



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **A obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crónica - uma revisão da literatura**

**Marcelo da Silva Gordinho**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Catarina Santos

**Covilhã, maio de 2018**

“The fool doth think he is wise, but the wise man knows himself to be a fool.”

William Shakespeare

# Dedicatória

A quem tornou tudo possível, o amor da minha vida, a minha mãe.

# Agradecimentos

A conclusão deste trabalho representa também o fim de uma etapa do meu percurso acadêmico, pelo que necessito de expressar a minha gratidão e agradecimento a algumas pessoas e entidades pelo papel que representaram.

Em primeiro lugar agradeço ao meu pai e à minha mãe, que permitiram que seguisse sempre os meus sonhos. Ao seu apoio incondicional, por me incentivarem a seguir em frente, aceitando todas as minhas escolhas. Em particular à minha mãe, por me ter moldado, formado e motivado, sendo a principal responsável pelo homem que sou hoje.

À minha irmã, sobrinha e restante família, por me fazerem sentir que apesar da distância, tudo se mantém igual. Pelo ânimo e confiança e por acreditarem sempre em mim.

A todos os meus amigos, do Algarve e da Covilhã, por se manterem do meu lado, mesmo quando não estou tão presente. Pela constante amizade, companheirismo e lealdade demonstrada, em todos os momentos. Em particular à Gabriela, Elisabete e Tânia, que não só foram fundamentais ao longo deste trabalho, mas ao longo de todo o curso. Há muito que queria dizer, mas apenas consigo dizer obrigado.

À Dra. Catarina Santos, a minha orientadora, o meu profundo agradecimento. Em primeiro lugar por aceitar orientar-me neste trabalho, permitindo assim que me debruçasse sobre um tema que muito me interessa. Por todos os conselhos, críticas e correções, que valorizaram assaz esta dissertação. Quero agradecer também por toda a disponibilidade mostrada e tempo despendido, permitindo que todas as minhas dúvidas e interrogações fossem esclarecidas de imediato.

Por último, quero agradecer à Universidade da Beira Interior, em particular à Faculdade de Ciências da Saúde, por me terem aceite como um dos seus alunos. Por terem permitido que seguisse a formação que sempre desejei, proporcionando 6 anos repletos de aprendizagem, experiência e conhecimento. Passei aqui alguns dos anos mais importantes da minha vida, cheios de momentos de alegria e de outros menos bons - sendo que a pessoa que hoje sou é muito diferente da que antes era.

# Resumo

A obesidade é talvez a maior pandemia que já assolou a população humana, estando a sua prevalência a aumentar em todo o mundo. Contudo, continua a ser dos problemas de saúde mais negligenciados. Ao contrário do que aconteceu com outras doenças associadas aos estilos de vida - como o tabagismo ou o alcoolismo - não há qualquer história de sucesso nacional de diminuição da sua prevalência. Isto porque ainda é uma situação incompreendida, que não surge apenas de maus hábitos alimentares e inatividade física. Pelo contrário, é uma doença complexa e multifatorial, que resulta da sinergia entre muitos e variados fatores de risco. Associa-se ao desenvolvimento de diversas e múltiplas complicações, que afetam não só a qualidade de vida, mas a própria esperança média de vida. Aliás, estima-se que pela primeira vez na história da humanidade, as gerações futuras terão uma esperança média de vida inferior à das gerações que lhes antecederam - muito por culpa da obesidade.

Isto porque o tecido adiposo não é apenas um órgão de armazenamento inerte, muito pelo contrário. Está envolvido em diversos mecanismos e funções endocrinológicas e até imunes. Assim, quando se expande de forma anormal e excessiva, associa-se a uma série de complicações.

Uma das complicações da obesidade é a doença renal crónica, em particular uma forma de glomerulopatia associada à obesidade. Esta doença caracteriza-se por uma evolução indolente, mas que se não tratada leva invariavelmente ao desenvolvimento de doença renal crónica. A sua fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida, mas há alguns mecanismos que se sabe estarem envolvidos - e estão relacionados com a própria obesidade e a expansão patológica do tecido adiposo que a ela se associa. Está também associada a várias alterações estruturais e sintomas que têm fortes implicações na qualidade de vida.

Este trabalho tem assim como objetivo fazer uma revisão bibliográfica da literatura existente relativamente à obesidade (e ao tecido adiposo) e de que forma esta se relaciona com o desenvolvimento de doença renal crónica.

## Palavras-chave

Obesidade; adipocinas; inflamação; doença renal crónica; glomerulopatia associada à obesidade.

# Abstract

Obesity is perhaps the largest pandemic that has ever plagued the human population and its prevalence is increasing worldwide. However, it remains one of the most neglected health problems. Contrary to what happened with other lifestyle-related diseases - such as smoking or alcoholism - there is no nationally successful history of decreasing its prevalence. This is because it is still a misunderstood situation, that does not only rises from poor eating habits and physical inactivity. On the contrary, it is a complex and multifactorial disease that results from the synergy between many and varied risk factors. It is associated with the development of several and multiple complications, which affect not only the quality of life, but the average life expectancy itself. In fact, it is estimated that for the first time in the history of mankind, future generations will have a lower average life expectancy than the generations that preceded them - much as a result of obesity.

This happens because adipose tissue is not just an inert storage organ, quite the opposite. It is involved in several endocrine and even immune mechanisms and functions. Thus, when it expands abnormally and excessively, it is associated with a series of complications.

One of the complications of obesity is chronic kidney disease, in particular a form of obesity related glomerulopathy. This disease is characterized by an indolent evolution, but that left untreated, invariably leads to the development of chronic kidney disease. Its pathophysiology is not yet fully understood, but there are some mechanisms known to be involved - and those are related to obesity itself and the pathological expansion of adipose tissue associated with it. It is also associated with several structural changes and symptoms that have strong implications in the quality of life.

This paper aims to review the existing literature on obesity (and adipose tissue) and how it relates to the development of chronic kidney disease.

## Keywords

Obesity; adipokines; inflammation; chronic kidney disease; obesity related glomerulopathy.

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vi
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Obesidade	4
3.1. Epidemiologia	5
3.2. Fatores de Risco	7
3.2.1. Genéticos	7
3.2.2. Comportamentais: dieta, atividade física e outros	7
3.2.3. Socioeconómicos: rendimento e educação	8
3.2.4. Ambientais: <i>the built environment</i> , infeções, redes sociais e poluentes	9
3.2.5. Outros: medicamentos e condições médicas	11
3.3. Complicações	12
3.3.1. Diabetes	12
3.3.2. Cardiovasculares	12
3.3.3. Respiratórias	13
3.3.4. Digestivas	13
3.3.5. Osteoarticulares	14
3.3.6. Neoplásicas	14
3.3.7. Reprodutivas	14
3.3.8. Neurológicas	15
3.3.9. Psicológicas	15
4. Tecido Adiposo: um Órgão Endócrino	17
4.1. Fibrose do tecido adiposo	20
4.2. Estado crónico de inflamação	20
4.3. Perfil de adipocinas secretadas alterado	21
4.3.1. Adiponectina	21
4.3.2. SFRP5	22
4.3.3. Leptina	22

4.3.4.	TNF- $\alpha$	23
4.3.5.	IL-6 e IL-18	23
4.3.6.	Resistina	23
4.3.7.	RBP4	24
4.3.8.	ANGPTL2	24
4.3.9.	PAI-1	24
4.3.10.	CCL2/MCP-1	24
5.	Doença Renal Crônica	26
5.1.	Classificação	27
5.2.	Fisiopatologia	29
5.2.1.	Hiperfiltração e Hipertensão	29
5.2.2.	Adipocinas	29
5.2.3.	SRAA	30
5.3.	Alterações Estruturais	31
5.4.	Manifestações Clínicas	33
6.	Conclusão	35
7.	Referências	37

# Lista de Figuras

Figura 1 - Imagens histológicas dos diferentes tipos de tecido adiposo _____	18
Figura 2 - Cronologia da expansão do tecido adiposo _____	19
Figura 3 - Características histológicas da GAO _____	32

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação Internacional para o peso corporal de adultos de acordo com o IMC	4
Tabela 2 - Prevalências de Excesso de Peso e Obesidade	6
Tabela 3 - Classificação e Prognóstico da DRC de acordo com a TFG e albuminúria	28

# Lista de Acrónimos

ANGPTL2	Proteína Semelhante à Angiopietina 2
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCL2	Ligante da Quimiocina (motivo C-C) 2
DAC	Doença Arterial Coronária
DALY	Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade
DM2	Diabetes mellitus do tipo 2
DRC	Doença Renal Crónica
DRCT	Doença Renal Crónica Terminal (estadio 5)
GAO	Glomerulopatia Associada à Obesidade
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HTA	Hipertensão Arterial
Ig	Imunoglobulina
IFN- $\gamma$	Interferão-Gama
IGF-1	Fator de Crescimento semelhante à Insulina 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
MBG	Membrana Basal Glomerular
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monócitos-1
NO	Óxido Nítrico
Na <sup>+</sup>	Sódio
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase	Bomba de Sódio e Potássio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor dos Ativadores do Plasminogénio 1
RBP4	Proteína Ligadora do Retinol 4
SFRP5	<i>Secreted frizzled-related protein 5</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF- B1	Fator de Crescimento Transformador Glomerular-B1
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa

# 1. Introdução

A obesidade é um dos problemas mais prevalentes da atualidade, afetando juntamente com o excesso de peso mais de um terço da população mundial (1). A prevalência da obesidade tem aumentado em todos os países, sendo que em 2014, 39% dos indivíduos adultos com mais de 18 anos tinha excesso de peso ou obesidade (2).

A obesidade pode ser melhor compreendida quando se aplicam termos de balanço energético (consumo, gasto e armazenamento) (3,4). Segundo a primeira lei da termodinâmica, o peso corporal não pode mudar se o consumo e o gasto energético forem iguais - mas quando o consumo energético excede o gasto, origina-se um balanço energético positivo, com o conseqüente aumento do peso, normalmente na forma de gordura (3). E apesar de frequentemente ser estigmatizada e associada a uma falsa percepção de que tem origem em falta de vontade que leva a más escolhas alimentares e sedentarismo, as evidências atuais indicam que a obesidade é uma condição médica crónica que resulta na interação de múltiplos fatores genéticos, comportamentais, socioeconómicos e ambientais (5).

É assim uma doença complexa e multifatorial, com diversos fatores de risco, altamente prevenível e com importante morbidade e mortalidade associadas (6). De facto, a obesidade está relacionada com um aumento do risco de desenvolvimento de várias comorbidades, como a Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono, artroses e neoplasias, entre outras (7).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a obesidade como doença em 1948, definindo-a como um excesso de adiposidade - isto é, um aumento do teor de gordura corporal (8). O tecido adiposo era considerado como apenas um órgão de armazenamento de energia a longo termo, mas hoje sabe-se que tem um papel chave na integração do metabolismo sistémico (9). Está documentado que além das suas funções clássicas, o tecido adiposo também funciona como um órgão endócrino que secreta várias substâncias biologicamente ativas - designadas adipocinas (9). Aliás, apesar de ainda muito ser desconhecido, sabe-se que a expansão patológica do tecido adiposo (como ocorre na obesidade) se associa a muitas outras alterações que têm severas repercussões (8).

Algumas das alterações a que a obesidade se associa relacionam-se com os parâmetros renais, nomeadamente um aumento na excreção renal de albumina (albuminúria) (10). O grau de albuminúria correlaciona-se positivamente com adiposidade, mesmo na ausência de DM2 e hipertensão arterial (HTA) (10). De facto, o aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade tem sido acompanhado por um aumento da prevalência de doença renal crónica (DRC) (11).

A definição e classificação da DRC têm evoluído ao longo do tempo, mas pode ser hoje definida pela presença de diminuição da função renal e/ou por marcadores de lesão renal, por pelo menos 3 meses, independentemente da causa subjacente (12).

Contudo, e apesar da obesidade ser hoje declaradamente um fator de risco para o desenvolvimento de DRC, muitos dos mecanismos que levam a este desfecho ainda não estão completamente esclarecidos (11).

Este trabalho tem por isso como principal objetivo fazer uma revisão bibliográfica da literatura existente, explicando de que forma a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de DRC. Para isso, primeiro tenta analisar criticamente a obesidade, abordando a sua epidemiologia, enumerando e explorando os fatores de risco associados ao desenvolvimento da própria obesidade e de seguida explicando as complicações a que se associa. Depois pretende explorar de forma mais particular o próprio tecido adiposo. A sua composição e as funções que exerce, assim como as alterações que se associam à sua expansão patológica, que vão explicar posteriormente de que forma a obesidade leva à DRC. Por último, e somando tudo o que foi referido, pretende abordar-se a DRC associada à obesidade - a sua classificação, os mecanismos que levam ao seu desenvolvimento, as alterações estruturais que surgem e as manifestações clínicas da doença em si.

