

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

Alexandra Dias Moreira

**ÍNDICES DE ADIPOSIDADE E DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: ESTUDO DA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES DE DOENÇA RENAL**

**Belo Horizonte
Escola de Enfermagem da UFMG
2017**

Alexandra Dias Moreira

**ÍNDICES DE ADIPOSIDADE E DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: ESTUDO DA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES DE DOENÇA RENAL**

Tese para a obtenção do título de doutora em
Enfermagem da Escola de Enfermagem da
UFMG

Área de concentração: Saúde e Enfermagem.

Orientador: Prof. Jorge Gustavo Velásquez
Meléndez

**Belo Horizonte
Escola de Enfermagem da UFMG
2017**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFMG

Moreira, Alexandra Dias

Índices de adiposidade e doença hepática gordurosa não alcoólica [manuscrito]: estudo da associação com marcadores de doença renal / Alexandra Dias Moreira. - 2017.

107 f.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1.Obesidade. 2.Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 3.Taxa de Filtração Glomerular. 4.Albuminúria. I.Meléndez, Jorge Gustavo Velásquez. II.Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Enfermagem. III.Título.

Escola de Enfermagem da UFMG
Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem
Av. Alfredo Balena, 190 | 30130-100
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
+ 55 31 3409-9836 | 31 3409-9889
caixa postal: 1556 | colpgrad@enf.ufmg.br



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

ATA DE NÚMERO 91 (NOVENTA E UM) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA ALEXANDRA DIAS MOREIRA D'ASSUNÇÃO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 24 (vinte e quatro) dias do mês de maio de dois mil e dezessete, às 10:00 horas, realizou-se no Auditório Maria Sinno da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da tese "ÍNDICES DE ADIPOSIDADE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES DE DOENÇA RENAL", da aluna *Alexandra Dias Moreira D'assunção*, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Jorge Gustavo Velásquez Meléndez (orientador), Roberto Marini Ladeira, Valéria Maria de Azeredo Passos, Lilian Cuppari Valle e Geraldo Bezerra da Silva Junior, sob a presidência do primeiro. Abrindo a sessão, o Senhor Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

- APROVADA;
 APROVADA COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;
 REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Senhor Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Patrícia Prata Salgado, Servidora no Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 24 de maio de 2017.

Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez
Orientador (Esc.Enf/UFMG)

Prof. Dr. Roberto Marini Ladeira
(FHEMIG)

Prof.ª. Dr.ª. Valéria Maria de Azeredo Passos
(Fac. Medicina/UFMG)

Prof.ª. Dr.ª. Lilian Cuppari Valle
(UNIFESP)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
(UNIFOR)

Patrícia Prata Salgado
Servidora no Colegiado de Pós-Graduação

Este trabalho é vinculado ao Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Epidemiologia (NIEPE) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais e ao Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto – ELSA - Brasil

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais, **Gilter e Nelci**, pelo apoio e incentivo incondicionais.*

*Aos meus irmãos, **Guilherme e André**, pelos incontáveis momentos de alegria.*

*Ao meu querido marido **Rodrigo**, pelo amor, por me apoiar em todas as etapas da minha vida e à toda a sua família pelo carinho.*

*Ao meu orientador, **prof. Jorge Gustavo**, pelos inúmeros ensinamentos, conversas, por me motivar a buscar novos conhecimentos e por acreditar em mim durante mais de uma década de trabalho.*

*À **profª. Flávia Latini**, pelas oportunidades e por ser um exemplo de profissional.*

*A todos os amigos do **ELSA-Brasil**, em especial aos professores **Roberto Marini e Sandhi Barreto**, pelo acolhimento e incontáveis contribuições ao longo do doutorado.*

*Às minhas queridas amigas na vida e na pesquisa **Crizian, Sabrina, Profª. Tatiane, Jacqueline e Fabiana** e a todos os amigos do **NIEPE, Hanrieti, Bruna, Mayara, Máira, Renzo e Otaviana** pelo trabalho diário em equipe e companheirismo.*

*À **profª. Fernanda Penido**, pela amizade de longa data e parcerias em inúmeros trabalhos.*

*À querida amiga **Sílvia**, pelo companheirismo, descontração e ajuda na superação de cada desafio.*

*À minha segunda família **Christiane, Ângelo, Jesieni, Graziella, Sâmara e Cássio** por acompanharem todas as fases deste trabalho, pela amizade e por me motivarem a concluir meus objetivos.*

Aos meus professores de doutorado pelos valiosos conhecimentos adquiridos.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: Evidências sugerem associação entre obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e a doença renal, independentemente de outros fatores de risco, tais como hipertensão, diabetes, dislipidemia. **Objetivo:** Investigar a associação entre os índices antropométricos, DHGNA e os marcadores da doença renal. **Metodologia:** Estudo transversal, com 14636 participantes no estudo das medidas antropométricas e 10114 no estudo da DHGNA, após exclusões daqueles que relataram consumo excessivo de álcool ou história de cirrose e/ou hepatite. Os participantes tinham de 35 a 74 anos e eram provenientes da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto, ELSA – Brasil. As variáveis resposta foram a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e a albuminúria, estimada pela razão albumina-creatinina e categorizada em sim (≥ 30 mg/g) e não (< 30 mg/g). As exposições principais foram: obesidade (índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²), circunferência da cintura (CC) alterada (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres), razão cintura-quadril alterada (RCQ) ($\geq 0,90$ em homens e $\geq 0,85$ nas mulheres), razão cintura-estatura alterada (RCE) ($\geq 0,5$) e presença de DHGNA, categorizada em ausente, leve, moderada e grave. Para estimar a associação entre as exposições principais e TFG e albuminúria, foram realizadas análises de regressão linear e logística, respectivamente, com modelos ajustados por variáveis sociodemográficas, de estilo de vida, síndrome metabólica ou seus componentes e, no caso da DHGNA, por essas variáveis acrescidas das enzimas hepáticas. Foi considerado um nível de significância estatística de 5%.

Resultados: Após ajustes, indivíduos com obesidade, CC alterada, RCQ alterada e RCE alterada apresentaram maior chance de albuminúria, quando comparados aos indivíduos com valores normais para essas medidas (OR: 1,25 IC95% 1,05-1,48; OR: 1,42 IC95% 1,19-1,68; OR: 1,43 IC95% 1,15-1,78; OR: 1,31 IC95% 1,02-1,69, respectivamente). Indivíduos com DHGNA grave apresentam mais que o dobro da chance de albuminúria, quando comparados àqueles sem a doença hepática (OR: 2,07 IC95% 1,37 – 3,15). Foi encontrada associação inversa entre obesidade, CC e a TFG nas análises ajustadas de regressão linear (β : -0,12; IC95% -0,18 - -0,07 e β -0,03 IC95% -0,05 - -0,01, respectivamente), enquanto a presença de DHGNA não foi associada à TFG após ajustes. **Conclusão:** Os resultados evidenciaram que a obesidade e a DHGNA podem ser potenciais fatores de risco para a doença renal. **Palavras chave:** Obesidade, Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica, Taxa de Filtração Glomerular, Albuminúria.

ABSTRACT

Background: Evidence suggests an association between obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and renal disease, regardless of other risk factors, such as hypertension, diabetes, dyslipidemia. **Objective:** To test the association between anthropometric indices, non-alcoholic fatty liver disease and CKD markers. **Methods:** Cross-sectional study, with 14636 participants in the study of anthropometric measures and 10114 in the study of NAFLD, after exclusion of individuals reporting excessive alcohol consumption or history of cirrhosis and/or hepatitis. The participants, aged 35 to 74 years old, were from the baseline of the ELSA - Brazil. The response variables were the glomerular filtration rate (GFR) estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, and albuminuria, estimated by the albumin-creatinine ratio, categorized as yes (≥ 30 mg / g) and no (< 30 mg / g). The main exposures evaluated were: obesity (BMI) body mass index ≥ 30 kg / m²), altered waist circumference (WC) (≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women), altered waist to hip ratio (WHR) (≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women), altered waist to height ratio (WheiR) (≥ 0.5) and presence of NAFLD defined by hepatic ultrasonography. In order to estimate the association between the main exposures and glomerular filtration rate and albuminuria, linear and logistic regression analyzes were performed, respectively, with univariate and multivariate models adjusted for sociodemographic, behavioral variables, metabolic syndrome or its components, history of kidney disease, and in the study of non-alcoholic fatty liver disease, also by liver enzymes variables. A level of statistical significance of 5% was considered. **Results:** After adjustment, individuals with obesity, altered WC, altered WHR and altered WheiR presented a greater chance of albuminuria when compared to individuals with normal values for these measures (OR: 1.25 95% CI 1.05 -1.48 OR: 1.41 95%CI 1.19-1.67 OR: 1.42 95% CI 1.13-1.77 OR: 1.30 95% CI 1.01-1.68, respectively). Individuals with severe NAFLD had a double chance of albuminuria when compared to those without liver disease (OR: 2,07 95%CI 1,37 – 3,15). In addition, an inverse association between obesity, altered WC and GFR was found in the adjusted linear regression analyzes (β : -0.12; 95% CI -0.18 - -0.07 and β -0.03 95% CI -0.05 - -0.01, respectively) and NAFLD was not associated to GFR after adjustment for confounders. **Conclusion:** These results confirm that obesity and NAFLD may be potential risk factors for the kidney disease. **Keywords:** Obesity, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Glomerular Filtration Rate, Albuminuria.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Mecanismos fisiopatológicos da DHGNA e doença renal.....	35
FIGURA 2 -	Mecanismos fisiopatológicos da obesidade e doença renal.....	41
FIGURA 3 -	Fluxograma da população do estudo da associação entre índices antropométricos e marcadores de doença renal.....	44
FIGURA 4 -	Fluxograma da população do estudo da associação entre DHGNA e marcadores de doença renal.....	45

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1-	Categorias de classificação da taxa de filtração glomerular e albuminúria na doença renal.....	27
QUADRO 2 -	Descrição das variáveis de exposição principal e desfechos do estudo.....	48
QUADRO 3 -	Variáveis descritivas e de ajuste/interação do estudo.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Prevalência de albuminúria (≥ 30 mg/g) e Média (DP) de taxa de filtração glomerular de acordo com as características populacionais, linha de base do ELSA, 2008-2010, Brasil.....	55
TABELA 2 -	Coefficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos a partir de modelos de regressão linear entre índices antropométricos e taxa de filtração glomerular, 2008-2010 (n=14636).....	58
TABELA 3 -	<i>Odds ratios</i> e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria, 2008-2010 (n=14636).....	59
TABELA 4	<i>Odds ratios</i> e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria segundo fontes de heterogeneidade.....	60
TABELA 5 -	Prevalências de DHGNA de acordo com as características populacionais, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114).....	63
TABELA 6 -	Média (DP) de taxa de filtração glomerular estimada de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114).....	64
TABELA 7 -	Prevalências de albuminúria de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114).....	65
TABELA 8 -	Coefficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos por modelos de regressão linear entre doença hepática gordurosa não alcoólica e taxa de filtração glomerular estimada, estratificados por presença ou ausência de diabetes, 2008-2010.....	67
TABELA 9 -	<i>Odds ratios</i> e intervalos de confiança 95% para albuminúria, 2008-2010.....	68

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 - Coeficientes β ajustados e Intervalos de Confiança 95% obtidos por meio de regressão linear para taxa de filtração glomerular estimada..... 69
- GRÁFICO 2 - *Odds ratios* ajustados e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria, 2008-2010..... 70

LISTA DE SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase
AST - Aspartato aminotransferase
ATP - Adenosina trifosfato
CC – Circunferência da cintura
CG - Cockcroft–Gault
CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DALYs - anos de vida potencialmente perdidos ajustados por incapacidade
DCNT - Doença crônica não transmissível
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM - Diabetes mellitos
DP – Desvio-padrão
DRC – Doença renal crônica
DRCT - Doença renal crônica terminal
EHNA - Esteato-hepatite não alcoólica
FFR – Falência funcional renal
HAS – Hipertensão arterial
HDL – Lipoproteína de alta densidade
IL-6 - Interleucina 6
IMC - Índice de Massa Corporal
IPAQ - International Physical Activity Questionnaire
MDRD - Modification of Diet in Renal Disease
NCEP - Third Report of the National Cholesterol Education Program
PCR – Proteína C reativa
RAC – Razão albumina- creatinina urinária
RCE – Razão cintura – estatura
RCQ – Razão cintura- quadril
RM – Ressonância magnética
SM – Síndrome metabólica
SNS - Sistema nervoso simpático
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TC - Tomografia computadorizada

TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada

TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta

TNF- α – Fator de necrose tumoral

TRS - Terapia renal substitutiva

USG – Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Justificativa.....	21
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo geral.....	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	26
3.1	Definição e classificação da doença renal.....	26
3.2	Fatores de risco para doença renal.....	29
3.2.1	<i>O envelhecimento e a doença renal.....</i>	29
3.2.2	<i>Hipertensão arterial e diabetes mellitus no desenvolvimento e progressão da doença renal.....</i>	30
3.2.3	<i>Síndrome metabólica, seus componentes e a doença renal.....</i>	31
3.2.4	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica e a doença renal.....</i>	32
3.2.5	<i>Obesidade e doença renal.....</i>	36
3.3	Fisiopatologia da obesidade e doença renal.....	38
4	METODOLOGIA.....	43
4.1	População do estudo.....	43
4.1.1	<i>Estudo da associação entre índices antropométricos e marcadores de doença renal.....</i>	43
4.1.2	<i>Estudo da associação entre DHGNA e marcadores de doença renal.....</i>	44
4.2	Coleta de dados do ELSA.....	45
4.3	Questionários, exames e medidas do ELSA.....	46
4.4	Variáveis do estudo.....	47
4.5	Processamento de dados e análise estatística.....	51
4.5.1	<i>Medidas antropométricas e marcadores de doença renal.....</i>	51
4.5.2	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de doença renal.....</i>	52

4.6	Questões éticas.....	52
5	RESULTADOS.....	54
5.1	Medidas antropométricas e marcadores de doença renal.....	54
5.2	Doença hepática gordurosa não alcóolica e marcadores de doença renal.....	61
6	DISCUSSÃO.....	72
6.1	Medidas antropométricas e marcadores de doença renal.....	72
6.2	Doença hepática gordurosa não alcóolica e marcadores de doença renal.....	77
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
	REFERÊNCIAS.....	85
	ANEXOS.....	100

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema crescente de saúde pública e está associada à mortalidade no Brasil e no mundo (IHME, 2013; KDIGO, 2013). Os marcadores mais utilizados para a sua definição são a razão de albumina-creatinina (RAC) urinária maior ou igual a 30mg/g, e/ou a taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60mL/min/1,73 m² por mais de três meses, com implicações para o estado de saúde (KDIGO, 2013). Em seus estágios mais avançados, a DRC pode evoluir para doença renal crônica terminal (DRCT), ocasionando altos custos para o sistema de saúde, por meio de tratamentos como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal (LEVEY; CORESH, 2012; MOURA et al., 2015).

Estima-se, em média, que 10% dos indivíduos no mundo sejam portadores da DRC, e ela ocupa o 29º lugar entre as doenças que produzem maiores anos de vida potencialmente perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) (IHME, 2013). Entretanto, a prevalência da doença pode variar de 8 a 16% entre os países (HORIO et al., 2010; ZHANG et al., 2012; JHA et al., 2013), dependendo da população e dos métodos diagnósticos utilizados.

No Brasil, em 1990 a DRC ocupava 35º, passando em 2010 à 23ª posição em DALYs (IHME, 2013). No ano de 2015, 111303 pacientes estiveram em tratamento dialítico no país, representando uma prevalência de 544 indivíduos por milhão da população, com tendência de aumento nos últimos anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2017). Ressalta-se que a maioria dos dados de frequência da DRC em brasileiros é proveniente de registros de terapia renal substitutiva e podem estar subestimados, intrinsecamente à dificuldade de acesso ao sistema de saúde bem como ocorre em outros países em desenvolvimento (JHA et al., 2013).

Quanto aos estágios iniciais da DRC, são observadas diferentes prevalências entre as populações de capitais brasileiras variando de 8,9 % (BARRETO et al., 2015) a 32,5% (PEREIRA et al., 2016). Isso pode ser explicado provavelmente pelas diferentes metodologias utilizadas para cálculo da TFG nesses estudos. Além disso, no país existem poucas pesquisas que incluem os estágios iniciais da doença, sobretudo com amostras representativas da população.

A alta frequência da doença renal está relacionada a uma etiologia complexa e multifatorial (JHA et al., 2013; FELIZARDO et al., 2014). Dentre seus principais fatores de risco, estão três dos cinco fatores que compõem o critério de definição da Síndrome Metabólica: hipertensão arterial, níveis alterados de glicose e obesidade. A obesidade em suas variadas

formas de distribuição corporal também tem prevalência crescente e já pode ser caracterizada como pandemia mundial (GARLAND, 2014; NAVARRO; ARDILES, 2015).

Dessa forma, a relação entre a obesidade e a DRC, se contextualiza independentemente dos demais fatores que compõem a SM (SILVA JUNIOR et al, 2017; KOVESDY; FURTH; ZOCCALI, 2017). Por exemplo, em uma coorte da população sul-coreana de 62249 indivíduos, foi mostrado que o sobrepeso e obesidade são considerados fatores de risco para a DRC, mesmo após ajustes por variáveis sociodemográficas, comportamentais, pressão arterial, glicemia e colesterol (CHANG et al., 2016). Tal associação foi confirmada, ainda, por outros estudos prospectivos, nos quais o acúmulo de gordura corporal foi diretamente associado à queda da função renal e/ou lesão glomerular, ou seja, representando aspectos diferentes de seu diagnóstico clínico (GELBER et al., 2005; WANG et al., 2008; NAVANEETHAN et al., 2012; SATIRAPOJ et al., 2013; CAO et al., 2015; OGURI et al., 2016; ARINSOY et al., 2016; GAROFALO et al., 2017).

Adicionalmente, em recente meta-análise, o efeito da obesidade no risco de DRC foi combinado à presença ou ausência de anormalidades metabólicas. Os autores demonstraram que, mesmo entre participantes metabolicamente saudáveis, os obesos apresentaram maior risco de diminuição da função renal, quando comparados a indivíduos eutróficos (Risco relativo: 1,23; IC95% 1,02-1,48) (ZHANG; JIANG; CHEN, 2016).

Sabe-se, ainda, que a localização do tecido adiposo em excesso pode ser um importante diferencial na associação com a DRC. Por exemplo, a gordura abdominal tem elevada capacidade de secretar hormônios e citocinas, envolvidas no desenvolvimento da doença (GARLAND, 2014). Isso foi demonstrado em diversas pesquisas, nas quais indicadores de excesso de adiposidade central foram consideradas preditoras mais sensíveis para a DRC, quando comparadas à obesidade global (HE et al., 2016; DITTMANN et al., 2013; LIN et al., 2007; PINTO-SIETSMA et al., 2003; MULYADI et al., 2001; ELSAYED et al., 2008).

Além da obesidade, tem-se discutido a associação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e a maior incidência e prevalência de DRC. Evidências científicas sugerem que a gravidade da DHGNA leva ao agravamento da doença renal, independentemente da obesidade, resistência à insulina e diabetes (MUSSO et al., 2014). A DHGNA é definida pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos (> 5% do peso do fígado) em pessoas que não consomem álcool (TARGHER; CHONCHOL; BYRNE, 2014). Sendo considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, afeta cerca de 30% da população geral no mundo e até 70% de indivíduos obesos e diabéticos (CHALASANI, 2012).

1.1 Justificativa

O Brasil tem elevadas taxas de sobrepeso e obesidade, que já atingem cerca de 50 e 20% da população, respectivamente, com tendências de aumento nos últimos anos (BRASIL, 2016). São observadas, ainda, altas prevalências de SM (DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013) e DHGNA (GOULART et al., 2015) na população, bem como um número crescente de indivíduos em tratamento dialítico nos últimos anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2017).

