

## Pacientes tabagistas com doença renal crônica apresentam fósforo sérico mais elevado

Chronic kidney disease patients who smoke have higher serum phosphorus

### Autores

Geuza Dutra dos Santos<sup>1</sup>

Rosilene Motta Elias<sup>1,2</sup>

Maria Aparecida Dalboni<sup>1</sup>

Giovânio Vieira da Silva<sup>2</sup>

Rosa Maria Affonso Moysés<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) constituem uma síndrome definida por alterações do cálcio, do fósforo (P), da vitamina D e do paratormônio, do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e de seu cofator específico, Klotho. Os DMO-DRC, assim como o tabagismo, estão associados a maior risco de doença cardiovascular. Porém, não se sabe se há influência do tabagismo no risco cardiovascular dos DMO-DRC. **Objetivo:** Analisar a relação entre o tabagismo e marcadores dos DMO-DRC. **Métodos:** Avaliamos 92 pacientes divididos em: 1) Grupo controle sem DRC não tabagistas; 2) Grupo DRC em tratamento conservador estágios III e IV (20 não tabagistas e 17 tabagistas); 3) Grupo DRC em diálise (21 não tabagistas e 19 tabagistas). Marcadores clínicos, demográficos e bioquímicos foram comparados entre os grupos. **Resultados:** Níveis de FGF-23 e Klotho não foram diferentes entre tabagistas e não tabagistas. Pacientes tabagistas do grupo com DRC em tratamento conservador exibiram maior P sérico do que não tabagistas ( $p = 0,026$ ) mesmo após ajuste para função renal ( $p = 0,079$ ), sexo ( $p = 0,145$ ) e idade ( $p = 0,986$ ). **Conclusão:** O tabagismo confere um maior risco cardiovascular adicional aos pacientes com DRC em tratamento conservador à medida que se associa com maiores níveis de P. Novos estudos são necessários para confirmar e melhor elucidar esse achado.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Tabagismo; Fósforo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) constitute a syndrome defined by changes in calcium, phosphorus (P), vitamin D and parathormone, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and its specific cofactor, Klotho. CKD-MBD, as well as smoking, are associated with an increased risk of cardiovascular disease. However, it is not known whether or not smoking impacts the cardiovascular risk in CKD-MBD. **Objective:** To analyze the relationship between smoking and CKD-MBD markers. **Methods:** We evaluated 92 patients divided into: 1) Control Group: non-smokers without CKD; 2) CKD group in stages III and IV under conservative treatment (20 non-smokers and 17 smokers); 3) CKD group on dialysis (21 non-smokers and 19 smokers). Clinical, demographic, and biochemical markers were compared between the groups. **Results:** FGF-23 and Klotho levels were not different between smokers and non-smokers. Patients in the CKD group on conservative treatment had higher serum P than non-smokers ( $p = 0.026$ ) even after adjusted for renal function ( $p = 0.079$ ), gender ( $p = 0.145$ ) and age ( $p = 0.986$ ). **Conclusion:** Smoking confers a higher cardiovascular risk to CKD patients under conservative treatment as it is associated with higher levels of P. Further studies are needed to confirm and better elucidate this finding.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Tobacco Use Disorder; Phosphorus.

Data de submissão: 18/07/2018.

Data de aprovação: 14/10/2018.

### Correspondência para:

Rosa Maria Affonso Moysés

E-mail: rosa.moyses@uol.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0156



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é reconhecida como fator de risco independente de doença cardiovascular, que é a principal causa de morte nessa população. Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC) integram uma síndrome definida por alterações do cálcio (Ca), do fósforo (P), da vitamina D e do paratormônio (PTH), além de anormalidades ósseas e calcificação extraesquelética. São frequentes nos pacientes portadores de DRC, e também constituem uma importante causa de mortalidade e morbidade.<sup>1</sup>

O tabagismo, um fator de risco cardiovascular clássico, está associado com aterosclerose, inflamação, maior progressão da DRC e aumento de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC.<sup>3</sup>

Dados da literatura mostram que o tabagismo está associado com maior risco de calcificação coronariana e com maiores níveis de P na população geral.<sup>4</sup> Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar a relação entre o tabagismo e fatores de risco tradicionais e associados ao DMO-DRC.