## 2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed*, *Mendeley*, *ResearchGate* e *Google Scholar*, entre junho de 2017 e abril de 2018, utilizando os termos “obesity”, “adipokines”, “inflammation”, “adipose tissue”, “chronic kidney disease”, “ckd” e “obesity related glomerulopathy”.

Foram incluídos artigos nos idiomas Inglês e Português, sem limitação temporal.

Numa primeira fase, foram excluídos artigos com base na leitura do título. De seguida, foram excluídos com base na análise dos *abstracts*. Por fim, foram selecionados os artigos utilizados nesta revisão com base na sua leitura e análise.

Adicionalmente, foram consultados manuais de referência, relatórios e websites de entidades oficiais, como a OMS e a *National Institutes of Health* (NIH).

Após a análise cuidada de todo o material encontrado considerado relevante, foi realizada a presente revisão da literatura.

### 3. Obesidade

O balanço energético consiste na diferença entre o consumo e o gasto energético (4). Um balanço positivo, que ocorre quando o consumo excede o gasto, leva a um desequilíbrio, com consequente aumento do peso corporal e obesidade (13).

A obesidade pode assim ser definida como um excesso de armazenamento de gordura, com consequente expansão do tecido adiposo (14).

Existem vários critérios utilizados para classificar o peso corporal, sendo o mais utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC) (6,15). O IMC é calculado através do quociente entre o peso corporal em kilogramas e o quadrado da altura em metros quadrados (6). De acordo com a classificação do IMC pela OMS (Tabela 1), excesso de peso corresponde a um  $IMC \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$  e obesidade a um  $IMC \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$  (2). Podem ser utilizados outros critérios, tendo a circunferência abdominal ganho importância, por medir a adiposidade abdominal (6). De acordo com este critério, há um risco cardiovascular aumentado quando a circunferência abdominal é  $\geq 94\text{cm}$  em homens europeus e  $\geq 80 \text{ cm}$  em mulheres europeias, havendo pontos de corte distintos para diferentes etnias (16).

Tabela 1 - Classificação Internacional para o peso corporal de adultos de acordo com o IMC. Adaptado de (15)

Classificação	IMC ( $\text{kg/m}^2$ )
Baixo Peso	<18,50
Magreza severa	<16,00
Magreza moderada	16,00 - 16,99
Magreza ligeira	17,00 - 18,49
Peso Normal	18,50 - 24,99
Excesso de Peso	$\geq 25,00$
Pré-obesidade	25,00 - 29,99
Obesidade	$\geq 30,00$
Obesidade grau I	30,00 - 34,99
Obesidade grau II	35,00 - 39,99
Obesidade grau III	$\geq 40,00$

### 3.1. Epidemiologia

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar em todos os países, tendo praticamente duplicado entre 1980 e 2013 (2). Ao contrário de outras ameaças à saúde pública mundial, como o tabaco, o alcoolismo e a desnutrição infantil, não há qualquer história de sucesso no que diz respeito a planos nacionais para a diminuição do peso (1). Em 2013 o número de indivíduos obesos ou com excesso de peso a nível mundial era de aproximadamente 2,1 mil milhões (1). A obesidade é uma importante causa de morte e morbilidade, tendo em 2010 sido associada a 3,4 milhões de mortes e a 93,6 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) em todo o mundo (1,2).

Existe variabilidade regional na prevalência da obesidade, também associada ao grau de desenvolvimento socioeconómico, sendo superior no continente Americano e inferior no Sudeste Asiático (Tabela 2) (2). Apesar de haver uma maior prevalência de excesso de peso e obesidade nos países desenvolvidos, 62% dos indivíduos obesos vive em países em desenvolvimento (1).

Há também diferenças na prevalência da obesidade de acordo com o sexo e etnia, sendo maior nas mulheres e nos indivíduos Hispânicos e Negros (1,2,6).

**Tabela 2 - Prevalências de Excesso de Peso e Obesidade** estimadas e padronizadas para a idade, com distribuição regional e nacional, para homens e mulheres com mais de 20 anos. Adaptado de (1).

	Homens >20 anos		Mulheres >20 anos	
	Excesso de Peso + Obesidade	Obesidade	Excesso de Peso + Obesidade	Obesidade
<b>Europa</b>				
Central	62,2	18,0	50,4	20,7
de Leste	55,0	14,8	57,8	27,0
Ocidental	61,3	20,5	47,6	21,0
Portugal	63,8	20,9	54,6	23,4
<b>América</b>				
do Norte	70,3	30,6	60,5	32,5
Latina do Sul	60,0	21,6	53,0	23,6
Latina Tropical	52,7	11,9	58,8	20,9
Latina Central	57,1	16,7	65,2	28,4
Latina Andina	45,0	8,5	66,7	23,4
Caraíbas	37,8	12,3	50,4	24,5
<b>Ásia</b>				
Oriental	28,0	3,8	27,1	4,9
do Sul	20,2	4,8	22,5	5,2
Sudeste	22,1	4,8	28,3	7,6
Central	50,8	12,6	53,2	22,0
do Pacífico	31,7	5,3	20,6	4,2
<b>África</b>				
do Norte e Médio Oriente	58,5	20,3	65,5	33,9
Central Subsaariana	24,8	7,0	25,7	8,5
Oriental Subsaariana	14,9	4,4	23,7	8,8
Ocidental Subsaariana	32,6	9,4	34,5	11,9
Austral Subsaariana	34,2	11,7	63,7	37,0
<b>Oceânia</b>				
Australásia	68,6	27,6	56,7	29,8
Ilhas do Pacífico	43,7	11,4	51,5	20,0

## 3.2. Fatores de Risco

O aumento significativo na prevalência mundial de excesso de peso e obesidade pode ser explicado pela mudança de paradigma que tem vindo a desenvolver-se - crescimento económico, aumento da disponibilidade e acesso a alimentos nutritivamente pobres e pouco dispendiosos, industrialização e urbanização, com acesso a transporte mecanizado (1,6,17). Estas alterações contribuíram para uma dieta com um maior conteúdo energético/calórico e níveis cada vez menores de atividade física (4,17). Há também fatores individuais - como o genoma, diferenças étnicas e história familiar - e comportamentais que influenciam o peso corporal (6).

A regulação do peso corporal depende portanto da complexa interação entre os vários fatores, sendo que as respostas individuais às condições específicas a que cada indivíduo está sujeito (ambiente *obesogénico* - onde vários fatores predispõem a um aumento do peso ou dificultam a manutenção de um peso saudável) constituem o fator dominante para a prevenção da obesidade (6,17).

### 3.2.1. Genéticos

Vários *loci* no genoma humano estão associados ao IMC, sendo muitos deles expressos ou com ação no sistema nervoso central (SNC), realçando a componente neuronal para a predisposição à obesidade (em particular genes expressos no hipotálamo e envolvidos na regulação do apetite e do balanço energético) (18).

Entre estes, há associação confirmada de 32 *loci* com o IMC, explicando 1,45% da variação inter-individual do IMC (6,18). A diferença em média do IMC entre indivíduos com alta predisposição genética (que possuem  $\geq 38$  alelos que aumentam o IMC) e indivíduos com baixa predisposição genética (que possuem  $\leq 21$  alelos que aumentam o IMC) é de 2,73 kg/m<sup>2</sup> (6,18,19). Estes alelos aumentam as probabilidades de um indivíduo desenvolver excesso de peso em 1,013-1,138 e aumentam as probabilidades de desenvolver obesidade em 1,013-1,203 (18).

Apesar da associação destes *loci* ao IMC estar confirmada, estima-se que existam mais 250 *loci* com efeitos semelhantes no IMC ainda por identificar (18). Combinando os efeitos de todos os *loci* identificados e por identificar, estima-se que o contributo genético para a variação do IMC seja de 6-11% (18).

Assim, apesar de estatisticamente significativa, a influência genética no IMC é bastante moderada, devendo ser considerada em combinação com outros fatores (6,18,19).

### 3.2.2. Comportamentais: dieta, atividade física e outros

Apesar de vários fatores contribuírem para o aumento do peso, os fatores individuais comportamentais, como a dieta e a atividade física, têm uma maior preponderância que os fatores ambientais ou sociais (17). A subida na prevalência da obesidade está relacionada com uma alteração generalizada dos padrões comportamentais, com a adoção de um balanço

energético positivo, em que uma dieta extremamente calórica se associa a um estilo de vida sedentário e pobre em atividade física (3).

O aumento do peso é geralmente gradual e ocorre ao longo de décadas, dificultando desta forma a percepção das causas que o estão a provocar (20). Várias alterações comportamentais podem alterar o balanço energético e desta forma o peso corporal (17,20).

A dieta é um fator importante e independente para o peso corporal, estando alimentos como batatas fritas, batatas, bebidas açucaradas, carnes vermelhas não processadas e carnes processadas diretamente associadas a um aumento do peso, e alimentos como vegetais, frutas, cereais integrais, frutos secos e iogurte inversamente associados a um aumento do peso (6,20).

Outros comportamentos individuais estão também independentemente relacionados com a obesidade, nomeadamente a atividade física, sono, sedentarismo e consumo alcoólico (6,19,20). Relativamente à atividade física, estão recomendados 150-250 minutos por semana de atividade física moderada a intensa para prevenir o excesso de peso e manter um peso normal (21). Contudo, não é o valor absoluto da duração da atividade física mas sim as alterações na sua duração que têm maior impacto na variação do peso corporal (20). O sono apresenta uma relação em forma de U com o aumento do peso, sendo que uma duração contínua de verdadeiro descanso inferior a 6 horas ou superior a 8 horas está associado a um aumento do peso (6,20). O tempo passado a ver televisão e o consumo alcoólico também estão positivamente associados a um aumento do peso, sendo que no último parâmetro há uma maior heterogeneidade (depende do tipo de bebida, da quantidade ingerida...) (20).

Apesar de todos estes comportamentos afetarem de forma independente o peso corporal, o aumento significativo e conseqüente obesidade está mais relacionado com o efeito sinérgico e cumulativo da associação de vários comportamentos, principalmente a dieta e atividade física (3,20).

### 3.2.3. Socioeconómicos: rendimento e educação

Os fatores socioeconómicos apresentam uma ligação ao excesso de peso e obesidade bastante mais complexa, dependendo da sociedade em que o indivíduo se insere - isto é, um fator como o rendimento pode estar direta ou indiretamente associado a um aumento do peso, mediante o restante contexto social e económico (1,22).

Os dados revelam que de uma forma geral, países mais desenvolvidos apresentam taxas de prevalência de excesso de peso e obesidade mais elevadas que países em desenvolvimento (1). Até ao século XX, existia também uma ligação direta entre os rendimentos e a obesidade (quanto maior o rendimento disponível de um indivíduo, maior a probabilidade de este vir a obeso), mas esse paradigma cessou (6).

Hoje, a obesidade parece ser um problema das elites nos países pouco desenvolvidos (com uma inversão gradual à medida que os países se desenvolvem e os indivíduos aumentam o seu poder de compra), tornando-se um problema dos indivíduos mais pobres nos países mais ricos (23). De uma forma geral, atualmente nos países mais desenvolvidos e na maioria dos países

em desenvolvimento, existe uma ligação inversa entre a obesidade e os rendimentos, sendo que indivíduos mais desfavorecidos e com menor nível socioeconómico apresentam maior risco de desenvolver excesso de peso (22-24). Isto porque rendimentos mais baixos não permitem acesso a alimentos com um melhor valor nutricional e a uma dieta variada, permitindo apenas o consumo de alimentos menos dispendiosos e uma dieta com pior conteúdo nutricional e maior carga energética (24).

Além dos rendimentos, a educação é um fator que pode influenciar o peso corporal (6,23). A educação leva ao desenvolvimento de capacidades cognitivas que influenciam o processamento de informação e a própria tomada de decisão, aquando da escolha da dieta e compra dos alimentos (23,24). O indivíduo torna-se capaz de modificar a sua resposta ao ambiente em que se insere, utilizando o seu capital académico e capacidades cognitivas, conseguindo contrariar os fatores que de outra forma levariam ao aumento do seu peso e consequente obesidade (23).

O impacto de fatores socioeconómicos tem também fortes diferenças de género, sendo as mulheres consideravelmente mais afetadas (22). De uma forma consistente, mulheres em grupos socioeconómicos mais baixos apresentam maior prevalência de excesso de peso e obesidade que mulheres com mais rendimentos e maior nível educacional (1,22). Este facto tem enorme relevância, uma vez que a alta prevalência de obesidade em mulheres pobres e iliteratas leva a que tenham alta probabilidade de gerar descendência também ela com excesso de peso ou obesidade, pouco capaz de quebrar este ciclo e ter melhores oportunidades, perpetuando a ligação entre o excesso de peso e o baixo nível socioeconómico (22,23).