A associação entre a obesidade, a DHGNA e a incidência e progressão da DRC tem sido evidenciada em estudos anteriores, independentemente da presença de hipertensão, diabetes, dislipidemia e outros fatores de risco (TING et al, 2009; FELIZARDO et al., 2014). Ressaltam-se, entretanto, inúmeras lacunas. Um expressivo número dessas pesquisas foi restrito apenas a uma medida de adiposidade, como o IMC, não avaliando a obesidade em todas as suas dimensões. Muitas tiveram resultados inconclusivos e validade interna prejudicada utilizando amostras reduzidas, além de algumas não terem ajustado pelas principais variáveis de confusão, restando confundidores residuais. Além disso, poucos estudos testaram separadamente os desfechos de lesão e função renal, avaliando apenas esses marcadores combinados para o diagnóstico de DRC.

Outra importante questão merece ser destacada. A maioria absoluta dos estudos disponíveis sobre a obesidade e a DRC é proveniente de países desenvolvidos como os europeus e outros como China, Japão e Estados Unidos (WANG et al., 2008; ZHANG; JIANG, CHEN, 2016). Já na América Latina e no Brasil, observa-se de forma geral uma escassez de estudos sobre a doença renal, principalmente em relação aos seus fatores de risco e estágios iniciais.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil) se sobressai por apresentar uma riqueza de informações coletadas para investigar determinantes biológicos e comportamentais da DRC e outras doenças crônicas. Apesar de não dispor de uma amostra representativa da população brasileira, apresenta validade interna considerável, por ter grande número amostral e contar com medidas padronizadas e realizadas por profissionais capacitados em todos os centros de pesquisa. Para o nosso conhecimento, não existem outros estudos dessa magnitude no Brasil que tenham avaliado aspectos assintomáticos da doença renal e seus fatores de risco.

Dessa forma, os mecanismos das relações entre obesidade e marcadores de DRC, tais como a TFG estimada e a razão albumina-creatinina são bastante complexos, pouco conhecidos e estudados e permanece a dúvida se essas ocorrem independentemente de outros fatores de risco para a doença renal. Aponta-se, então, para a necessidade de mais pesquisas relacionadas a essa temática, principalmente em grandes populações e no contexto brasileiro.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre os índices de adiposidade, a doença hepática gordurosa não alcoólica e os marcadores de doença renal.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar a associação entre o índice de massa corporal, razão cintura-quadril, razão cintura-estatura e circunferência da cintura e os marcadores de doença renal (TFG e RAC).

- Investigar a associação entre a DHGNA leve, moderada e grave e os marcadores de doença renal (TFG e RAC).

Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição e classificação da doença renal

O rim, normalmente, filtra cerca de 120 mL/min de sangue e previne a perda de proteínas e células sanguíneas, sendo a TFG a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos sadios ou doentes renais. Na perda de função renal, essa taxa encontra-se diminuída em decorrência do envelhecimento, HAS, DM, obesidade, entre outras causas. Esses fatores podem implicar, ainda, em lesão glomerular, na qual a permeabilidade dos capilares encontra-se aumentada, com filtração e excreção de proteínas em níveis elevados na urina. Dentre elas, a albumina encontra-se em maior quantidade (albuminúria). Entretanto, não existe uma correlação exata entre a perda de massa renal e a perda de função renal. Os rins podem se adaptar à lesão e perda de néfrons por hiperfiltração compensatória e/ou aumento de reabsorção de água e solutos nos néfrons normais remanescentes (GANONG, 2000; ABENSUR, 2011).

Diante disso, os marcadores recomendados para a definição da doença renal crônica devem incluir indicadores de lesão e função renal. Os mais utilizados são a RAC urinária maior ou igual a 30mg/g, e/ou a TFG menor que 60 mL/min/1.73² por mais de três meses, com implicações para o estado de saúde (KDIGO, 2013). Em seus estágios iniciais, a DRC é geralmente assintomática, sendo posteriormente marcada por complicações hormonais e metabólicas, como anemia e hiperparatiroidismo, além de maior risco de doenças cardiovasculares e HAS. Quando a TFG atinge valores inferiores a 15 mL/min/1,73m², estabelece-se a falência funcional renal (FFR), na qual é indicada a terapia renal substitutiva (TRS), por meio de diálises ou transplante (KDIGO, 2013). As categorias de classificação da TFG e RAC são apresentadas no QUADRO 1.

QUADRO 1 - Categorias de classificação da taxa de filtração glomerular e albuminúria na doença renal.

Prognóstico de DRC por categoria de TFG e albuminúria				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
Categorias de TFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente a severamente diminuída	30-44			
	G4	Severamente diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

Verde: baixo risco; Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: risco elevado; Vermelho: risco muito elevado. Abreviações: DRC – Doença Renal Crônica; TFG – Taxa de Filtração Glomerular.

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2013.

Dessa forma, a avaliação da TFG é essencial no diagnóstico e monitoramento dos portadores de DRC, tanto para classificar os estágios da doença renal quanto auxiliar no processo decisório de início da TRS (ABENSUR, 2011). É, portanto, necessário estimá-la de forma precisa, a fim de tratar adequadamente esses indivíduos e prevenir desfechos graves.

Na prática clínica, a creatinina sérica, derivada do metabolismo no músculo esquelético e dieta, é o marcador mais utilizado para estimar a TFG. Porém, sua utilização de forma isolada para avaliar a função renal não é recomendada, pois seus valores são influenciados pela massa muscular, que, por sua vez, dependem de outras variáveis como idade, sexo, raça e desnutrição (DELANAYE; MARIAT, 2013). Por esse motivo, equações que incluem algumas dessas características, além do uso da creatinina, foram propostas, como a *Cockcroft–Gault* (CG) (COCKCROFT; GAULT, 1976), a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (LEVEY et al., 1999), e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009), as quais parecem ter estimativas mais precisas para avaliação da TFG ao longo do tempo (WANG et al., 2006).

Essas fórmulas têm sido amplamente utilizadas na prática clínica. Contudo, é importante ressaltar que as técnicas laboratoriais de dosagem da creatinina devem ser padronizadas, a fim de possibilitar resultados comparáveis (ABENSUR, 2011; DELANAYE; MARIAT, 2013). Existem diferenças no método e no equipamento utilizados nessas medições, as quais podem levar a variações nos valores reportados de creatinina sérica (erro de medição aleatório) (CORESH et al, 2002). Portanto, a acurácia do cálculo da TFG pode estar comprometida em alguns casos em função de variações intra e inter-laboratoriais de valores de referência, interferindo no ajuste da dosagem de medicações ou diagnósticos incorretos de doença renal. No Brasil, atualmente, é desconhecida a proporção de laboratórios que utilizam as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a dosagem adequada da creatinina (FRANÇA; OLIVEIRA, 2014).

As fórmulas MDRD e CKD-EPI demonstraram melhor acurácia quando comparadas à CG (FROISSART et al., 2005; MICHELS et al., 2010), considerando diversos valores de TFG. Porém, elas também apresentam algumas limitações. A MDRD pode subestimar os valores de TFG em indivíduos saudáveis (STEVENS et al., 2010). Por outro lado, a CKD-EPI tem melhor acurácia ao avaliar indivíduos com TFG normal ou levemente diminuída (LEVEY et al., 2009), mas pode superestimar a TFG em indivíduos com DRC ou alto risco para DRC (MURATA et al., 2011).

Estudo de validade das equações Cockcroft–Gault, MDRD e CKD-EPI em Amsterdã, em que foi utilizado o iotalamato como padrão-ouro na aferição da TFG, demonstrou que a equação CKD-EPI teve melhores resultados de TFG estimada que as demais fórmulas, em comparação com os valores reais (MICHELS et al., 2010). No Brasil, a fórmula CKD-EPI foi validada em dois estudos. Foi demonstrado, entretanto, que a correção por raça na população brasileira não melhora a performance dessa equação, devido à grande variedade étnica no país, ou traz resultados inadequados, dependendo dos valores da TFG (ZANOCCO et al., 2012; VERONESE et al., 2014).

3.2 Fatores de risco para a doença renal

Estudos epidemiológicos prévios demonstraram uma complexa e multifatorial rede causal para a DRC (TAAL; BRENNER, 2006). Diversas características individuais e não modificáveis predisõem à doença, como a etnia (descendência africana), a idade, a história familiar de doença renal, a susceptibilidade genética, o baixo peso ao nascer e o sexo masculino (KAZANCIOĞLU, 2013; BARRETO et al., 2016).

Entre os fatores de risco modificáveis para a DRC, estão os hábitos de vida não saudáveis, tais como o tabagismo (DRUMMOND et al., 2016), o consumo de álcool (PEREIRA et al., 2016) e a inatividade física (SZULÍNSKA et al., 2016). O baixo nível socioeconômico também foi associado ao aumento da prevalência de DRC (BARRETO et al., 2016).

Entretanto, do ponto de vista epidemiológico, a idade avançada e a presença de diabetes, hipertensão, obesidade e SM estão entre as principais causas para a perda de função e/ou lesão renal (KAZANCIOĞLU, 2013). As relações entre esses fatores e a doença renal, bem como os potenciais mecanismos que as explicam, são apresentadas a seguir.

3.2.1 O envelhecimento e a doença renal

O rim, assim como outros órgãos, sofre consequências do processo normal de envelhecimento, tornando difícil a distinção entre o decréscimo da função renal relacionado à idade e a DRC (GLASSOCK; RULE, 2016). A TFG diminuída de um idoso, comparada à de um indivíduo jovem, não necessariamente sugere doença renal (HOANG et al., 2003), pois os rins passam por mudanças estruturais e funcionais ao longo da vida, consideradas fisiológicas (EPSTEIN, 1996).

Embora fatores como hipertensão arterial, diabetes, dieta inadequada, infecções e outras injúrias afetem os rins, sabe-se que o envelhecimento renal ocorre a despeito da presença de doenças locais ou sistêmicas. Alguns estudos demonstram que, a partir de 30 anos de idade, os indivíduos apresentam diminuição média anual de 0.75 mL/min/1.73 m² na TFG. Essa queda tende a aumentar em idosos, principalmente naqueles em idades mais avançadas (LINDEMAN; TOBIN; SHOCK, 1985; GLASSOCK; WINEARLS, 2009). A perda muscular e a diminuição fluxo sanguíneo renal são fatores relacionados à senescência que interferem na TFG (HOANG et al., 2003; GLASSOCK; WINEARLS, 2009).

Com o aumento da idade, observam-se, ainda, mudanças estruturais nos rins: o volume cortical e o peso diminuem, enquanto o volume medular aumenta para compensar o volume cortical reduzido em relação ao volume total (WANG et al., 2014; KREMERS et al., 2015). Além disso, indivíduos idosos apresentam maior toxicidade ao uso de drogas, resistência à insulina e enrijecimento arterial quando comparados às pessoas jovens, fatores também relacionados ao envelhecimento renal. Microscopicamente, o aumento da idade está associado à nefrosclerose, ao acometimento global dos glomérulos, atrofia tubular e fibrose intersticial (HOANG et al., 2003; WANG et al., 2014; KREMERS et al., 2015).

3.2.2 Hipertensão arterial e diabetes mellitus no desenvolvimento e progressão da doença renal

A hipertensão arterial (HAS) e o diabetes *mellitus* (DM) estão entre as causas mais comuns para a DRC. Juntas, essas condições respondem por cerca de 64% dos casos de DRCT no Brasil (SESSO et al., 2016) e representam um problema de saúde pública, com elevadas prevalências no país (BRASIL, 2016).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a DRC estão amplamente correlacionadas, uma vez que a HAS é considerada uma complicação da DRC, mas, ao mesmo tempo, é um dos seus principais fatores de risco (TAAL; BRENNER, 2006). A HAS, se não tratada, pode determinar um quadro grave de lesão renal, a nefrosclerose maligna e evoluir para DRC de estágio terminal (BORTOLOTTI, 2008).

Haroun e colaboradores (2003) realizaram estudo prospectivo nos Estados Unidos, com 23534 indivíduos para avaliar a hipertensão arterial e a DRC, demonstrando que o risco de desenvolvimento de DRC aumenta conforme o aumento da gravidade da HAS (HAROUN et al., 2003). Em recente meta-análise, foi avaliada a relação entre a HAS e a pré-hipertensão na predição do desenvolvimento da DRC na população geral, estimada por meio da TFG < 60 mL/min/ 1,73 m². O resultado desse estudo demonstrou que indivíduos hipertensos e pré-hipertensos têm, respectivamente, um risco 76% e 25% maior de ter a TFG diminuída em comparação àqueles normotensos (GAROFALO et al., 2016). Aponta-se como principal mecanismo para esses achados a perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, além de outros, como vasoconstrição, o aumento dos níveis de angiotensina II e disfunção endotelial (BORTOLOTTI, 2008).

Por outro lado, o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia do ano de 2014 mostrou que 29% dos pacientes em tratamento dialítico tiveram como diagnóstico de base o DM (SESSO et al., 2016). Esse dado pode ser explicado por múltiplos processos. Estados precoces de alterações hemodinâmicas, como hiperperusão e hiperfiltração glomerular contribuem para a proteinúria, além de mudanças estruturais como hipertrofia glomerular, glomeruloesclerose e perda dos podócitos, associados à hiperglicemia (BAKRIS, 2011). A proteinúria, por sua vez, é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e mortalidade e está envolvida na progressão da DRC para DRCT (COLLISTER et al., 2016).

3.2.3 Síndrome metabólica, seus componentes e a doença renal

A síndrome metabólica (SM) é uma síndrome na qual a presença de alterações metabólicas inter-relacionadas aumenta o risco de doenças cardiovasculares (CV) e mortalidade prematura (KAUR, 2014). Sua definição, de acordo com o *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)*, é a combinação de pelo menos três dos seguintes fatores: obesidade abdominal, glicemia elevada em jejum, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) (National Cholesterol Education Program, 2001).

Estima-se que a SM afeta cerca de 20 a 30% dos indivíduos no mundo (AGUILAR et al., 2015; BECK-NIELSEN, 2013). Na América Latina, são encontradas variações de 13,3 a 49,8% na frequência da síndrome, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e das características populacionais nos países (CUEVAS; ALVAREZ; CARRASCO, 2011). Já no Brasil, estima-se prevalência de 30% (DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013). Ressalta-se, ainda, o aumento da incidência da SM nos últimos anos como consequência da dieta inadequada e outros hábitos de vida não saudáveis presentes em grande parte da população mundial (WHO, 2007).

A presença da SM está relacionada à microalbuminúria, hiperfiltração glomerular, glomerulomegalia, glomeruloesclerose e DRC (KAUR, 2014). CHEN e colaboradores (2004) demonstraram que indivíduos portadores da síndrome têm mais que o dobro da chance de apresentarem DRC (OR: 2.60; IC95%:1.68-4.03), quando comparados aos indivíduos metabolicamente saudáveis. Esses autores concluíram, ainda, que essa chance aumenta de acordo com o aumento do número de componentes da SM (CHEN et al., 2004), assim como os achados de um estudo realizado com população iraniana (ZOMORRODIAN et al., 2015).

Resultados de meta-análise confirmaram essas relações, tendo indivíduos portadores da SM maior chance de diminuição da TFG e microalbuminúria, quando comparados àqueles sem a síndrome (THOMAS et al., 2011).

Inúmeros mecanismos foram propostos para explicar a associação entre SM e DRC, particularmente, em relação ao papel da hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e obesidade. Portanto, diversas condições são descritas nesse processo, tais como a resistência à insulina, inflamação, o estresse oxidativo, entre outras (SINGH; KARI, 2013).

3.2.4 Doença hepática gordurosa não alcoólica e a doença renal

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) representa um amplo espectro de condições caracterizadas por esteatose hepática macrovesicular. Normalmente, não apresenta sintomas, podendo estar ou não acompanhada de sinais inespecíficos, tais como mal estar, fadiga e desconforto no quadrante superior direito do abdômen (PADOIN et al, 2008).

Atualmente, a DHGNA é considerada o componente hepático da SM e, com frequência, encontra-se associada a seus demais componentes (UCHIL et al., 2009; CHALASANI et al., 2012). Os fatores de risco mais comuns são a obesidade, a resistência à insulina e o *diabetes mellitus* tipo 2, correlacionados inclusive às formas mais graves de lesão histopatológica (LOOMBA; SANYAL, 2013; LEITE et al, 2014). Pode estar presente em qualquer idade, raça ou grupo populacional e é definida pela presença de acúmulo de gordura, em grande parte triglicerídios, em 5% ou mais dos hepatócitos, na ausência de drogas indutoras de esteatose, doenças autoimunes, hepatites virais e consumo excessivo de álcool (NEUSCHWANDER-TETRI; CALDWELL, 2003; VERNON; BARANOVA; YOUNOSSI, 2011; TARGHER; BYRNE, 2017).

A principal complicação hepática da DHGNA é esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). A presença de esteatose aumenta a vulnerabilidade do fígado, e a elevação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, principalmente advindos da obesidade central, acelera o desenvolvimento e progressão para a EHNA. Essa alteração é em geral assintomática e se caracteriza por hepatomegalia e alterações dos níveis séricos de transaminases (SILVA; ESCANHOELA, 2012).

A EHNA é, então, diagnosticada a partir de evidências de inflamação nos hepatócitos (CHALASANI et al., 2012) e classificada em diferentes estágios, desde simples fibrose à cirrose hepática, com formação de nódulos e alteração da arquitetura do fígado

(NEUSCHWANDER-TETRI; CALDWELL, 2003). Em condições mais graves, essa é uma das principais indicações para transplante hepático (LOOMBA; SANYAL, 2013), além de ser associada à maior probabilidade de carcinoma no fígado e, conseqüentemente, ao elevado risco de mortalidade (CULLOUGH et al., 2006; FLEISCHMAN et al., 2014). Em relação à patogênese da EHNA, vários mecanismos têm sido propostos, como o desequilíbrio de aminoácidos, hiperinsulinemia e endotoxemia, processos que podem induzir a lipogênese em detrimento da lipólise e, num segundo momento, promoverem estresse oxidativo, com inflamação e danos nos hepatócitos (PADOIN et al., 2008).

Em relação aos índices de prevalência e incidência de DHGNA, observa-se uma distribuição heterogênea entre os países, com frequências entre 17% e 46%, dependendo da população e do método diagnóstico utilizado (NEUSCHWANDER-TETRI; CALDWELL, 2003; SZCZEPANIAK et al., 2005; BEDOGNI et al., 2005; VERNON; BARANOVA; YOUNOSSI, 2011). Em estudos realizados no Brasil, utilizando a USG como método diagnóstico, foram encontradas prevalências de 20% a 34,4% na população geral (COTRIM et al., 2011; GOULART et al., 2015). Já entre indivíduos obesos e diabéticos, essas proporções podem chegar a 70% (CHALASANI et al., 2012; FATTAHI et al., 2016).

Tais variações nas taxas populacionais da doença estão relacionadas às diversas medidas utilizadas em sua definição. O método diagnóstico considerado padrão-ouro na identificação da DHGNA é a biópsia hepática (SANYAL, 2002; QU; LU, 2016). Todavia, a elevada prevalência da doença (VERNON, 2016), o alto custo e as possíveis complicações associadas ao procedimento tornam inviável o uso desse método rotineiramente nos indivíduos, particularmente em estudos de base populacional (SANYAL, 2002; MUSSO et al., 2011; PARISE; SALGADO; SANTOS, 2011).

Conseqüentemente, exames de imagem não invasivos têm melhor custo-benefício quando comparados à biópsia hepática e representam uma boa opção para a investigação da DHGNA (MARCUCCELLI; CHONCHOL, 2016). Dentre eles, destacam-se a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia tradicional modo-B (USG) (SAVERYMUTTU; JOSEPH; MAXWELL, 1986; QU; LU, 2016). Essa última tem sido considerada um método diagnóstico efetivo e prático, pois não oferece risco aos indivíduos e, ainda, é apropriada para uso em grandes estudos epidemiológicos (PARISE; SALGADO; SANTOS, 2011). O uso da USG foi recentemente validado para o diagnóstico de DHGNA em sub-amostra da coorte ELSA-Brasil, na qual foi utilizada a TC como método de comparação padrão-ouro. Os resultados demonstraram que o escore de USG hepática, que incluiu atenuação

hepática e o diâmetro anteroposterior do lobo direito do fígado, possui boa reprodutibilidade e acurácia para o rastreamento de DHGNA, com valores de sensibilidade e especificidade de 85,1% e 73,4% em comparação com a TC (GOULART et al., 2015). Ressalta-se, entretanto, que nenhum dos métodos de imagem disponíveis abrange as complicações da DHGNA, sendo necessária a avaliação histológica para distinguir a simples esteatose da EHNA, fibrose e/ou cirrose (PADOIN et al., 2008).