## MÉTODOS

Estudo transversal conduzido em pacientes acompanhados ao serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo FMUSP, no período de agosto de 2016 a janeiro de 2017. Foram incluídos 3 grupos de pacientes: 1) Grupo controle, constituído por pacientes com hipertensão arterial, não tabagistas e sem DRC; 2) Pacientes com DRC estágio III a IV (tabagistas e não tabagistas); 3) Pacientes com DRC em diálise (tabagistas e não tabagistas).

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 70 anos, em acompanhamento regular no ambulatório. Pacientes em diálise estavam estáveis no programa havia pelo menos 6 meses. Foram excluídos pacientes com diabetes mellitus, neoplasias, lúpus, sorologia positiva para o vírus HIV, assim como os pacientes em uso de imunossupressores e corticosteroides. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho em 4 de junho de 2016 (1.613.780).

Foram avaliados idade, sexo, presença de comorbidades como hipertensão e história de doença coronariana e cerebrovascular, medicações usadas regularmente e resultados dos exames laboratoriais. As dosagens de Klotho (IBL, Japão, sensibilidade 6,15 pg/mL) foram realizadas utilizando ensaio comercial imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA), e as de FGF-23 com ensaio de quimioluminescência (Diasorin, Itália, sensibilidade 5,0 pg/mL).

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis (25-75), de acordo com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Dados categóricos foram expressos em valores e porcentagem. A comparação entre os três grupos foi realizada através de ANOVA com pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunns para variáveis com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. A comparação entre tabagistas e não tabagistas foi realizada através de teste de t não pareado ou Mann-Whitney, de forma apropriada. A análise de covariância (ANCOVA) foi realizada com P sérico como variável dependente, TFG e idade como covariáveis, tabagismo e sexo como fatores fixos. A correlação entre variáveis foi feita através de coeficiente de Spearman. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. A análise estatística foi feita com o uso de SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

Foram incluídos ao todo 92 indivíduos, sendo 15 no grupo controle, 37 no grupo DRC tratamento conservador e 40 no grupo DRC diálise (Tabela 1). O grupo controle era constituído principalmente por pacientes do sexo feminino, que não praticavam atividade física regularmente. Os pacientes do grupo com DRC em diálise eram mais jovens. Diferenças nos valores de Ca, P, PTH, creatinina e hemoglobina são explicados pela melhor função renal no grupo controle. Níveis de ácido úrico eram menores no grupo controle quando comparados aos de pacientes com DRC em tratamento conservador. Níveis de FGF-23 eram maiores nos pacientes com DRC e principalmente naqueles em diálise quando comparados aos de pacientes do grupo controle. Encontramos correlação entre níveis de FGF-23 e idade ( $r = -0,258$ ,  $p = 0,014$ ), ferritina ( $r = 0,313$ ,  $p = 0,011$ ), fósforo ( $r = 0,527$ ,  $p = 0,0001$ ) e PTH ( $r = 0,578$ ,  $p = 0,0001$ ).

Em relação às medicações em uso, pacientes do grupo controle recebiam menos suplementação de vitamina D, enquanto pacientes com DRC em tratamento conservador mais comumente utilizavam furosemida, e pacientes em diálise recebiam mais calcitriol, sais de cálcio, sevelamer e eritropoetina humana (EPO).

