

## O problema da aterosclerose na glomerulonefrite primária

The issue of atherosclerosis in primary glomerulonephritis

### Autores

Maurilo Leite Jr.<sup>1</sup> 

Alinie Pichone<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Pacientes com doença glomerular e proteinúria podem apresentar risco aumentado de doenças cardiovasculares, em parte devido a fatores de risco tradicionais, como hipertensão associada, dislipidemia, idade, sexo e, ocasionalmente, obesidade. Além disso, tem sido bem documentado que estágios mais avançados da doença renal crônica (DRC), que podem ocorrer em casos de glomerulonefrite primária (GP), estão associados a diversos fatores de risco não tradicionais. A lista inclui anemia, retenção de sódio e toxinas urêmicas, inflamação crônica, aumento do estresse oxidativo e distúrbio mineral ósseo (DMO)<sup>1,2</sup>.

A avaliação de possíveis explicações para a elevada prevalência de aterosclerose em pacientes com GP é crucial para estratégias terapêuticas e preventivas. Na presente edição do JBN, Hageman e colaboradores<sup>3</sup> inicialmente tinham como objetivo investigar o papel do DMO na aterogênese em um grupo de pacientes com GP. Esses pacientes apresentaram uma TFGe que variou de 48 a 105,12 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com TFGe média de 80,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por minuto. Na verdade, é concebível que pacientes com DRC a partir do estágio 2, que notavelmente exibem níveis séricos crescentes de FGF-23 e níveis decrescentes de  $\alpha$ -Klotho, possam desenvolver hipertrofia ventricular esquerda e apresentar maior risco de eventos cardiovasculares, incluindo calcificação vascular<sup>2,4</sup>. O grupo de pacientes com GP recrutados por Hageman e colaboradores<sup>3</sup>

foi comparado a um grupo controle de voluntários. Os resultados mostraram diferenças entre os grupos no percentual de indivíduos hipertensos e no uso de estatinas, mas não em dislipidemia, TFGe e espessamento médio-intimal da carótida (EMIC). Apesar dos valores de EMIC inferiores àqueles conhecidos por estarem associados à aterosclerose, esses resultados podem ser interpretados de forma abrangente como evidência de aterogênese precoce no grupo GP. Eles também avaliaram a vasodilatação mediada por fluxo (VMF), e tanto o EMIC quanto a VMF não se correlacionaram com os níveis de FGF-23 nos pacientes com GP. No entanto, tanto o EMIC quanto a VMF foram correlacionados com os níveis de TFGe, conforme demonstrado anteriormente por Kastarinen et al.<sup>5</sup> e Yilmaz et al.<sup>6</sup>.

O papel que o DMO precoce pode desempenhar no desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com GP é objeto de investigação, e os principais pontos a serem abordados em pacientes com DRC nos estágios 2 e 3 devem sempre estar relacionados a alterações precoces nos níveis séricos de FGF-23 e  $\alpha$ -Klotho. Além disso, a GP está frequentemente associada à hipertensão e à inflamação sistêmica, além de proteinúria, dislipidemia nefrótica e risco de trombose, independentemente da TFG. De fato, o estudo de Mackinnon et al.<sup>7</sup> encontrou anormalidades na função endotelial em uma população de pacientes com GP com função renal bem preservada

Data de submissão: 14/09/2023.

Data de aprovação: 08/10/2023.

Data de publicação: 08/12/2023.

### Correspondência para:

Maurilo Leite Jr.

E-mail: mleitejr@hucff.ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-E015pt>



em comparação com controles e ajustada para pressão arterial média e IMC. É importante observar que a inflamação sistêmica foi mais pronunciada no grupo GP, como avaliado pela PCR sensível.