Quanto às complicações extra-hepáticas da DHGNA, evidências apontam para a associação entre a doença e o risco aumentado de problemas cardiovasculares, câncer colorretal, endocrinopatias, e, sobretudo, diabetes e DRC (CHACKO, 2016; EL AZEEM et al., 2013, ARMSTRONG et al., 2014).

Ressalta-se que a lipotoxicidade na esteatose hepática, ocasionada pelo acúmulo de triglicérides nos tecidos, leva à resistência à insulina (CHACKO; REINUS, 2016), que, por sua vez, é um fator de risco para a doença renal. Foi demonstrado, ainda, que a DHGNA é um potencial preditor da nefropatia diabética, umas das principais complicações microvasculares da DM (JIA et al., 2015).

Pesquisas realizadas tanto em indivíduos diabéticos como nos não diabéticos demonstraram a associação entre DHGNA e a DRC (CASOINIC et al., 2009; AHN et al., 2013; LI et al., 2014), embora algumas não confirmem esses achados (JENKS et al., 2014; CHOUDHARY et al., 2016). É importante destacar as diferentes populações e métodos diagnósticos utilizados nesses estudos, o que dificulta a comparabilidade dos dados.

Em meta-análise, Musso e colaboradores (2014), avaliaram resultados de estudos prospectivos e demonstraram que, em portadores de DHGNA, há um risco de 1,79 vezes (IC95% 1,65-1,95) de desenvolver DRC, em comparação aos indivíduos sem DHGNA. Essa mesma análise demonstrou, ainda, que a gravidade da DHGNA está associada a um maior risco de desenvolvimento ou piora da DRC. Essas associações permaneceram significativas independentemente da presença de diabetes e após ajustes por confundidores tradicionais, como idade, IMC, SM ou seus componentes, hipertensão e hábito de fumar (MUSSO et al., 2014). Contudo, a maioria desses estudos utilizaram o USG como método diagnóstico de DHGNA e futuras pesquisas que avaliem histologicamente a doença são necessárias para confirmar tais achados (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016).

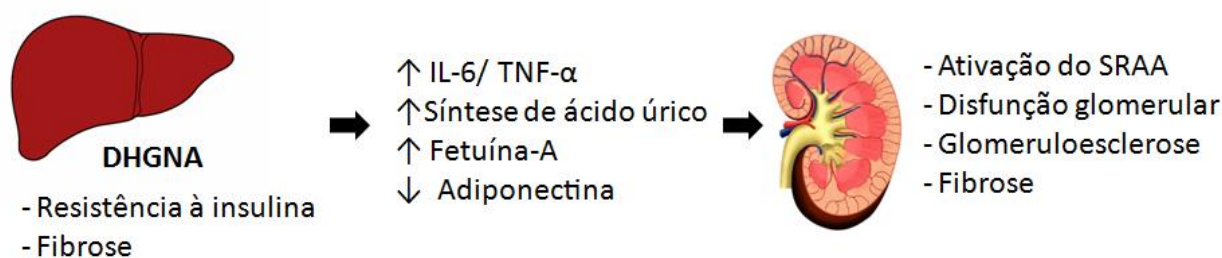
Alguns mecanismos podem explicar esses resultados. Evidências científicas apontam que as relações entre os rins e o fígado perpassam pela ativação do sistema renina-angiotensina, defesa anti-oxidante prejudicada, alterações na lipogênese, disfunção endotelial e distúrbios

inflamatórios (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016), tais como alterações na proteína C reativa (PCR), no fator de necrose tumoral (TNF- α) e na IL-6. O colesterol elevado também pode se acumular nas células hepáticas e renais, promovendo estresse oxidativo, inflamação e fibrose nesses órgãos (MUSSO et al., 2015).

Ademais, ressalta-se que a Fetuína-A é uma proteína produzida pelo fígado que induz diretamente a resistência à insulina e suprime a liberação de adiponectina pelo tecido adiposo. Sabe-se que na presença da DHGNA grave, encontram-se níveis elevados de Fetuína-A e baixos níveis de adiponectina, os quais predispõem a proteinúria e progressão da doença renal (CHACKO, 2016).

Nesse contexto, outro fator relevante é o consumo de dietas ricas em frutose, o qual se relaciona ao aumento da incidência e gravidade da DHGNA e DRC. Na presença de concentrações elevadas desse açúcar, há indução do acúmulo hepático de ácido úrico, resultando em aumento da lipogênese hepática e renal, disfunção endotelial e secreção de citocinas pró-inflamatórias, com conseqüente evolução para lesão renal e proteinúria (MUSSO et al., 2015). As potenciais explicações para a associação entre DHGNA e a DRC encontram-se representadas na FIGURA 1.

FIGURA 1 - Mecanismos fisiopatológicos da DHGNA e doença renal



Fonte: adaptado de MUSSO et al., 2015.

Abreviações: DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica; IL-6 – Interleucina 6; TNF- α - Fator de necrose tumoral; SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Contudo, na literatura, a relação causal entre a presença de DHGNA e o desenvolvimento e progressão da DRC permanece pouco elucidada, diante da similaridade dos

fatores envolvidos em ambas as condições, tais como HAS, DM e SM (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016).

3.2.5 Obesidade e doença renal

A obesidade nos últimos anos tem sido considerada um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. Segundo estimativas mundiais, cerca de 2,8 milhões de pessoas morrem anualmente em função do excesso de peso (WHO, 2016). No Brasil, em estudo representativo de todas as capitais brasileiras, foi demonstrada frequência de excesso de peso de 53,9% e obesidade em 18,9% da população (BRASIL, 2016).

O ganho excessivo de peso está associado ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (HALL et al., 2015). Sabe-se que a obesidade é responsável por aproximadamente 44% dos casos de diabetes, 23% de doenças isquêmicas do coração e por 7 a 41% de alguns tipos de cânceres (WHITLOCK et al., 2009; WHO, 2016).

Além dessas doenças, destaca-se a DRC como uma das principais complicações do ganho excessivo de peso. Essa relação foi demonstrada independentemente da presença de outros fatores de risco para a doença renal, como a hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica (NAVANEETHAN et al., 2012; CHEN et al., 2013; SATIRAPOJ et al., 2013; CAO et al., 2015; ARINSOY et al., 2016; CHANG et al., 2016; OGURI et al., 2016).

GELBER e colaboradores (2005) demonstraram que, após média de 14 anos de seguimento, indivíduos com o quintil mais alto de IMC apresentaram um risco 45% maior de TFG_e diminuída, em comparação àqueles com o menor quintil (GELBER et al., 2005). Da mesma forma, uma coorte sul-coreana de 62249 indivíduos metabolicamente saudáveis concluiu que o sobrepeso e obesidade são considerados fatores de risco para a incidência de DRC, mesmo após ajustes por potenciais variáveis confundidoras, como as sociodemográficas, comportamentais, pressão arterial, glicemia e colesterol (CHANG et al., 2016).

Em meta-análise, a relação entre obesidade e a doença renal foi avaliada em estudos de coorte, transversais e caso-controles. Na comparação com indivíduos eutróficos, participantes com sobrepeso tiveram risco elevado para DRC (RR: 1,40; IC95% 1,30-1,50), enquanto obesos apresentaram um risco relativo de 1,83 (IC95%: 1,57 – 2,13). Nessa mesma análise, foi calculado o risco atribuível do sobrepeso e obesidade, constatando-se que essas condições respondem por cerca 24% das doenças renais em países industrializados (WANG et al., 2008).

Pesquisas prospectivas recentes também confirmaram esses achados (ZHANG; JIANG; CHEN, 2016; GAROFALO et al., 2017).

Adicionalmente, em pesquisa na qual foi utilizada randomização mendeliana para investigar a causalidade entre obesidade e DRC em indivíduos diabéticos, o aumento do IMC foi diretamente relacionado à microalbuminúria e doença renal em estágio terminal (TODD et al., 2015).

Essas associações também podem ser encontradas em forma de U. Alguns estudos demonstraram esse resultado entre a obesidade, definida por IMC, obesidade abdominal ou razão cintura-quadril, e proteinúria, evidenciando, portanto, maior associação em valores extremos dessas medidas (DITTMANN et al., 2013; SATO et al., 2014). Entretanto, essas relações não foram encontradas quando analisada a TFG (DITTMANN et al., 2013).

Evidências apontam, ainda, que os índices antropométricos utilizados no diagnóstico da obesidade apresentam importantes diferenciais na predição da DRC, demonstrando que medidas de obesidade central são consideradas medidas mais sensíveis para a doença, quando comparadas ao IMC (MULYADI et al., 2001; PINTO-SIETSMA et al., 2003; LIN et al., 2007; NOORI et al., 2009; DITTMANN et al., 2013; HE et al., 2016; YU et al., 2016).

Em estudo prospectivo e representativo da população do Teerã, foi demonstrado que a obesidade central tem maior força de associação com a DRC, quando comparada à obesidade global (NOORI et al., 2009), assim como em outras pesquisas. Autores norte-americanos, em uma coorte de 13324 participantes, demonstraram associação significativa entre RCQ e DRC, mas não para IMC (ELSAYED et al., 2008). No Japão, achados de pesquisa realizada em homens adultos, mostraram que o acúmulo de gordura visceral está relacionado positivamente ao aumento da razão albumina-creatina, independentemente do IMC (TAMBA et al., 2010), resultado também encontrado em mulheres (CHEN et al., 2013).

A razão cintura estatura (RCE) tem sido considerada outro importante marcador de obesidade central (LIN et al., 2007). Em estudo de meta-análise, a RCE foi considerada a melhor medida para estimar o risco cardiovascular, quando comparada à CC e ao IMC (ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012). Esse achado é apresentado, ainda, em estudos sobre a doença renal. Em coorte recente, envolvendo trabalhadores de indústrias japonesas, as medidas de IMC, CC e RCE foram comparadas entre si como fatores de risco para proteinúria e redução da TFG. Os achados demonstraram os seguintes valores de área sob a curva ROC (*Receiver operating characteristic*) para RCE, CC e IMC: 0.628, 0.611 e 0.607 respectivamente,

demonstrando, portanto, melhor desempenho para a RCE entre as medidas e pior desempenho para IMC (ODAGIRI et al., 2014).

Muitos mecanismos podem explicar o melhor desempenho das medidas de adiposidade central em comparação ao IMC na predição da DRC. Primeiramente, o IMC não distingue os diferentes compartimentos de composição corporal, ou seja, massa muscular e massa adiposa, além de não identificar as localizações do excesso de gordura (ZOCCALI et al., 2012; CUPPARI, 2013; HALL et al., 2014). Além disso, especialmente em doentes renais crônicos, a presença de fluidos corporais aumentados pode contribuir para as divergências dessa medida (KAMIMURA et al, 2013). Por outro lado, as medidas *proxy* de adiposidade central (CC, RCQ e RCE) indicam a distribuição do tecido adiposo em nível abdominal e o excesso de gordura nessa região representa um risco diferenciado para o desenvolvimento de doenças, pois está relacionado à alta secreção de adipocinas pró-inflamatórias, resistência à insulina e outras anormalidades metabólicas (PANDŽIĆ; GRIZELJ, 2016). Essas medidas têm demonstrado boa correlação com métodos de imagem na identificação da adiposidade central e configuram-se como importantes ferramentas na prática clínica, pois não são invasivas, têm baixo custo e são de fácil aferição (MENEZES et al., 2014).

3.3 Fisiopatologia da obesidade e doença renal

A elevada incidência de DRC em obesos pode ser explicada por alguns fatores, tais como o aumento do fluxo sanguíneo nos órgãos e tecidos, em função da sobrecarga metabólica nesses indivíduos (HALL et al., 2015), concomitantemente à inflamação crônica e estresse oxidativo. Essas alterações podem resultar em diversas mudanças estruturais e funcionais nos rins (KAMBHAM et al., 2001; SILVA JUNIOR et al, 2017).

Henegar e colaboradores (2001) demonstraram que as mudanças estruturais nos rins podem ocorrer após poucas semanas de ganho de peso. Em experimento realizado com cães, alimentados com dieta gordurosa por cerca de 2 meses, foi observada lesão renal por aumento do espaço da cápsula de Bowman, proliferação das células glomerulares e aumento da matriz mesangial (HENEGAR et al., 2001).

Dentre outros mecanismos envolvidos nesse processo, cita-se a ativação de proteínas mediadoras na relação entre obesidade e DRC. O aumento da hipóxia tecidual na obesidade promove a liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e a IL-6 (NAVARRO; ARDILES, 2015; CHEN et al., 2016). O TNF-

α está associado à podocitopatia e à resistência à insulina (MOLLER, 2000), a IL-6 causa aumento do estresse oxidativo e o TGF- β induz a apoptose dos podócitos. Esses marcadores são responsáveis pelas lesões glomerulares e contribuem, ainda, para a nefropatia IgA, uma das principais causas de doença renal (FELIZARDO et al., 2014).

Da mesma forma, a leptina exerce um importante efeito na glomerulopatia relacionada à obesidade (ZOCCALI et al., 2011). Trata-se de um hormônio secretado pelo tecido adiposo e presente em maior proporção em indivíduos obesos, o qual promove a proliferação da célula glomerular e aumenta a produção de TGF- β , implicando em resistência à insulina (NAVARRO; ARDILES, 2015) e hipertensão glomerular. Consequentemente, essas alterações podem levar ao desenvolvimento e progressão da doença renal (FELIZARDO et al., 2014).

Sabe-se ainda que o excesso de peso, particularmente localizado na região abdominal, está relacionado a níveis reduzidos de adiponectina (PANDŽIĆ; GRIZELJ, 2016). Essa proteína tem potencial efeito protetor sobre a sensibilidade à insulina e possui propriedades anti-inflamatórias (FELIZARDO et al., 2014; NAVARRO; ARDILES, 2015; OHASHI et al., 2015), prevenindo o desenvolvimento da DRC. Ohashi e colaboradores (2007) demonstraram em experimento realizado em camundongos que a adiponectina, quando presente em concentrações normais, pode se acumular no rim lesionado e evitar futuras lesões glomerulares e tubulointersticiais, modulando a inflamação e o estresse oxidativo (OHASHI et al., 2007).

Além disso, na presença da obesidade há aumento da massa renal com hiperperfusão, hiperfiltração e hipertrofia glomerular (KAMBHAM et al., 2012), relacionada ao processo adaptativo de alargamento dos podócitos, com perda de seletividade de proteínas e mudança na arquitetura renal (FELIZARDO et al., 2014). Nesse caso, o rim se contrai, há aumento de rigidez, perda de função do néfron e, eventualmente, glomerulosclerose focal e segmentar (WAHBA; MAK, 2007; BAVBEK et al., 2008; CHEN et al., 2008; KAMBHAM et al., 2012; FELIZARDO et al., 2014). Em compensação a essas modificações, os néfrons remanescentes aumentam a TFG e, futuramente, evoluem para glomerulosclerose, num ciclo vicioso (KANZAKI et al., 2015). Após esse estado inicial de hiperfiltração glomerular, a TFG reduz gradualmente com a perda de néfrons e lesão renal, concomitantemente à elevação dos índices glicêmicos e pressão arterial (HALL et al., 2015).

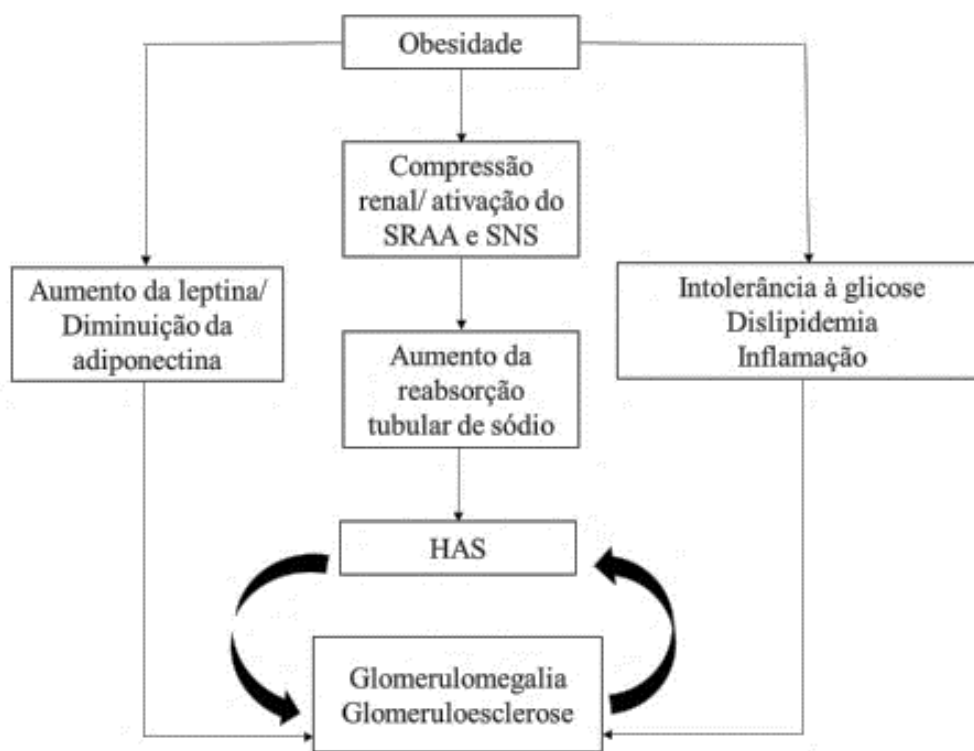
A obesidade visceral também está envolvida na reabsorção de cloreto de sódio na alça de Henle, provocando redução na resistência da arteríola aferente, aumento do fluxo sanguíneo renal e secreção de renina. Esse aumento é ocasionado por três principais fatores: compressão física dos rins pelo tecido adiposo, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

(SRAA) e ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (TAAL; BRENNER, 2006; FELIZARDO et al., 2014; HALL et al., 2015). A consequente elevação da TFG e pressão arterial tendem a restaurar o equilíbrio de sódio, no entanto, esses mecanismos compensatórios podem aumentar a tensão na parede glomerular e hipertrofia, resultando em lesão renal e perda de néfrons (HALL et al., 2014).

Esses desfechos podem resultar, ainda, da hiperglicemia crônica e resistência à insulina induzidas pela obesidade. Múltiplos processos podem explicar esses fenômenos, tais como modificações em fatores hemodinâmicos, aumento dos produtos finais de glicação avançada e espécies reativas de oxigênio, além do aumento de fatores de crescimento pró-fibróticos (TAAL; BRENNER, 2006).

Portanto, evidências de estudos prospectivos e experimentais demonstram a relação entre a obesidade e o desenvolvimento da DRC, por meio de alterações intra-renais e neuro-hormonais. O ganho excessivo de peso pode ocasionar mudanças funcionais e estruturais nos rins de forma independente ou sinergicamente com HAS, DM e dislipidemia, aumentando a reabsorção de sódio, a ativação do SRAA e SNS e resistência à insulina (HALL et al., 2014), conforme apresentado na FIGURA 2.

FIGURA 2 - Mecanismos fisiopatológicos da obesidade e doença renal



Fontes: Adaptado de HALL et al., 2014; NAVARRO et al., 2015.

Abreviações: SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: Sistema nervoso simpático; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Metodologia

4 METODOLOGIA

Esta pesquisa teve delineamento transversal. Foram utilizadas as informações da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil). O ELSA é uma coorte multicêntrica, cujo objetivo é investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais. Sua amostra foi constituída por indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idades entre 35 e 74 anos, servidores públicos de seis instituições brasileiras de ensino e pesquisa: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal do Espírito Santo; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade de São Paulo; Universidade Federal da Bahia. Foram considerados critérios de exclusão para o ELSA gravidez, intenção de sair da instituição, dificuldade cognitiva ou de comunicação e, se aposentado, residir fora da região metropolitana (AQUINO et al, 2013; MILL et al, 2013).