Comparando tabagistas e não tabagistas (Tabela 1), observamos que tabagistas em diálise eram mais jovens e com menores níveis de vitamina D. Níveis de FGF-23 e Klotho não foram diferentes entre tabagistas e não tabagistas. Pacientes tabagistas do grupo com DRC em tratamento conservador exibiram maior P sérico do que

**TABELA 1** COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS ENTRE OS 3 GRUPOS DE PACIENTES

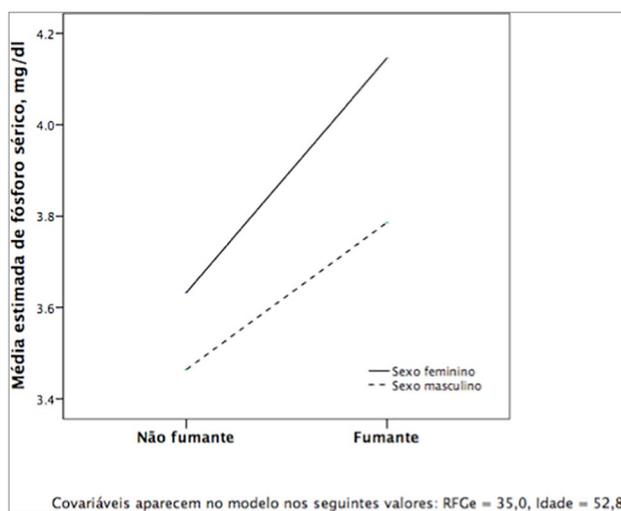
	Controle	DRC tratamento conservador		DRC em diálise	
	N = 15	Não tabagista N = 20	Tabagista N = 17	Não tabagista N = 21	Tabagista N = 19
Idade (anos)	56 ± 11	53 ± 13	53 ± 12	40 ± 13	50 ± 14 a
Sexo masculino, %	13*	45	41	52	68
Atividade física, %	0*	60	12	24	16
História de AVE, %	0	0	0	4.8	0
História de ICO, %	6.7	20	5.9 a	9.5	15.8
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.7- 0.9)*	2.1 (1.7- 2.9)	1.8 (1.4-3.55)	11.5 (9.4-14.45)	9.3 (8.3-11.3)
P (mg/dl)	3.6 ± 0.5*	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.5 a	4.8 ± 1.6	4.3 ± 1.3
Ca Total (mg/dl)	9.4 ± 0.3*	9.3 ± 1.1	9.1 ± 0.4	8.8 ± 0.8	8.8 ± 0.9
PTH (pg/ml)	53 (38-79)*	58 (45-95)	60 (34-101)	350 (82-765)	230 (151-358)
25 Vit-D (ng/dl)	21.8 ± 7.1	28.4 ± 9.8	30.9 ± 12.4	36.1 ± 15.3	26.8 ± 11.5 a
FA (U/l)	74 (61-86)	96 (68-112)	84 (68-94)	95 (63-129)	81 (64-132)
Ácido úrico (mg/dl)	5.0 (3.8-6.6)*	7.0 (6.2-8.1)	6.5 (5.6-8.1)	6.3 (5.6-8.0)	5.7 (4.8-6.4)
Hemoglobina (g/dl)	13.6 ± 1.1*	12.7 ± 1.4	12.7 ± 2.3	10.9 ± 1.5	10.9 ± 1.6
Albumina (g/dl)	-	4.3 (3.9-4.5)	4.05 (3.5-4.7)	3.8 (3.4-4.1)	3.9 (3.6-4.2)
Ferritina (ng/ml)	-	157.1 (113.2-213.5)	132.2 (87-197)	333.9 (116-610)	345 (145-636)
TFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	89 (77-104)*	28 (21-43)	38 (17-50)	-	-
FGF-23 (pg/ml)	76.7 (58.7-90.7)*	92.5 (69.3-287.6)	141.2 (104.9-222.2)	5208 (284-18257)	474.5 (116-5800)
Klotho (pg/ml)	648 (595-648)	539 (451-644)	556 (464-759)	536 (429-809)	468 (387-627)

AVE: acidente vascular encefálico; ICO: insuficiência coronariana; P: fósforo; Ca Total: cálcio total; PTH: Paratormônio; 25 Vit D: 25 Hidroxivitamina D; FA: Fosfatase alcalina; Sat: saturação; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; FGF-23: Fator de crescimento do fibroblasto 23.