Como parte da conclusão, o estudo de Hageman et al.<sup>3</sup> encontrou uma correlação inversa significativa entre VMF e ácido úrico sérico no grupo GP, embora faltem informações sobre os níveis séricos de ácido úrico nos grupos GP e controle. Os mecanismos de disfunção endotelial mediada pela hiperuricemia foram recentemente revisados por Wei et al.<sup>8</sup> e incluem diminuição da produção de óxido nítrico, estresse oxidativo, transição epitélio-mesenquimal, resistência à insulina das células endoteliais e ativação para liberar citocinas inflamatórias. No entanto, os mecanismos precisos subjacentes à possível excreção prejudicada de ácido úrico no contexto de doenças glomerulares específicas precisam ser explorados por completo.

Os autores também enfatizam a correlação entre pressão arterial sistólica e EMIC, o que é interessante. A hipertensão é, de certa forma, esperada na GP, e os mecanismos associados são bem discutidos em uma revisão feita por Ihm<sup>9</sup>. O aumento do espessamento médio arterial e o dano endotelial podem ser consequências histopatológicas da hipertensão e levar à arteriosclerose.

De modo geral, a mensagem mais importante do artigo de Hageman e colaboradores<sup>3</sup> vem da análise entre os dois grupos de pacientes. O grupo GP apresentou maior percentual de indivíduos hipertensos, bem como níveis mais baixos de TFGe quando comparado aos voluntários controle. Esses resultados poderiam, pelo menos em parte, explicar os diferentes valores de EMIC, um índice direto para aterosclerose. Na verdade, a documentação anterior de Hutton et al.<sup>10</sup> na qual o risco CV de pacientes com DRC e glomerulonefrite não diferiu de outros pacientes com DRC por outras causas, sugere que a glomerulonefrite em si não adiciona risco, mas o nível de função renal sim. Dessa forma, no estudo de Hageman et al.<sup>3</sup>, tanto a VMF, um marcador da função endotelial, quanto o EMIC foram correlacionados com a TFGe no grupo GP.

Alterações precoces na homeostase mineral óssea nos estágios 2 e 3, detectadas pelo aumento do FGF-23 sérico, não foram correlacionadas com o EMIC e com a VMF nesse grupo de pacientes com GP. Entretanto, a medição da  $\alpha$ -Klotho sérica pode

ser crucial para uma avaliação abrangente dos fatores de risco CV em pacientes com glomerulonefrite primária em estágios iniciais da DRC.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MLJ e AP contribuíram igualmente para o manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum.

## REFERÊNCIAS

- Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006;70(1):26–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>. PubMed PMID: 16723985.
- Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30(8):835–50. doi: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV22006>. PubMed PMID: 37258233.
- Hagemann R, Watanabe MT, Hueb JC, Martín LC, Silva VDS, Caramori JDSC. Assessment of atherosclerosis and endothelial dysfunction risk factors in patients with primary glomerulonephritis. *J Bras Nefrol.* 2023. Ahead of print. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0116en>. PubMed PMID: 36638246.
- Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.* 2014;85(1):142–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.271>. PubMed PMID: 23884339.
- Kastarinen H, Ukkola O, Kesäniemi YA. Glomerular filtration rate is related to carotid intima-media thickness in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2767–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp172>. PubMed PMID: 19369688.
- Yilmaz MI, Sonmez A, Ortiz A, Saglam M, Kilic S, Eyiletin T, et al. Soluble TWEAK and PTX3 in nondialysis CKD patients: impact on endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):785–92. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09231010>. PubMed PMID: 21330486.
- Mackinnon B, Deighan CJ, Ferrell WR, Sattar N, Fox JG. Endothelial function in patients with proteinuric primary glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(1):c40–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000135632>. PubMed PMID: 18509248.
- Wei X, Zhang M, Huang S, Lan X, Zheng J, Luo H, et al. Hyperuricemia: a key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *FASEB J.* 2023;37(7):e23012. doi: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202300393R>. PubMed PMID: 37272854.
- Ihm CG. Hypertension in chronic glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press.* 2015;13(2):41–5. doi: <http://dx.doi.org/10.5049/EBP.2015.13.2.41>. PubMed PMID: 26848302.
- Hutton HL, Levin A, Gill J, Djurdjev O, Tang M, Barbour SJ. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):95. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0511-z>. PubMed PMID: 28320366.