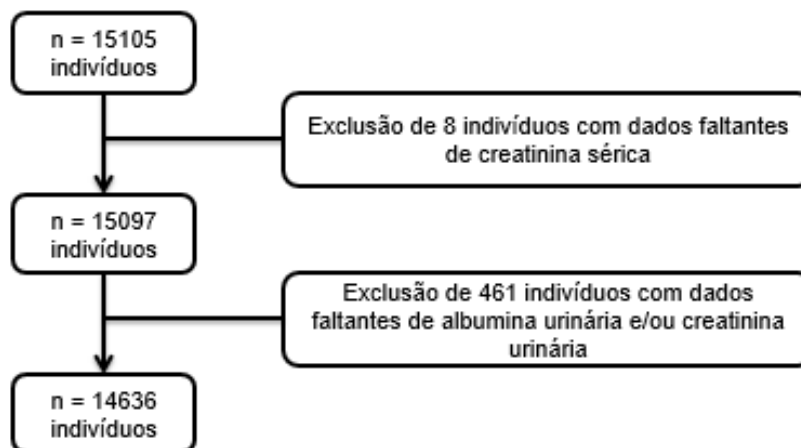
Inicialmente, foi realizado um cálculo amostral de 15 mil participantes para o ELSA, de acordo com estimativas da incidência de diabetes tipo 2 e infarto agudo do miocárdio para a população brasileira, contemplando diferenças de gênero e possíveis perdas de seguimento. A amostra final, de participantes que concluíram a primeira onda do estudo, foi constituída de 15.105 indivíduos dos seis estados brasileiros contemplados pelo estudo (AQUINO et al, 2013).

4.1 População do estudo

4.1.1 Estudo da associação entre índices antropométricos e marcadores de doença renal

Foram excluídos deste estudo os participantes com dados laboratoriais faltantes de creatinina (n= 8) e RAC (n=461). A amostra final totalizou, portanto, 14636 indivíduos, conforme FIGURA 3.

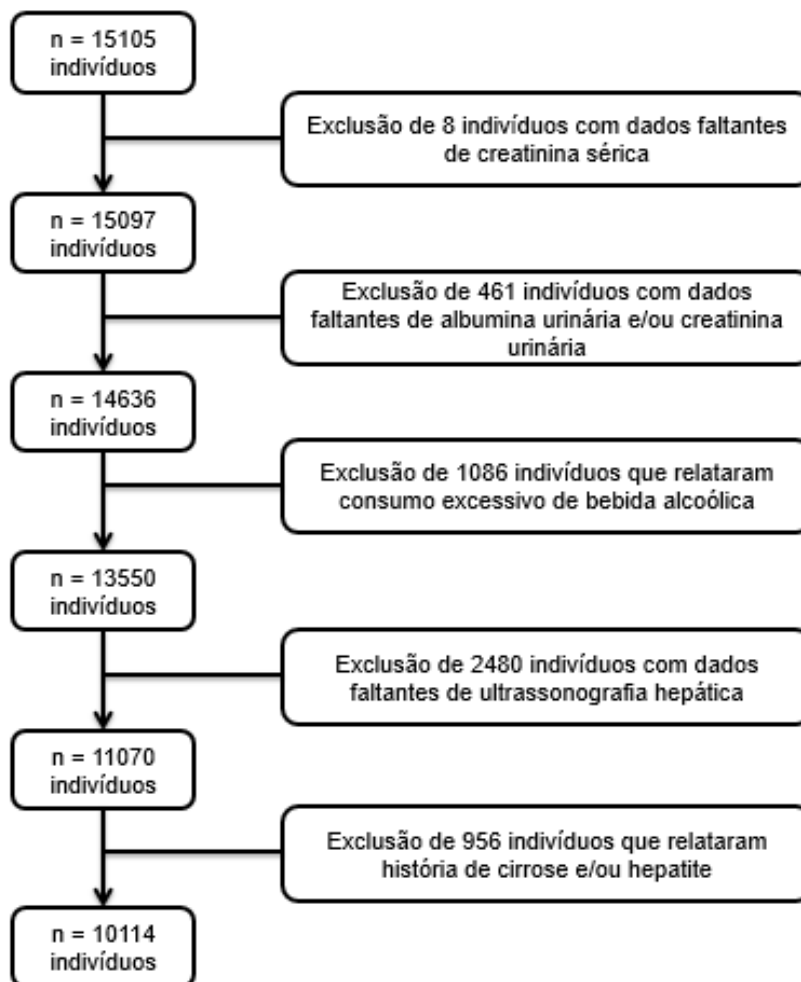
FIGURA 3 - Fluxograma da população do estudo da associação entre índices antropométricos e marcadores de doença renal



4.1.2 Estudo da associação entre DHGNA e marcadores de doença renal

Foram excluídos do presente estudo os participantes com dados laboratoriais faltantes de creatinina (n= 8), RAC (n=461), indivíduos que relataram consumo excessivo de bebidas alcoólicas (≥ 210 g/semana para homens e ≥ 140 g/semana para mulheres) (n=1086), com dados faltantes de ultrassonografia (USG) hepática (2480) e aqueles que relataram história de cirrose e/ou hepatite (n= 956) (TARGHER; BYRNE, 2017). A amostra final totalizou, portanto, 10114 indivíduos, conforme demonstrado em FIGURA 4.

FIGURA 4 - Fluxograma da população do estudo da associação entre DHGNA e marcadores de doença renal



4.2 Coleta de dados do ELSA

Na linha de base, a coleta de dados da primeira onda do ELSA aconteceu em dois momentos. A fase 1 incluiu o recrutamento dos indivíduos, com confirmação em aceitar participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes. A fase 2 incluiu visitas aos centros de investigação para realizar os exames, medidas e entrevistas.

A coleta de dados para a linha de base ocorreu nos anos de 2008 a 2010 e incluiu entrevistas, medidas, exames e armazenamento de material biológico (Onda 1). Para o monitoramento dos desfechos de saúde, a cada três anos, os participantes devem retornar aos centros de pesquisa situados em cada um dos estados contemplados pelo estudo para a

realização de novos exames e entrevistas. Entre os anos de 2012 a 2014 os participantes retornaram para a Onda 2 do estudo e a realização da Onda 3 está prevista para 2017.

Para investigação dos eventos incidentes os participantes são, ainda, contatados anualmente por telefone para investigação de doenças como infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e câncer, dentre outras (AQUINO et al, 2013).

4.3 Questionários, exames e medidas do ELSA

Os questionários do sistema abrangem dados sociodemográficos, história médica pregressa, fatores psicossociais, tabagismo, hábito alimentar e consumo de álcool, atividade física, saúde mental, entre outros (CHOR et al., 2013).

Dentre os exames realizados nos centros de investigação, citam-se as medidas antropométricas, eletrocardiograma, retinografia, medida da pressão arterial, ultrassonografia abdominal e outros (MILL et al., 2013).

São realizados, ainda, exames bioquímicos, como hemograma, glicemia, colesterol total e fracionado, triglicérides, creatinina, ácido úrico, enzimas hepáticas e marcadores inflamatórios (FEDELI et al., 2013).

A coleta de sangue na linha de base do ELSA foi realizada após jejum médio de 12 horas (10 a 14 horas). As amostras foram enviadas para análise no laboratório central do ELSA-Brasil em São Paulo, e processadas utilizando o analisador automático ADVIA 1200 (Siemens Healthcare Diagnostics, EUA). As análises bioquímicas foram realizadas de acordo com os seguintes métodos: HDL-colesterol - método enzimático calorimétrico; triglicerídeos - método enzimático calorimétrico glicerol phosphate peroxidase; glicemia em jejum plasmática - método hexokinase; triglicérides - método colorimétrico de glicerol-fosfato peroxidase; creatinina – método de cinética Jaffé. Para a creatinina, foi aplicado um fator de conversão derivado da calibração de amostras rastreáveis a isotopedilution mass²³ spectrometry (EARLEY et al., 2012). A razão albumina-creatinina urinária foi obtida por meio de dosagens das concentrações de albumina e creatinina em amostras de urina de 12 horas (BENSENOR et al., 2013; FEDELI et al., 2013). As medidas antropométricas peso, altura, circunferência da cintura e quadril foram aferidas seguindo padrões recomendados (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

4.4 Variáveis do estudo

Desfechos: taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em mL/min/1,73 m², na forma contínua e a albuminúria, estimada pela razão albumina-creatinina (RAC) categorizada em sim (≥ 30 mg/g) e não (< 30 mg/g). A TFGe foi estimada a partir da equação CKD-EPI calculada por meio da seguinte fórmula (LEVEY et al., 2009):

$$\text{TFGe} = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1209} \times 0,993^{\text{idade}} \\ \times 1.018 [\text{se sexo feminino}] \times 1.159 [\text{se negro}], \text{ onde:}$$

SCr = creatinina sérica (mg/dL); k = 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, $\alpha = 0,329$ para mulheres e -0,411 para homens, min indica o mínimo de SCr/k ou 1 e max indica o máximo de SCr/k ou 1.

Entretanto, a correção por raça não foi empregada neste estudo, em conformidade com os resultados dos estudos de validação dessa fórmula no Brasil (ZANOCCO et al., 2012; VERONESE et al., 2014),

Exposições principais: foram utilizadas as seguintes medidas antropométricas: Índice de massa corporal (IMC - peso/altura²), obesidade, sobrepeso, circunferência da cintura (CC em cm), razão cintura-quadril (RCQ: circunferência da cintura em cm/circunferência do quadril em cm) e Razão cintura-estatura (RCE: circunferência da cintura em cm/estatura em cm), contínuas e categorizadas de acordo com recomendações internacionais (WHO, 1995; BROWNING; HSIEH; ASHWELL, 2010; WHO, 2008). A DHGNA foi definida pelo escore de USG hepática, que incluiu atenuação hepática e o diâmetro anteroposterior do lobo direito do fígado (VON VOLKMANN et al., 2013; GOULART et al., 2015). As categorias das variáveis de exposição principal e desfechos do estudo encontram-se descritas no QUADRO 2.

QUADRO 2 - Descrição das variáveis de exposição principal e desfechos do estudo

Desfechos			
Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categoria
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI em mL/min/1,73 m ²	Contínua	-
Albuminúria	Razão albumina-creatinina em mg/g categorizada	Categórica	- Não (<30 mg/g) - Sim (≥30 mg/g)
Exposições principais			
Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categoria
IMC	peso/altura ²	Contínua	-
IMC	peso/ altura ²	Categórica	- Baixo peso (< 18.5) - Eutrófico (≥18.5 e < 25) - Sobrepeso (≥25 e < 30) - Obeso (≥30)
Sobrepeso	Definido por IMC	Categórica	- Não (<25 mg/g) - Sim (≥25 mg/g)
Obesidade	Definida por IMC	Categórica	- Não (<30 mg/g) - Sim (≥30 mg/g)
Circunferência da Cintura	Circunferência da Cintura em cm	Contínua	-
Circunferência da Cintura Alterada	Circunferência da Cintura em cm alterada	Categórica	- Não (< 88 cm nas mulheres e <102 cm em homens) - Sim (≥ 88 cm nas mulheres e ≥ 102 cm em homens)
Razão Cintura-quadril	Razão Cintura-quadril	Contínua	-
Razão Cintura-quadril alterada	Razão Cintura-quadril alterada	Categórica	- Não (< 0.85 nas mulheres e < 0.90 em homens) - Sim (≥ 0.85 nas mulheres e ≥ 0.90 em homens)
Razão Cintura-estatura	Razão Cintura-estatura	Contínua	-
Razão Cintura-estatura alterada	Razão Cintura-estatura alterada	Categórica	- Não (<0.5) - Sim (≥0.5)
Esteatose hepática não alcoólica	Presença de esteatose hepática não alcoólica (USG)	Categórica	- Não - Leve - Moderada - Grave

Variáveis descritivas e de ajuste/interação: sexo (masculino,feminino); nível de escolaridade (universitário, médio, fundamental); idade em anos (35–44, 45–54, 55–64, 65 ou mais); renda *per capita* em quartis; consumo de álcool em excesso (não/sim - homens \geq 210g álcool/semana e mulheres \geq 140g álcool/semana); atividade física no tempo livre (fraca, moderada, intensa - categorizando escores em unidades MET de atividade física, utilizando a versão curta do International Physical Activity Questionnaire, IPAQ (COELHO et al., 2015); tabagismo (nunca fumou, ex-fumante, fumante); triglicérides; colesterol HDL; hipertensão arterial; diabetes *mellitus*; aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT).

A definição de SM utilizada para fins deste estudo foi a descrita pelo National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATPIII), na qual são diagnosticados com a síndrome indivíduos portadores de três ou mais dos seguintes fatores de risco cardiovasculares: a circunferência da cintura elevada (\geq 88 cm nas mulheres e \geq 102 cm em homens), glicose elevada em jejum (\geq 110 mg/dL), hipertensão arterial (pressão arterial sistólica \geq 135 mmHg), hipertrigliceridemia (\geq 150 mg / dL) e baixos níveis de colesterol HDL (\leq 40 mg /dL em homens e \leq 50 mg/dL em mulheres) (NCEP, 2001).

As variáveis descritivas e de ajuste/interação utilizadas para fins deste estudo encontram-se descritas no QUADRO 3.

QUADRO 3 - Variáveis descritivas e de ajuste/interação do estudo

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categoria
Hipertensão arterial	Níveis de pressão arterial	Categórica	- Não - Sim
Síndrome Metabólica	Síndrome metabólica definida pelos critérios da NCEP	Categórica	- Não - Sim
Diabetes Mellitus	Presença de Diabetes Mellitus	Categórica	- Não - Sim
Hipertrigliceridemia	Hipertrigliceridemia	Categórica	- Não (<150 mg / dL) - Sim (≥150 mg / dL)
HDL alterado	HDL alterado	Categórica	- Não (> 40 mg /dL em homens e > 50 mg/dL em mulheres) - Sim (≤ 40 mg /dL em homens e ≤ 50 mg/dL em mulheres)
Sexo	Sexo	Categórica	- Masculino - Feminino
Nível de escolaridade	Anos de estudo	Categórica	- Universitário - Médio - Fundamental
Renda	Renda <i>per capita</i> em quartis	Categórica	- Quartil 1 - Quartil 2 - Quartil 3 - Quartil 4
Idade	Idade em anos	Categórica	- 35 a 44 anos - 45 a 54 anos - 55 a 64 anos - 65 anos ou mais
Atividade física	Nível de atividade física no lazer	Categórica	- Fraco - Moderado - Forte
Tabagismo	Se participante fuma ou já fumou	Categórica	- Não fumante - Ex- fumante - Fumante
Consumo excessivo de bebidas alcoólicas	Consumo excessivo de álcool/semana	Categórica	- Não (<210g para homens e < 140g para mulheres) - Sim (≥ 210g para homens e ≥ 140g para mulheres)
AST	Níveis de AST	Contínua	-
ALT	Níveis de ALT	Contínua	-

4.5 Processamento de dados e análise estatística

4.5.1 Medidas antropométricas e marcadores de doença renal

A prevalência de albuminúria e a média (desvio-padrão) da TFGe foram apresentadas de acordo com as características populacionais: sexo, idade, escolaridade, renda, nível de atividade física no tempo livre, tabagismo, consumo de álcool em excesso, níveis séricos de triglicérides e HDL, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, SM, IMC, CC, RCE e RCQ. As análises bivariadas entre as características populacionais e os desfechos foram realizadas por meio de testes qui-quadrado (para variáveis categóricas) e testes de t de Student ou ANOVA (para variáveis contínuas), considerando um nível de significância de 5%.

Foram testados modelos de regressão logística bivariada e multivariada para estimar a associação entre as medidas antropométricas categorizadas (Sobrepeso, Obesidade, CC alterada, RCQ alterada e RCE alterada) e a albuminúria ($RAC \geq 30$ mg/g), considerando modelo 1 ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade), modelo 2 ajustado por modelo 1 mais variáveis comportamentais (nível de atividade física no tempo livre, tabagismo, consumo de álcool em excesso) e modelo 3 ajustado por modelo 1, modelo 2 e componentes da SM (triglicérides, colesterol HDL, hipertensão e diabetes). Para avaliação dos ajustes dos modelos, foram realizados testes de *Goodness of Fit*.

A análise da associação entre as medidas antropométricas (variáveis contínuas – IMC, CC, RCQ e RCE) e a TFGe foi realizada por meio de modelos de regressão linear univariada e multivariada, considerando modelo 1 ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade), modelo 2 ajustado por modelo 1 mais variáveis comportamentais (nível de atividade física no tempo livre, tabagismo, consumo de álcool em excesso) e modelo 3 ajustado por modelo 1, modelo 2 e SM. Posteriormente, foram analisados os princípios de homocedasticidade e normalidade dos resíduos.

Após a inclusão simultânea de todas as exposições, foram testadas as interações plausíveis.

4.5.2 Doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de doença renal

As análises foram realizadas para a população geral e estratificadas em indivíduos diabéticos e não diabéticos. A prevalência de albuminúria e a média (desvio-padrão) da TFGe foram apresentadas de acordo com as características populacionais: sexo, idade, escolaridade, renda, DHGNA, SM, hipertensão arterial, HDL baixo, hipertrigliceridemia, circunferência da cintura alterada e Classificação de IMC. As análises bivariadas entre as características populacionais e os desfechos foram realizadas por meio de testes qui-quadrado (para variáveis categóricas) e testes de *t de Student* (para variáveis contínuas), considerando um nível de significância de 5%. Foram apresentadas, ainda, características populacionais de acordo com a DHGNA ausente, leve, moderada e grave e realizados os mesmos testes nas análises bivariadas.

A análise das associações entre DHGNA ausente, leve, moderada e grave e a albuminúria foram realizadas por meio de modelos de regressão logística univariada e multivariada, considerando modelo 1 ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade), modelo 2 ajustado por modelo 1 mais tabagismo e enzimas hepáticas (AST e ALT) e modelo 3 ajustado por modelo 1, modelo 2 mais SM. Para avaliação dos ajustes dos modelos, foram realizados testes de *Goodness of Fit*. Foi, ainda, aplicado teste de tendência linear para avaliar os níveis de DHGNA leve, moderada e grave e a chance de albuminúria, após ajustes.

A análise da associação entre a DHGNA e a TFGe foi realizada por meio de modelos de regressão linear univariada e multivariada, considerando os mesmos ajustes dos modelos para albuminúria. Posteriormente, foram analisados os princípios de homocedasticidade e normalidade dos resíduos.

Após a inclusão simultânea de todas as exposições, foram testadas as interações plausíveis. Todas as análises foram realizadas por meio do programa estatístico *Statistical Software for Professionals* (STATA), em sua versão 14.0.

4.6 Questões éticas

O ELSA foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), parecer 976/2006, e pelas Comissões de Ética das instituições envolvidas no estudo (ANEXO 1).

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Medidas antropométricas e marcadores de doença renal

Na população estudada, a média de idade foi $52,15 \pm 9,08$ anos (média \pm DP). Dentre os participantes, 54,1% eram mulheres, 52,6% possuíam ensino universitário e 10,6% tinham 65 anos ou mais. Quanto aos hábitos de vida, 7,4% dos indivíduos relataram consumir álcool em excesso, 13,0% eram fumantes, enquanto apenas 23,4% deles relataram atividade física moderada ou intensa no lazer. Além disso, foram observadas na amostra prevalências de 11,6% de SM, 35,8% de HAS e 19,7% de DM, enquanto 22,8% eram obesos e 36,4, 61,7 e 75,6% tinham CC, RCQ e RCE alteradas, respectivamente. A prevalência de albuminúria foi 5,02% e a média \pm DP de TFGe foi $85,4 \pm 15,4$ ml/min/1,73m².

As prevalências de albuminúria (RAC \geq 30 mg/g) foram maiores em indivíduos com valores de CC alterada (7,2%), RCQ alterada (6,6%), RCE alterada (6,85%) e obesos (7,6%), em relação àqueles com valores normais para essas medidas. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

As médias de TFGe, em mL/min/1,73 m², foram menores em participantes com resultados de CC alterada ($84,0 \pm 0,21$), RCQ alterada ($83,7 \pm 0,16$), RCE alterada ($84,4 \pm 0,15$) e obesos ($82,2 \pm 0,27$), em comparação àqueles cujos valores foram normais para essas medidas, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Resultados de prevalência de albuminúria e Média (DP) de taxa de filtração glomerular de acordo com as características populacionais foram apresentados na TABELA 1.

TABELA 1 - Prevalência de albuminúria (≥ 30 mg/g) e Média (DP) de taxa de filtração glomerular de acordo com as características populacionais, linha de base do ELSA, 2008-2010, Brasil.