\*  $p < 0,05$  vs. DRC a:  $p < 0,05$  vs. Não tabagista no mesmo grupo.

não tabagistas (Tabela 1). Os níveis de P permaneceram mais altos nesses pacientes ( $p = 0,026$ ) mesmo após ajuste para TFGe ( $p = 0,079$ ), sexo ( $p = 0,145$ ) e idade ( $p = 0,986$ ), em modelo com  $R^2$  ajustado de 0,140, como demonstrado na Figura 1.

**Figura 1.** Níveis de fósforo comparando tabagistas e não tabagistas em pacientes com DRC em tratamento conservador de acordo com sexo, ajustado para função renal e idade, em análise de covariância. Linha contínua representa sexo feminino e linha pontilhada representa sexo masculino.



## DISCUSSÃO

Comparando pacientes com DRC tabagistas e não tabagistas, observamos que o tabagismo se associa com maiores níveis de P naqueles em tratamento conservador. O P mais alto nos tabagistas foi independente do sexo, do FGF-23 e da função renal. Nenhum outro marcador do DMO-DRC se diferenciou entre tabagistas e não tabagistas.

Encontramos correlações entre níveis séricos de FGF-23 com a idade, fósforo, PTH e ferritina. À medida que os indivíduos envelhecem, cai o FGF-23. Por outro lado, e como já descrito anteriormente por outros autores, os níveis de FGF-23 aumentam com a progressão da DRC.<sup>5</sup> Da mesma maneira, houve associação positiva entre FGF-23 com P e PTH, de acordo com Lavi-Moshayoff e cols., que demonstrou que o PTH aumenta a transcrição do gene do FGF-23.<sup>6</sup> A relação entre FGF-23 e ferritina foi inversa à relatada na literatura.<sup>7</sup> Porém, estudos experimentais mostraram que tanto a deficiência de ferro como a administração de alguns compostos de ferro podem estimular a síntese de FGF-23.<sup>8</sup>

Observamos que o fósforo sérico foi maior no grupo de pacientes tabagistas em tratamento conservador. Lembrando que o fósforo sérico já foi identificado como um fator de risco independente para mortalidade por etiologia cardiovascular entre indivíduos renais crônicos,<sup>3</sup> é curioso observar que tabagistas que apresentam maior risco cardiovascular também têm fósforo sérico mais alto, mesmo que dentro da faixa de referência. Uma possibilidade seria que o fumo inibisse a expressão renal de Klotho (e, portanto, seu nível sérico), diminuindo a ação do FGF-23. Assim, embora com valores semelhantes de FGF-23, fumantes teriam menor ação fosfatúrica desse hormônio e, portanto, maiores níveis séricos de fósforo. Porém, não encontramos diferenças nos níveis séricos de Klotho entre os dois grupos. O conceito atual é de que na DRC ocorra importante supressão da transcrição de Klotho no tecido renal. Utilizando a técnica de Western-Blot, Kuro-o e cols. demonstraram diminuição da concentração urinária de Klotho à medida que a DRC progride.<sup>9</sup> Porém, é importante ressaltar que avaliamos a concentração sérica de Klotho por meio da técnica de ELISA. Atualmente, ainda há controvérsia se os níveis séricos de Klotho aumentam ou diminuem com a progressão da DRC, e se os ensaios de ELISA são fidedignos.<sup>10</sup> Tampouco encontramos impacto do tabagismo nos níveis de FGF-23, contrariamente ao que foi descrito anteriormente.<sup>11</sup> Esse resultado poderia ser explicado pelo uso de diferentes ensaios, uma vez que dosamos a molécula intacta e esses autores avaliaram a fração C-terminal do FGF-23. Esse fragmento da molécula do FGF-23, anteriormente identificado como inativo, parece ter papel importante nas situações de deficiência de ferro e inflamação.<sup>8</sup> Porém, o papel do FGF-23 C-terminal nessas condições é pouco conhecido. De forma interessante, estudos epidemiológicos já mostraram uma associação negativa entre tabagismo e Doença de Parkinson,<sup>12</sup> de modo que pacientes tabagistas apresentavam P sérico mais alto e tinham menor risco da doença. Níveis mais altos de P também foram observados em homens e mulheres diabéticos, mesmo após ajuste para idade e outros fatores de risco cardiovasculares.<sup>13</sup> Os autores sugeriram que indivíduos tabagistas talvez tenham maior reabsorção óssea e/ou menor mineralização óssea, levando a um maior P sérico, o que foi demonstrado previamente.<sup>14</sup> Até onde conseguimos observar, não foi encontrado

nenhum dado na população com DRC. Entretanto, em pacientes com hiperparatireoidismo primário, já foi demonstrado que o tabagismo está associado a maiores níveis de P e menores níveis de PTH.<sup>15</sup>

Para os pacientes em diálise, não houve diferenças em relação ao fósforo sérico entre tabagistas e não tabagistas. Provavelmente, nesse grupo de pacientes, a diálise, PTH e o uso de quelantes devem ser os principais determinantes do fósforo sérico.

Em resumo, o tabagismo, além de conferir por si só um aumento do risco cardiovascular na população de pacientes com DRC, está associado a maiores níveis de P nos pacientes em tratamento conservador, o que confere um risco adicional de mortalidade. As razões para esse achado ainda permanecem não esclarecidas, mas parecem ser independentes de função renal, sexo, idade e FGF-23.

Reconhecemos as limitações deste estudo, tendo em vista o tamanho relativamente pequeno da amostra e o desenho transversal, que não nos permite estabelecer relações de causa e efeito. Porém, trata-se de um estudo exploratório de uma hipótese, e novos estudos são necessários para explorar a relação entre P e tabagismo e elucidar o mecanismo envolvido nessa associação.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às equipes do Ambulatório de Nefrologia, do LIM 16 e do Centro de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Agradecimentos também à Diasorin do Brasil pela realização das dosagens de FGF-23.

## REFERÊNCIAS

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
2. Nagasawa Y, Yamamoto R, Rakugi H, Isaka Y. Cigarette smoking and chronic kidney diseases. *Hypertens Res* 2012;35:261-5. DOI: 10.1038/hr.2011.205
3. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, et al.; EPOCH-JAPAN research group. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:1144-52. DOI: 10.1038/ki.2015.212
4. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, Schmermund A, Roggenbuck U, Seibel R, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis* 2014;232:339-45. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.045
5. Oliveira RB, Moyses RM. FGF-23: state of the art. *J Bras Nefrol* 2010;32:323-31.

6. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:F882-9. DOI: 10.1152/ajprenal.00360.2010
7. Honda H, Michihata T, Shishido K, Takahashi K, Takahashi G, Hosaka N, et al. High fibroblast growth factor 23 levels are associated with decreased ferritin levels and increased intravenous iron doses in hemodialysis patients. *PLoS One* 2017;12:e0176984. DOI: 10.1371/journal.pone.0176984
8. Francis C, David V. Inflammation regulates fibroblast growth factor 23 production. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:325-32. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000232
9. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:126-57. DOI: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_9
10. Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 2005;90:791-7.
11. Vervloet MG, van Zuilen AD, Heijboer AC, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort. *BMC Nephrol* 2012;13:20. DOI: 10.1186/1471-2369-13-20
12. Håglin L. High serum phosphate concentration as the result of smoking might underlie the lower risk of Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 2015;85:287-90. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.05.017
13. Håglin LM, Törnkvist B, Bäckman LO. High serum phosphate and triglyceride levels in smoking women and men with CVD risk and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:39. DOI: 10.1186/1758-5996-6-39
14. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
15. Amstrup AK, Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Effects of smoking on severity of disease in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2010;87:406-13. DOI: 10.1007/s00223-010-9416-6