Assim, apesar de a riqueza e mais altos rendimentos aumentarem a probabilidade de uma população apresentar maior prevalência de excesso de peso e obesidade (demonstrado pelas maiores taxas de prevalência de excesso de peso e obesidade em países mais desenvolvidos), a educação parece ter um efeito protetor na saúde - pelo menos em ambientes mais *obesogénicos* (6,22-24).

#### 3.2.4. Ambientais: *the built environment*, infeções, redes sociais e poluentes

De uma forma geral, o ambiente pode ser considerado como tudo aquilo que é externo ao indivíduo (25). Os diferentes ambientes e os seus estados dentro de uma comunidade - *the built environment*, sistemas de transporte, oportunidades recreativas, cultura culinária, estereótipos de beleza e poluição - podem modular respostas, influenciando o desenvolvimento de obesidade (17).

*The built environment* engloba elementos físicos e sociais da comunidade, criados ou modificados pelo ser humano, que podem levar a ganho ponderal, criando um clima propício a um maior consumo energético e menor gasto de energia (6,25). Esta influência é exercida por modificações na vizinhança que afetam o acesso a alimentos que proporcionam uma dieta saudável e a espaços para a prática de atividade física (26). Uma comunidade onde existam

várias cadeias de *fast-food* e similares, que vendam alimentos com alta carga calórica e baixo valor nutricional (em vez de supermercados e mercearias que vendam alimentos frescos e a preços acessíveis) e onde existam também poucas infraestruturas recreativas e desportivas que incentivem à prática de atividade física, leva a um maior risco de desenvolvimento de excesso de peso e obesidade (26,27). E apesar de a decisão final de consumir um determinado alimento ou bebida e de praticar ou não atividade física ser sempre individual, o facto de um individuo se inserir numa comunidade onde nem sempre a melhor opção é fácil, leva a que muitas escolhas sejam tomadas de forma automática ou subconsciente (17). O contexto social é basilar, uma vez que uma comunidade pobre pode refletir um ambiente inseguro, pelo que as normas sociais se alteram e passam a afetar negativamente os comportamentos e assim o peso corporal (26).

Estudos recentes revelam também que a obesidade poder estar relacionada com infeções (microbianas ou virais) ou ser ela própria infecciosa (6). Índícios apontam para que a microbiota intestinal - os triliões de bactérias que colonizam o lúmen intestinal humano - seja um dos agentes infecciosos envolvidos na génese da obesidade (28,29). Há 2 grupos de bactérias dominantes, com efeito benéfico, na microbiota intestinal humana - *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (29). Nos indivíduos obesos, quando comparados com indivíduos com peso normal, notam-se algumas alterações: (i) o rácio *Bacteroidetes:Firmicutes* está alterado, havendo uma diminuição da proporção de *Bacteroidetes*; (ii) a proporção de *Actinobacteria* está aumentada; (iii) a população microbiana é bastante menos diversificada (28,30). Apesar de ainda não serem completamente compreendidos todos os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal influencia o peso, parece que as alterações que ocorrem nos indivíduos obesos levam a uma maior extração de energia da dieta, com conseqüente alteração do balanço energético e ganho ponderal (29). A presença de anticorpos contra o Adenovírus humano 36 está também associada a obesidade em diversas populações, pelo que a infeção por este vírus parece associar-se a obesidade do hospedeiro (o vírus parece induzir acumulação lipídica nos adipócitos, proliferação dos pré-adipócitos e diferenciação dos adipócitos, com conseqüente ganho ponderal) (31).

Além disto, o ser humano pode ser considerado ele próprio como um agente infeccioso envolvido no aumento do peso corporal (6). A probabilidade de um indivíduo se tornar obeso aumenta em 57% caso tenha um amigo ou amiga que se tenha tornado obeso - risco maior que o observado entre irmãos ou cônjuges (32). Isto porque os contactos com os diversos elementos das redes sociais (virtuais ou reais) podem incrementar a tolerância individual relativamente à obesidade, influenciar comportamentos específicos e até produzir alterações fisiológicas - certas áreas do SNC, responsáveis pelo consumo alimentar, podem ser estimuladas pela observação, levando à mimetização dos comportamentos observados (32,33).

Há também certos compostos químicos poluentes, como os Ftalatos e o Bisfenol A, aos quais a população humana está exposta de uma forma diária (através do seu uso em pesticidas, herbicidas, produtos industriais, plásticos, detergentes e produtos de higiene

peçoal) e que estão potencialmente envolvidos no aumento do peso corporal e obesidade - induzem o aumento do número e tamanho dos adipócitos, alteração da taxa metabólica basal e da microbiota intestinal (34).

### 3.2.5. Outros: medicamentos e condições médicas

Há uma série de outros fatores que pode colocar um indivíduo em risco de desenvolver excesso de peso e obesidade (19,35).

Um número crescente de medicamentos tem documentado como efeito adverso o ganho ponderal, entre os quais: (i) antipsicóticos - em especial a olanzapina; (ii) antidepressivos - mirtazapina, lítio, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores da monoamina oxidase; (iii) anticonvulsivantes - fenitoína e valproato de sódio; (iv) pizotifeno; (v) corticosteroides; (vi) contraceptivos orais; (vii) anti-histamínicos; (viii) bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos; (ix) agentes hipoglicemiantes - glitazonas e sulfonilureias; (x) insulina (35).

Existem também diversas condições médicas que pelas suas características causam aumento do peso e obesidade, nomeadamente: hipotireoidismo, síndrome de Cushing, síndrome de Prader-Willi, pseudohipoparatiroidismo, deficiência de hormona do crescimento, causas hipotalâmicas e síndrome do ovário poliquístico (5).

### 3.3. Complicações

A obesidade é uma condição médica complexa e crônica com um largo impacto na saúde humana, estando associada a um risco aumentado de desenvolvimento de várias doenças crônicas e a uma diminuição da esperança média de vida (5,6). É um fator de risco independente para o aumento da morbidade e mortalidade em praticamente todo o mundo (19). Tem um impacto significativo na saúde física, mas tem também fortes consequências negativas na saúde mental, sendo fonte de baixa auto-estima, maiores taxas de depressão e baixa qualidade de vida (5). Há diversos mecanismos fisiopatológicos que interagem e levam ao aparecimento de diversas complicações (5,35). A obesidade é assim uma das principais e crescentes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (1,35).

#### 3.3.1. Diabetes

A relação entre obesidade e Diabetes mellitus do tipo 2 é tão próxima que foi criado o termo *diabesity* (10,35). A DM2, assim como várias outras comorbilidades da obesidade, está associada ao Síndrome Metabólico (35). O depósito lipídico intracelular e os produtos secretados pelo tecido adiposo resulta em resistência celular à insulina, que eventualmente leva a uma diminuição da sua produção pelas células beta pancreáticas e consequentemente a DM2 (35).

O excesso de peso está associado a um risco 3 vezes superior de desenvolvimento de DM2, sendo que a obesidade está associada a um risco 7 vezes maior (36). Apesar de nem todos os indivíduos obesos ou com excesso de peso serem diabéticos, 80% dos doentes diabéticos têm excesso de peso ou obesidade (6).

O principal impacto na saúde da DM2 deve-se às suas complicações a longo prazo (muitas delas sobrepostas às complicações da obesidade), sendo hoje, nos países desenvolvidos, a principal causa de cegueira e doença renal crônica em estadio terminal (DRCT) (35,37). Antecipa-se que, devido às taxas crescentes de prevalência de obesidade, possa estar próxima a primeira geração menos saudável e com menor esperança de vida que a geração que a antecedeu, devido aos efeitos potenciadores da coexistência de obesidade e DM2 (37).

#### 3.3.2. Cardiovasculares

A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e insuficiência cardíaca, assim como para os seus antecedentes típicos - hipertensão arterial e dislipidemia (35,38).

A obesidade leva a um aumento do volume sanguíneo total, assim como do próprio débito cardíaco, devido à elevada atividade metabólica proveniente do excesso de gordura (39).

O risco de desenvolvimento de HTA é até 5 vezes maior em indivíduos obesos relativamente a indivíduos com peso normal, sendo que até dois terços dos casos de HTA estão associados a doentes com excesso de peso (35). A obesidade está também associada a dislipidemia - nomeadamente a redução do colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade

(HDL) e a aumento do colesterol ligado a lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL), dos triglicéridos e do colesterol total - com evolução progressiva e formação de placas de ateroma, apresentando um risco de desenvolvimento de DAC 3 a 6 vezes superior (5,19,35).

A obesidade, associada a HTA e dislipidemia, está assim na origem de alterações estruturais do coração, caracterizadas por dilatação, aumento do stress nas paredes, hipertrofia excêntrica compensatória e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (39). Se os estímulos nocivos se mantiveram, pode haver evolução para disfunção sistólica do ventrículo direito e até alterações na função e estrutura do ventrículo direito, como o surgimento de fibrilhação auricular - causa de formação de trombos e embolização sistémica dos mesmos e consequentemente de AVCs e DAC (10,39).

### 3.3.3. Respiratórias

A obesidade é também um fator de risco independente para o desenvolvimento da síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono, sendo a sua prevalência praticamente duas vezes superior em indivíduos obesos relativamente a indivíduos com peso normal (40). Uma circunferência cervical  $\geq 43,0$ cm em homens ou  $\geq 40,5$ cm em mulheres está associada a um maior número de episódios de interrupção da respiração durante o sono - uma vez que a deposição de tecido adiposo circundando as vias respiratórias superiores e o tórax dificulta a resposta fisiológica para manter a patência do lúmen das vias respiratórias (35,41).

O IMC parece também apresentar uma relação positiva com a asma, possivelmente devido ao impacto da acumulação do tecido adiposo no tórax e ao estado crónico de inflamação associado à obesidade (42).

Os pacientes com excesso de peso apresentam frequentemente alterações na espirometria e em outras provas de função respiratória, com diminuição do volume expiratório forçado em 1 segundo, capacidade vital forçada, capacidade residual funcional, volume de reserva expiratório e até do volume residual e da capacidade pulmonar total (em doentes com obesidade mórbida) (43).

### 3.3.4. Digestivas

A esteato-hepatite não alcoólica, em que a obesidade e insulinoresistência são as principais causas, está prestes a tornar-se uma das principais causas de falência hepática - isto porque progride de alterações esteatosas hepáticas benignas para cirrose, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular (35). Dos pacientes obesos que procuram cirurgia bariátrica, 91% apresentam esteatose hepática, 37% apresentam esteato-hepatite não alcoólica e 1,7% apresentam cirrose hepática (44).

Há também um forte relação entre doenças da vesícula biliar - em particular litíase biliar - e obesidade, devido à sobressaturação da biliar com colesterol: risco de desenvolver litíase biliar é 3 vezes maior em mulheres com  $IMC \geq 32$  kg/m<sup>2</sup> e sete vezes maior em mulheres com  $IMC \geq 45$  kg/m<sup>2</sup> (35).

A prevalência da doença de refluxo gastroesofágico no mundo ocidental é de 10-20%, havendo uma relação clara com a obesidade - um aumento do IMC está associado a um agravamento da sintomatologia (45). Em indivíduos com  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, verifica-se um aumento significativo do número de episódios de refluxo, episódios de refluxo mais longos (>5 minutos) e diminuição do pH na mucosa esofágica (pH<4) (46).

### 3.3.5. Osteoarticulares

Um aumento do IMC está associado a um aumento da incidência de artralgia e do risco de desenvolvimento de osteoartrose, sendo que a seguir à idade, a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças articulares degenerativas - como gonartrose (devido ao aumento do impacto e sobrecarga exercida nas articulações) (47).

Hiperuricemia e gota estão também associadas ao aumento do peso corporal (35).

### 3.3.6. Neoplásicas

A obesidade é uma das mais importantes causas preveníveis de neoplasias, estando associada a 10% das mortes por cancro em indivíduos não fumadores (35).

Um IMC aumentado está relacionado com maior risco de um indivíduo vir a desenvolver cancro, podendo chegar a um risco 70% maior para indivíduos com  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (48). Além de aumentar o risco de desenvolver cancro, o excesso de peso é também fator de mau prognóstico, estando associado a taxas de mortalidade por cancro mais altas quando comparadas com indivíduos com peso normal - risco 52% maior para homens com  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup> e 62% maior para mulheres com  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (49).