Variável	Total n (%)	A/C^a n (%)	eTFG^b Média (DP)
Sexo			
Masculino	6718 (45,9)	406 (6,0)	83,9 (0,18)
Feminino	7918 (54,1)	328 (4,1)	86,5 (0,17)
Nível de escolaridade			
Universitário	7701 (52,62)	274 (3,6)	85,5 (0,17)
Médio	5467 (37,35)	324 (5,9)	86,2 (0,20)
Fundamental	1468 (10,0)	136 (9,3)	81,2 (0,40)
Idade (anos)			
35-44	3206 (21,9)	96 (2,9)	94,6 (0,24)
45-54	5735 (39,2)	249 (4,3)	87,7 (0,17)
55-64	4139 (28,3)	241 (5,8)	80,3 (0,20)
65+	1556 (10,6)	148 (9,5)	71,5 (0,36)
Renda per capita			
Quartil 1	4021 (27,6)	260 (6,5)	86,2 (0,24)
Quartil 2	3303 (22,7)	163 (4,9)	86,5 (0,26)
Quartil 3	3734 (25,6)	170 (4,5)	85,7 (0,25)
Quartil 4	3513 (24,1)	140 (3,9)	82,9 (0,25)
Consumo de álcool em excesso			
Não	13529 (92,6)	662 (4,9)	85,3 (0,13)
Sim	1086 (7,4)	72 (6,6)	86,3 (0,43)
Atividade física no tempo livre			
Fraca	11059 (76,7)	583 (5,3)	85,7 (0,14)
Moderada	2342 (16,3)	108 (4,6)	83,4 (0,31)
Intensa	1022 (7,1)	36 (3,5)	84,6 (0,44)
Tabagismo			
Nunca fumou	8318 (56,8)	355 (4,3)	86,0 (0,16)
Ex-fumante	4408 (30,1)	247 (5,6)	82,9 (0,23)
Fumante	1909 (13,0)	132 (6,9)	88,0 (0,33)
Síndrome metabólica			
Não	13348 (88,4)	532 (4,1)	85,7 (0,13)
Sim	1757 (11,6)	202 (11,5)	82,9 (0,39)

Hipertensão arterial			
Não	9689 (64,0)	252 (2,7)	87,9 (0,15)
Sim	5402 (35,8)	480 (9,1)	80,9 (0,22)
Diabetes			
Não	11745 (80,3)	384 (3,3)	86,4 (0,14)
Sim	2887 (19,7)	350 (12,1)	81,2 (0,30)
Baixo HDL			
Não	12007 (82,0)	564 (4,7)	85,3 (0,14)
Sim	2628 (17,9)	170 (6,5)	85,7 (0,32)
Hipertrigliceridemia			
Não	10058 (68,7)	391 (3,9)	86,1 (0,15)
Sim	4575 (31,3)	342 (7,5)	83,7 (0,23)
Circunferência da cintura alterada			
Não	9301 (63,6)	349 (3,8)	86,2 (0,16)
Sim	5332 (36,4)	385 (7,2)	84,0 (0,21)
Razão cintura-quadril alterada			
Não	5608 (38,8)	137 (2,4)	87,9 (0,19)
Sim	9021 (61,7)	597 (6,6)	83,7 (0,16)
Razão cintura-estatura alterada			
Não	3567 (24,4)	87 (2,44)	88,4 (0,25)
Sim	11061 (75,6)	647 (6,85)	84,4 (0,15)
IMC			
Baixo peso	135 (0,9)	9 (6,7)	89,9 (1,29)
Eutrófico	5253 (35,9)	177 (3,4)	87,2 (0,20)
Sobrepeso	5898 (40,3)	293 (5,0)	84,3 (0,19)
Obeso	3345 (22,8)	255 (7,6)	84,2 (0,27)

Notas: DP: Desvio padrão; n: número amostral; a: Razão albumina/creatinina ≥ 30 mg/g; b: Taxa de filtração glomerular em mL/min/1,73 m², estimada pela equação CKD-EPI sem correção por raça. Obs.: todas as análises bivariadas foram significativas ($p < 0,05$), exceto para as variáveis baixo HDL e tabagismo e médias de TFG.

Nos modelos não ajustados de regressão linear, os índices antropométricos e a TFG_e foram inversamente associados, com todas as associações significativas (TABELA 2). Para a obesidade definida pelo IMC e CC alterada, essas relações permaneceram significativas mesmo após ajustes por variáveis sociodemográficas, comportamentais e SM, com coeficientes β de -0,12 (IC95% -0,18 - -0,07) e -0,03 (IC95% -0,05 - -0,01), respectivamente. Entretanto, as associações entre RCQ, RCE e TFG_e não permaneceram significativas após ajustes.

Na TABELA 3, observam-se os modelos de regressão logística entre as medidas antropométricas e a albuminúria. Todas as análises não ajustadas foram significativas, demonstrando que as medidas antropométricas alteradas foram positivamente associadas à albuminúria. Adicionalmente, a significância estatística se manteve após ajustes por variáveis sociodemográficas, comportamentais e componentes da SM para todos os modelos (exceto para o referente ao sobrepeso e albuminúria), com os seguintes valores de OR: 1,25 (IC95% 1,05-1,48) para obesidade definida pelo IMC; 1,42 (IC95% 1,19-1,68) para CC alterada; 1,43 (IC95% 1,15-1,78) para RCQ alterada e 1,31 (IC95% 1,02-1,69) para RCE alterada.

Foram encontrados, ainda, termos de interação significativos ($p < 0,05$) para as exposições combinadas CC alterada e obesidade, CC alterada e sexo e RCQ alterada e sexo nos modelos de regressão logística para albuminúria, após ajustes por confundidores. As análises foram, então, estratificadas por obesidade e sexo, conforme apresentado na TABELA 4.

TABELA 2 - Coeficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos a partir de modelos de regressão linear entre índices antropométricos e taxa de filtração glomerular, 2008-2010 (n=14636).

Índices antropométricos	Taxa de filtração glomerular			
	Não ajustado β (IC 95%)	Modelo 1 β (IC 95%)	Modelo 2 β (IC 95%)	Modelo 3 β (IC 95%)
IMC (kg/m ²)	-0,23 (-0,29 - -0,18)**	-0,15 (-0,20 - -0,11)**	-0,14 (-0,19 - -0,10)**	-0,12 (-0,18 - -0,07)**
Circunferência da Cintura (cm)	-0,14 (-0,16 - -0,12)**	-0,03 (-0,05 - -0,01)**	-0,04 (-0,05 - -0,02)**	-0,03 (-0,05 - -0,01)**
Razão cintura-quadril	-28,5 (-31,3 - -25,8)**	-0,23 (-3,48 - 3,00)	-1,78 (-5,07 - 1,51)	0,41 (-3,05 - 3,87)
Razão cintura-estatura	-23,4 (-26,7 - -20,1)**	-1,84 (-4,98 - 1,11)	-2,12 (-5,21 - 0,96)	0,15 (-3,15 - 3,46)

IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; IMC: Índice de Massa Corporal

Modelo 1: Ajustado por sexo, idade, escolaridade; Modelo 2: Ajustado por sexo, idade, escolaridade, atividade física, tabagismo e consumo de álcool; Modelo 3: sexo, idade, escolaridade, renda, atividade física, tabagismo, consumo de álcool e síndrome metabólica ; ** p < 0.01.

TABELA 3 - Odds ratios e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria, 2008-2010 (n=14636).

Índices antropométricos alterados	Albuminúria			
	Não ajustado	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Obesidade	1,86 (1,59-2,17)**	1,80 (1,53-2,11)**	1,84 (1,57-2,16)**	1,25 (1,05-1,48)**
Sobrepeso	1,76 (1,48 – 2,08)**	1,58 (1,33 – 1,87)**	1,64 (1,38 – 1,96)**	1,13 (0,94 – 1,37)
Circunferência da Cintura alterada	1,99 (1,72-2,31)**	2,04 (1,74-2,38)**	2,07 (1,77-2,43)**	1,42 (1,19-1,68)**
Razão cintura-quadril alterada	2,83 (2,34-3,41)**	2,19 (1,79 – 2,67)**	2,18 (1,78-2,67)**	1,43 (1,15-1,78)**
Razão cintura-estatura Alterada	2,48 (1,98-3,11)**	1,97 (1,56-2,48)**	2,01 (1,59-2,55)**	1,31 (1,02-1,69)*

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; RAC: Razão albumina-creatinina Modelo 1: Ajustado por sexo, idade, escolaridade; Modelo 2: Ajustado por sexo, idade, escolaridade, atividade física, tabagismo e consumo de álcool; Modelo 3: sexo, idade, escolaridade, atividade física tabagismo, consumo de álcool, triglicérides, colesterol HDL, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* * p < 0.05 ** p < 0.01.

TABELA 4 –Odds ratios e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria segundo fontes de heterogeneidade

Associação entre circunferência da cintura alterada e albuminuria	
Fonte de heterogeneidade	OR (IC95%)
Obesidade^a	
Sim	3,44 (1,48-7,99)**
Não	1,25 (1,00-1,58)
Valor de p do termo de interação	0,039
Sexo^b	
Masculino	1,58 (1,26-1,99)**
Feminino	1,28 (0,99-1,64)
Valor de p do termo de interação	0,030
Associação entre razão cintura quadril alterada e albuminuria	
Fonte de heterogeneidade	OR (IC95%)
Sexo^b	
Masculino	1,75 (1,18-2,60)**
Feminino	1,40 (1,07-1,84)*
Valor de p do termo de interação	0,025

a: Modelos ajustados por sexo, idade, escolaridade, atividade física tabagismo, consumo de álcool, triglicérides, colesterol HDL, hipertensão arterial e diabetes mellitus; b: Modelos ajustados por idade, escolaridade, atividade física tabagismo, consumo de álcool, triglicérides, colesterol HDL, hipertensão arterial e diabetes mellitus * p < 0.05 ** p < 0.01.

5.2 Doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de doença renal

Na população estudada, a média de idade foi $52,12 \pm 9,19$ anos (média \pm DP). Dentre os participantes, 57,0% eram mulheres, 51,6% possuíam ensino universitário e 10,9% tinham 65 anos ou mais. Quanto aos hábitos de vida, 12,0% eram fumantes, enquanto 76,5% deles relataram atividade física de intensidade fraca no lazer. Além disso, 11,7% dos indivíduos tinham SM, 39% foram diagnosticados com DHGNA, 4,97% tinham albuminúria e a média de TFGe dos participantes foi de $85,46 \pm 15,45$ (dados não mostrados).

Na TABELA 5, foi apresentado o perfil da amostra estudada de acordo com a prevalência de DHGNA. Os resultados demonstraram que indivíduos do sexo masculino, com escolaridade fundamental, na faixa etária de 55 a 64 anos, com circunferência da cintura alterada, sobrepeso, obesidade, HAS, DM e SM tiveram maiores prevalências de DHGNA leve, moderada e grave, quando comparados às mulheres, indivíduos com escolaridade superior, jovens, sem alterações das medidas antropométricas e sem SM. Todas as análises bivariadas de teste qui-quadrado foram significativas com valores de $p < 0,001$.

Na TABELA 6, são apresentadas as médias (DP) da TFGe de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes. Foram observadas menores médias (DP) de TFGe em homens ($83,70 \pm 0,23$), indivíduos com nível de ensino fundamental ($80,91 \pm 0,47$), idosos ($71,27 \pm 0,43$), com DHGNA grave ($83,98 \pm 0,86$) e SM ($82,45 \pm 0,48$) em relação às categorias de referência para essas variáveis. Todas as diferenças das médias de TFGe em tais variáveis foram significativas ($p < 0,05$). As mesmas características populacionais foram observadas para indivíduos diabéticos e não diabéticos, com diferenças significativas, exceto para DHGNA, SM e TFGe em indivíduos diabéticos.

Na TABELA 7, observam-se as prevalências de albuminúria de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes. Foram demonstradas na população geral maiores prevalências em homens (6,10%), participantes com nível de escolaridade fundamental (9,05%), idosos (9,67%), indivíduos com DHGNA grave (10,96%) e naqueles com SM (11,71%) em comparação às mulheres, indivíduos com nível de escolaridade superior, não idosos, sem DHGNA e sem SM, respectivamente. Todas as análises bivariadas foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Em indivíduos diabéticos e não diabéticos foi encontrado o mesmo perfil populacional para as prevalências de albuminúria, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), exceto para *renda per capita* e sexo em participantes não diabéticos.

TABELA 5- Prevalências de DHGNA de acordo com as características populacionais, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114)

Variáveis	Prevalência de DHGNA			
	Ausente n (%)	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)
Sexo				
Masculino	2370 (54,52)	1100 (25,30)	695 (15,99)	182 (4,20)
Feminino	3800 (65,90)	1265 (21,94)	583 (10,11)	119 (2,10)
Nível de escolaridade				
Universitário	3286 (63,01)	1150 (22,05)	636 (12,20)	143 (2,74)
Médio	2330 (60,40)	921 (23,90)	495 (12,82)	114 (2,95)
Fundamental	554 (53,32)	294 (28,30)	147 (14,20)	44 (4,23)
Idade (anos)				
35–44	1565 (68,70)	464 (20,40)	204 (8,95)	46 (2,02)
45–54	2335 (60,30)	931 (24,03)	497 (12,83)	112 (2,90)
55–64	1628 (57,04)	706 (24,74)	411 (14,40)	109 (3,82)
65+	642 (58,10)	264 (23,90)	166 (15,01)	34 (3,07)
Circunferência da cintura alterada				
Não	4620 (71,66)	1318 (20,44)	451 (7,00)	58 (0,90)
Sim	1549 (42,30)	1047 (28,60)	827 (22,56)	243 (6,63)
Sobrepeso				
Não	2997 (80,30)	597 (15,99)	129 (3,45)	11 (0,29)
Sim	3172 (49,73)	1768 (27,72)	1149(18,02)	289 (4,53)
Obesidade				
Não	5369 (68,75)	1711 (21,91)	625 (8,00)	105 (1,33)
Sim	800 (34,75)	654 (28,41)	653 (28,40)	195 (8,50)
Hipertensão				
Não	4426 (67,24)	1404 (21,33)	626 (9,51)	126 (1,91)
Sim	1739 (49,40)	959 (27,24)	648 (18,41)	174 (4,94)
Diabetes				
Não	5370 (66,20)	1803 (22,23)	802 (9,90)	137 (1,70)
Sim	798 (39,92)	562 (28,11)	476 (23,81)	163 (8,15)
Síndrome metabólica				
Não	5790 (64,90)	2016 (22,60)	942 (10,55)	179 (2,01)
Sim	380 (32,01)	349 (29,40)	336 (28,31)	122(10,30)

Nota: DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; Todas as análises de qui-quadrado foram significativas com $p < 0,001$.

TABELA 6 - Média (DP) de taxa de filtração glomerular estimada de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114)

Variáveis	Taxa de filtração glomerular estimada		
	População total Média (DP)	Não diabéticos Média (DP)	Diabéticos Média (DP)
Sexo			
Masculino	83,70 (0,23)	84,78 (0,25)	80,10 (0,52)
Feminino	86,79 (0,20)	87,80 (0,22)	81,90 (0,49)
Nível de escolaridade			
Universitário	85,58 (0,21)	86,58 (0,22)	80,04 (0,57)
Médio	86,52 (0,25)	87,46 (0,27)	83,12 (0,55)
Fundamental	80,91 (0,47)	82,39 (0,57)	78,20 (0,83)
Idade (anos)			
35–44	94,89 (0,29)	95,01 (0,30)	93,39 (1,13)
45–54	87,68 (0,22)	87,74 (0,24)	87,38 (0,54)
55–64	80,41 (0,25)	81,03 (0,27)	78,70 (0,53)
65+	71,27 (0,43)	72,08 (0,52)	69,88 (0,75)
Renda per capita			
Quartil 1	86,59 (0,28)	87,68 (0,32)	82,96 (0,62)
Quartil 2	86,56 (0,32)	87,66 (0,35)	82,28 (0,74)
Quartil 3	85,86 (0,30)	86,82 (0,31)	80,91 (0,84)
Quartil 4	82,65 (0,31)	83,96 (0,34)	76,87 (0,72)
Esteatose hepática não alcoólica			
Não	86,00 (0,19)	86,86 (0,24)	80,18 (0,56)
Leve	84,87 (0,32)	86,02 (0,35)	81,19 (0,72)
Moderada	84,31 (0,44)	85,92 (0,53)	81,59 (0,74)
Grave	83,98 (0,86)	85,68 (1,31)	82,55 (1,16)
Síndrome metabólica			
Não	85,86 (0,16)	86,76 (0,17)	81,39 (0,41)
Sim	82,45 (0,48)	84,41 (0,62)	79,84 (0,73)

Nota: Taxa de filtração glomerular em mL/min/1,73 m², estimada pela equação CKD-EPI sem correção por raça; todos os valores de p dos testes t ou ANOVA foram < 0,05, exceto para DHGNA e SM em indivíduos diabéticos.

TABELA 7- Prevalências de albuminúria de acordo com as características populacionais, estratificadas por presença ou ausência de diabetes, linha de base do ELSA, 2008-2010 (n=10114)

Variáveis	Prevalência de albuminúria		
	População total n (%)	Não diabéticos n (%)	Diabéticos n (%)
Sexo			
Masculino	265 (6,10)	112 (3,36)	153 (15,18)
Feminino	238 (4,13)	150 (3,14)	88 (8,88)
Nível de escolaridade			
Universitário	183 (3,51)	100 (2,26)	83 (10,44)
Médio	226 (5,85)	129 (4,27)	97 (11,59)
Fundamental	94 (9,05)	33 (4,91)	61 (16,62)
Idade (anos)			
35–44	64 (2,81)	43 (2,03)	21 (12,80)
45–54	173 (4,46)	113 (3,52)	60 (9,01)
55–64	159 (5,57)	65 (3,11)	94 (12,37)
65+	107 (9,67)	41 (5,88)	66 (16,14)
Renda per capita			
Quartil 1	182 (6,45)	82 (3,78)	100 (15,27)
Quartil 2	113 (4,87)	68 (3,68)	45 (9,47)
Quartil 3	113 (4,47)	62 (2,93)	51 (12,41)
Quartil 4	94 (3,94)	49 (2,52)	45 (10,16)
Esteatose hepática não alcoólica			
Não	228 (3,70)	156 (2,91)	72 (9,02)
Leve	146 (6,20)	71 (3,94)	75 (13,35)
Moderada	96 (7,51)	26 (3,24)	70 (14,71)
Grave	33 (10,96)	9 (6,60)	24 (14,72)
Síndrome metabólica			
Não	364 (4,08)	212 (2,85)	152 (10,19)
Sim	139 (11,71)	50 (7,36)	89 (17,52)

Nota: Todas as diferenças foram estatisticamente significativas no teste qui-quadrado, exceto para sexo e renda per capita em indivíduos não diabéticos.

Na TABELA 8, foram apresentados os modelos de regressão linear não ajustados e ajustados entre DHGNA e TFG na população geral, em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Foi observada associação inversa e significativa entre presença de DHGNA leve, moderada e grave e TFG nos modelos não ajustados para a população geral (β : -1,12 IC95%-1,85- -0,39; β : -1,69 IC95%-2,62 - -0,76; β : -2,01 IC95% -3,80 - -0,23, respectivamente). Em indivíduos não diabéticos associação inversa e significativa foi encontrada apenas entre DHGNA leve e TFG (β -0,83 IC95%-1,64 - -0,03). Em indivíduos diabéticos as análises não ajustadas não foram significativas. Após ajustes por variáveis sociodemográficas, enzimas hepáticas, tabagismo e SM, nenhuma das associações entre DHGNA e TFG foi significativa na população geral e estratificada por presença e ausência de diabetes.

Os resultados das análises de regressão logística entre DHGNA e albuminúria na população geral, indivíduos diabéticos e não diabéticos, encontram-se na TABELA 9. Em todas as análises não ajustadas (exceto em indivíduos não diabéticos com esteatose leve) a presença de DHGNA leve, moderada e grave aumentou a chance de albuminúria, em comparação à ausência de DHGNA. Mesmo após ajustes por variáveis sociodemográficas, enzimas hepáticas, tabagismo e SM, as análises para a população geral permaneceram significativas (DHGNA leve: OR 1,45 IC95% 1,16 – 1,80; moderada: OR 1,56 IC95% 1,20 – 2,03; grave: OR 2,07 IC95% 1,37 – 3,15). Foi possível verificar, ainda, escore de tendência linear significativo para esses achados, demonstrando que, quanto maior o grau de gravidade da DHGNA, maior a chance de albuminúria. Em diabéticos, ter DHGNA leve ou moderada também aumentou a chance de albuminúria (leve: OR 1,52 IC95% 1,06 – 2,16; moderada: OR: 1,63 IC95% 1,13 – 2,36). Em indivíduos não diabéticos, as associações não permaneceram significativas após ajustes.

