pm 34$  ml/min after protein load which corresponds to a RFR of 10%. After weight loss, the CC was  $116\pm 34$  ml/min and increased to  $146\pm 50$  ml/min after protein load. So, the RFR increased to 26%. At baseline, microalbuminuria was  $96\pm 103$  mg/24hs (median: 47mg/24hs) and decreased to  $9\pm 6$ mg/24h (median 6 mg/24h), at experimental period ( $p=0,01$ ). HDL-cholesterol levels increased from  $43\pm 12$ mg/dl at baseline to  $52\pm 11$ mg/dl at experimental period ( $p=0,039$ ) and triglycerides levels decreased from  $189\pm 79$ mg/dl to  $142\pm 78$  mg/dl ( $p=0,031$ ). In subgroup 2, at baseline CC was  $111\pm 35$  ml/min and  $130\pm 30$ ml/min, pre- and post-protein overload, respectively with a RFR of 17%. At experimental period, CC was  $133\pm 33$ ml/min and  $109\pm 44$ ml/min, pre- and post-protein overload, respectively (NS). Microalbuminuria levels were  $78\pm 79$ mg/24hs (median: 97mg/24hs), at baseline and

78±86mg/24hs (median: 174mg/24hs), at experimental period (NS). In this group, glucose and lipid profile did not change significantly.

**Conclusion:** In patients with MetS, weight loss was associated to a better metabolic profile and to improvement in renal hemodynamics, as can be seen by the decrease in microalbuminuria and the increase in RFR.

## Resumo 5

### EFEITOS DA PERDA PONDERAL EM PARÂMETROS HEMODINÂMICOS RENAIIS DE PACIENTES OBESOS

Ezequiel, D.G; Machado, R.C; Leão, F.S; Santos, E.M; Chaoubah A; Soares A.B; Costa, M.B; Paula, R.B.

Trabalho apresentado sob a forma de poster no XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, setembro de 2008 e publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 30, n. 3, suplemento 3, PO674, 2008.

**Objetivos:** Avaliar a reserva funcional renal e a excreção urinária de albumina (EUA) em pacientes obesos e portadores de síndrome metabólica (SM), antes e após perda de peso.

**Pacientes e métodos:** Foram avaliados 36 indivíduos obesos, não diabéticos, sendo 33 (92%) do sexo feminino. O estudo foi dividido em período basal e experimental. No período basal, foi avaliada a EUA em urina de 24 horas e o clearance de creatinina (*clearance*), antes e após sobrecarga oral aguda com proteína animal (1g/Kg/peso), para avaliação da reserva funcional renal (RFR). Esta foi calculada por meio do incremento percentual do *clearance* após a sobrecarga protéica. No período experimental, todos os participantes foram orientados a seguir dieta hipocalórica, supervisionada por nutricionista, durante 12 semanas, com o objetivo de reduzir o peso corporal entre 5-10%. Os mesmos exames foram repetidos após esta fase.

**Resultados:** Após 12 semanas de acompanhamento, os pacientes foram divididos em respondedores (R, n=14), isto é, pacientes que perderam entre 5 e 10% do peso corporal; e não respondedores (NR, n=21), subgrupo constituído pelos pacientes que não atingiram a meta de perda ponderal proposta. Conforme pode ser visto na tabela 1, os indivíduos respondedores apresentaram redução significativa do *clearance* e da EUA, associados a aumento da RFR. Contrariamente, no grupo não respondedor, não foi observada alteração significativa dos parâmetros hemodinâmicos avaliados. **Conclusão:** A redução do peso corporal e apenas 5%, se associou a melhora dos parâmetros hemodinâmicos renais, evidenciados pela redução do *clearance* e da microalbuminúria e pelo aumento da RFR.