Vários mecanismos têm sido propostos através dos quais o tecido adiposo exerce efeitos promotores do crescimento neoplásico: (i) aumento da presença de adipócitos hipoxémicos/em ambiente de hipoxemia; (ii) aumento da fibrose e remodelamento da matriz extracelular; (iii) inflamação crónica de baixo grau; (iv) e alteração na regulação hormonal, incluindo a insulina, adipocinas e hormonas sexuais (50). Contudo, ainda não se sabe ao certo quais os mecanismos e como é que levam a um efetivo aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias malignas (35).

Aquilo que se sabe é que a obesidade está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de, pelo menos, cancro da mama, endométrio, ovário, colo do útero, rim, cólon e reto, esófago, estômago, pâncreas, vesícula biliar, fígado, tiroide, leucemia, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo (6,19,35,48-50).

### 3.3.7. Reprodutivas

A obesidade está associada a alterações na secreção, transporte e metabolismo das hormonas sexuais, sendo que em ambos os sexos se verifica uma diminuição da síntese e concentração plasmática da globulina ligadora das hormonas sexuais (51,52). Nos homens obesos verifica-se uma redução progressiva dos níveis de testosterona com o aumento do peso

corporal, enquanto que as mulheres tendem a desenvolver um hiperandrogenismo funcional (sendo que em ambos pode ocorrer uma elevação desproporcional de estrogênio livre - resultado da aromatização periférica das hormonas sexuais pelo tecido adiposo) (35,51).

As mulheres obesas tendem a apresentar ciclos menstruais irregulares e frequentemente anovulatórios, sendo que quanto maior o IMC, mais pronunciados são os efeitos negativos na função ovárica, pelo que a obesidade é hoje responsável por cerca de 6% da infertilidade primária feminina (52). Já nos homens, a obesidade (e inflamação associada) está relacionada com um risco 30% maior de desenvolvimento de disfunção erétil, comparativamente a homens sem excesso de peso (53).

Existe também uma relação confirmada entre obesidade e o síndrome do ovário poliquístico - condição caracterizada por hiperandrogenismo e oligo-anovulação crónica - sendo que 50% das mulheres com este síndrome têm excesso de peso ou obesidade (54).

Todas as alterações hormonais relacionadas com a obesidade têm associados efeitos negativos na gravidez: (i) risco 3 a 10 vezes superior de desenvolvimento de pré-eclâmpsia; (ii) aumento da prevalência de diabetes gestacional; (iii) dificuldades no trabalho de parto e aumento dos partos distócicos; (iv) taxas mais elevadas de partos por cesariana; (v) e aumento das taxas de mortalidade materna e infantil (35).

### 3.3.8. Neurológicas

Obesidade e adiposidade (aumento do teor de gordura no tecido corporal) estão associadas a alterações anatómicas e funcionais do cérebro, estando o IMC inversamente correlacionado com o volume cerebral (6,55). O excesso de peso e massa gorda estão relacionados com atrofia do córtex temporal, lobo frontal, putamen, núcleo caudado, precuneus, tálamo e da substância branca (55).

Indivíduos com excesso de peso ou obesidade apresentam por isso um risco aumentado de desenvolverem atrofia cerebral e consequentemente, demência - comparado a um IMC normal, um aumento do IMC durante a idade adulta associa-se a um risco aumentado em 35% de desenvolver doença de Alzheimer, em 33% de desenvolver demência vascular e em 26% de desenvolver qualquer tipo de demência (55,56).

### 3.3.9. Psicológicas

A obesidade é uma condição estigmatizante, colocando os indivíduos obesos sujeitos a exclusão social e discriminação em variados aspetos das suas vidas (57). A discriminação e o estigma relacionado com a obesidade está amplamente disseminado (exercido por educadores, empregadores, profissionais de saúde, redes sociais e meios de comunicação e até por amigos e familiares), sendo que cerca de 18,7% dos indivíduos com obesidade grau II experenciam algum grau de estigma, valor que sobe para 38% nos indivíduos com obesidade grau III (58,59).

O estigma associado à obesidade tem consequências psicológicas importantes, estando associado a: (i) distorção da imagem corporal e insatisfação com o corpo; (ii) baixa

autoestima e autoconfiança; (iii) sensação de inutilidade e solidão; (iv) ideação suicida e suicídio; (v) depressão, ansiedade e outras alterações psicológicas (a obesidade aumenta o risco de um indivíduo ser diagnosticado com depressão major em 37%); (vi) transtornos alimentares, nomeadamente o transtorno da compulsão alimentar periódica e o síndrome da alimentação noturna; (vii) evicção da realização de atividade física; (viii) stress; (ix) e atraso ou mesmo ausência de procura de cuidados de saúde (58).

A relação entre a obesidade e o estigma a esta associado é muito provavelmente bidirecional: a discriminação é uma importante consequência de um indivíduo viver com excesso de peso, mas contribui, paradoxalmente, para a própria progressão da obesidade nos indivíduos que a este são sujeitos (60).

## 4. Tecido Adiposo: um Órgão Endócrino

O tecido adiposo é um tipo particular de tecido conjuntivo laxo, que contém adipócitos e outras células que ajudam ao seu crescimento e função, sendo rodeado por redes de células que garantem adicionalmente a sua vascularização e inervação (8,9). Os adipócitos representam aproximadamente 35-70% do tecido adiposo, sendo o restante - a fração vascular estromal - constituído por: pré-adipócitos, células estaminais mesenquimatosas, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas (8,9).

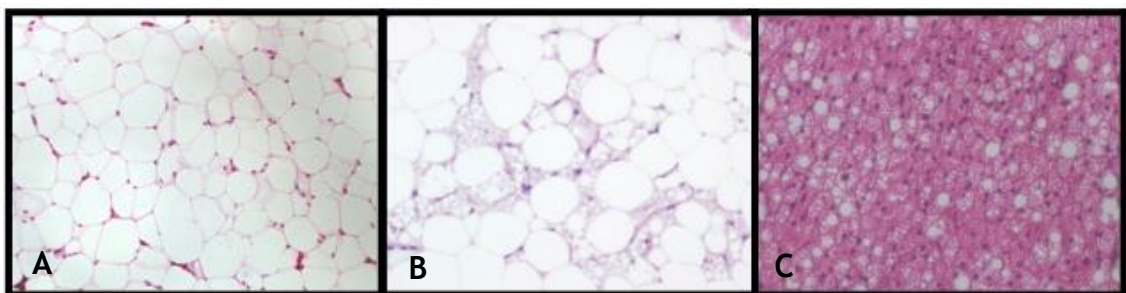
O tecido adiposo pode ser classificado em 2 tipos principais, de acordo com a sua localização e características morfológicas e funcionais: tecido adiposo branco (Figura 1A) e tecido adiposo castanho (Figura 1C) (8,61,62). O tecido adiposo branco é constituído principalmente por adipócitos brancos - células grandes, redondas, que contêm uma grande gotícula de gordura unilocular (que ocupa cerca de 90% do volume celular), rodeada por uma camada fina de citoplasma, com um núcleo achatado na periferia e escassos organelos pouco desenvolvidos (em particular mitocôndrias pequenas, alongadas e com cristas diminuídas e desorganizadas) (8,61). Este tem como principal função o armazenamento de energia excedente sob a forma de triacilgliceróis, sendo também responsável por lipólise e secreção de adipocinas, atuando como isolador térmico e amortecedor mecânico (8,62). Os adipócitos brancos são principalmente encontrados nos depósitos de tecido adiposo visceral, subcutâneo abdominal, retroperitoneal, inguinal e gonadal (8). Já o tecido adiposo castanho é constituído essencialmente por adipócitos castanhos - células mais pequenas que os adipócitos brancos, como uma forma poligonal, que contêm várias gotículas de gordura multiloculares num citoplasma normal, um núcleo redondo central e uma grande quantidade de mitocôndrias (geralmente esféricas e com cristas laminares, que possuem uma proteína particular - a termogenina - que ajuda na sua função de termogénese) (8,61). Este tipo de tecido adiposo tem assim como principal função a termogénese (não relacionada com tremores), com dissipação de energia sob a forma de calor, podendo também armazenar energia sob a forma de gordura e secretar adipocinas (mas em menor quantidade que os adipócitos brancos) (8,62). Nos recém-nascidos, o tecido adiposo castanho é abundante na região cervical e interescapular (para prevenir hipotermia), sendo que nos adultos é mais comum na região cervical, supraclavicular e paravertebral, no mediastino e no depósito de tecido adiposo suprarrenal (8). A classificação atual inclui um terceiro tipo de adipócitos, os adipócitos bege (ou *brite*) (Figura 1B), que podem ser considerados como células passíveis de serem induzidas a adipócitos castanhos-*like*, possuindo também propriedades termogénicas (8).

Assim, pode considerar-se que para além das funções clássicas de acumulação de gordura e termogénese, o tecido adiposo (em particular os adipócitos brancos e as células inflamatórias - como macrófagos e linfócitos) é também responsável pela secreção de uma vasta miríade de hormonas, citocinas, fatores de crescimento e fatores vasoativos -

coletivamente designados adipocinas (8). Contudo, e ao contrário do que se pensava inicialmente, as adipocinas não influenciam apenas a estrutura e função do tecido adiposo de forma autócrina ou parácrina, sendo libertadas na corrente sanguínea, regulando vários outros mecanismos biológicos de uma forma endócrina - razão pela qual o tecido adiposo é hoje considerado um órgão endócrino extremamente ativo (8).

Além das diferenças histológicas e fisiológicas, é também importante o local onde o tecido adiposo é acumulado, pois existem diferenças intrínsecas na sua atividade dependentes do local (9,63). O tecido adiposo visceral - cerca de 20% dos depósitos de tecido adiposo - secreta várias adipocinas para a veia porta (que fornece 80% do suprimento de sangue hepático) (63). Está também geneticamente predeterminado a ter funções distintas do tecido adiposo subcutâneo periférico (que representa cerca de 80% dos depósitos corporais de tecido adiposo), apresentando um perfil de produção de adipocinas diferente, assim como diferenças na atividade de diversos recetores e processos enzimáticos (63). Somando às diferenças na atividade metabólica, o local onde o tecido adiposo é acumulado interfere também no grau de atividade metabólica: o tecido adiposo visceral - que inclui o intraperitoneal (omental, mesentérico e umbilical), extraperitoneal (peripancreático e perirrenal) e intrapélvico (gonadal/epididimal e urogenital) - é bastante mais ativo metabolicamente que o tecido adiposo subcutâneo periférico - truncal, gluteofemoral, mamário e inguinal - que é relativamente mais inerte (com exceção do tecido adiposo subcutâneo da região abdominal, que apresenta uma atividade metabólica intermédia - semelhante à atividade do tecido adiposo peri-órgão) (63).

Tendo em conta todas as atividades metabólicas que exerce e os processos endócrinos em que está envolvido, a alteração do tecido adiposo - como acontece na obesidade - leva a importante disfunção metabólica, com sérias consequências (9).



**Figura 1 - Imagens histológicas dos diferentes tipos de tecido adiposo. A - Tecido adiposo branco. B - Tecido adiposo bege. C - Tecido adiposo castanho. Adaptado de (revisiting).**

A obesidade está associada a um aumento do tamanho dos adipócitos e da quantidade do tecido adiposo (8,14).

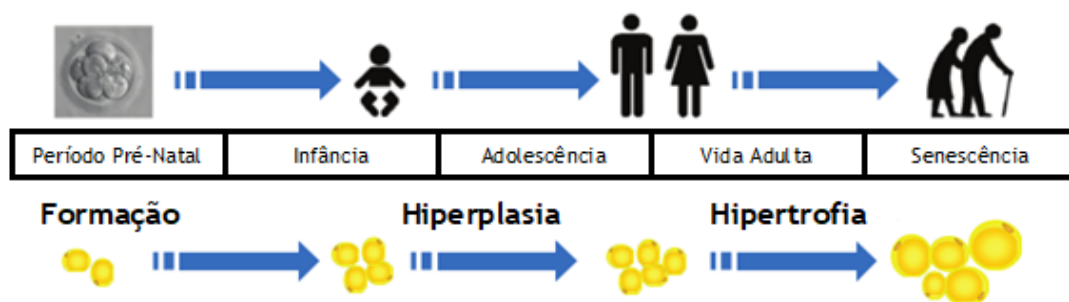
A expansão do tecido adiposo é um processo biológico meticulosamente regulado, uma vez que tanto o seu excesso - excesso de peso e obesidade - como a sua ausência total - lipodistrofia - estão associados a alterações metabólicas severas (8). O aumento do tecido adiposo é determinado essencialmente por dois mecanismos: (i) hipertrofia - aumento do tamanho/volume da célula; (ii) e hiperplasia - aumento do número de células (8,64).