TABELA 8 - Coeficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos por modelos de regressão linear entre doença hepática gordurosa não alcoólica e taxa de filtração glomerular estimada, estratificados por presença ou ausência de diabetes, 2008-2010.

DHGNA	Taxa de Filtração glomerular			
	Não ajustado	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)	β (IC 95%)
População total (n=10114)				
Não	1	1	1	1
Leve	-1,12 (-1,85 - -0,39)**	-0,05 (-0,70 - 0,58)	-0,04 (-0,69 - 0,60)	0,10 (-0,55 - 0,75)
Moderada	-1,69 (-2,62 - -0,76)**	0,33 (-0,49 - 1,16)	0,35 (-0,48 - 1,20)	0,70 (-0,14 - 1,56)
Grave	-2,01 (-3,80 - -0,23)*	0,28 (-1,29 - 1,87)	0,44 (- 1,16 - 2,05)	1,05 (-0,57 - 2,67)
Não diabéticos (n=8112)				
Não	1	1	1	1
Leve	-0,83 (-1,64 - -0,03)*	0,02 (-0,68 - 0,74)	-0,03 (-0,67 - 0,75)	0,10 (-0,61 - 0,83)
Moderada	-0,94 (-2,05 - 0,17)	0,66 (-0,32 - 1,66)	-0,70 (-0,31 - 1,72)	0,87 (-0,15 - 1,90)
Grave	-1,17 (-3,72 - 1,37)	0,08 (-2,19 - 2,35)	0,16 (-2,13 - 2,46)	0,49 (-1,82 - 2,81)
Diabéticos (n = 1999)				
Não	1	1	1	1
Leve	1,01 (-0,74 - 2,76)	0,21 (-1,35 - 1,79)	0,23 (-1,33 - 1,80)	0,48 (-1,08 - 2,05)
Moderada	1,40 (-0,44 - 3,25)	0,53 (-1,12 - 2,19)	0,48 (-1,33 - 2,16)	1,00 (-0,68 - 2,69)
Grave	2,36 (-0,37 - 5,10)	1,30 (-1,15 - 3,76)	1,46 (-1,03 - 3,97)	2,22 (-0,30 - 4,74)

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica Modelo 1: Ajustado por sexo, idade, escolaridade; Modelo 2: ajustado por sexo, idade, escolaridade, tabagismo, AST, ALT; Modelo 3: sexo, idade, escolaridade, tabagismo, AST, ALT e SM.

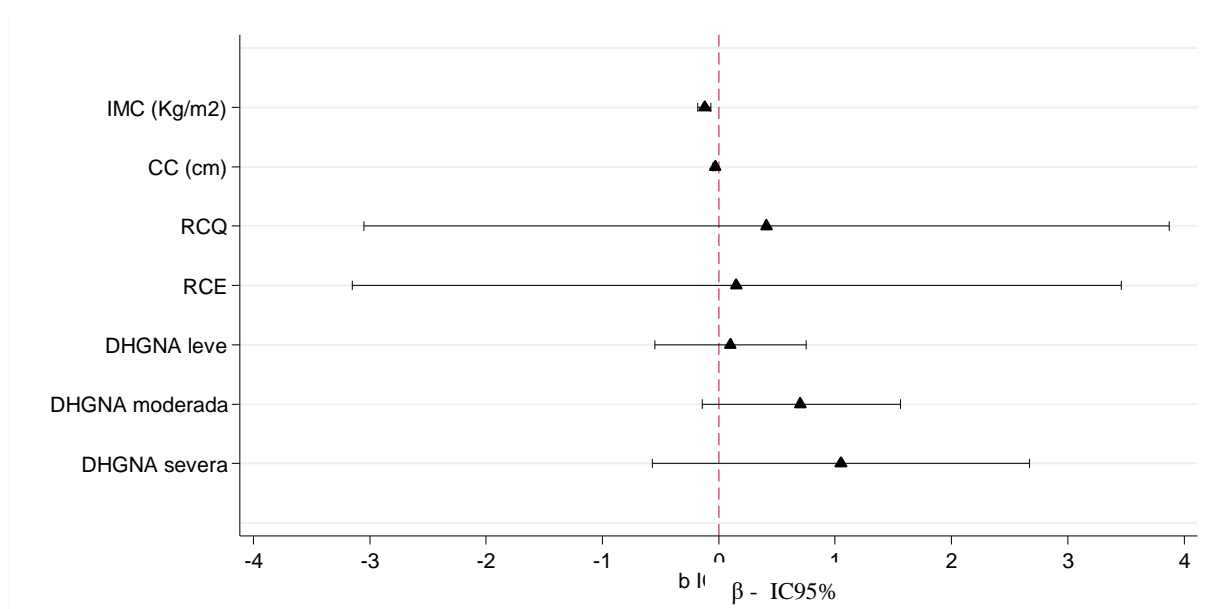
TABELA 9 - Odds ratios e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria, 2008-2010.

DHGNA	Albuminúria			
	Não ajustado OR (IC 95%)	Modelo 1 OR (IC 95%)	Modelo 2 OR (IC 95%)	Modelo 3 OR (IC 95%)
População total (n=10114)				
Não	1	1	1	1
Leve	1,71 (1,38 – 2,12)**	1,58 (1,27 – 1,96)**	1,58 (1,28 – 1,97)**	1,45 (1,16 – 1,80)**
Moderada	2,11 (1,65 – 2,70)**	1,88 (1,46 – 2,42)**	1,88 (1,46 – 2,43)**	1,56 (1,20 – 2,03)**
Grave	3,20 (2,18 – 4,71)**	2,75 (1,86 – 4,08)**	2,81 (1,88 – 4,21)**	2,07 (1,37 – 3,15)**
Não diabéticos (n=8112)				
Não	1	1	1	1
Leve	1,37 (1,02 – 1,82)*	1,29 (0,97 – 1,72)	1,32 (0,98 – 1,76)	1,22 (0,91 – 1,63)
Moderada	1,11 (0,73 – 1,70)	1,06 (0,69 – 1,63)	1,11 (0,72 – 1,72)	0,93 (0,60 – 1,46)
Grave	2,35 (1,17 – 4,70)*	2,42 (1,20 – 4,89)*	2,66 (1,30 – 5,46)**	1,96 (0,94 – 4,10)
Diabéticos (n = 1999)				
Não	1	1	1	1
Leve	1,55 (1,10 – 2,18)*	1,60 (1,13 – 2,28)**	1,61 (1,13 – 2,29)**	1,52 (1,06 – 2,16)*
Moderada	1,73 (1,22 – 2,46)**	1,80 (1,26 – 2,58)**	1,85 (1,29 – 2,66)**	1,63 (1,13 – 2,36)**
Grave	1,74 (1,05 – 2,85)*	1,70 (1,02 – 2,81)*	1,81 (1,08 – 3,04)*	1,52 (0,89 – 2,57)

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica. Modelo 1: Ajustado por sexo, idade, escolaridade; Modelo 2: sexo, idade, escolaridade, tabagismo, ASL, ALT; Modelo 3: sexo, idade, escolaridade, tabagismo, AST, ALT e SM * p < 0.05 ** p < 0.01.

No GRÁFICO 1, observam-se valores de β e IC95% para as análises de regressão logística linear entre as medidas antropométricas contínuas, DHGNA leve, moderada e grave e a TFGe. Todas as regressões foram ajustadas por fatores sociodemográficos, comportamentais, SM e, nos modelos para DHGNA e TFGe, por essas variáveis mais enzimas hepáticas. Foi possível observar que o IMC e a CC foram inversamente associados à TFG, enquanto as demais exposições não foram significativamente associadas à TFG.

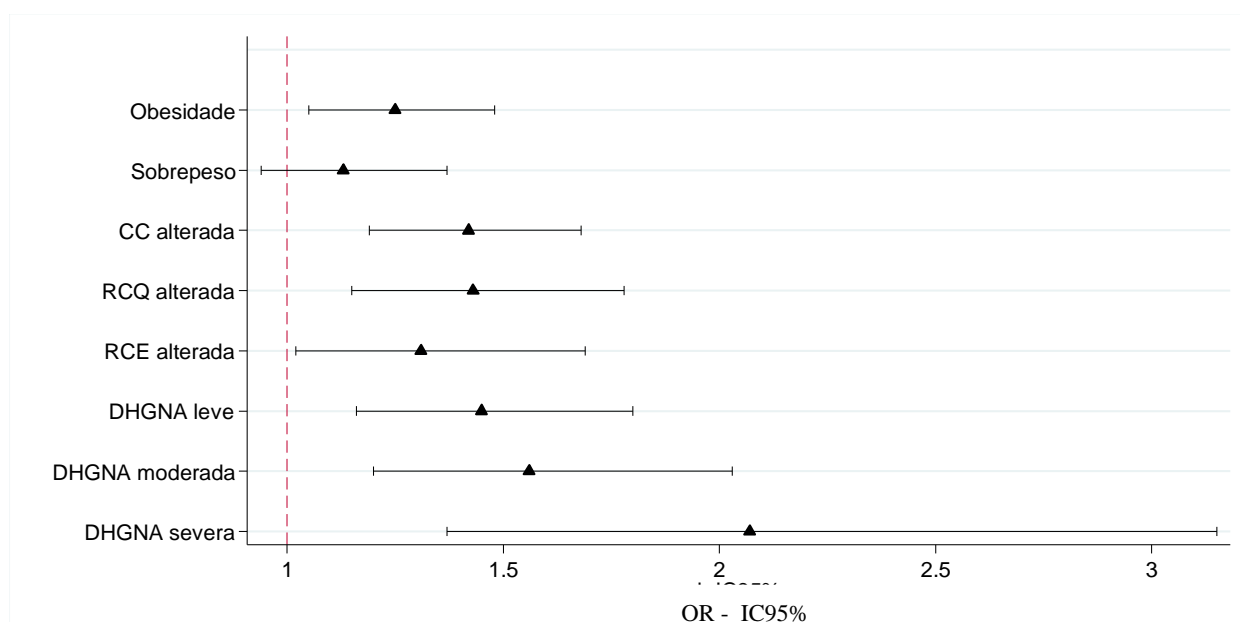
GRÁFICO 1 – Coeficientes β ajustados e Intervalos de Confiança 95% obtidos por meio de regressão linear para taxa de filtração glomerular estimada.



Nota: Regressões ajustadas por fatores sociodemográficos, comportamentais e SM. Os modelos para DHGNA e TFGe foram ajustados por essas variáveis mais enzimas hepáticas.

No GRÁFICO 2, observam-se valores de OR e IC 95% para as análises de regressão logística entre as medidas antropométricas categorizadas, DHGNA leve, moderada e grave e a albuminúria. As regressões foram ajustadas por fatores sociodemográficos, comportamentais, SM ou componentes e enzimas hepáticas (nos modelos para DHGNA e albuminúria). É possível observar, por meio dos valores de OR, que, indivíduos com as medidas antropométricas alteradas (CC, RCE, RCQ ou IMC), assim como aqueles com diagnóstico de DHGNA leve, moderada ou grave têm maior chance de albuminúria, quando comparados aos indivíduos com valores normais para essas medidas.

GRÁFICO 2 - Odds ratios ajustados e Intervalos de Confiança 95% para albuminúria, 2008-2010.



Nota: Regressões ajustadas por fatores sociodemográficos, comportamentais e SM. Os modelos para DHGNA e TFGe foram ajustados por essas variáveis mais enzimas hepáticas

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 Medidas antropométricas e marcadores de doença renal

Os resultados deste estudo mostraram associação entre medidas de adiposidade e os marcadores de doença renal em adultos da população ELSA-Brasil. Essa associação se manteve significativa independentemente de características sociodemográficas, atividade física, uso de álcool, tabagismo e componentes da síndrome metabólica. Esses achados são apresentados por outras pesquisas, incluindo aquelas de delineamento prospectivo e meta-análises, nas quais foi demonstrada associação direta entre as variadas formas de distribuição da obesidade e a DRC, independentemente da presença de diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia (ELSAYED et al., 2008; WANG et al., 2008; CHANG et al., 2016; ZHANG; JIANG; CHEN, 2016).

Ao analisar outros estudos transversais, caso-controle, longitudinais, inclusive em meta-análise, foi observado que cerca de 24% dos casos de doenças renais em países industrializados podem ser atribuídas ao sobrepeso e obesidade (WANG et al., 2008). Esses resultados foram confirmados, ainda, por pesquisas recentes (ZHANG; JIANG; CHEN, 2016; GAROFALO et al., 2017). Em outra meta-análise com estudos de coorte, a obesidade foi considerada preditora para diminuição da TFG (RR: 1,28; IC95% 1.07–1.54) e para albuminúria (RR: 1,51; IC95% 1.36–1.67) independentemente dos demais fatores que compõem a SM. Entretanto, o sobrepeso não foi significativamente associado a esses desfechos (GAROFALO et al., 2017). Salienta-se que nesses estudos foi avaliado somente o IMC como medida de adiposidade, e não foram apresentadas as demais formas de distribuição da obesidade, e, além disso, observa-se que muitos autores não ajustaram por alguns confundidores importantes testados em nossas análises, tais como os socioeconômicos e os hábitos de vida.

Da mesma forma, no presente estudo, indivíduos obesos apresentaram maior chance de albuminúria, quando comparados aos eutróficos após ajustes (OR: 1,25; IC95% 1,05-1,48) e as análises não foram estatisticamente significativas para o sobrepeso. Em análise da variável em sua forma contínua, os resultados demonstraram que a cada unidade de aumento do IMC, em kg/m², há uma diminuição média de 0,12 mL/min/1,73 m² (IC95% -0,18 - -0,07) na TFG, ainda que esse índice antropométrico não permita distinguir a localização de tecido adiposo ou a dimensão diferenciada de massa muscular e massa adiposa.

A obesidade também foi associada à diminuição da função renal em grande estudo de coorte sulcoreano, no qual foram estudados 62249 homens e mulheres metabolicamente

saudáveis (sem história de hipertensão arterial, diabetes, resistência à insulina e dislipidemia), dos quais 80% eram trabalhadores. Observa-se, entretanto, que esse estudo apenas utiliza o IMC como medida de adiposidade, tornando inviável a avaliação do risco relacionado às demais formas de distribuição corporal da obesidade (CHANG et al, 2016). Além disso, diferentemente do presente estudo, esses autores não consideraram ajustes por variáveis socioeconômicas, tais como escolaridade ou renda, consideradas serem importantes preditoras de DRC, como relatado em outros estudos nacionais e internacionais (VART et al., 2015; BARRETO et al., 2016).

Em relação à localização da adiposidade corporal, o excesso de gordura abdominal aferido por meio de medidas antropométricas tem importantes diferenciais quanto ao risco de doenças crônicas, destacando-se seus efeitos negativos na função/lesão renal (ELSAYED et al., 2008; TAMBA et al., 2010; CHEN et al., 2013; DITTMANN et al., 2013; ODAGIRI et al., 2014; HE et al., 2016). Cita-se, entre elas, coorte ocupacional japonesa com características similares às deste estudo, na qual foi realizada a comparação entre as principais medidas antropométricas para predição da DRC, usando as curvas ROC (*Receiver operating characteristic*). As medidas de obesidade central (RCE e CC) foram consideradas melhores preditoras de DRC (queda de função renal e/ou proteinúria) quando comparadas ao IMC (AUC: 0.628 e 0.611 para RCE e CC, respectivamente e 0.607 para IMC) (ODAGIRI et al., 2014). Neste estudo, embora as metodologias usadas serem diferentes em relação ao estudo anterior, as medidas antropométricas *proxy* de acúmulo de tecido adiposo em nível abdominal (CC, RCQ ou RCE alteradas), aumentaram a chance de albuminúria de 31 a 42%. No entanto, análises de regressão linear indicaram correlações significativas apenas entre a circunferência da cintura e TFG, mostrando que a cada centímetro de aumento da CC, a TFG reduziu, em média, 0,03 mL/min/1,73 m² (IC95% -0,05-0,01). Inesperadamente, as outras medidas indicadoras de adiposidade central (RCQ e RCE) não explicaram a variação da taxa de filtração glomerular. A consistência do papel da CC sobre a função renal foi mostrada também em um estudo longitudinal representativo da população do Teerã, observando-se gradiente dose-reposta após ajustes por variáveis sociodemográficas, comportamentais e SM, enquanto a RCQ não explicou as variações na função renal (NOORI et al., 2009). Ressalta-se, portanto, a importância da CC como medida de adiposidade central, pelo menos em estudos observacionais, ainda que essa medida não diferencie a gordura subcutânea da gordura propriamente dita visceral. Assim, sua fácil utilização na prática clínica pode ser de potencial uso para avaliação do risco para DRC.

Outro interessante resultado encontrado neste estudo refere-se à associação diferencial de adiposidade central (CC e RCQ) e albuminúria, segundo sexo. Esses resultados podem ser explicados, em parte, pelas diferenças na distribuição do tecido adiposo em homens e mulheres. Comparadas aos homens, que depositam mais gordura na região visceral, as mulheres apresentam maior armazenamento de tecido adiposo na região gluteofemoral. Por sua vez, o armazenamento de gordura nessa área tem sido associado ao papel protetor do tecido adiposo subcutâneo na regulação metabólica e às suas propriedades anti-inflamatórias associadas à adiponectina (PANDIZIC, 2016; BI et al, 2016). Ademais, há evidências de que hormônios sexuais podem ter interferência no metabolismo de alguns órgãos, como por exemplo a função anti-oxidante do estrogênio, que pode reduzir a progressão da glomeruloesclerose e prover efeitos protetores contra o desenvolvimento da DRC em mulheres (SANDBERG, 2003). No entanto, as diferenças entre os sexos na relação entre a obesidade visceral e a DRC devem ser melhor investigadas, pois existem evidências controversas na literatura, sendo demonstrados tanto resultados similares (BARZIN et al, 2014) como contrários a este estudo (NOH et al, 2017).

Os resultados deste estudo e as evidências disponíveis sugerem que as alterações renais induzidas pela obesidade e SM são hemodinâmicas e estruturais, potencialmente precursoras de DRCT (SILVA JUNIOR et al, 2017). Neste estudo observa-se que para o desfecho estrutural (albuminúria) há coerente similaridade de associação com as medidas de adiposidade e para o desfecho hemodinâmico (TFG) a correlação foi observada apenas com o IMC e CC.

Os mecanismos que envolvem as associações entre obesidade e os marcadores de DRC encontradas nesta pesquisa não foram ainda consensualmente esclarecidos na literatura. Sabe-se que a glomeruloesclerose focal e segmentar, vinculada à glomerulomegalia, é uma das principais alterações da glomerulopatia na presença de obesidade (KAMBHAM et al., 2001; CHEN et al., 2008). Dentre as explicações fisiopatológicas desse processo, tem-se destacado o desequilíbrio de algumas citocinas pró-inflamatórias, secretadas particularmente no tecido adiposo visceral (NAVARRO; ARDILES, 2015; LOPEZ-JARAMILLO, 2016). A hipóxia tecidual advinda do excesso de gordura leva à liberação de citocinas, tais como o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e a interleucina 6 (IL-6), que estão associadas à podocitopatia, apoptose dos podócitos e aumento do estresse oxidativo (MOLLER, 2000; FELIZARDO et al., 2014; NAVARRO; ARDILES, 2015; CHEN et al., 2016).

Sabe-se, ainda, que os níveis aumentados de leptina em obesos exercem um importante efeito na glomerulopatia, tanto diretamente, por suas propriedades pró-fibróticas, como

indiretamente, por meio do estímulo ao sistema simpático e à hiperglicemia. Em estudo experimental realizado com camundongos foi demonstrado que, naqueles em que foi induzida disfunção no receptor de leptina, houve maior risco de anormalidades renais, incluindo glomeruloesclerose, fibrose intersticial e necrose tubular, em comparação ao grupo controle. Essas alterações ocorreram independentemente da hiperinsulinemia e hipertensão arterial (MCPHERSON et al., 2016).