## Anexo II

Quadro 1: Dados clínicos dos paciente portadores da síndrome metabólica não respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

Número do Paciente	Idade (anos)	Sexo 1-Masc./ 2-Fem	Peso F1 (Kg)	Peso F2 (Kg)	Altura (m)	IMC F1	IMC F2	Circ Abd F1 (cm)	Cirf abd F2 (cm)	PAS F1 (mmHg)	PAD F1 (mmHg)	PAS F2 (mmHg)	PAD F2 (mmHg)
1	34	2	93,2	98,1	1,64	34,65	36,47	107	112	130	90	140	100
3	55	2	81,0	78,0	1,51	35,52	34,21	105	98	120	80	125	90
4	41	2	101,3	103	1,58	40,58	41,26	116	120	135	90	140	80
8	52	2	95,0	94,6	1,61	36,65	36,50	112	119	140	100	120	80
9	55	2	95,5	96,8	1,48	43,60	44,19	129	132	150	90	140	90
11	48	2	100,1	99,8	1,55	41,66	41,54	118	125	140	90	140	90
12	46	1	91,6	96,1	1,76	29,57	31,02	109	114	180	120	120	80
13	45	2	75,2	78,1	1,54	31,71	32,93	110	111	140	90	130	80
15	30	2	81,9	80,3	1,64	30,45	29,86	105	107	120	90	120	80
18	45	2	78,2	76,4	1,42	38,78	37,89	119	112	140	100	120	80
22	50	2	90,8	94,2	1,55	37,79	39,21	110	106	140	100	150	100
24	31	2	84,4	85,5	1,66	30,63	31,03	98	97	160	100	120	90
25	55	2	76,7	75,0	1,56	31,52	30,82	104	106	140	80	120	70
26	69	2	71,5	69,8	1,58	28,64	27,96	98	102	140	80	140	80
28	39	1	116,5	115,5	1,86	33,67	33,39	116	119	140	90	120	90
29	54	2	83,8	83,1	1,63	31,54	31,28	104	102	140	80	140	80
30	30	2	106,4	104,8	1,72	35,97	35,42	117	122	130	90	120	80
31	58	2	76,3	73,0	1,56	31,35	30,00	103	98	130	80	130	90
34	21	1	82,0	83,0	1,74	27,08	27,41	101	97	128	70	140	90
37	33	2	70,1	70,8	1,58	28,08	28,36	102	96	140	90	120	90
38	30	2	83,8	82,0	1,47	38,78	37,95	102	99	140	90	130	90
Médias\DP	43,8±2,8	3/18	87,4±6,6	87,5±11,4	1,60±0,1	34,2±2,9	37,2±1,0	108,8±3,4	109,2±9,2	139,2±7,8	90±0,0	129,7±7,1	85,7±7,1

Quadro 2: Parâmetros renais dos pacientes portadores da síndrome metabólica não respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

Número do paciente	Creatinina F1 (mg/dl)	Creatinina F2 (mg/dl)	Microalb 24h / F1 (µg/24h)	Microalb 24h / F2 (µg/24h)	CI cr calc basal / F1 (ml/24h)	CI cr calc basal / F2 (ml/24h)	CI cr pós-SPA calc / F1 (ml/24h)	CI cr pós-SPA calc / F2 (ml/24h)	Creatinina pós-SPA / F1 (mg/dl)	Creatinina pós-SPA / F2 (mg/dl)
1	0,9	1,0	166,4	260,0	130,8	153,0	145,4	153,0	1,0	1,0
3	0,7	0,7	84,1	55,0	70,7	68,1	80,8	77,9	0,8	0,8
4	0,9	0,7	71,0	3,7	132,7	104,8	117,9	134,9	0,8	0,9
8	0,9	0,6	234,0	102,0	110,6	73,3	110,4	97,8	0,9	0,8
9	0,9	0,7	1,5	136,0	107,3	84,5	83,3	72,3	0,7	0,6
11	1,0	*	282,9	290,0	135,4	*	121,8	*	0,9	*
12	0,6	1,0	13,5	43,0	89,3	156,5	89,3	109,4	0,8	0,7
13	0,7	0,7	61,4	32,0	73,4	76,2	84,0	65,3	0,8	0,6
15	0,8	0,7	183,0	0,3	106,0	90,9	92,7	103,9	0,7	0,8
18	0,6	0,9	13,7	21,0	65,3	95,9	76,3	74,5	0,7	0,7
22	0,8	*	15,8	43,0	96,0	*	71,9	*	0,6	*
24	0,9	0,8	41,6	41,6	121,8	109,6	108,2	68,4	0,8	0,5
25	0,9	0,9	29,4	4,8	86,2	84,3	76,6	74,9	0,8	0,8
26	0,8	0,7	66,6	41,0	59,6	50,9	44,6	36,2	0,6	0,5
28	0,8	*	15,1	*	163,0	*	163,0	*	0,5	*
29	0,8	*	187,7	187,7	84,7	*	95,3	*	0,9	*
30	0,9	0,6	47,5	66,0	155,0	101,6	103,2	*	0,6	*
31	0,7	0,9	157,5	4,0	64,2	79,1	73,5	61,5	0,8	0,7
34	0,5	0,9	0,8	83,3	84,4	154,0	84,4	154,0	0,8	0,9
37	0,8	0,7	34,6	120,0	88,2	77,9	88,2	66,7	0,8	0,6
38	0,9	*	27,0	88,0	122,0	*	94,8	*	0,7	*
Média / DP	0,8 ± 0,13	0,8 ± 0,13	78 ± 79	78 ± 86	102 ± 29,9	97,5 ± 31,8	96 ± 24,2	86 ± 31,1	0,8 ± 0,12	0,7 ± 0,15

\* dados perdidos

**Microalb** = Microalbuminúria em urina 24 horas

**Cl cr calc. basal** = Clearance de creatinina calculado basal (clearance calculado pela fórmula de Cockcroft e Gault (CG) corrigida para obesidade:  $CG \times (1,25 - 0,012 \times IMC)$  (SARACINO, 2004)

**Cl cr pós-SPA calc** = Clearance de Creatinina pós-sobrecarga protéica aguda

**DP** = Desvio padrão

Quadro 3: Características metabólicas dos pacientes portadores da síndrome metabólica não respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

nº paciente	Glicose F1 **	Glicose F2**	Glicose pós dex F1**	Glicose pós dex F2**	Col total F1**	Col Total F2**	HDL F1**	HDL F2**	TG F1**	TG F2**	Ác Úrico F1**	Ac Úrico F2	Insulina F1***	Insulina F2***	HOMA IR F1	HOMA IR F2
1	102	97	186	83	166	159	49	41	152	252	4,8	5,8	12,8	54,6	3,2	13,0
3	123	86	120	99	199	188	42	49	85	88	4,0	2,5	37,3	9,3	11,4	2,0
4	87	82	108	*	176	209	45	49	113	117	4,9	4,9	5,1	6,0	1,1	1,2
8	92	70	82	83	267	275	42	48	107	153	5,5	4,1	17,3	4,2	3,9	0,7
9	82	102	95	131	238	225	42	39	172	268	5,7	6,6	3,3	12,6	0,7	3,2
11	79	*	157	*	187	*	34	*	186	*	4,4	*	2,3	*	0,4	*
12	98	99	88	165	213	215	36	38	297	325	6,7	6,1	12,2	8,0	2,9	1,9
13	86	91	151	124	216	251	38	35	265	375	5,5	4,9	15,7	8,3	3,3	1,8
15	94	108	140	154	150	153	36	48	205	231	5,0	3,6	22,8	6,3	5,3	1,7
18	92	72	109	91	250	202	49	67	167	116	*	4,6	8,9	9,2	2,0	1,6
22	89	*	108	*	218	*	48	*	218	*	4,5	*	14,6	*	3,2	*
24	104	84	125	99	155	148	38	39	203	218	4,7	2,8	10,4	11	2,7	2,3
25	89	81	103	110	212	201	69	36	269	195	6,7	6,3	19,0	3,6	4,1	0,7
26	85	85	160	119	208	176	37	27	285	325	5,6	5,4	2,7	8,2	0,6	1,7
28	105	94	119	*	197	187	57	28	162	167	7,0	*	8,9	*	2,3	*
29	112	*	107	*	208	*	42	*	108	*	5,7	*	13,8	*	3,8	*
30	96	88	143	151	209	224	34	29	510	730	4,4	5,0	13,0	9,2	3,1	2,0
31	94	112	93	156	249	216	34	39	271	191	4,6	3,6	34,0	14,7	7,8	4,0
34	98	87	123	86	178	167	37	27	275	215	6,2	5,7	4,5	2,3	1,1	0,5
37	77	87	119	93	186	166	44	51	56	142	3,4	4,5	0,6	9,6	8,7	2,1
38	60	*	103	*	281	*	48	*	264	*	4,3	*	8,4	*	2,0	*
MÉDIA DP	92±12,9	89±11,9	119±27,9	117±32,6	208±34,9	198±35,0	43±8,4	41±9,8	206±98	224±141	5±0,9	4,7±1,2	12,5±8,5	11±8,5	3,4±2,8	2,3±2,6

\* dados perdidos      \*\* (mg/dl)      \*\*\* mUI/ml  
**pós dex** = pós dextrosol (glicose 2h pós 75g de dextrosol)  
**HOMA IR** = Homeostasis Model Assessment

**col** = colesterol

**TG** = triglicérides



Quadro 4: Dados clínicos dos pacientes portadores da síndrome metabólica respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

Número do paciente	Idade	Sexo 1-Masc/ 2-Fem	Peso F1 (Kg)	Peso F2 (Kg)	Altura (m)	IMC F1	IMC F2	Circunferência da cintura F1 (cm)	Circunferência da cintura F2 (cm)	PAS F1 (mmHg)	PAD F1 (mmHg)	PAS F2 (mmHg)	PAD F2 (mmHg)
2	54	2	75,6	67,9	1,61	29,2	26,2	105	95	170	100	130	70
5	48	2	89,5	80,3	1,56	36,8	33,0	116	106	160	90	120	90
6	67	2	63,2	60,0	1,54	26,6	25,3	94	94	120	95	140	80
7	56	2	76,0	70,3	1,56	31,2	28,9	106	98	120	80	130	85
14	39	2	99,1	94,0	1,67	35,5	33,7	102	99	150	100	120	70
16	39	1	96,7	88,6	1,73	32,3	29,6	107	98	120	90	120	80
17	46	2	99,0	87,0	1,62	37,7	33,2	94	92	130	80	130	90
20	35	2	90,2	80,0	1,60	35,2	31,2	113	101	130	80	120	70
19	41	2	111,0	94,0	1,61	42,8	36,3	138	114	160	90	120	80
21	27	2	82,2	77,0	1,61	31,7	29,7	109	99	120	90	120	80
27	51	1	114,5	105,9	1,70	39,6	36,6	134	115	140	90	110	60
32	42	2	94,0	89,0	1,55	39,1	37,0	111	106	140	80	120	80
35	42	2	101,0	90,0	1,65	37,1	33,1	128	104	110	80	120	80
36	34	2	127,8	117,0	1,54	53,9	49,3	146	130	140	100	130	80
média	44,4	2\12	94,3	85,8	1,55	41,53	37,8	114,5	103,6	136,4	88,9	123,6	78,2
Desvio padrão	14,1		36,9	34,7	0,05	17,5	16,4	28,9	24,8	21,2	0,0	0,0	7,1

IMC- índice de massa corpórea: peso/(altura)<sup>2</sup> PAS – pressão arterial sistólica PAD – pressão arterial diastólica

Quadro 5: Parâmetros renais dos pacientes portadores da síndrome metabólica respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

Número do paciente	Creatinina F1 (mg/dl)	Creatinina F2 (mg/dl)	Microalb 24h F1 (µg/24h)	Microalb 24h F2 (µg/24h)	CI cr calc F1 (ml/24h)	CI cr calc F2 (ml/24h)	CI cr calc pós-SPA F1 (ml/24h)	CI cr calc pós-SPA F2 (ml/24h)	Creatinina pós-SPA F1 (mg/dl)	Creatinina pós-SPA F2 (mg/dl)
2	1,1	0,9	292,0	4,2	105,2	77,2	65,6	60,0	1,0	0,7
5	0,8	0,8	273,0	1,6	96,8	86,8	108,9	86,8	0,9	0,8
6	1,0	0,6	34,0	6,3	67,7	*	67,8	*	1,0	*
7	1,1	0,7	164,0	22,4	103,2	60,6	56,2	78,1	0,6	0,9
14	0,6	0,5	200,0	6,2	88,2	69,6	88,2	69,6	0,6	0,5
16	1,1	0,9	18,0	15,7	186,1	152,2	169,2	123,9	1,0	0,8
17	1,0	0,8	0	13,0	136,9	96,1	123,1	84,1	0,9	0,7
20	0,8	0,7	*	*	111,4	86,4	111,4	74,0	0,8	0,6
19	0,5	0,6	9,0	3,3	80,6	82,0	129,2	82,0	0,8	0,6
21	0,9	0,6	11,0	2,5	123,0	76,7	123,0	76,7	0,9	0,6
27	1,0	0,8	81,0	6,3	176,4	141,1	176,4	130,5	1,0	0,8
32	0,8	0,9	0,8	11,8	108,3	115,4	108,3	102,5	0,8	0,8
35	0,8	0,7	1,7	11,7	116,4	90,7	116,4	129,8	0,8	1,0
36	1,0	0,7	33,0	16,7	199,3	127,5	159,3	145,8	0,8	0,8
média	1	0,7	109	9,5	121,4	93,0	127,4	95,7	0,85	0,74
Desvio padrão	0,19	0,2	123,2	6,1	66,5	35,6	45,0	41,7	0,1	0,1

\* dados perdidos

**Microalb** = Microalbuminúria em urina de 24 horas

**CI cr calc. basal** = Clearance de creatinina calculado basal (clearance calculado pela fórmula de Cockcroft e Gault (CG) corrigida para obesidade:  $CG \times (1,25 - 0,012 \times IMC)$  (SARACINO, 2004)

**CI cr pós-SPA calc** = Clearance de Creatinina pós-sobrecarga protéica aguda calculado

Quadro 6: Características metabólicas dos pacientes portadores da síndrome metabólica respondedores na Fase 1 (F1), período basal, e na Fase 2 (F2), período pós intervenção.

Nº paciente	Glicose F1**	Glicose F2**	Glicose pós-dex F1**	Glicose pós-dex F2**	Col total F1**	Col Total F2**	HDL F1**	HDL F2**	TG F1**	TG F2**	Insulina F1***	Insulina F2***	Ác Úrico F1**	Ác Úrico F2**	HOMA IR F1	HOMA IR F2
2	88	70	64	100	246	129	65	53	188	79	9,1	7,8	6,7	2,8	2,0	1,3
5	82	92	194	110	213	212	46	47	118	162	21,7	3,0	5,3	4,3	4,4	
6	77	113	128	180	167	142	29	48	279	230	21,0	5,0	3,2	2,5	4,0	1,4
7	100	109	106	161	259	244	38	55	360	195	6,6	6,0	3,5	3,1	1,6	1,6
14	97	93	138	113	192	194	33	75	189	170	15,6	8,5	6,0	6,2	3,7	1,9
16	98	85	134	98	127	171	30	38	92	46	8,9	12,6	5,6	3,2	2,1	2,6
17	108	112	118	144	203	210	69	57	201	79	8,3	6,1	5,6	4,2	2,2	1,7
20	97	101	93	139	126	144	43	65	152	106	18,0	6,4	4,2	*	*	1,6
19	86	97	88	86	306	182	42	59	235	65	21,9	1,6	3,6	3,3	4,6	0,4
21	79	79	107	70	169	189	37	35	274	335	3,9	8,9	4,4	4,4	0,8	1,7
27	86	90	61	60	166	143	39	40	177	151	9,6	6,2	6,1	5,3	2,0	1,4
32	98	91	123	116	178	226	37	49	110	141	4,5	13,8	4,4	4,5	1,1	3,1
35	115	73	156	105	159	177	49	47	190	157	31,0	5,2	3,2	5,5	8,7	0,9
36	88	92	87	88	185	165	42	57	75	70	9,1	7,8	4,5	3,6	1,1	1,8
Média	93	93	114	112	193	181	43	52	189	142	13,5	7,0	5	4	3,0	1,6
Desvio padrão	10,9	13,3	35,8	33,9	43,1	25,5	11,7	10,7	79,4	77,9	8,1	3,3	1,2	1,1	2,1	0,7

\* dados perdidos      \*\* (mg/dl)      \*\*\*mUI/ ml

**pós dex** = pós dextrosol (glicose 2h pós 75g de dextrosol)

**col** = colesterol

**TG** = triglicérides

**HOMA IR** = Homeostasis Model Assessment

