

MODIFICĂRILE METABOLISMULUI FOSFOCALCIC ÎN INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ PREDIALITICĂ

PHOSPHO-CALCIC METABOLISM MODIFICATIONS IN PREDIALYTIC CHRONIC KIDNEY FAILURE

Petru Cepoida

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Calcium and phosphorus metabolism disturbances are characteristic for predialytic kidney failure and are determined by both hormonal levels' changes, renal secretion and absorption affection. The central role in pathologic effects development is played by parathormone, which is responsible for the great majority of extraosseous pathological effects, including atherosclerosis potentiation, specific arterial media sclerosis (Monkenberg) and myocardial fibrosis development. These pathological processes contribute to the higher cardiovascular complication rate development in patients with chronic kidney failure.

Introducere

Numărul pacienților cu boală cronică de rinichi este în creștere permanentă: pe plan global se apreciază circa 400 milioane de persoane, care suferă de această condiție patologică. Numărul pacienților tratați prin substituție cronică a funcției renale este la moment peste 2 milioane de persoane. Luând în considerare, că dereglările clinic semnificative ale metabolismului fosfocalcic se dezvoltă odată cu diminuarea filtrației glomerulare sub 30 ml/min, numărul astfel de bolnavi poate fi apreciat la nivelul de circa 20-30 milioane de persoane. Caracterul multidimensional al repercusiunilor patologice dereglărilor metabolismului de calciu și prezența lor la un număr atât de mare de pacienți fundamentează actualitatea temei abordate în acest reviu.

Obiectiv

Revista literaturii de specialitate privind modificările metabolismului fosfocalcic la pacienții cu insuficiență renală cronică predialitică.

Material și metode

Revista literaturii de specialitate. Sursele accesibile de informație medicală au fost completate de căutare exercitată în baza de date PubMed prin intermediul motorului de căutare Medline. Formula de căutare utilizată: „chronic renal insufficiency” AND (calcium OR phosphorus OR calcitonin OR parathormone OR PTH OR „vitamine D”) NOT dialysis cu limitările „Title/Abstract” și „Review”. Căutarea exercitată depistat 47 de abstracte relevante temei abordate.

Rezultate

Hormonul paratiroidian (PTH) este sintetizat în calitate de preprohormon de celulele principale ale glandelor paratiroide și activat prin 2 scindări consecutive. PTH-ul crește nivelul de calciu prin reabsorbția osoasă (prin stimularea transformării renale a vitaminei D în 1 α , 25 dihidroxi-derivat), sporirea reabsorbției tubulare de calciu și inhibiția reabsorbției tubulare proximale de fosfați.

Pentru pacienții cu IRC predialitică este caracteristică hiperactivarea hormonilor metabolismului fosfo-calcic [36]

(sporirea nivelului parathormonului și calcitoninei, nivelul vitaminei D₃ (1- α ,25-dihidroxitamină D₃) normal sau neschimbat), creșterea nivelului fosforului și magneziului, diminuarea concentrației calciului (inclusiv calciul liber), excreția fracționată crescută de fosfor. Fotino S. a arătat că excreția fosfatului, în special în IRC avansată, este dependentă mai mult de aportul dietetic decât de activitatea PTH-ului. Aceste modificări se instalează relativ precoce în evoluția IRC și sunt cvasiconstante la pacienții cu filtrație glomerulară sub 60 ml/min [1]. Chiar la pacienții cu valori normale ale PTH-ului el nu răspunde adecvat în testul de supresiune. Tulburările metabolismului vitaminei D la nivelul renal, unde are loc hidroxilarea finală cu sinteza calcitriolului (forma cea mai activă a vitaminei D) și diminuarea sensibilității față de activitatea lui, pot fi, de asemenea, verigi patogenetice importante. Referitor la interrelațiile concentrației PTH-ului cu nivelul calciului și fosfații la pacienții cu IRC predialitică au fost depistate următoarele modificări: fosforul are corelație negativă cu calciul și valorile filtrației glomerulare, calciul corelează negativ cu fosforul și PTH, PTH corelează pozitiv cu nivelul fosfaților și negativ cu filtrația glomerulară și calciul [36], nivelul fosfatazei alcaline (în special > 800 UI/L) [2]. Însă unele studii au demonstrat că nivelul PTH-ului poate să nu coreleze cu concentrația creatininei plasmatice [2], iar Hellman P. et al. (1991) au depistat PTH crescut numai la 56 din 136 de pacienți în perioada predialitică și la 32 din 36 de bolnavi, aflați la dializă. Pentru 1 α , 25 dihidroxivitamina D nu este caracteristică corelația cu gradul IRC, nivelul PTH-ului, calciului sau fosfaților. Totuși, concentrația lui era în medie inferioară celei din lotul martor (24 \pm 3 pg/mL v 37 \pm 2 pg/mL; p < 0.01), confirmând rolul lui permisiv pentru hipersecreția PTH-ului [3]. Se presupune că rolul reglator al calciului plasmatic se păstrează pe parcursul perioadei predialitice a IRC, interrelația dintre PTH și 1 α , 25 dihidroxivitamina D poate fi mascată de influența sporită a fosfaților în comparație cu PTH, dovedită în experiment. Creșterea PTH-ului și diminuarea 1 α , 25 dihidroxivitaminei D pot fi depistate la pacienții cu valorile încă normale ale calciului și fosfaților.