A lesão renal pode ser, ainda, consequência da diminuição dos níveis séricos adiponectina na obesidade. Se presente em concentrações normais, essa citocina tem propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidativas, capazes de prevenir doenças relacionadas à obesidade, tais como as doenças cardiovasculares e a DRC (ZOCCALLI; MALLAMACI, 2011).

Além disso, na presença da obesidade há aumento da massa renal com hiperperfusão, hiperfiltração e hipertrofia glomerular (KAMBHAM et al., 2012; SILVA JUNIOR et al, 2017), relacionada ao processo adaptativo de alargamento dos podócitos, decréscimo da seletividade de proteínas, mudança na arquitetura renal, potencial perda de função do néfron e glomeruloesclerose focal e segmentar (WAHBA; MAK, 2007; BAVBEK et al., 2008; CHEN et al., 2008; KAMBHAM et al., 2012; FELIZARDO et al., 2014). Em compensação a essas modificações, os néfrons remanescentes aumentam a filtração glomerular e podem evoluir para glomeruloesclerose, num ciclo vicioso (KANZAKI et al., 2015). Após esse estado inicial de hiperfiltração glomerular, a TFG reduz gradualmente com a perda de néfrons e lesão renal, concomitantemente à elevação dos índices glicêmicos e pressão arterial (HALL et al., 2015).

Em meta-análise conduzida por Afshinnia e colaboradores (2010) foi demonstrado, a partir de ensaios clínicos prévios e estudos longitudinais, que intervenções para a perda de peso (atividade física, dietas, cirurgias e/ou medicamentos) podem reduzir a proteinúria (-1,66 g/dia IC95% -2.63 a -0.69 g/dia) e a microalbuminúria (-13.87mg/dia (IC 95% -17.12 a -10.61 g/dia) (AFSHINNIA et al., 2010). Esses resultados foram encontrados, ainda, em outras pesquisas experimentais (NAVANEETHAN et al., 2009) e enfatizam a necessidade de estratégias de promoção da saúde com o objetivo de reduzir a incidência da glomerulopatia relacionada à obesidade, minimizando, assim, o impacto da DRC para a saúde pública. Atualmente, o excesso de peso atinge proporções epidêmicas no mundo (WHO, 2016). Em estudo representativo das capitais brasileiras, foi relatado que o sobrepeso e obesidade atingem, respectivamente, 53,9% e 18,9% da população (BRASIL, 2016) e essa alta prevalência pode estar relacionada à tendência crescente do número de indivíduos em DRCT (CHEN et al., 2008;

JOHANSEN; LEE, 2015). Dessa forma, medidas de redução da obesidade na população devem ser implementadas para a prevenção do desenvolvimento da DRC, bem como sua progressão.

Um aspecto relevante deste estudo se relaciona à validade interna. Podemos destacar nesse sentido, além do grande tamanho amostral, o uso de procedimentos e rotinas padronizadas internacionalmente para a medição das variáveis, empregadas como forma de conseguir efetivamente níveis de aferição adequados tanto para os desfechos quanto para as exposições (BENSENOR et al, 2013). Para o caso de medição indireta da adiposidade foram utilizadas tanto as medidas de obesidade global como de excesso de adiposidade localizada na região abdominal. Esses diferentes índices antropométricos são amplamente usados em estudos clínicos e populacionais, indicado sua confiabilidade para estimativas indiretas de adiposidade.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Primeiramente, a duração da obesidade pode ser uma importante informação para melhor caracterização da exposição (ABDULLAH et al., 2011), não sendo possível estimá-la, pelo menos na linha de base do estudo ELSA. Em segundo lugar, a amostra de conveniência não permite a generalização destes achados para a população geral, porém apresenta importante validade interna. Ademais, deve-se ter cautela em relação às potenciais relações causais entre o excesso de adiposidade e DRC, devido ao tipo de delineamento utilizado. Porém, um importante grau de evidência tem sido atribuído a essa associação, apontado por diversos estudos com diversos tipos de delineamentos, indicando especificidade, temporalidade, gradiente dose-resposta e plausibilidade biológica (WANG et al., 2008; ODAGIRI et al., 2014; GAROFALO et al., 2017).

Após investigação nas bases bibliográficas existentes, acredita-se que este foi o primeiro estudo realizado no Brasil a demonstrar as associações entre índices antropométricos, TFG e albuminúria. É importante enfatizar sua contribuição para a literatura, pois existem poucos estudos clínicos sobre a DRC no país, sobretudo em seu estágio assintomático. Além disso, aqui foram consideradas diversas medidas de distribuição da gordura corporal, mostrando que várias formas de obesidade podem estar implicadas no desenvolvimento e progressão da DRC. Aponta-se, ainda, para a possibilidade de futuras análises de causalidade sobre o tema, pois para a realização deste trabalho foram analisados indivíduos provenientes da linha de base de uma coorte brasileira.

6.2 Doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de doença renal

Os presentes resultados demonstraram que a presença de DHGNA leve, moderada e grave está positivamente associada à albuminúria na população geral, independentemente da SM e outras variáveis, com gradiente dose-resposta. Em indivíduos diabéticos essa associação também foi significativa. Esses achados são consistentes com estudos longitudinais (CHANG et al, 2008; ARASE et al 2011; EL AZEEM et al, 2013) transversais (AHN et al, 2013; PAN et al, 2015) e meta-análise (MUSSO et al, 2014).

Musso e colaboradores (2014) demonstraram em meta-análise que a DHGNA (definida por métodos bioquímicos, USG ou histologia) está associada à maior prevalência e incidência de DRC (TFG < 60 ml/min/1.73 m² e/ou proteinúria). Essas evidências foram relatadas em indivíduos diabéticos e não diabéticos, mesmo após ajustes por confundidores tradicionais, tais como SM ou componentes, tabagismo e resistência à insulina. Assim como nos resultados mostrados neste estudo, foi demonstrado em estudos transversais que pessoas com DHGNA tiveram mais que o dobro da chance de ter DRC em comparação àquelas sem DHGNA (OR: 2,12; IC 95% 1.69–2.66). Em análises longitudinais essa razão de chances foi de 1.79 (IC 95% 1.65–1.95) (MUSSO et al, 2014). Apesar de ter sido demonstrado nessa meta-análise uma associação consistente entre a DHGNA e a DRC em diferentes populações, a maioria dos estudos foram realizados em pequenas amostras e alguns deles usaram a avaliação das enzimas hepáticas como diagnóstico da DHGNA, técnica relativamente pouco confiável para a detecção da doença. Observa-se que nos últimos anos têm surgido diversos estudos de delineamento transversal, de base hospitalar, utilizando USG ou histologia no diagnóstico da esteatose hepática. Entretanto, permanece a necessidade de grandes seguimentos que possibilitem a observação de relação causal entre essas duas condições. Nota-se, ainda, que a exclusão de indivíduos com uso abusivo de álcool, história de hepatite e/ou cirrose e que faziam uso de drogas indutoras da esteatose hepática está presente em grande parte das pesquisas, porém, a última não foi possível para a presente análise devido à falta de dados referentes ao uso de medicações com indicação específica de tipo de droga usada. Apesar disso, é importante ressaltar que neste estudo foi utilizada uma grande amostra, tendo eficiente validade interna para evidenciar a associação entre a DHGNA e os marcadores de doença renal.

Num estudo prospectivo da Coreia do Sul, 8329 trabalhadores sem história de HAS, DM e doença renal na linha de base foram seguidos por 3,2 anos, sendo a DHGNA definida por USG assim como no presente estudo. Demonstrou-se que portadores de DHGNA têm maior

risco (RR=1,60; IC95% 1,27 – 2,01) de DRC quando comparados àqueles sem DHGNA, após ajustes por idade, IMC, glicemia, dislipidemia e outros (CHANG, 2008). Entretanto, apesar de apresentar amostra similar à deste estudo por ser ocupacional, foram analisados exclusivamente indivíduos do sexo masculino e a DHGNA foi avaliada somente em termos de presença ou ausência, não sendo testados seus diferentes graus de gravidade.

Neste estudo, a chance de a população diabética com DHGNA leve e moderada ter albuminúria foi 52% e 63% maior, respectivamente, quando comparada a dos diabéticos sem DHGNA (OR: 1,52 IC95% 1,06 – 2,16 e OR: 1,63 IC95% 1,13 – 2,36) após ajustes por sexo, idade, escolaridade, tabagismo, enzimas hepáticas e SM. No entanto, quando analisada a DHGNA grave, não foi demonstrada associação significativa com a albuminúria, provavelmente em função do número amostral reduzido de diabéticos nessa categoria (apenas 163 participantes). Em análise prospectiva com 1760 pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 acompanhados por 6,5 anos foi encontrada associação entre DHGNA e incidência de DRC (Hazard Ratio: 1,69; IC 95% 1,3–2,6), após ajustes por idade, sexo e componentes da SM (TARGHER et al, 2008). Da mesma forma, essa relação foi demonstrada em diabéticos tipo 1 (TARGHER et al, 2014). Em ambos foi utilizada a USG para avaliação hepática, porém esses também não avaliaram a gravidade da DHGNA.

A prevalência de DHGNA em portadores de diabetes é superior à da população geral, podendo chegar a 75% (LEITE et al, 2009). Em estudo de coorte retrospectiva, a DHGNA foi considerada preditora da nefropatia diabética e o dano glomerular foi maior conforme aumento da quantidade de gordura no fígado (JIA et al, 2015). Ressalta-se, dessa forma, a importância do rastreamento de DHGNA, sobretudo em indivíduos diabéticos, como uma das formas de prevenção do desenvolvimento e progressão da doença renal.

Quando avaliada a função renal, este trabalho não demonstrou associação significativa entre a presença de DHGNA e a TFG. Resultados similares foram encontrados por JENKS e colaboradores (2014), em análise prospectiva de indivíduos diabéticos na Escócia, embora tenham analisado população com média de idade superior à deste estudo ($67,8 \pm 4,2$ anos). O desfecho utilizado nessa coorte foi a TFG, calculada por meio da equação CKD-EPI, e a esteatose hepática foi diagnosticada por USG e classificada em ausente, leve, moderada e grave. Os autores não encontraram diferença significativa (valor de $p = 0,44$) entre as taxas médias anuais de declínio da TFG em participantes com DHGNA ($-1,44$ mL/min/1,73 m² por ano) e aqueles sem DHGNA ($-1,64$ mL/min/1,73 m² por ano). Essa comparação também não foi significativa nas análises multivariadas de regressão linear, ajustadas por idade, sexo, IMC,

duração de diabetes, pressão arterial sistólica e outros. A esteatose avaliada histologicamente por biópsia também não foi associada à maior incidência de função renal diminuída em indivíduos saudáveis, na Índia, porém esse estudo não ajustou por potenciais confundidores (CHOUDHARY et al., 2016).

Alguns estudos demonstraram relação inversa significativa entre a presença de DHGNA e a TFG (MACHADO et al, 2012; SHEN et al, 2015), sugerindo, portanto, que os achados na literatura permanecem inconclusivos com relação à avaliação isolada da TFG. Vale destacar que essas diferenças podem estar atribuídas às distintas metodologias e populações analisadas. Além disso, a maioria das pesquisas existentes não avalia isoladamente a função renal (MUSSO et al, 2014).

Conhecer os mecanismos fisiopatológicos que relacionam a DHGNA e a DRC é importante para a prática clínica devido às elevadas prevalências de ambas as doenças na população mundial e às possibilidades de se estabelecerem medidas de prevenção para a DRC. Entretanto, os mecanismos diretos e indiretos da associação entre DHGNA e o desenvolvimento de lesão renal permanecem pouco elucidados na literatura (AHN et al, 2013).

A obesidade, particularmente a visceral, está envolvida de forma independente no desenvolvimento da proteinúria (SILVA JUNIOR et al, 2017), e, ainda, predispõe a resistência à insulina, SM, hipertensão arterial e à DHGNA. A resistência à insulina, por sua vez, induz à lipólise periférica e pode aumentar o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado. Ademais, a hiperinsulinemia crônica induz a produção intra-hepática de triglicérides, podendo resultar em EHNA na presença de estresse oxidativo (STEFAN et al, 2008). Esse aumento da gravidade da DHGNA pode, então, promover a progressão da DRC, influenciando a hemodinâmica e a estrutura renal (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016; TARGHER; BYRNE, 2017).

As relações entre função renal e hepática com a obesidade podem adotar, ainda, mecanismos relacionados à ativação do sistema renina-angiotensina, diminuição da defesa antioxidante, alterações na lipogênese, disfunção endotelial e distúrbios inflamatórios (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016), tais como aumento dos níveis na proteína C reativa (PCR), do fator de necrose tumoral (TNF- α) e da IL-6.

Há evidências de que os mecanismos que conduzem a DHGNA e DRC têm pelo menos outras duas proteínas séricas envolvidas, a fetuína-A e a adiponectina (IX; SHARMA, 2010). A fetuína-A é produzida pelo fígado e é encontrada em níveis elevados na presença de DHGNA grave e obesidade. Essa glicoproteína induz diretamente a resistência à insulina e suprime a liberação de adiponectina pelo tecido adiposo. Há evidências de que a adiposidade e a alta

ingestão calórica iniciam uma cascata inflamatória, na qual a fetuína-A e a diminuição da adiponectina, mediadas por uma proteína quinase ativada por AMP (AMPK), predis põem os indivíduos à lesão renal (IX; SHARMA, 2010; CHACKO, 2016). Algumas medidas terapêuticas como mudanças na dieta, exercícios físicos e medicações indutoras da sensibilidade à insulina foram associadas ao equilíbrio dos níveis séricos dessas proteínas (IX; SHARMA, 2010).

Outro fator relevante é o consumo de dietas ricas em frutose, proveniente principalmente do produtos usados para adoçar as bebidas (ex. sacarose ou xarope de milho). Quantidades elevadas do consumo dessa pentose aumentam o risco de EHNA e elevam a concentração sérica de ácido úrico (TARGHER; BYRNE, 2017), resultando em aumento da lipogênese hepática e renal, disfunção endotelial e secreção de citocinas pró-inflamatórias, com consequente evolução para lesão renal e proteinúria (MUSSO et al., 2015).

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o delineamento transversal utilizado não permite estabelecer relação de causalidade entre a DHGNA e a DRC. Além disso, a DHGNA foi diagnosticada por meio de USG, sem confirmação histológica. Embora a USG apresente boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da esteatose hepática (HERNAEZ et al, 2011), não identifica complicações da DHGNA como a EHNA e fibrose, sendo a avaliação histológica considerada padrão-ouro para a detecção dessas alterações (MARCUCILLI; CHONCHOL, 2016). Entretanto, ressalta-se que o escore de ultrassonografia hepática foi recentemente validado para esta população, indicando boa sensibilidade e especificidade desse método em comparação à tomografia computadorizada (GOULART et al., 2015), minimizando possíveis vieses de aferição. Outro ponto a ser considerado está relacionado à população deste estudo, a qual foi formada por funcionários de universidades de seis estados brasileiros, e, por não ser representativa da população, dificulta a generalização dos achados. Porém agrega uma validade interna potencialmente alta, devido à sua dimensão amostral.

Tendo em vista, ainda, a metodologia utilizada para compor os critérios de exclusão deste estudo, aponta-se para um potencial viés de seleção, pois o uso da variável “história de hepatite e/ou cirrose” baseada em autorrelato pode ter superestimado a prevalência dessas doenças, dado o número elevado de participantes que responderam sim a essa pergunta durante a entrevista (956 indivíduos). Por essa razão, foi realizada uma análise de sensibilidade sem excluir esses participantes da base de dados. Os resultados encontrados foram similares quanto

ao sentido das associações e significâncias estatísticas nos modelos para TFG e albuminúria (dados não mostrados).

Destaca-se que a aferição de variáveis clínicas no Centro de Pesquisa ELSA pode potencializar a validade interna deste estudo com o uso de questionários e medidas internacionalmente padronizadas, realizadas por profissionais treinados e certificados conforme rotinas e procedimentos técnicos utilizados em todos os centros de investigação, além de contínuo controle de qualidade dessas aferições (BENSENOR et al, 2013).

Após pesquisas bibliográficas, acredita-se que este foi o primeiro estudo brasileiro a demonstrar a associação entre a DHGNA e os marcadores de DRC, independentemente de características sociodemográficas, estilo de vida, enzimas hepáticas e síndrome metabólica. No Brasil e América Latina existem poucos estudos clínicos sobre a DRC e, salienta-se que, além de contribuir para a literatura ao avaliar os estágios iniciais e assintomáticos da doença, esta pesquisa é parte de um grande estudo longitudinal e multicêntrico, com possibilidades futuras de estudos de causalidade sobre o tema.

A frequência de transplantes renais e hepáticos concomitantes tem crescido exponencialmente nos últimos anos (LOOMBA; SANYAL, 2013), gerando elevados custos para o sistema de saúde (YOUNOSSI, 2016). Uma vez comprovada a presença de DHGNA como fator de risco independente para o desenvolvimento da doença renal, podem-se estabelecer estratégias de prevenção da progressão de ambas as condições e, ainda, promover avanços em medidas terapêuticas. Dessa forma, o rastreamento da DRC pode ser futuramente indicado a indivíduos diagnosticados com a DHGNA, saudáveis ou portadores de *diabetes mellitus*, particularmente aqueles com EHNA, fibrose ou grau elevado de acúmulo hepático de gordura (AHN et al, 2013; MUSSO et al, 2014).

Considerações finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo foi demonstrado que as diversas formas de aferição da distribuição da gordura corporal, adiposidade global, central ou esteatose hepática, estão relacionadas à pior função e/ou lesão renal, independentemente de características sociodemográficas, hábitos de vida e síndrome metabólica no contexto brasileiro. Nota-se que, sobretudo na América Latina e em outros países em desenvolvimento, pesquisas sobre esse tema são inexistentes. Dessa forma, por se tratar de um estudo inédito no Brasil, ainda que seja uma coorte não representativa sobre fatores determinantes da doença renal, reproduz achados de potenciais fatores de risco para doença renal em seus estágios assintomáticos e em uma população relativamente diferenciada.

Atualmente, observam-se crescentes prevalências de obesidade e DHGNA, concomitantemente ao aumento do número de indivíduos em DRCT. Considerar essas exposições como preditores independentes da doença renal e conhecer os mecanismos que as envolvem trará benefícios para a prática clínica, criando-se oportunidades terapêuticas e preventivas efetivas. O rastreio da DHGNA e a perda de peso podem se tornar medidas de prevenção relevantes para a DRC, estimulando a atuação multidisciplinar na promoção da saúde e mudanças de hábitos de vida.

Este estudo contou com um grande número de participantes provenientes da linha de base do ELSA – Brasil. Trata-se de uma coorte brasileira que, desde 2008, possibilita pesquisas sobre as doenças crônicas mais incidentes no país. Assim, por meio de futuras análises longitudinais dos dados, serão possíveis estudos de causalidade sobre os fatores de risco aqui apresentados e, ainda, outros relacionados à doença renal.

Referências

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, Asnawi et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. **International journal of epidemiology**, v. 40, n. 4, p. 985-996, 2011.
- ABENSUR, H. Biomarcadores na Nefrologia. **São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2011.
- AFSHINNIA F. et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.25, n.4, p. 1173-1183, 2010.
- AGUILAR, M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. **Jama**, v. 313, n. 19, p. 1973-1974, 2015.
- AHN A.L. , Choi JK, Kim MN, Kim SA, Oh EJ, Kweon HJ, Cho DY et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease in Koreans Aged 50 Years or Older. **Korean J Fam Med.**, v. 2013 May;34, n.(3, p.):199-205, .2013.
- AHN, A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in Koreans aged 50 years or older. **Korean Journal Of Family Medicine**, v. 34, n. 3, p. 199-205, 2013.
- AQUINO, E.M.L. et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 10-18, 2013.
- ARASE Y. et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Intern Med**, . 2011v.;50, n.(10, p.):1081-7, .2011.
- ARINSOY, T. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Turkish Adults With Obesity and Metabolic Syndrome: A Post Hoc Analysis from Chronic Renal Disease in Turkey Study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 26, n. 6, p. 373-379, 2016.
- ARMSTRONG, M.J. et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 59, n. 3, p. 1174-1197, 2014.
- ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 13, n. 3, p. 275-286, 2012.
- BAKRIS, G.L. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Mayo Clinic Proceedings**, v.86, n.5, p. 444-456, 2011.