Durante o decurso de vida, os pré-adipócitos presentes no estroma do tecido adiposo podem diferenciar-se em adipócitos maduros - em resposta ao fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), lípidos, glucocorticoides, grelina e outros sinais - e permitindo desta forma a expansão hiperplásica do tecido adiposo quando é necessária uma maior reserva de energia sob a forma de gordura - fenómeno designado adipogénese (8,64). Além da expansão hiperplásica, os adipócitos maduros podem tornar-se também hipertrofiados, devido à acumulação excessiva de triacilgliceróis, ampliando o seu tamanho em períodos em que há um balanço energético positivo (64).

A insulina é um importante regulador da hipertrofia dos adipócitos, mas não da hiperplasia - uma vez que os pré-adipócitos possuem poucos recetores para a insulina(8).

Os precursores dos adipócitos são estabelecidos durante o período pré-natal, sendo que após o nascimento e durante a adolescência ocorre um aumento do número de adipócitos (representando por isso um período crítico para o desenvolvimento subsequente de obesidade), variando pouco durante a idade adulta e velhice, fase da vida em que o tecido adiposo cresce principalmente pela hipertrofia dos adipócitos (Figura 2) (8). Durante períodos de balanço energético positivo (como ocorre nas situações de sobrealimentação e sedentarismo), a expansão do tecido adiposo dá-se essencialmente à custa da hipertrofia dos adipócitos (8).

A expansão do tecido adiposo em indivíduos obesos está associada a uma diminuição da função mitocondrial, alterações nas proteínas de membrana, maior morte celular e inflamação, pelo que a obesidade não se caracteriza apenas por um aumento do número e tamanho dos adipócitos, mas por outras alterações concomitantes, que acabam por ser também responsáveis pelas diversas complicações: (i) fibrose do tecido adiposo; (ii) estado crónico de inflamação; (iii) e alteração do perfil de adipocinas secretadas (8).



**Figura 2 - Cronologia da expansão do tecido adiposo.** As células progenitoras do tecido adiposo originam-se no período pré-natal. Durante a infância e adolescência, ocorre hiperplasia dos adipócitos, que diminui durante a adolescência e permanece estável durante a idade adulta, quando estes sofrem essencialmente hipertrofia (revisiting).

## 4.2. Fibrose do tecido adiposo

O tecido adiposo contém fibroblastos, que produzem componentes para a matriz extracelular (9). A remodelação da matriz extracelular está dependente de um equilíbrio delicado entre a síntese dos seus componentes - como os colagénios - e a sua degradação - pelo sistema fibrinolítico e metaloproteases de matriz (8). Os adipócitos estão envolvidos por uma matriz extracelular singular (que incluiu vários tipos de colagénio, lamininas, fibronectina e proteoglicanos), que não fornece apenas suporte mecânico, mas participa também em diversos eventos de sinalização (8).

A manutenção de uma flexibilidade elevada da matriz extracelular permite que o tecido adiposo se expanda de forma saudável (8). Contudo, a obesidade está associada a uma remodelação anormal da matriz extracelular que leva a uma diminuição da sua flexibilidade, com conseqüente disfunção dos adipócitos (8,9). Um dos fenómenos que pode desencadear uma acumulação de componentes da matriz extracelular é a hipóxia do tecido adiposo, que em última instância pode levar a fibrose - síntese exacerbada de componentes fibrilares, como os colágenos I, III e VI (8,9). A hipoxia é também responsável por um aumento no recrutamento e ativação de macrófagos, que produzem vários fatores que, quando entram em contacto com os pré-adipócitos, levam a uma alteração do seu fenótipo, com produção de compostos fibróticos (8).

A fibrose anormal no tecido adiposo limita a sua normal expansão, pelo que quando em períodos de balanço energético positivo a capacidade de expansão é excedida, ocorre acumulação ectópica de tecido adiposo, em locais em que o depósito é mais prejudicial, como o fígado, pâncreas, miocárdio, músculo esquelético e vasos sanguíneos (8).

## 4.3. Estado crónico de inflamação

O tecido adiposo é não só um órgão endócrino ativo, sendo também um órgão com importante função imune (63). A obesidade pode levar a alterações da composição celular do tecido adiposo, assim como modular fenótipos celulares individuais (9).

A inflamação consiste numa sequência ordenada de eventos projetados para manter a homeostasia de tecidos e órgãos, constituindo uma resposta protetora a lesão ou destruição tecidual, tendo como função a eliminação ou inativação tanto do agente lesivo como do tecido destruído (65). Contudo, quando esta resposta é mantida de forma prolongada e sem um agente nocivo causal, pode tornar-se lesiva (8,65).

No tecido adiposo estão presentes macrófagos, que podem ser classificados de acordo com os seus marcados celulares e perfil secretório em: M1 ou “clássicos” e M2 ou “alternativos” (8).

Os macrófagos M1 são importantes no combate a infeções bacterianas e virais, são ativados pelo interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) e por lipopolissacarídeos e secretam citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL) 1 beta, IL-6 e grandes quantidades de óxido nítrico (NO) (8). Em oposição, os macrófagos M2 estão

associados a respostas anti-inflamatórias, infecções helmínticas, remodelação tecidual, fibrose e progressão tumoral, são ativados pela exposição à IL-14 e à IL-13, e secretam fatores imunossupressores, como a IL-10 ou o agonista do recetor da interleucina 1 (8).

O excesso de peso e conseqüente obesidade está diretamente associado a um aumento do número de macrófagos no tecido adiposo, assim como a um switch de um fenótipo anti-inflamatório M2 para um estado pró-inflamatório M1 (8,63).

A hipertrofia e/ou hiperplasia do tecido adiposo pode levar a rarefação capilar, com conseqüente hipoxia local (8,9). A restrição do fluxo sanguíneo que irriga o tecido adiposo pode levar a necrose dos adipócitos induzida pela isquemia, com subsequente aumento do recrutamento de macrófagos e formação das estruturas típicas em forma de coroas em torno dos adipócitos (9).

Indícios recentes mostraram que a obesidade também induz uma resposta do sistema imunitário envolvendo outros tipos de células imunes, que incluem neutrófilos, eosinófilos, células B e T, mastócitos e células dendríticas, agravando desta forma ainda mais a inflamação sistêmica e contribuindo para o desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade (8).

#### **4.4. Perfil de adipocinas secretadas alterado**

As adipocinas (ou adipocitocinas) produzidas pelas células do tecido adiposo estão envolvidas em diversos processos e mecanismos biológicos e são por isso responsáveis por regular a homeostase energética, o apetite/saciedade, a função reprodutiva e a sensibilidade à insulina e por influenciar de forma autócrina, parácrina e endócrina funções neuroendócrinas, endoteliais, imunológicas, hematológicas, angiogénicas e vasculares (66).

Existem inúmeras adipocinas, que podem ser agrupadas de acordo com as suas características/funções (8).

A obesidade está associada a uma alteração no perfil de adipocinas secretadas, havendo uma regulação positiva de adipocinas pró-inflamatórias - como a leptina e o TNF- $\alpha$  - e uma regulação negativa da adipocinas anti-inflamatórias - como a adiponectina (8,9).

##### **4.4.1. Adiponectina**

A adiponectina é uma proteína produzida quase exclusivamente pelos adipócitos, sendo muito abundante no plasma sanguíneo (3-30  $\mu\text{g/ml}$ ), representando aproximadamente 0,01% do total de proteínas plasmáticas (9,14,67). Com a exceção de casos severos de desnutrição e em recém-nascidos, existe uma forte correlação negativa entre a concentração plasmática de adiponectina e massa de tecido adiposo, pelo que indivíduos obesos apresentam níveis plasmáticos de adiponectina diminuídos (9,14).

A adiponectina tem várias funções, nomeadamente: protege o endotélio vascular, inibindo a agregação plaquetar e a trombose e reduzindo o stress oxidativo; aumenta a sensibilidade celular à insulina, diminui a absorção de ácidos gordos não esterificados e reduz a gliconeogénese; regula igualmente o gasto energético e o peso corporal (14,65).

A adiponectina parece também modular a função e o fenótipo dos macrófagos, levando à resolução da inflamação (67). É também responsável por estimular a secreção de citocinas anti-inflamatórias pelos macrófagos como a IL-10 (67).

Os adipócitos hipertrofiados encontrados nos indivíduos obesos produzem pouca quantidade de adiponectina, mas apresentam uma produção aumentada de fatores pró-inflamatórios, como o TNF- $\alpha$  e a IL-6, que, por sua vez, inibem a produção de adiponectina (9,65,67). Além disso, a hipoxia e o stress oxidativo encontrados no tecido adiposo expandido também contribuem para a diminuição de produção de adiponectina em indivíduos obesos (9,67).

Assim, em indivíduos obesos, a adiponectina é incapaz de proteger contra as disfunções metabólicas associadas à obesidade, uma vez que se apresenta diminuída (9).

#### 4.4.2. SFRP5

A *Secreted frizzled-related protein 5* (SFRP5) é uma adipocina com efeitos positivos na função metabólica (nomeadamente na sensibilização celular à insulina), possuindo também propriedades anti-inflamatórias (9,13,67). O gene SFRP5 é mais expresso no tecido adiposo do que em outros tecidos (13). Contudo, é expresso em menor quantidade em indivíduos com insulinoresistência e com DM2, sendo que os níveis plasmáticos de SFRP5 apresentam uma correlação negativa com o IMC e com o rácio cintura-anca (13).

Um défice em SFRP5 parece estar associado a um aumento dos macrófagos no tecido adiposo branco, com aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-6 (9,67).

Desta forma, um défice de SFRP5 exacerba a resposta inflamatória e a insulinoresistência em situações de obesidade, estando a perda de peso associada a um aumento dos níveis plasmáticos de SFRP5 (13,67).

#### 4.4.3. Leptina

A leptina é responsável pela regulação da homeostasia energética e dos comportamentos alimentares, inibindo o apetite e o consumo alimentar e estimulando o gasto de energia (9,13). É abundantemente expressa no tecido adiposo, sendo essencialmente produzida pelos adipócitos (9,13). A sua concentração plasmática correlaciona-se com a massa de tecido adiposo (podendo a sua produção estar até 7 vezes aumentada em indivíduos obesos), mas os indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina sem as respostas anoréxicas esperadas - sugerindo a presença de resistência à leptina (9,14). A leptina apresenta também um papel importante na regulação da homeostasia da glicose - independente das suas ações anoréxicas - melhorando a sensibilidade à insulina nos hepatócitos e células de músculo esquelético, regulando a função das células  $\beta$  pancreáticas (13).

Adicionalmente, apresenta efeitos pró-inflamatórios: não só estimula a produção de citocinas inflamatórias - IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  - como também inibe a produção de citocinas anti-inflamatórias - IL-4 (9,13).

#### 4.4.4. TNF- $\alpha$

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória que apresenta um papel muito importante em doenças inflamatórias e autoimunes (9,13).

Está implicado na patogênese da insulinoresistência, prejudicando a ação da insulina nos hepatócitos e no tecido adiposo e diminuindo a oxidação de ácidos gordos nos hepatócitos e nas células musculares lisas (14).

Os níveis de TNF- $\alpha$  estão aumentados no plasma e no tecido adiposo de indivíduos obesos, uma vez que a fração vascular estromal do tecido adiposo está infiltrada por macrófagos M1 - a principal fonte de TNF- $\alpha$  do tecido adiposo (9,14).

Assim, o TNF- $\alpha$  faz também parte de uma complexa rede inflamatória, sendo capaz de iniciar cascatas de inflamação através da estimulação de citocinas que controlam a síntese e expressão de outras citocinas, hormonas e recetores (13).

#### 4.4.5. IL-6 e IL-18

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória com um papel importante na regulação da resposta inflamatória (9,65).

Aproximadamente um terço (10%-35%) da IL-6 encontrada no plasma sanguíneo é produzida pelo tecido adiposo branco, sendo que a sua produção apresenta uma correlação positiva com o IMC - uma vez que é em grande parte produzida pelo tecido adiposo, quando este se encontra hipertrofiado, também a sua produção está aumentada (9,13,14).

A IL-6 é particularmente importante na resposta inflamatória de fase aguda estimulando a produção de fibrinogénio e proteína c-reativa, a libertação de leucócitos e plaquetas da medula óssea para a circulação e ativação da hemostase e cascata de coagulação (65).

Indivíduos obesos apresentam um aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 (e a perda de peso está associada a uma diminuição destes), o que contribui para o estado crónico de inflamação presente na obesidade (9).

Outras interleucinas pró-inflamatórias estão aumentadas em indivíduos com obesidade, nomeadamente a IL-18 (9,13). Os níveis séricos de IL-18 estão aumentados em indivíduos obesos (diminuindo com a diminuição do peso) e também em lesões ateroscleróticas - o que indica instabilidade das placas (9,13). A IL-18 parece assim estar associada a um aumento da expressão de moléculas endoteliais de adesão celular, a infiltração por macrófagos da parede dos vasos sanguíneos e a disfunção vascular (9).

#### 4.4.6. Resistina

A resistina está associada à ativação de processos inflamatórios (9). Parece promover a expressão de TNF- $\alpha$  e IL-6, opondo-se diretamente aos efeitos anti-inflamatórios da adiponectina no endotélio vascular (9).

A sua produção ocorre principalmente nos macrófagos e nos monócitos, estando aumentada quando há um excesso de consumo alimentar e na obesidade (9,14).

#### 4.4.7. RBP4

A proteína ligadora do retinol 4 (RBP4) é um fator produzido pelos hepatócitos e envolvido no transporte de retinol (vitamina A) pelo corpo humano (9,13). É também secretada por adipócitos e macrófagos, afetando a sensibilidade celular à insulina e a homeostasia da glicose (9,13).

Em indivíduos obesos, a RBP4 é preferencialmente produzida pelo tecido adiposo visceral, estando associada à expansão do tecido adiposo intra-abdominal (13).

Níveis aumentados da sua concentração plasmática (como ocorre na obesidade) estão associados a alterações coincidentes com o síndrome metabólico: HTA, dislipidemia e aumento do IMC (9,14).

Além disso, a RBP4 está também relacionada com fatores inflamatórios (13,14).

#### 4.4.8. ANGPTL2

A proteína semelhante à angiopoietina 2 (ANGPTL2) é um mediador inflamatório derivado dos adipócitos que promove a inflamação e a insulinoresistência (9,13).

O aumento da expressão de ANGPTL2 no tecido adiposo leva a uma exacerbação do processo inflamatório, com ativação da resposta inflamatória por parte das células endoteliais, monócitos e macrófagos (9).

Os níveis de ANGPTL2 na circulação são também um fator de risco independente para a DM2, estando positivamente correlacionados com o seu desenvolvimento (13).

#### 4.4.9. PAI-1

O inibidor dos ativadores do plasminogênio 1 (PAI-1) é um inibidor primário da fibrinólise, estando os seus níveis plasmáticos aumentados na obesidade (13). É sintetizado pelos adipócitos e por outras células da porção vascular do estroma, como os pré-adipócitos, fibroblastos, células do endotélio vascular e por várias células do sistema imunitário (13).

O PAI-1 atua também na regulação da expressão de fatores inflamatórios, como a IL-8 e o leucotrieno B4 (13).

#### 4.4.10. CCL2/MCP-1

A proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1)/ligante da quimiocina (motivo C-C) 2 (CCL2) são quimiocinas que apresentam um papel extremamente importante na regulação da migração e recrutamento seletivo de monócitos, neutrófilos e linfócitos (13).

A expressão de CCL2/MCP-1 está aumentada no tecido adiposo visceral e subcutâneo em indivíduos obesos, pelo que inicia a resposta inflamatória associada ao tecido adiposo por atrair células inflamatórias da corrente sanguínea para o tecido adiposo (13). Além de aumentar o recrutamento de macrófagos, a CCL2/MCP-1 é também responsável pela alteração do seu fenótipo (13).

Foi também reportado que a CCL2/MCP-1 produzida por adipócitos pode estimular a resposta inflamatória por si só, independentemente do recrutamento de células inflamatórias (13).

## 5. Doença Renal Crônica

A obesidade, além de aumentar o risco para o surgimento de diversas complicações, é um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) (68). A HTA e a DM2, que ocorrem com frequência associadas à obesidade, são as causas mais comuns para o desenvolvimento de DRC (11). Mas a obesidade não está apenas indiretamente associada ao desenvolvimento de DRC (por ser um fator de risco para a HTA e DM2), sendo em si só um fator de risco independente para o seu desenvolvimento e progressão (11,68).

Assim, associado ao marcado aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade em todo o mundo, tem-se assistido a um aumento da prevalência de DRC - estima-se que afete atualmente mais de 10% da população mundial (11,69). Estima-se que 50% dos doentes com DM2 irão desenvolver DRC, estando o excesso de peso e a obesidade associados a um risco aumentado de desenvolvimento de DRC em 40% e 83%, respectivamente - a obesidade em si está associada a um risco aumentado em 23% de desenvolvimento de DRC (11,69). O excesso de peso agrava também a progressão da doença - doentes obesos, mesmo sem HTA ou DM2, têm um risco 3 vezes maior de evoluir para doença renal crônica terminal (em estágio 5) (68).

O IMC é um parâmetro fácil de calcular, sendo o mais utilizado para definir o excesso de peso e obesidade (15). Contudo, apresenta algumas limitações, que tomam particular relevância para a DRC, nomeadamente o facto de ser uma estimativa pobre para a distribuição corporal de tecido adiposo e de não distinguir entre tecido adiposo e massa muscular (11,70). Assim, a circunferência abdominal é um melhor preditor da adiposidade visceral e desta forma está melhor correlacionada com o desenvolvimento de DRC - indivíduos com circunferência abdominal aumentada têm um risco aumentado de apresentarem uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), independentemente de de acordo com o seu IMC, apresentarem um peso normal, excesso de peso ou obesidade (11).

A obesidade (e a adiposidade visceral) está desta forma associada a diversas complicações renais, como nefropatia diabética, carcinoma de células renais e nefrolitíase (71).

Mas a obesidade não se limita a agravar a progressão de outras doenças renais como a nefropatia por imunoglobulina (Ig) A ou agenesia renal unilateral, induzindo também alterações renais características, levando ao desenvolvimento de DRC, através de uma entidade particular - glomerulopatia associada à obesidade (GAO) (71,72). A prevalência de GAO tem evoluído de forma progressiva: entre 1986-1990 era de 0,2%; progredindo para entre 2,0% entre 1996-2000; sendo que em 2001-2015 aumentou para 2,7% (69,73).

## 5.2. Classificação

Os rins têm como principais funções a secreção e reabsorção de nutrientes e eletrólitos, a excreção de substâncias tóxicas endógenas e exógenas, a regulação do volume, da pressão e do pH do sangue e a secreção de hormonas (74).

A DRC surge como resultado de alterações irreversíveis da função e estrutura renal, ao longo de meses a anos (12). A TFG é o melhor indicador disponível para avaliar a função renal, consistindo na quantidade total de fluido filtrado pelos nefrónios funcionantes por unidade de tempo (12).

A definição e a classificação da DRC tem mudado ao longo do tempo, sendo que as *guidelines* internacionais atuais definem DRC como uma diminuição da função renal - demonstrada como uma  $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  - e/ou marcadores de lesão renal - albuminúria ( $\geq 30 \text{ mg/g}$ ) e/ou rácio albumina:creatinina aumentado, alterações no sedimento urinário, alterações eletrolíticas ou outras por disfunção tubular, alterações histológicas, alterações estruturais detetadas por imagiologia ou história de transplante renal - por pelo menos 3 meses, independentemente da causa (12,75).

A DRC é classificada em 5 estadios de acordo com a TFG - de G1 a G5 (tabela 3) (12,75,76). Além da TGF, o grau de albuminúria - A1, A2 e A3 - é também importante para classificar a DRC e avaliar o seu prognóstico (75,76). Quando a TFG é inferior a  $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (estadio 5) o doente atingiu um estado de DRCT, em que os seus rins são efetivamente incapazes de realizar as suas funções, o que é incompatível com a vida a longo prazo (12). Apresentam-se então duas opções: tratamento de substituição renal (na forma de diálise ou transplante renal) ou tratamento conservativo (paliativo/não-dialítico) (12).

Apesar de a obesidade influenciar a função renal através de vários mecanismos (como a HTA e a DM2), está associada à GAO, que consiste numa entidade particular com proteinúria, glomerulomegalia, uma forma secundária de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e diminuição da função renal (72-74). A GESF consiste num padrão histológico partilhado por diversas patologias, podendo ser classificado em primário (idiopático) ou secundário - sendo em 80% dos casos primário (72).

Os critérios para o diagnóstico de GAO consistem num  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (em média, os doentes com GAO têm um IMC de  $41,7 \text{ kg/m}^2$ , sendo que 46% têm obesidade grau I ou II e 54% têm obesidade grau III) e a presença de glomerulomegalia, com ou sem GESF (73).

Tabela 3 - Classificação e Prognóstico da DRC de acordo com a TFG e albuminúria. Adaptado de (74-76)

			Categorias de albuminúria persistente		
			Descritores e intervalos		
			A1	A2	A3
			Normal a moderadamente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )					
Descritores e intervalos					
G1	Normal ou aumentada	≥90			
G2	Ligeiramente diminuída	60-89			
G3a	Ligeira a moderadamente diminuída	45-59			
G3b	Moderada a severamente diminuída	30-44			
G4	Severamente diminuída	15-29			
G5	Falência Renal	<15			

	DRC de baixo risco *
	DRC de médio risco
	DRC de alto risco
	DRC de muito alto risco

\* sem DRC se ausência de outros marcadores de lesão renal

### 5.3. Fisiopatologia

Os mecanismos exatos que ligam a obesidade ao desenvolvimento de DRC, em particular da GAO, não estão completamente definidos, mas a obesidade parece resultar, por si só, em alterações na função e estrutura renal (69). Vários fatores potenciais têm sido descritos e associados à fisiopatologia da GAO, nomeadamente: hiperfiltração pelos glomérulos, hipertensão sensível ao sódio, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (72). Muitos outros possíveis mecanismos patogénicos parecem também estar envolvidos no desenvolvimento de DRC em indivíduos obesos - como diminuição do péptido natriurético auricular e hiperinsulinemia - contudo, a dimensão real do seu contributo ainda está por esclarecer (72).

#### 5.3.1. Hiperfiltração e Hipertensão

Em indivíduos obesos há um aumento da reabsorção renal de sódio ( $\text{Na}^+$ ), que é um dos fatores envolvidos num dos mecanismos fundamentais para o desenvolvimento de GAO - hiperfiltração e hipertensão (71,74).

O aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  está associado a um aumento da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) renal, ativação do SRAA e a alterações das forças mecânicas intrarrenais (74). Este último é de facto o principal fator contribuidor para este mecanismo, sendo causado pelo aumento da matriz extracelular renal, que leva a compressão da ansa de Henle, diminuindo o volume de sangue que chega à *vasa recta* e conseqüentemente a um aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  (71,74). Há também uma diminuição da quantidade de  $\text{Na}^+$  e cloro que chega às células da mácula densa dos túbulos distais, o que aumenta ainda mais a reabsorção da  $\text{Na}^+$  na ansa de Henle (74).

A resposta compensatória renal para o aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  (e de água associado) através do aumento do fluxo sanguíneo renal, da TFG e causando HTA, resulta em hiperperfusão (74). O mecanismo de feedback tubuloglomerular leva também à vasodilatação da arteríola aferente, de forma a normalizar a quantidade de solutos que chega aos túbulos distais (74).

A manutenção de hiperfiltração glomerular persistente leva em última instância a esclerose glomerular e a DRC (71,74).

#### 5.3.2. Adipocinas

A obesidade está associada a uma alteração do perfil de adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, nomeadamente a um aumento na produção de leptina, que parece acarretar conseqüências importantes a nível renal (69).

A leptina é filtrada pelo glomérulo, sendo depois reabsorvida, uma vez que os rins possuem recetores para a leptina, principalmente localizados na medula renal e nos túbulos contornados proximais (74,77). Uma exposição renal prolongada a hiperleptinemia associa-se a HTA em indivíduos obesos, através de diferentes mecanismos (11,74). Por um lado, leva a ativação do SNS renal, com conseqüente desenvolvimento de hipertensão (71). Por outro,

parece associar-se a um aumento da atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, levando a um aumento da reabsorção renal de sódio (74). Além disso, estados crônicos de hiperleptinemia parecem também estar ligados a alterações da estrutura renal tipicamente encontradas na GAO - expansão da matriz extracelular e espessamento da membrana basal glomerular (MBG), com evolução para glomeruloesclerose (11,74). Isto porque a exposição a níveis elevados de leptina leva a um aumento da expressão do fator de crescimento transformador glomerular-β1 (TGF-β1), com consequente aumento da deposição de colagénio (74,77). Este efeito parece estar também associado à presença de proteinúria, manifestação frequente em doentes com GAO (77). A hiperleptinemia está também associada ao desenvolvimento de DRC na ausência de obesidade, podendo ser não só um mecanismo causal mas também uma consequência da falência renal - isto porque mesmo doentes não obesos com DRCT apresentam um aumento da concentração plasmática de leptina (74).

A obesidade está também associada a uma diminuição da concentração plasmática de adiponectina - uma adipocina produzida no tecido adiposo, com recetores presentes nos glomérulos (em particular nos podócitos) e nos túbulos contornados proximais (69,74). A hipoadiponectinemia está assim associada a disfunção renal e a DRC, podendo a adiponectina ser utilizada como um preditor da TFG e da DRC (74). Além de haver uma diminuição da produção de adiponectina em indivíduos obesos, há também um aumento da sua excreção renal, que se associa a um aumento da albuminúria (11,74). Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, a diminuição da adiponectina leva a um aumento dos sinais inflamatórios e do stress oxidativo, que causam algumas das lesões renais estruturais presentes na GAO - apagamento dos pedicelos dos podócitos, hipertrofia glomerular e fibrose tubulointersticial (11,69,74,77).

Existe outras adipocinas com ação renal, como a resistina - esta ativa processos inflamatórios, sendo que o seu aumento está associado a aumento do rácio albumina:creatinina e a diminuição da TFG (74).

### 5.3.3. SRAA

Dados recentes sugerem que o tecido adiposo contém todos os componentes do SRAA, sendo capaz de produzir angiotensinogénio e angiotensina II (11,74). O tecido adiposo parece contribuir para as elevadas concentrações plasmáticas dos vários componentes do SRAA nos indivíduos obesos (74). Ademais, a estimulação do SRAA é inapropriadamente elevada quando comparada com a expansão de volume encontrada em indivíduos obesos (71).

Assim, o SRAA parece estar envolvido na génese da GAO por dois mecanismos (77). Por um lado, aumenta a reabsorção de Na<sup>+</sup> e de água nos túbulos renais, resultando numa diminuição dos solutos que chegam à mácula densa, desativando o feedback tubuloglomerular, levando a vasodilatação das arteríolas aferentes e vasoconstrição das eferentes e consequentemente aumentando o mecanismo de hiperfiltração glomerular e hipertensão (69,77). Por outro lado, devido à produção de espécies reativas de oxigénio, parece lesar diretamente os podócitos (77).

## 5.4. Alterações Estruturais

As alterações na estrutura renal em doentes com GAO incluem glomerulomegalia, GESF, alterações nos podócitos, expansão mesangial, espessamento da membrana basal glomerular e algumas alterações intersticiais, acompanhadas por alterações vasculares (Figura 3) (72).

A glomerulomegalia (Figura 3A) parece ser a lesão inicial encontrada em doentes com GAO (77). A identificação de glomerulomegalia requer a realização de biopsia renal, com medição do diâmetro de todos os glomérulos na amostra ou dos que foram seccionados pelo hilo (73). Sendo critério, todos os doentes com GAO apresentam um aumento do diâmetro glomerular, sendo nos indivíduos obesos em média 34% maior do que em indivíduos com peso normal (73).

Já a GESF é definida histologicamente como uma obliteração dos capilares glomerulares causada por consolidação segmentar do tufo glomerular por matriz extracelular (73,78). Na GAO, as lesões segmentares escleróticas afetam tipicamente os glomérulos hipertrofiados (73). Entre os 5 subtipos histológicos de GESF, as lesões observadas na GAO são maioritariamente perihilares - localizadas no pólo vascular glomerular (Figura 3C) (73,78). Esta predileção por lesões escleróticas perihilares parece refletir o aumento da pressão de ultrafiltração (diferença entre a pressão capilar glomerular hidrostática e oncótica) na arteríola aferente em relação à arteríola eferente (73). Além da glomerulomegalia, a biopsia renal de doente com GAO pode assim mostrar também um aumento do diâmetro da arteríola aferente e dos capilares glomerulares (Figura 3D) (73). Na GESF são atingidos menos de 50% dos glomérulos, sendo que a GAO tende a ter menos glomérulos afetados que a GESF primária - na GAO são afetados em média 12% dos glomérulos (variando entre 3-50%), enquanto que na GESF primária são afetados em média 39% dos glomérulos (72,73).

Um conjunto de alterações essenciais que ocorre na GESF consiste na lesão dos podócitos - uma vez mais, menos severa na GAO que na GESF primária (72,78). A glomerulomegalia (com consequente aumento do diâmetro e da área superficial glomerular) exerce uma forte tensão mecânica nos podócitos diferenciados - que tentam cobrir o glomérulo em expansão (69,78). Isto leva a uma resposta adaptativa de hipertrofia dos podócitos - mas como estes não se conseguem multiplicar e apresentam uma capacidade limitada de se hipertrofiarem, a tensão exercida pela expansão glomerular torna-se insuportável (73). Alguns podócitos hipertrofiados falham e desprendem-se, produzindo desnudação localizada da MBG (73,78). Estes locais são então cobertos por células parietais, com ulteriores adesões à cápsula de Bowman, levando à formação de condições propícias ao desenvolvimento de esclerose segmentar (73,78).

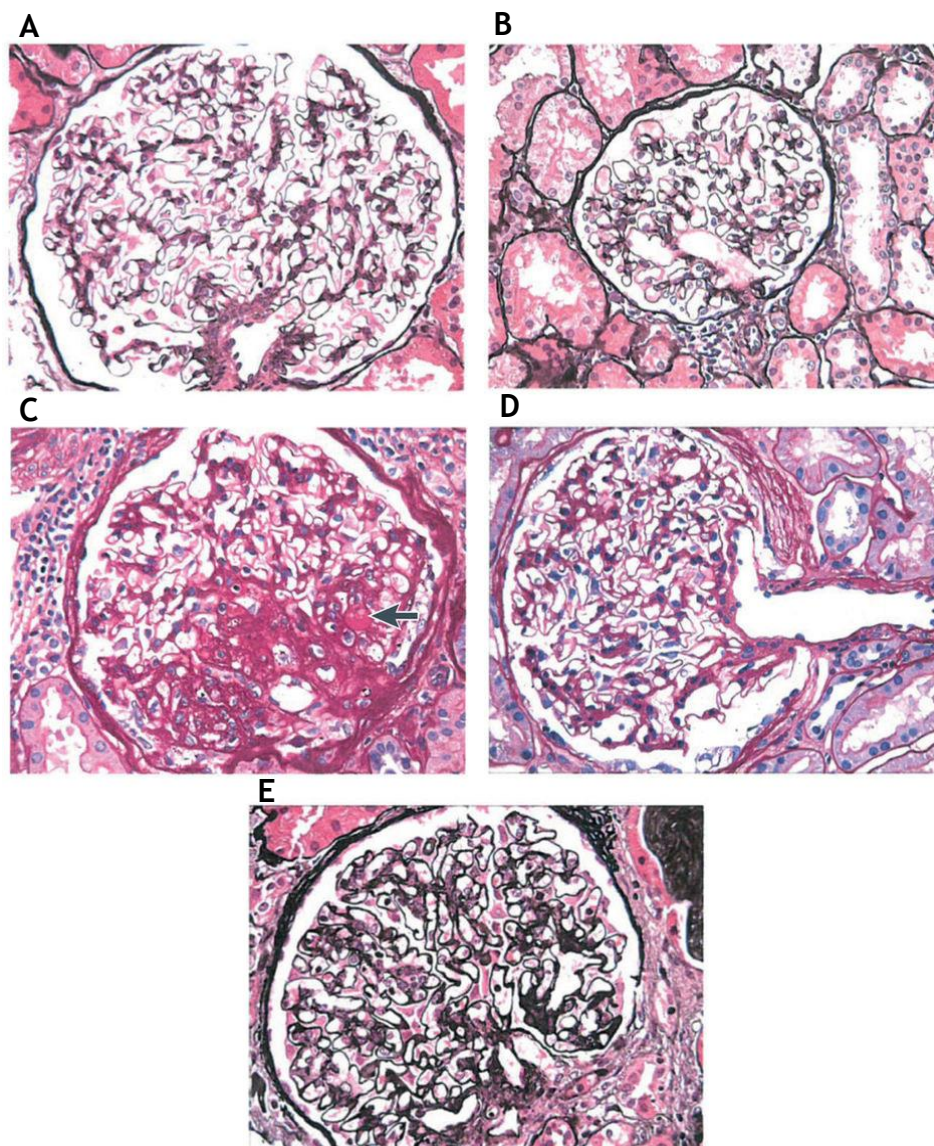
Uma característica distintiva e útil para o diagnóstico de GAO é a presença de um apagamento dos pedicelos dos podócitos, observada através de microscopia eletrónica (73). Este apagamento é relativamente ligeiro, quando comparado com o encontrado na GESF primária - 40% na GAO e 75% na GESF primária (73). A largura dos pedicelos também está aumentada, sendo mais pronunciada na GESF primária que na GAO (73).

Cerca de 50% dos doentes com GAO apresentam também algumas alterações “*diabetóides*”, apesar de não apresentarem evidências clínicas de insulinoresistência (73).

Na GAO pode haver expansão mesangial focal ou difusa e espessamento da MBG (Figura 3E), alterações semelhantes às que ocorrem na nefropatia diabética (73).

À medida que as lesões glomerulares progridem, ocorre também atrofia tubular e fibrose intersticial (78). A presença de gotículas de reabsorção proximal demonstra um aumento do tráfego tubular de albumina e de outras proteínas, o que contribui para o agravamento da progressão da lesão tubulointersticial (78).

Já o estudo por imunofluorescência da amostra de biópsia renal revela a presença de depósitos inespecíficos de IgM e da fração C3 do complemento nas lesões de esclerose, não se encontrando depósitos de imunocomplexos (73).



**Figura 3 - Características histológicas da GAO.** A - os doentes apresentam glomerulos hipertrofiados quando comparados com B - glomerulos de doentes não obesos; C - lesões de esclerose segmentares (seta) perihilares; D - dilatação da arteríola aferente e dos capilares glomerulares perihilares; E - expansão mesangial e espessamento da MBG. Adaptado de "Z".

## 5.5. Manifestações Clínicas

O grau de função renal em indivíduos com GAO depende do tempo decorrido até ao diagnóstico (77).

O primeiro e mais característico sinal de envolvimento renal em doentes obesos com GAO consiste em albuminúria ou proteinúria isolada, que pode preceder a diminuição da função renal (demonstrada por uma diminuição da TFG) em vários anos (11,73,77). Doentes com excesso de peso ou obesidade apresentam um risco aumentado em 43-56% de desenvolverem proteinúria detetada por tira-teste urinária, quando comparados com indivíduos com IMC<25 kg/m<sup>2</sup> - há desta forma uma correlação positiva entre a incidência de proteinúria e o grau de obesidade (11,71). Para além disso, cerca de 10-41% dos indivíduos obesos apresenta proteinúria e cerca de 12-43% apresentam albuminúria (77). O grau de proteinúria pode variar bastante, de não-nefrótica até à faixa nefrótica (10-48%) - mas ao contrário do que acontece com os doentes com GESF primária, os doentes com GAO não apresentam os sinais e sintomas típicos do síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia ou dislipidemia severa) (72,73,77). Mesmo com proteinúria nefrótica, apenas 0-6% dos doentes com GAO apresenta um síndrome nefrótico completo - o que pode ser explicado pelo tipo de lesões dos podócitos e pela evolução lenta características da GAO (73). A ausência de um síndrome nefrótico completo apesar da proteinúria na faixa nefrótica nos pacientes com GAO tem fortes implicações clínicas - o aumento progressivo da proteinúria pode ocorrer sem ser detetado durante vários anos, adiando o diagnóstico, que muitas vezes ocorre numa fase já muito avançada da doença (73). Por outro lado, esta característica apresenta a vantagem de permitir distinguir a GAO de outras formas de GESF (uma vez que apenas a GAO costuma cursar com proteinúria que mesmo na faixa nefrótica não se manifesta num síndrome nefrótico completo (73).

Outros achados comuns nos indivíduos com GAO são a dislipidemia - 70-80% dos doentes - e a HTA - 50-75% dos doentes (73). A dislipidemia pode agravar a GAO, uma vez que as lipoproteínas filtradas apresentam efeitos danificadores/tóxicos nos glomérulos e em particular no interstício, estando envolvida na atrofia tubular e fibrose intersticial (71). Já a HTA, extremamente importante para o desenvolvimento e progressão de GAO para DRC, está presente em 50% dos indivíduos obesos e está diretamente relacionada com o grau de obesidade (71). A HTA é aliás, juntamente com a DM2, a principal causa de DRC em todo o mundo (12).

Adicionalmente, cerca de 5-26% dos doentes pode apresentar hematuria microscópica (77).

Na ausência de intervenção terapêutica, a evolução clínica da GAO caracteriza-se por uma progressão estável e lenta da proteinúria (73). Fatores como a idade, a concentração plasmática de creatinina e o valor inicial da proteinúria estão associados à progressão da GAO (73).

Assim, apesar da sua evolução indolente, um número substancial de doentes com GAO pode progredir para DRC e até DRCT (73). À medida que a DRC progride, e os rins perdem a capacidade de exercer as suas funções fisiológicas de forma eficaz, ocorre a retenção de produtos urémicos, como a ureia, creatinina, oxalatos e homocisteína (12). Apesar de os

produtos de retenção urêmica nem sempre se acumularem de forma previsível, e apesar de nem sempre a sua concentração se correlacionar com as medidas de função renal, estas toxinas afetam virtualmente todos os sistemas e órgãos do corpo humano, estando associados a diversas manifestações (12,75).

Muitas das alterações associadas à uremia são inicialmente assintomáticas, manifestando-se quando a TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (75). A diminuição da TFG é acompanhada em paralelo por danos nas funções renais de excreção e secreção, levando a distúrbios complexos, sendo que quando a TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, muitos doentes apresentam várias alterações: 75% apresenta HTA (que além de fator de risco, é também uma complicação da DRC); 50% apresentam anemia; 20% apresentam hiperparatireoidismo, hiperfosfatemia e acidose; e 5-10% apresentam hipocalcemia e hipoalbuminemia (12,75). A desnutrição e a inflamação são também comuns na DRC, assim como sintomas inespecíficos (fadiga, cansaço e fragilidade), que podem estar relacionados com a DRC ou com comorbidades (75). Em alguns casos pode mesmo haver comprometimento do SNC e periférico, com a presença de neuropatia periférica, síndrome das pernas inquietas, distúrbios do sono e dano cognitivo (75).

## 6. Conclusão

O excesso de peso e a obesidade têm visto a sua prevalência aumentar em pouco tempo, de forma substancial e generalizada (1). Apesar de ser mais prevalente em regiões mais desenvolvidas - Europa, América e Australásia - afeta particularmente os indivíduos mais vulneráveis - de baixo grupo socioeconómicos e do sexo feminino (1,22). Tem fortes implicações a nível económico - comparativamente a doentes com um peso normal, indivíduos obesos são responsáveis por custos com internamentos 46% maiores e 80% mais gastos com prescrição de medicamentos (79). Apresenta-se como uma pandemia, talvez das maiores que já afetou a população humana, e que representa um desafio quase sem precedentes não só para os responsáveis pela saúde pública, mas para todos os indivíduos - uma vez que ninguém é imune à obesidade (6).

É uma doença extremamente complexa, sendo um dos principais fatores de risco preveníveis para a morbilidade e mortalidade mundial - um indivíduo com obesidade mórbida tem uma redução na esperança média de vida de 5 a 20 anos (6,10,17). O aumento simultâneo da prevalência da obesidade que tem ocorrido em quase todo o mundo parece estar principalmente relacionado com mudanças no paradigma dos estilos de vida - consumo de alimentos mais processados, economicamente mais acessíveis e mais disponíveis, associado a uma diminuição acentuada da atividade física praticada (17). Mas apesar de os fatores de risco comportamentais serem essenciais, a associação com outros fatores de risco agrava sobremaneira o desenvolvimento do excesso de peso e obesidade (27). Apesar de estarem estabelecidos vários fatores de risco - genéticos, comportamentais, socioeconómicos e ambientais - ainda não está completamente estabelecido de que forma interagem e se potenciam uns aos outros (6).

Para além das consequências sociais e económicas, os efeitos na saúde do excesso de peso e obesidade têm sido amplamente debatidos - sendo que um  $IMC > 25,00 \text{ kg/m}^2$  se associa a um aumento acentuado do risco de desenvolvimento de várias doenças (muitas das quais antes não se suspeitava sequer que estivessem relacionadas com o peso), em particular de doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes e doença renal crónica (1).

De uma forma geral, a obesidade resulta de um desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia, que leva a uma acumulação excessiva de tecido adiposo (13). Como o tecido adiposo não é todo igual, as consequências nefastas associadas à obesidade dependem não só da quantidade de tecido adiposo, mas também do seu tipo, localização e estado (patogénico) (63). Tendo em conta todos os mecanismos que ajuda a regular, a expansão patológica do tecido adiposo - como acontece na obesidade - leva a fibrose do tecido adiposo, a um estado crónico de inflamação, associado a um perfil de adipocinas secretadas alterado (8). A sobre-expressão de adipocinas pró-inflamatórias (e diminuição das adipocinas anti-inflamatórias) parece ser a ligação entre a obesidade a inflamação (65).

De facto, a inflamação é um dos mecanismos que leva a que a obesidade seja um fator de risco para o desenvolvimento de DRC (12). A obesidade leva a um aumento do volume sanguíneo total, que associado a HTA, a ativação do SNS renal e do SRAA, leva a hiperfiltração e hipertrofia glomerular, que resultam em esclerose renal e nefropatia progressiva (71,74). Assim, a ação conjunta destes mecanismos leva ao desenvolvimento da GAO, uma entidade que se não for tratada evolui para DRC (72). A GAO é patologicamente definida como a presença de um  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  e a presença de glomerulomegalia, com ou sem GESF, caracterizando-se por apresentar de uma forma consistente glomerulomegalia, lesões escleróticas predominantemente perihilares e lesões nos podócitos menos severas que outras formas de GESF, com apagamento dos pedicelos dos podócitos mais ligeiro e localizado (80).

Tendo em conta que a obesidade é um fator de risco potencialmente modificável para o desenvolvimento de DRC, estima-se que mais de um quinto dos casos de DRC nos países industrializados poderiam ser prevenidos se o excesso de peso e obesidade fossem eliminados (11,77). Desta forma, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para prevenir o surgimento da obesidade deve ser um objetivo prioritário em termos de saúde pública (77). Para indivíduos que já são obesos, devem ser estabelecidas medidas que promovam a perda de peso, de forma a prevenir ou mesmo tratar as comorbilidades associadas, incluindo a DRC (11,77). Há evidências crescentes que mostram que a perda de peso ajuda não só a reduzir a hiperfiltração glomerular e a proteinúria, como também atenua os distúrbios metabólicos associados à obesidade - HTA, dislipidemia, insulinoresistência e inflamação (77).

Para indivíduos que já apresentam DRC, o objetivo passa então pela remissão completa ou parcial da proteinúria e pela preservação da função renal (78). Assim como em outras nefropatias com proteinúria, uma redução significativa da proteinúria parece apresentar um efeito nefroprotetor na GAO (73). As medidas terapêuticas antiproteinúricas mais estudadas para prevenir e/ou retardar o desenvolvimento da GAO/DRC são o bloqueio do SRAA e o controlo e/ou redução do peso corporal, por alterações do estilo de vida - diminuição do consumo de sal ( $\text{Na}^+$ ), dieta hipocalórica e exercício aeróbico - ou mesmo cirurgia bariátrica (71,73).

Apesar daquilo que é conhecido, permanecem inúmeras dúvidas que devem ser estudadas e esclarecidas, de forma a permitir dotar a população de ferramentas que permitam que combata o agravamento de todas estas condições.

## 7. Referências

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. *World Health*. 2014;176.
3. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.
4. Peters JC, Wyatt HR, Donahoo WT, Hill JO. From instinct to intellect: The challenge of maintaining healthy weight in the modern world. Vol. 3, *Obesity Reviews*. 2002. p. 69-74.
5. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. Vol. 102, *Medical Clinics of North America*. 2018. p. 13-33.
6. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
7. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
8. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2015;309(8):E691-714.
9. Ouchi N, Parker J, Lugus J, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
10. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):161-161.
11. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: Recent findings and potential mechanisms. Vol. 43, *International Urology and Nephrology*. 2011. p. 771-84.
12. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Vol. 389, *The Lancet*. 2017. p. 1238-52.
13. Jung U, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-223.
14. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-39.

15. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):571-9.
16. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Vol. 366, *The Lancet.* 2005. p. 1059-62.
17. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011;378(9793):804-14.
18. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48.
19. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2016;43(1):121-35.
20. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2392-404.
21. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(2):459-71.
22. Devaux M, Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. *Eur J Public Health.* 2013;23(3):464-9.
23. Aitsi-Selmi A, Bell R, Shiple MJ, Marmot MG. Education modifies the association of wealth with obesity in women in middle-income but not low-income countries: An interaction study using seven national datasets, 2005-2010. *PLoS One.* 2014;9(3).
24. Levine JA. Poverty and obesity in the U.S. *Diabetes.* 2011;60(11):2667-8.
25. Papas MA, Alberg AJ, Ewing R, Helzlsouer KJ, Gary TL, Klassen AC. The built environment and obesity. Vol. 29, *Epidemiologic Reviews.* 2007. p. 129-43.
26. Boone-Heinonen J, Diez-Roux A V., Goff DC, Loria CM, Kiefe CI, Popkin BM, et al. The neighborhood energy balance equation: Does neighborhood food retail environment + physical activity environment = obesity? The CARDIA study. *PLoS One.* 2013;8(12).
27. Auchincloss AH, Mujahid MS, Shen M, Michos ED, Whitt-Glover MC, Diez Roux A V. Neighborhood health-promoting resources and obesity risk (the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Obesity.* 2013;21(3):621-8.
28. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes.* 2012;3(3):186-202.
29. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3.
30. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):110-9.

31. Almgren M, Atkinson R, He J, Hilding A, Hagman E, Wolk A, et al. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One*. 2012;7(7).
32. Christakis NA, Fowler JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *N Engl J Med*. 2007;357(4):370-9.
33. Leroux JS, Moore S, Dubé L. Beyond the “i” in the obesity epidemic: A review of social relational and network interventions on obesity. Vol. 2013, *Journal of Obesity*. 2013.
34. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Savastano S, Colao A. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. Vol. 91, *Archives of Toxicology*. 2017. p. 3469-75.
35. Haslam DW, James WPT. Obesity. In: *The Lancet*. 2005. p. 1197-209.
36. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):309-19.
37. Riobó Serván P. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):138-43.
38. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Bl. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The Evidence Report. NIH Publ. 1998;98-4083(Suppl 2):51S-209S.
39. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. In: *American Journal of the Medical Sciences*. 2001. p. 225-36.
40. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: Implications for treatment. Vol. 137, *Chest*. 2010. p. 711-9.
41. Abdeyrim A, Zhang Y, Li N, Zhao M, Wang Y, Yao X, et al. Impact of obstructive sleep apnea on lung volumes and mechanical properties of the respiratory system in overweight and obese individuals. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1).
42. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J*. 2006;28(4):763-71.
43. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med*. 2010;3:335-43.
44. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600-6.
45. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28.
46. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56(6):749-55.

47. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132.
48. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.
49. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
50. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. Vol. 32, *Endocrine Reviews.* 2011. p. 550-70.
51. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1319-40.
52. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril.* 1988;50(5):721-6.
53. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(24):2978-84.
54. Gambineri a, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(7):883-96.
55. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(3):353-64.
56. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12(501).
57. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(3):421-40.
58. WHO Europe. Weight bias and obesity stigma: considerations for the WHO European Region (2017). WHO Regional Office for Europe (WHO Europe). 2017.
59. Sikorski C, Spahlholz J, Hartlev M, Riedel-Heller SG. Weight-based discrimination: An ubiquitous phenomenon? *Int J Obes.* 2016;40(2):333-7.
60. Kahan S, Puhl RM. The damaging effects of weight bias internalization. Vol. 25, *Obesity.* 2017. p. 280-1.
61. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cint S. White, brown and pink adipocytes: The extraordinary plasticity of the adipose organ. Vol. 170, *European Journal of Endocrinology.* 2014.
62. Frühbeck G, Becerril S, Sáinz N, Garrastachu P, García-Veloso MJ. BAT: a new target for human obesity? *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(8):387-96.

63. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):343-68.
64. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose Tissue Expandability in the Maintenance of Metabolic Homeostasis. *Nutr Rev.* 2007;65(SUPPL.1).
65. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851-63.
66. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. Vol. 27, *Endocrine Reviews.* 2006. p. 449-67.
67. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74(1-2):19-30.
68. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--What Should Nephrologists Know? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1727-36.
69. Câmara NOS, Iseki K, Kramer H, Liu Z-H, Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(3):181-90.
70. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Brunei Int Med J.* 2017;13(1):1-11.
71. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal Disease in Obesity: The Need for Greater Attention. *J Ren Nutr.* 2006;16(3):216-23.
72. Amann K, Benz K. Structural Renal Changes in Obesity and Diabetes. *Semin Nephrol.* 2013;33(1):23-33.
73. D'Agati VD, Chagnac A, De Vries APJ, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: Clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Vol. 12, *Nature Reviews Nephrology.* 2016. p. 453-71.
74. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2013;305(12):F1629-36.
75. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
76. Of OJOS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol. 3, *Kidney International Supplements.* 2013.
77. Navarro Díaz M. Consequences of morbid obesity on the kidney. Where are we going? *Clin Kidney J.* 2016;9(6):782-7.
78. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2014;365(26):2398-411.
79. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: Payer- and service-specific estimates. *Health Aff.* 2009;28(5).
80. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Maiz H Ben, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35(4):176-82.