Cauza creșterii nivelului de PTH la pacienții cu IRC este incomplet elucidată. Factorii presupuși implicați includ

hiperplazia nodulară sau difuză a glandelor paratiroide [4], asociate cu diminuarea sensibilității sau expresia micșorată a receptorilor vitaminei D și receptorilor celulari de calciu (CaR), precum și schimbarea populației celulare principale în glandele paratiroide de la celule obișnuite spre cele oxifile, care deplasează set-point-ul de calcemie spre valorile mai mici și conduc la hiperactivarea axei PTH-calcitonină-25-OH-D [5]. Alte studii au demonstrat că set-point-ul rămâne neschimbat, iar hipersecreția PTH-ului este legată cu răspunsul insuficient la creșterea calciului în sânge sau cu hiperfosfatemia. Calciul și fosfații nu numai activează sinteza PTH, dar și reglează modificările posttranscripționale ale PTH-ului. A fost presupus rolul important al rezistenței scheletice sau intestinale față de acțiunea lui la creșterea nivelului de PTH. Printre factorii-triggeri recent depistați se numără: sporirea expresiei receptorului EGF (factorul de creștere a epitelului), TGF- α , FGF (factorul creșterii fibroblastilor), (factorii asociați cu nefroscleroză) [6]. Acidoza metabolică, de asemenea, poate contribui la creșterea nivelului de PTH prin diminuarea sintezei receptorilor lui la nivelul tubilor proximali [7]. Acumularea 7-84 PTH (produsul de degradare a iPTH (1-84 PTH)) este secundară deficitului funcției renale și, luând în considerare funcția lui fiziologică de blocare a efectelor iPTH, poate contribui la creșterea PTH-ului „nativ”. Vârsta, precum și ritmul circadian de secreție nu influențează clinic semnificativ nivelul PTH-ului la pacienții cu IRC [8].

PTH are efecte pleiotrope datorită prezenței practic ubiquitare a receptorilor lui. Are acțiune prooxidantă prin micșorarea nivelului sanguin de zinc, care contribuie la dezvoltarea anemiei la pacienții cu IRC. Acumularea calciului în citosolul neuronilor reprezintă una dintre cauzele principale ale neuropatiei periferice și autonome la pacienții cu IRC, rolul PTH-ului fiind elucidat de Iseki K. et al. (1985). PTH-ul în concentrații înalte potențează imunodeficit umorale. Frohling P. (1982) a depistat o corelație directă dintre nivelul moleculelor medii și al PTH-ului, care se păstra după ajustare conform nivelului creatininei serice.

PTH-ul, de asemenea, influențează negativ componența membranei celulare, micșorând conținutul fosfolipidelor și majorând conținutul colesterolului. Smogorzewski M. et al. (1988) a dovedit că nivelul sporit al PTH-ului în uremie influențează negativ metabolismul muscular, afectând oxidarea acizilor grași cu lanțul lung și crescând proteoliza în miocite. Akmal M. et al. a depistat că paratiroidectomia micșorează dislipidemia, datorită scăderii activității lipoproteinlipazei și lipazei hepatice, și crește toleranța la glucoză – datele sunt confirmate la pacienți uremici [9]. PTH influențează distribuția tisulară a potasiului în IRC și IRA [9]. Acest efect este secundar creșterii concentrației citosolice de calciu, ceea ce afectează permeabilitatea membranelor pentru potasiu și crește riscul hiperkaliemiei.

PTH are un spectru foarte larg de acțiune, influențând, printre altele, și sistemul cardiovascular. Aceste efecte se manifestă începând de la stadiile inițiale ale IRC, dar sunt cel mai bine studiate la pacienții dializați. În condiții experimentale a fost dovedit că PTH și vitamina D participă în reglarea creșterii cardiace și vasculare la voluntarii cu funcția renală normală. La pacienții cu IRC PTH-ul contribuie la incidența crescută a cardiopatiei ischemice, promovând dezvoltarea miocardiodistrofiei, fibrozei cardiace difuze și hipertrofiei miocardice, precum și hipertensiunii arteriale, datorită disfuncției vas-

culare, și, astfel micșorează longevitatea și crește mortalitatea pacienților cu IRC [9].

Pe lângă alte axe hormonale (RAA, sistemul simpato-adrenal), PTH contribuie la dezvoltarea acestor modificări [10]. A fost identificat rolul PTH-ului ca un factor permisiv în dezvoltarea fibrozei vasculare și în interstițiul miocardic. Efectele lui sunt realizate prin modelarea concentrației citosolice de calciu prin receptorii PTH-ului și activarea consecutivă a canalelor lente de calciu, precum și prin mobilizarea calciului din reticulul sarcoplasmatic [105]. Studiile recente demonstrează legătura dintre nivelul PTH-ului și prezența hipertrofiei ventriculului stâng la pacienții aflați la hemodializă (studiul includea 73 de pacienți, inclusiv 15 diabetici, bărbații constituind circa 60% în lotul studiat), precum și corelația inversă dintre nivelul PTH și fracția de ejeție a ventriculului stâng [11]. PTH are un efect permisiv asupra acțiunii prohipertensive a calciului, care se micșorează după paratiroidectomie. Starzyk J. et al. (1989) au demonstrat corelația dintre concentrația PTH-ului și tensiunea arterială sistolică, și cea diastolică în grupul pacienților cu IRC și valorile PTH-ului până la 200 pg/ml. Acțiunea prohipertensivă a PTH-ului este confirmată și de studiul Guerin A. et al. (1990).

Creșterea rezistenței vasculare periferice și TA poate fi mediată prin inhibiția de PTH a expresiei NO-sintetazei, experimental recuperată prin administrarea blocanților canalelor de calciu sau prin paratiroidectomie. Pentru pacienții cu IRC sunt caracteristice nu numai modificările hemodinamicii sistemice, dar și ale celei pulmonare. Modificările distribuției 99m Tc difosfonatului în plămâni sugerează legătura dintre hipertensiunea pulmonară frecvent depistată la pacienții cu IRC și calcificările vasculare în sistemul arterei pulmonare. Studiul ecocardiografic în regimul Doppler a demonstrat prevalența relativ înaltă a HTP (29% din 52 de pacienți dializați investigați) [12].

Calcitonina este un hormon sintetizat de celulele parafoliculare ca prohormon, cu activare ulterioară după 2 scindări consecutive. Splicingul alternativ duce la producerea peptidei, asociate cu gena calcitoninei cu acțiune hipotensivă. Efectul principal al calcitoninei este diminuarea concentrației calciului sanguin prin inhibiția activității osteoclaștilor. Secreția calcitoninei este stimulată de hipercalcemie, gastrină, estrogeni, iar micșorată – de vitamina D. Concentrația calcitoninei rămâne neschimbată începând cu primele luni de viață [13]. Studiile calcitoninei la pacienți cu IRC se caracterizează prin numărul redus de pacienți, prin loturile eterogene atât etiologic cât și după severitatea insuficienței renale. Unii autori consideră calcitonina ca un marker precoce de dezvoltare a nefrosclerozei, alții – că creșterea lui cu avansarea IRC este moderată numai la o parte din pacienți [14]. Studiile analizate demonstrează necesitatea studierii aparte a calcitoninei în IRC predialitică și la cei aflați la hemodializă: în ultima grupă dispăre ritmul fiziologic de secreție a calcitoninei și nivelul calcitoninei nu corelează cu PTH, fosfor și calciu plasmatic anorganic, activitatea osteoblastică și osteoclastică [14].

Concluzii

Deregările metabolismului de fosfor și calciu sunt caracteristice pentru insuficiența renală cronică la etapa predialitică și sunt determinate atât de modificarea spectrului hormonilor, care participă în reglarea lui, cât și funcțiile renale afectate de

secreție și de reabsorbție a calciului și fosforului. Rolul central în dezvoltarea efectelor patologice aparține parathormonului, care condiționează dezvoltarea majorității efectelor patologice extraosose, inclusiv facilitarea aterosclerozei, dezvoltarea

sclerozei specifice Monkenberg al mediei arteriale și fibrozei miocardice, având astfel un rol important în rata sporită a complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu insuficiență renală cronică.

Bibliografie

1. FAJTOVA V.T., SAYEGH M.H., HICKEY N., ALIABADI P., LAZARUS J.M., LEBOFF M.S., Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency // *Calcif. Tissue Int.*, 1995 Nov;57(5):329-35.
2. LEDERMANN S.E., JOHNSON A., DILLON M.J., TROMPETER R.S., BARRATT T.M., Serum intact parathyroid hormone and ionised calcium concentration in children with renal insufficiency // *Pediatr. Nephrol.*, 1994 Oct;8(5):561-5.
3. ST JOHN A., THOMAS M.B., DAVIES C.P., MULLAN B., DICK I., HUTCHISON B., VAN DER SCHAFF A., PRINCE R.L., Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure // *Nephron*, 1992;61(4):422-7.
4. SILVER J., MOALLEM E., KILAV R., EPSTEIN E., SELA A., NAVEH-MANY T., New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996;11 Suppl 3:2-5.
5. FUJANO G., MANCUSO D., INDOLFI C. ET AL., Early detection of progressive renal dysfunction in patients with coronary artery disease // *Kidney Int.*, 2005 Dec;68(6):2773-80.
6. NOGUEIRA J.B., Hipertrofia ventricular esquerda: da hipertensao a insuficiencia cardiaca // *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 1991, Vol. 10, N10, pp. 781-786.
7. JOSIFOVSKA T., NONOGUCHI H. ET AL., Mechanisms of down-regulation of the renal parathyroid hormone receptor in rats with chronic renal failure // *Nephron. Exp. Nephrol.*, 2003; 93: 141-9.
8. RAHMAN M.H., HOSSAIN M.M. ET AL., Correlation of serum parathormone level with biochemical parameters in chronic renal failure // *Indian. Pediatr.*, 2005 Mar;42(3):250-4.
9. ROSTAND S.G., DRUEKE T.B., Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure // *Kidney Int.*, 1999 Aug;56(2):383-92.
10. SMOGORZEWSKI M., PTH, chronic renal failure and myocardium // *Miner. Electrolyte Metab.*, 1995;21(1-3):55-62.
11. NASRI H., BARADARAN A., Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis // *Bratisl. Lek. Listy*, 2004;105(10-11):368-73.
12. AMIN M., FAWZY A. ET AL., Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications // *Chest*, 2003 Dec;124(6):2093-7.
13. VENKATARAMAN P.S., BLICK K.E., FRY H.D., RAO R.K., Postnatal changes in calcium-regulating hormones in very-low-birth-weight infants // *A.J.D.C.*, 139:913-916, 1985.
14. NICCOLI P., BRUNET P., ROUBICEK C., ROUX F., BAUDIN E., LEJEUNE P.J., BERLAND Y., Conte-Devolx B., Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis // *Eur. J. Endocrinol.*, 1995 Jan;132(1):75-81.

MODIFICĂRILE CLINICE ÎN SISTEMUL CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU PIELONEFRITĂ CRONICĂ COMPLICATĂ CU DIFERITE STADII DE BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

CLINICAL MODIFICATIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS COMPLICATED WITH DIFFERENT STAGES OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Petru Cepoida

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Comparative study of the arterial hypertension and chronic kidney disease has demonstrated the independent impact of the latter on pathological modifications in cardiovascular system, presented through the characteristic clinical picture. There was confirmed the role of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of arterial hypertension, congestive heart failure, peripheral edema, as well as diastolic dysfunction (together with increased PTH levels). The severity of cardiovascular system affection correlates with chronic kidney disease stage.