BARRETO, S.M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of epidemiology and community health**, v. 70, n. 4, p. 380-389, 2016.

BARZIN, M. et al. Changes in waist circumference and incidence of chronic kidney disease. **Eur J Clin Invest**, v.44, n.5, p.470-6, 2014.

BAVBEEK, N. et al. Association of obesity with inflammation in occult chronic kidney disease. **JN journal of nephrology**, v. 21, n. 5, p. 761, 2008.

BECK-NIELSEN, H. (Ed.). **The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects**. Springer Science & Business Media, 2013.

BEDOGNI, G. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. **Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 44-52, 2005.

BENSENOR, I. M. et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 37-47, 2013.

BI X., et al. Correlation of adiposity indices with cardiovascular disease risk factors in healthy adults of Singapore: a cross-sectional study. **BMC Obes**, v.3, p.33, 2016.

BORTOLOTTI, L. A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 3, p. 152-5, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel 2015 – Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BROWNING, L.M.; HSIEH, S.D.; ASHWELL, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. **Nutr Res Rev**, v.23, n.2, p.247-69, 2010.

CAO, X. et al. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort. **BMC nephrology**, v. 16, n. 1, p. 1, 2015.

CASOINIC, F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease—a risk factor for microalbuminuria in type 2 diabetic patients. **Rom J Intern Med**, v. 47, n. 1, p. 55-59, 2009.

CHACKO, K.R.; REINUS, J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. **Clinics in liver disease**, v.20, n.2, p. 387-401, 2016.

CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005-2023, 2012.

CHANG Y.R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic. **Korean men. Metabolism**, v.57, n.4, p.569-76, 2008.

CHANG, Y. et al. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: a cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 164, n. 5, p. 305-312, 2016.

CHEN, H. et al. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 1, p. 58-65, 2008.

CHEN, J. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. **Annals of internal medicine**, v. 140, n. 3, p. 167-174, 2004.

_____. Adipocytes play an etiological role in the podocytopathy of high-fat diet-fed rats. **Journal of Endocrinology**, v. 231, n. 2, p. 109-120, 2016.

CHEN, S. et al. Association of Anthropometric indexes with chronic kidney disease in a Chinese population. **Clinical nephrology**, v. 80, n. 5, p. 361-369, 2013.

CHOR, D. et al . Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboracao de instrumento multidimensional. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 47, supl. 2, jun. 2013.

CHOUDHARY N.S. et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with incident chronic kidney disease: a large histology-based comparison with healthy individuals. **Eur J Gastroenterol Hepatol.**, 2016 v.Apr;28, n.(4, p.):441-3, .2016.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. Henry. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976.

COELHO, C. G. et al. Body Image and Nutritional Status Are Associated with Physical Activity in Men and Women: The ELSA-Brasil Study. **International journal of environmental research and public health**, v. 12, n. 6, p. 6179-6196, 2015.

COLLISTER, D. et al. The patterns, risk factors, and prediction of progression in chronic kidney disease: A narrative review. **Seminars in Nephrology**, v. 36, n. 4, p. 273-282, 2016.

CORESH J, AstorJ.A. BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey ASet al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using

equations to estimate glomerular filtration rate. **Am J Kidney Dis.**, 2002 May;v.39, n.(5, p.):920-9,. 2002.

COTRIM, H.P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Ann Hepatol**, v. 10, n. 1, p. 33-7, 2011.

CUEVAS, A.; ALVAREZ, V.; CARRASCO, F.. Epidemic of metabolic syndrome in Latin America. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 18, n. 2, p. 134-138, 2011.

CUPPARI L. Diagnosis of obesity in chronic kidney disease: BMI or body fat? **Nephrol Dial Transplant**, Suppl 4, p.119-21, 2013.

DA SILVA, Gustavo HenriqueG.H; ESCANHOELA, Cecilia Amelia FazzioC.A.F. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. **Revista de Ciências Médicas-ISSN 2318-0897**, v. 18, n. 5/6, 2012.

DE CARVALHO VIDIGAL, F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC public health**, v. 13, p.1198, 2013.

DELANAYE, P.; MARIAT, C.. The applicability of eGFR equations to different populations. **Nature Reviews Nephrology**, v. 9, n. 9, p. 513-522, 2013.

DITTMANN, K. et al. U-shaped association between central body fat and the urinary albumin-to-creatinine ratio and microalbuminuria. **BMC nephrology**, v. 14, n. 1, p. 1, 2013.

DRUMMOND, C. A. et al. Cigarette smoking causes epigenetic changes associated with cardiorenal fibrosis. **Physiological Genomics**, p. physiolgenomics. 00070.2016, 2016.

EARLEY, A. et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 156, n. 11, p. 785-795, 2012.

EL AZEEM HAA.H. et al., Khalek el-SA, El-Akabawy H, Naeim H, Khalik HA, Alfifi AA . Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. **J Saudi Heart Assoc**, v.. 2013 Oct;25, n.(4, p.):239-46, 2013.

EL AZEEM, H. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 25, n. 4, p. 239-246, 2013.

ELSAYED, E. F. et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 1, p. 29-38, 2008.

EPSTEIN M. Aging and the kidney. **J Am Soc Nephrol**, v.7, p.1106–1122, 1996.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 285:2486–2497, 2001.

FATTAHI M.R., et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study. **Middle East J Dig Dis**, v.8, n.2, p.131-7, 2016.

FEDELI, L. G. et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 63-71, 2013.

FELIZARDO, R. et al. Obesity in kidney disease: A heavyweight opponent. **World J Nephrol**, v. 3, n. 3, p. 50-63, 2014.

FLEISCHMAN, M. et al. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: The multi-ethnic study of atherosclerosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 17, p. 4987-4993, 2014.

FRANÇA, R.A.; OLIVEIRA, R.B. Revisão da dosagem de creatinina: onde estamos no Brasil? In: JENNER, C. et al. **Atualidades em Nefrologia**. São Paulo: Sarvier, 2014, p. 142 – 147.

FROISSART, M. et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 3, p. 763-773, 2005.

GANONG, W.F. Fisiologia Médica. **Rio de Janeiro: MCGrawhill**, 2011.

GARLAND, J.S. Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 7, p. 347, 2014.

GAROFALO, C. et al. Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: a meta-analysis of cohort studies. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 1, p. 89-97, 2016.

GAROFALO, C et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney Int**, v.91, n.5, p.1224-1235, 2017.

GELBER, R.P. et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 5, p. 871-880, 2005.

GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. **Nephron**, v.134, n.1, p.25-29, 2016.

GOULART, A. C. et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 2, p. 115-124, 2015.

HALL, J.E. et al. Obesity-Induced Hypertension Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. **Circulation research**, v. 116, n. 6, p. 991-1006, 2015.

HALL, M.E. et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. **Int J Nephrol Renovasc Dis**, v. 7, p. 75-88, 2014.

HAROUN, M.K. et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 11, p. 2934-2941, 2003.

HE, Y. et al. The association of chronic kidney disease and waist circumference and waist-to-height ratio in Chinese urban adults. **Medicine**, v. 95, n. 25, 2016.

HENEGAR, J. R. et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 6, p. 1211-1217, 2001.

HERNAEZ, R. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. **Hepatology**, v.54, n.3, p.1082-90, 2011.

HOANG, K. et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. **Kidney international**, v. 64, n. 4, p. 1417-1424, 2003.

HORIO, M. et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 1, p. 32-38, 2010.

INSTITUTE OF HEALTH METRICS AND EVALUATION/ IHME. **Global Burden of Disease Country Profile. GBD Profile: Brazil, 2013**. Seattle, p. 1-4. Disponível em: https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_brazil.pdf. Acesso em: 06 mar. 2015.

IX J.H.; SHARMA K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. **J Am Soc Nephrol**, v.21, n.3, p.. 2010 Mar;21(3):406-12, 2010.

JENKS, S. J. et al. Hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease are not associated with decline in renal function in people with Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 9, p. 1039-1046, 2014.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

JIA, G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **PLoS one**, v.10, n.11, e0142808, 2015

JOHANSEN K.L.,; LEE C. Body composition in chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.2015 May;24, n.(3, p.):268-75, .2015.

KAMBHAM, N. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney international**, v. 59, n. 4, p. 1498-1509, 2001.

KAMIMURA M.A. et al. Visceral obesity assessed by computed tomography predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.23, n.9, p.891-7. 2013

KANZAKI, G. et al. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. **Hypertension Research**, v. 38, n. 10, p. 633-641, 2015.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology research and practice**, v. 2014, 2014.

KAZANCIOĞLU, R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. **Kidney international supplements**, v. 3, n. 4, p. 368-371, 2013.

KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012. **Kidney International Supplements**, v.3, n.1, 2013.

KOVESDY CP, FURTH SL, ZOCCALI C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. **J Ren Care**, v.43, n.1, p 3-10, 2017.

KREMERS, W.K. et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. 2034–2039, 2015.

KURELLA, M. et al. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2134-2140, 2005.

LEITE N.C., Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. **Liver Int.** 2009, v.; 29, p.: 113– 119, 2009.

LEITE, N.C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 26, p. 8377, 2014.

LEVEY, A.S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 6, p. 461-470, 1999.

_____. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165-180, 2012.

LI, Y. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in population with prediabetes or diabetes. **International urology and nephrology**, v. 46, n. 9, p. 1785-1791, 2014.

LIN, C. et al. Waist-to-height ratio is the best index of obesity in association with chronic kidney disease. **Nutrition**, v. 23, n. 11, p. 788-793, 2007.

LINDEMAN, R.D.; TOBIN, Jordan; SHOCK, Nathan W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 33, n. 4, p. 278-285, 1985.

LOHMAN TG, ROCHE AF, MARTORELL R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1988.

LOOMBA, R.; SANYAL, A.. The global NAFLD epidemic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 11, p. 686-690, 2013.

LOPEZ-JARAMILLO, P. SSA 04-3 LEPTIN/ADIPONECTIN IN CARDIOMETABOLIC DISEASE. **Journal of hypertension**, v. 34, p. e7, 2016.

MACHADO M.V. , et al. Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Liver Int.**, 2012 v.Feb;32, n.2(2), p.:241-8,. 2012.

MARCUCCILLI, M.; CHONCHOL, M.. NAFLD and Chronic Kidney Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 4, p. 562, 2016.

MARTINS, D. et al. The association of poverty with the prevalence of albuminuria: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **American journal of kidney diseases**, v. 47, n. 6, p. 965-971, 2006.

MC CULLOUGH, A. J. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis **J Clin Gastroenterol.**; Suppl, 40. v. 1, p. S17-29, 2006.

MCPHERSON, Kasi C. et al. Early development of podocyte injury independently of hyperglycemia and elevations in arterial pressure in nondiabetic obese Dahl SS leptin receptor mutant rats. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 311, n. 4, p. F793-F804, 2016.

MENEZES, T.N. et al . Abdominal obesity: a critical review of the measurement techniques and cutoff points of anthropometric indicators adopted in Brazil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 19, n. 6, p. 1741-1754

MICHELS, W. M. et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 6, p. 1003-1009, 2010.

MILL, J.G et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 47, n. Supl 2, p. 54-62, 2013.

MOLLER, D. E. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 11, n. 6, p. 212-217, 2000.

MOURA, L. et al. Prevalence of self-reported chronic kidney disease in Brazil: National Health Survey of 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 181-191, 2015.

MULYADI, L. et al. Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. **Annals of nutrition and metabolism**, v. 45, n. 2, p. 67-71, 2001.

MURATA, K. et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.6, n.8, p. 1963-72, 2011.

MUSSO, G. et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. **Annals of medicine**, v. 43, n. 8, p. 617-649, 2011.

_____. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, v. 11, n. 7, p. e1001680, 2014.

_____. Emerging liver–kidney interactions in nonalcoholic fatty liver disease. **Trends in molecular medicine**, v. 21, n. 10, p. 645-662, 2015.

NAVANEETHAN, S.D. et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.4, n.10, p. 1565-1574, 2009.

NAVANEETHAN, S.D. et al. Obesity, anthropometric measures and chronic kidney disease complications. **American journal of nephrology**, v. 36, n. 3, p. 219-227, 2012.

NAVARRO, G.; ARDILES, L. Association between obesity and chronic renal disease. **Revista medica de Chile**, v. 143, n. 1, p. 77-84, 2015.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology**, v. 37, n. 5, p. 1202-1219, 2003.

NOH H.M., et al. Sex differences in the association between obesity and albuminuria among Korean adults: a cross-sectional study using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey data. **Clin Exp Nephrol**, v.21, n.1, p.27-34, 2017.

NOORI, N. et al. Comparison of overall obesity and abdominal adiposity in predicting chronic kidney disease incidence among adults. **Journal of Renal Nutrition**, v. 19, n. 3, p. 228-237, 2009.

ODAGIRI, K. et al. Waist to height ratio is an independent predictor for the incidence of chronic kidney disease. **PloS one**, v. 9, n. 2, p. e88873, 2014.

OGURI, M. et al. Obesity-related changes in clinical parameters and conditions in a longitudinal population-based epidemiological study. **Obesity Research & Clinical Practice**, 2016.

OHASHI, K. et al. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 9, p. 1910-1917, 2007.

_____. Adiponectin as a target in obesity-related inflammatory state. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 15, n. 2, p. 145-150, 2015.

PAN L.L. et al. Intrahepatic triglyceride content is independently associated with chronic kidney disease in obese adults: A cross-sectional study. **Metabolism**. 2015 Sep;v.64, n.(9, p.):1077-85, .2015.

PANDŽIĆ, J.V.; GRIZELJ, D. Under the Surface of Subcutaneous Adipose Tissue Biology. **Acta Dermatovenerol Croat**, v.24, n.4, p. 250-260, 2016.

PARISE, E. R.; SALGADO, A.L.; SANTOS, V. N. Métodos de Imagem na DHGN. **São caetano Sul: Yendis**, 2011.

PEREIRA, E.R.S. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **J Bras Nefrol**, v. 38, n. 1, p. 22-30, 2016.

PINTO-SIETSMA, S. et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 4, p. 733-741, 2003.

SANDBERG K, JI H. Sex and the renin angiotensin system: implications for gender differences in the progression of kidney disease. **Adv Ren Replace Ther**, v.10, n.1, p.15–23, 2003.

SANYAL, A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1705-1725, 2002.

SATIRAPOJ, B. et al. Obesity and its relation to chronic kidney disease: A population-based, cross-sectional study of a Thai army population and relatives. **Nephrology**, v. 18, n. 3, p. 229-234, 2013.

SATO, Y. et al. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. **Clinical and experimental nephrology**, v. 18, n. 1, p. 75-86, 2014.

SAVERYMUTTU, S. H.; JOSEPH, A. E.; MAXWELL, J. D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 292, n. 6512, p. 13, 1986.

SESSO, R.C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016.

SHEN Z. et al. Effect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Estimated Glomerular Filtration Rate Could Be Dependent on Age. **PLoS One**, v.10, n.6, p.e0130614, 2015.

SILVA JUNIOR, G.B. .; BENTES, A.C.S; DAHER E.F, et al. Obesidade e doença renal. **J Bras Nefrol**, v.39, n.1, p.65, 2017.

SINGH A.K., KARI J.A. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.22, n.2, p.198-203, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2015**. [internet] Disponível em: <<http://www.censo-sbn.org.br/inicio>>. Acesso em: 07/03/2017.

STEVENS, L. A. et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 10, p. 2749-2757, 2007.

SZCZEPANIAK, L. S. et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 2, p. E462-E468, 2005.

SZULINSKA, M. et al. Effects of Endurance and Endurance-strength Exercise on Renal Function in Abdominally Obese Women with Renal Hyperfiltration: A Prospective Randomized Trial. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 29, n. 10, p. 706-712, 2016.

TAAL, M. W.; BRENNER, B. M. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. **Kidney international**, v. 70, n. 10, p. 1694-1705, 2006.

TAMBA, S. et al. Relationship between visceral fat accumulation and urinary albumin-creatinine ratio in middle-aged Japanese men. **Atherosclerosis**, v. 211, n. 2, p. 601-605, 2010.

TARGHER G., et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. **J Am Soc Nephrol**, . 2008 Aug;v.19, n(8), p.:1564-70, 2008.

_____. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v.. 37, n.6, p.1729-36, 2014.

TARGHER, G.; CHONCHOL, M.B.; BYRNE, C.D. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 64, n. 4, p. 638-652, 2014.

TARGHER G.; BYRNE C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v.13, n.5, p.297-310, 2017.

THOMAS, G. et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 10, p. 2364-2373, 2011.

TING, S.M.S. et al. Overweight, obesity and chronic kidney disease. **Nephron Clinical Practice**, v. 112, n. 3, p. c121-c127, 2009.

TODD, J.N. et al. Genetic evidence for a causal role of obesity in diabetic kidney disease. **Diabetes**, v.64, n.12, p.4238-46, 2015.

U, Y.; LU, L. G. New advances in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. **Zhonghua gan Chinese journal of hepatology**, v. 24, n. 2, p. 85-88, 2016.

UCHIL D., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—the hepatic component of metabolic syndrome. **JAPI**, v. 57, p. 201, 2009.

VART, Priya et al. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **American journal of preventive medicine**, v. 48, n. 5, p. 580-592, 2015.

VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 274-285, 2011.

VERONESE, F. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 52, n. 12, p. 1747-1754, 2014.

VON VOLKMANN, H.L. et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Med Ultrason**. 2013 v.15, n.1, p.16-22, 2013.

WAHBA, I. M.; MAK, R. H. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 3, p. 550-562, 2007.

WANG, X. et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. **J Am Soc Nephrol**,. v. 17, n.10, p. 2900-9, 2006.

_____. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. **Kidney international**, v. 85, n. 3, p. 677, 2014.

WANG, Y. et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Kidney international**, v. 73, n. 1, p. 19-33, 2008.

Whitlock G., et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, v.373, p.1083-1096, 2009.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, World Health Organization, 1995.

_____. **Food and Nutrition Policy and Plans of Action.** Report of the WHO-FAO Intercountry Workshop Hyderabad, India, December, 2007.

_____. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation.** Geneva, World Health Organization, 2008.

_____. **Controlling the global obesity epidemic.** Geneva, World Health Organization, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>. Acesso em: 04/10/2016.

WINEARLS, D.O. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 120, 2009.

YOUNOSSI Z.M. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. **Hepatology**, . 2016 Nov;v.64, n.(5, p.):1577-1586,. 2016.

YU, J. et al. Optimal cut-off of obesity indices to predict cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome among adults in Northeast China. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1079, 2016.

ZANOCCO, J.A. et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. **Nephron extra**, v. 2, n. 1, p. 293-302, 2012.

ZHANG, J.; JIANG, H.; CHEN, J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 5, 2016.

ZHANG, L. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. **The Lancet**, v. 379, n. 9818, p. 815-822, 2012.

ZOCCALI, Carmine; MALLAMACI, Francesca. Adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers?. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 87-91, 2011.

ZOCCALI, C. et al. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure?. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 21, n. 6, p. 641-646, 2012.

ZOMORRODIAN, D. et al. Metabolic syndrome components as markers to prognosticate the risk of developing chronic kidney disease: evidence-based study with 6492 individuals. **Journal of epidemiology and community health**, v.69, n.6, p.594-8, 2015.

ANEXO 1

Aprovação do ELSA – Brasil pelos comitês de ética das instituições participantes



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

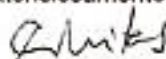
Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

Cont Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS



Fis. nº 99
Rubrica [assinatura]

São Paulo, 19 de maio de 2006.

H^{mo(s)}, S^{ra(s)},

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA" –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como APROVADO, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulmi da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"
Protocolo CEP: 343/06
Pesquisador Responsável: Dora Chor
Instituição: ENSP
Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"**

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: **"Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Mauape – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

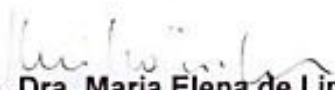
Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


p/ **Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP/UFMG



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194

Versão do Projeto: 15/05/2006

Versão do TCLE: 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARTOLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como "Vilma Sousa Santana".

VILMA SOUSA SANTANA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia